

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 371**

51 Int. Cl.:

**C07C 217/74** (2006.01)

**C07C 215/64** (2006.01)

**C07D 265/16** (2006.01)

**C07B 59/00** (2006.01)

**C07C 211/64** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2008 PCT/US2008/056780**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.11.2008 WO08140859**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2008 E 08732084 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016 EP 2125698**

54 Título: **d<sub>9</sub>-Venlafaxina deuterada**

30 Prioridad:

**15.03.2007 US 895049 P**

**15.06.2007 US 944399 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**14.03.2017**

73 Titular/es:

**AUSPEX PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)**

**3333 North Torrey Pine Court, Suite 400**

**La Jolla, CA 92037, US**

72 Inventor/es:

**GANT, THOMAS, G.;**

**SEPEHR, SARSHAR y**

**WOO, SOON, HYUNG**

74 Agente/Representante:

**CAMACHO PINA, Piedad**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 605 371 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

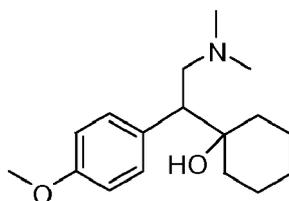
$d_9$ -Venlafaxina deuterada

5 **Campo**

La presente invención se refiere a inhibidores de la captación de neurotransmisores de monoamina y a sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos, a la síntesis química de los mismos y al uso médico de tales compuestos para el tratamiento y/o la gestión de trastornos psicotrópicos, trastorno de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, depresión, trastorno de estrés postraumático, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, sofocos, demencia senil, migraña, síndrome hepatopulmonar, dolor crónico, dolor nociceptivo, dolor neuropático, retinopatía diabética dolorosa, depresión bipolar, apnea obstructiva del sueño, trastornos psiquiátricos, trastorno disfórico premenstrual, fobia social, trastorno de ansiedad social, incontinencia urinaria, anorexia, bulimia nerviosa, obesidad, isquemia, traumatismo craneal, sobrecarga de calcio en células cerebrales, drogodependencia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, fibromialgia, síndrome del intestino irritable y/o eyaculación precoz.

**Antecedentes**

La venlafaxina (Effexor<sup>®</sup>) (1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-ciclohexanol) es un agente terapéutico del que se plantea como hipótesis que su eficacia actúa a través de la inhibición de la recaptación de serotonina y, potencialmente, la recaptación de norepinefrina en células neuronales. Supuestamente, la modulación de la actividad de norepinefrina se produce a mayores dosis de venlafaxina que las requeridas para la modulación de la actividad de serotonina. La venlafaxina también tiene el potencial de modular la actividad de dopamina, aunque la interacción *in vitro* es débil y se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. El principio activo se comercializa como una mezcla racémica 50/50 de enantiómeros R y S.



Venlafaxina

La venlafaxina se convierte *in vivo* mediante degradación oxidativa y conjugativa en múltiples metabolitos, al menos 48 de los cuales están documentados. Las principales rutas metabólicas incluyen metabolismo de fase I que conduce a la desmetilación en los centros de oxígeno y/o nitrógeno e hidroxilación del anillo de ciclohexilo, así como metabolismo de fase II, incluyendo glucuronidación de los metabolitos hidroxilados. Dado que la venlafaxina se metaboliza por isoenzimas del citocromo P<sub>450</sub> expresadas de manera polimórfica incluyendo CYP 2C19 y 2D6, y dado que puede actuar como inhibidor de CYP2D6, su aplicación en politerapia es necesariamente compleja y tiene un potencial de acontecimientos adversos. Estas CYP están implicadas en el metabolismo de medicamentos que se recetan normalmente de manera concurrente a venlafaxina. Este fenómeno aumenta la variabilidad entre pacientes en respuesta a politerapia. Un ejemplo de la necesidad crítica para la mejora de venlafaxina es la variabilidad entre pacientes observada en "metabolizadores lentos" que tienen o bien alelos de CYP2D6 defectuosos o bien una falta total de expresión de CYP2D6. Estos pacientes no pueden convertir venlafaxina en su metabolito equipotente, O-desmetilvenlafaxina. La venlafaxina también padece una semivida corta con relación a la mayoría de inhibidores de la recaptación de serotonina. La semivida de venlafaxina en seres humanos es ~5 horas, mientras que su metabolito activo tiene una T<sub>1/2</sub> de ~11 horas. Como consecuencia de su semivida farmacológica de 5 - 11 horas, aquellas personas que toman venlafaxina corren un riesgo significativo de desarrollar síntomas de suspensión de IRS si el fármaco se interrumpe abruptamente. Además, para superar su semivida corta, el fármaco debe tomarse 2 veces al día (*b.i.d.*) o 3 veces al día (*t.i.d.*). También está disponible una formulación de venlafaxina de liberación ampliada; sin embargo, no aumenta significativamente el remanente de fármaco hasta el día siguiente. La mayoría de los demás inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS) tienen semividas  $\geq 24$  horas. La semivida del metabolito activo primario, O-desmetilvenlafaxina ("ODV"), es más larga que la del compuesto original; sin embargo, es todavía deseable y beneficioso aumentar la semivida de ODV.

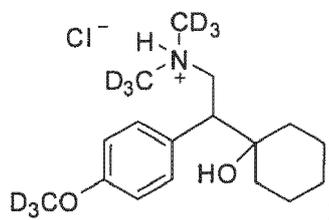


O-desmetilvenlafaxina

Se describen derivados de venlafaxina deuterados disponibles comercialmente en B.R. Dent, "Certificate of Analysis Venlafaxine-d6 HCl", [en línea] 26 de abril de 2006, documento XP002489186, BDG Synthesis, Wellington, NZ; [http://www.bdg.co.nz/uploads/tx\\_chem/COA\\_venlafaxine-d6.pdf](http://www.bdg.co.nz/uploads/tx_chem/COA_venlafaxine-d6.pdf), B.R. Dent, "Certificate of Analysis of O-Desmethylvenlafaxine-d6 HCl", [en línea] 26 de abril de 2006, documento XP002489187, BDG Synthesis, Wellington, NZ; [http://www.bdg.co.nz/uploads/tx\\_chem/COA\\_O-desmethylvenlafaxine-d6.pdf](http://www.bdg.co.nz/uploads/tx_chem/COA_O-desmethylvenlafaxine-d6.pdf), y Francois Dechamps, "Catalog 2007-08, [en línea] octubre de 2007 (10-2007), Synthese Aptochem, Montreal, Canadá, documento XP002490781, <http://www.aptochem.com/catalog.pdf>. El documento WO2007/064697 y su equivalente estadounidense, US2007/149622, describen fenetilaminas sustituidas con actividad serotoninérgica y/o norepinefrinérgica que están enriquecidas en deuterio. Se describen los efectos del efecto isotópico de deuterio sobre el metabolismo de fármacos y xenobióticos en Foster, A.B., "Deuterium isotope effects in the metabolism of drugs and xenobiotics: implications for drug design", *Advances in Drug Research*, Academic Press, Londres, GB, vol. 14, 1 enero de 1985, páginas 1-40, documento XP009086953, ISSN: 0065-2490.

## 15 Sumario de invención

Se da a conocer en el presente documento un polimorfo de la sal de clorhidrato de clorhidrato de d<sub>9</sub>-1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol que tiene la fórmula estructural:



en el que dicho polimorfo presenta picos de difracción de alta intensidad a ángulos de difracción (2θ) de 6,683, 10,201, 13,441, 15,517, 18,198, 19,719, 20,258, 21,68, 22,658, 25,543, 28,022 y 35,02 en análisis de difracción de rayos X de polvo. También se da a conocer en el presente documento un polimorfo tal como se describió anteriormente en el que dicho polimorfo tiene un espectro de difracción de rayos X sustancialmente igual al mostrado en la figura 2. Se da a conocer además en el presente documento un polimorfo tal como se describió en el que dicho polimorfo tiene un espectro de difracción de rayos X de polvo que tiene picos característicos expresados en grados (2θ) a aproximadamente:

2-theta	RI	2-theta	RI	2-theta	RI
6,683	15,5	22,658	24,8	31,379	8,2
10,201	93,6	23,923	2,7	31,978	9,1
13,441	27,8	25,322	9,6	32,28	10,5
15,014	7,6	25,543	22,4	32,701	6,5
15,517	66,2	26,502	6,7	32,981	2,3
16,458	1,5	27,122	9,5	34,12	9,1
16,84	10,3	27,557	5,5	35,02	33,4
17,206	2,7	28,022	20,9	36,024	3,1
18,198	41	28,64	4,4	36,842	2,6
19,719	34,1	29,241	10,6	37,5	6,7
20,258	100	29,659	7,1	38,341	3,9
21,68	71,2	31,079	11,9	38,753	1,2

El polimorfo de la presente invención o una sal, un solvato o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo pueden proporcionarse como composición farmacéutica, en combinación con uno más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

El polimorfo de la presente invención o una sal, un solvato o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo pueden usarse en un método para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno mediado por monoamina, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos el polimorfo de la presente invención o una sal, un solvato o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo.

El polimorfo de la presente invención o una sal, un solvato o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo pueden usarse en un método para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de los siguientes trastornos, incluyendo, pero sin limitarse a: trastornos psicotrónicos, trastornos de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, depresión, trastorno de estrés posttraumático, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, sofocos, demencia senil, migraña, síndrome hepatopulmonar, dolor crónico, dolor nociceptivo, dolor neuropático, retinopatía diabética dolorosa, depresión bipolar, apnea obstructiva del sueño, trastornos psiquiátricos, trastorno

5 disfórico premenstrual, fobia social, trastorno de ansiedad social, incontinencia urinaria, anorexia, bulimia nerviosa, obesidad, isquemia, traumatismo craneal, sobrecarga de calcio en células cerebrales, drogodependencia, síndrome de Gilles de la Tourette, síndrome de Shy-Drager, crisis vasomotora, síndrome de fatiga crónica, mejora de la cognición, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, fibromialgia, síndrome del intestino irritable y/o eyaculación precoz, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del polimorfo de la presente invención o una sal, un solvato o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo.

10 El polimorfo de la presente invención o una sal, un solvato o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo pueden usarse en métodos de modulación de una diana seleccionada del grupo que consiste en un receptor de serotonina, un receptor de norepinefrina, un transportador de serotonina y un transportador de norepinefrina.

### Breve descripción de los dibujos

15 La figura 1 es un espectro de difracción de rayos X de polvo de clorhidrato de  $d_9$ -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol (clorhidrato de  $d_9$ -venlafaxina, forma A) que se preparó y aisló según el procedimiento dado a conocer en el ejemplo 34.

20 La figura 2 es un espectro de difracción de rayos X de polvo de clorhidrato de  $d_9$ -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol (clorhidrato de  $d_9$ -venlafaxina, forma B) que se preparó y aisló según el procedimiento dado a conocer en el ejemplo 35.

25 La figura 3 es un espectro de difracción de rayos X de polvo de clorhidrato de  $d_9$ -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol (clorhidrato de  $d_9$ -venlafaxina, forma C) que se preparó y aisló según el procedimiento dado a conocer en el ejemplo 36.

La figura 4 es un espectro de difracción de rayos X de polvo de clorhidrato de  $d_9$ -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol (clorhidrato de  $d_9$ -venlafaxina, forma D) que se preparó y aisló según el procedimiento dado a conocer en el ejemplo 37.

30 La figura 5 es un espectro de difracción de rayos X de polvo de clorhidrato de  $d_9$ -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol (clorhidrato de  $d_9$ -venlafaxina, forma E) que se preparó y aisló según el procedimiento dado a conocer en el ejemplo 38.

35 La figura 6 es un espectro de difracción de rayos X de polvo de clorhidrato de  $d_9$ -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol (clorhidrato de  $d_9$ -venlafaxina, forma F) que se preparó y aisló según el procedimiento dado a conocer en el ejemplo 39.

40 La figura 7 es un espectro de absorción infrarroja de estado sólido de clorhidrato de  $d_9$ -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol (clorhidrato de  $d_9$ -venlafaxina, forma A) que se preparó y aisló según el procedimiento dado a conocer en el ejemplo 34.

45 La figura 8 es un espectro de absorción infrarroja de estado sólido de clorhidrato de  $d_9$ -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol (clorhidrato de  $d_9$ -venlafaxina, forma B) que se preparó y aisló según el procedimiento dado a conocer en el ejemplo 35.

La figura 9 es un espectro de absorción infrarroja de estado sólido de clorhidrato de  $d_9$ -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol (clorhidrato de  $d_9$ -venlafaxina, forma C) que se preparó y aisló según el procedimiento dado a conocer en el ejemplo 36.

50 La figura 10 es un espectro de absorción infrarroja de estado sólido de clorhidrato de  $d_9$ -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol (clorhidrato de  $d_9$ -venlafaxina, forma D) que se preparó y aisló según el procedimiento dado a conocer en el ejemplo 37.

55 La figura 11 es un espectro de absorción infrarroja de estado sólido de clorhidrato de  $d_9$ -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol (clorhidrato de  $d_9$ -venlafaxina, forma E) que se preparó y aisló según el procedimiento dado a conocer en el ejemplo 38.

60 La figura 12 es un espectro de absorción infrarroja de estado sólido de clorhidrato de  $d_9$ -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol (clorhidrato de  $d_9$ -venlafaxina, forma F) que se preparó y aisló según el procedimiento dado a conocer en el ejemplo 39.

65 La figura 13 es un análisis termogravimétrico (TGA) de clorhidrato de  $d_9$ -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol (clorhidrato de  $d_9$ -venlafaxina, forma B) que se preparó y aisló según el procedimiento dado a conocer en el ejemplo 35, se calentó a 10°C/min desde la temperatura ambiental hasta aproximadamente 700°C y entonces de modo regular hasta 1000°C, en una atmósfera de nitrógeno (25 cc/min).

La figura 14 es un análisis termogravimétrico (TGA) de clorhidrato de  $d_9$ -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol (clorhidrato de  $d_9$ -venlafaxina, forma C) que se preparó y aisló según el procedimiento dado a conocer en el ejemplo 36, se calentó a 10°C/min desde la temperatura ambiental hasta aproximadamente 700°C y entonces de modo regular hasta 1000°C, en una atmósfera de nitrógeno (25 cc/min).

La figura 15 es un espectro de análisis termogravimétrico (TGA) de clorhidrato de  $d_9$ -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol (clorhidrato de  $d_9$ -venlafaxina, forma E) que se preparó y aisló según el procedimiento dado a conocer en el ejemplo 38, se calentó a 10°C/min desde la temperatura ambiental hasta aproximadamente 700°C y entonces de modo regular hasta 1000°C, en una atmósfera de nitrógeno (25 cc/min).

Con respecto a cualquier término similar o idéntico que se encuentre en las publicaciones a las que se hace referencia en el presente documento y aquellos expuestos o definidos de manera explícita en este documento, entonces esos términos, definiciones o significados expuestos de manera explícita en este documento prevalecerán en todos los aspectos.

### Descripción detallada

Para facilitar la comprensión de la divulgación expuesta en el presente documento, se definen varios términos a continuación. Generalmente, la nomenclatura usada en el presente documento y los procedimientos de laboratorio en química orgánica, química médica y farmacología descritos en el presente documento se conocen bien y se emplean comúnmente en la técnica. En caso de que haya una pluralidad de definiciones para un término usado en el presente documento, prevalecerán los que estén en esta sección a menos que se establezca de otro modo.

Tal como se usa en el presente documento, las formas en singular “un(o)”, “una”, y “el/la” pueden referirse a artículos en plural a menos que se establezca específicamente de otro modo.

El término “enriquecimiento en deuterio” se refiere al porcentaje de incorporación de deuterio en una posición dada en una molécula en lugar de hidrógeno. Por ejemplo, enriquecimiento en deuterio del 1% en una posición dada significa que el 1% de moléculas en una muestra dada contienen deuterio en la posición especificada. Dado que la distribución de deuterio que se produce de manera natural es aproximadamente del 0,0156%, el enriquecimiento en deuterio en cualquier posición en un compuesto sintetizado usando materiales de partida no enriquecidos es de aproximadamente el 0,0156%. El enriquecimiento en deuterio puede determinarse usando métodos analíticos convencionales conocidos por un experto habitual en la técnica, incluyendo espectrometría de masas y espectroscopía de resonancia magnética nuclear.

El término “es/son deuterio”, cuando se usa para describir una posición dada en una molécula tal como R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub>, R<sub>20</sub>, R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub>, R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub>, R<sub>25</sub> y R<sub>26</sub> o el símbolo “D”, cuando se usa para representar una posición dada en un dibujo de una estructura molecular, significa entonces que la posición especificada está enriquecida en deuterio por encima de la distribución de deuterio que se produce de manera natural. El enriquecimiento en deuterio es de no menos del 1%, no menos del 5%, no menos del 10%, no menos del 20%, no menos del 50%, no menos del 70%, no menos del 80%, no menos del 90% y no menos del 98% de deuterio en la posición especificada.

El término “alrededor de” o “aproximadamente” significa un valor aceptable para un valor particular, que depende en parte de cómo se mide o determina el valor. En determinadas realizaciones, “alrededor de” puede significar 1 o más desviaciones estándar.

El término “trastorno mediado por monoamina” se refiere a un trastorno que se caracteriza por niveles anómalos de serotonina y/o norepinefrina, y cuando se modifican los niveles de estos neurotransmisores, conduce a la mejora de otros procesos biológicos anómalos. Un trastorno mediado por monoamina puede estar completa o parcialmente mediado por receptores y/o transportadores anómalos de serotonina y/o norepinefrina. En particular, un trastorno mediado por monoamina es aquel en el que la modulación de la actividad de recaptación de serotonina-norepinefrina da como resultado cierto efecto sobre el estado, trastorno o la enfermedad subyacente, por ejemplo, la administración de un IRSN da como resultado cierta mejora en al menos algunos de los pacientes que están tratándose.

El término “halógeno”, “haluro” o “halo” incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

El término “grupo saliente” (LG) se refiere a cualquier átomo (o grupo de átomos) que es estable en su forma aniónica o neutra después de haberse desplazado por un nucleófilo y como tal sería obvio para un experto habitual con conocimiento en la técnica. La definición de “grupo saliente” incluye pero no se limita a: agua, metanol, etanol, cloruro, bromuro, yoduro, un alquilsulfonato, por ejemplo, metanosulfonato, etano sulfonato y similares, un arilsulfonato, por ejemplo, bencenosulfonato, tolisulfonato y similares, un perhaloalcanosulfonato, por ejemplo, trifluorometanosulfonato, triclorometanosulfonato y similares, un alquilcarboxilato, por ejemplo, acetato y similares, un perhaloalquilcarboxilato, por ejemplo, trifluoroacetato, tricloroacetato y similares, un arilcarboxilato, por ejemplo, benzoato y similares, un anión de N-hidroxiimida, por ejemplo, anión de N-hidroxiimaleimida, anión de N-

hidroxisuccinimida, anión de N-hidroxiftalimida, anión de N-hidroxisulfosuccinimida y similares.

El término “grupo protector” o “grupo protector eliminable” se refiere a un grupo que, cuando se une a una funcionalidad, tal como el átomo de oxígeno de un grupo hidroxilo o carboxilo, o el átomo de nitrógeno de un grupo amino, impide que se produzcan reacciones en ese grupo funcional, y que puede eliminarse mediante una etapa química o enzimática convencional para restablecer el grupo funcional (Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª ed., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999).

#### Efecto isotópico cinético de deuterio

En un intento por eliminar sustancias extrañas, tales como agente terapéuticos, de su sistema circulatorio, el cuerpo del animal expresa diversas enzimas, tales como las enzimas del citocromo P<sub>450</sub> o CYP, estererasas, proteasas, reductasas, deshidrogenasas y monoamina oxidasas, para que reaccionen con y conviertan estas sustancias extrañas en productos intermedios más polares o metabolitos para excreción renal. Algunas de las reacciones metabólicas más comunes de compuestos farmacéuticos implican la oxidación de un enlace carbono-hidrógeno (C-H) para dar o bien un enlace  $\pi$  carbono-oxígeno (C-O) o uno carbono-carbono (C-C). Los metabolitos resultantes pueden ser estables o inestables en condiciones fisiológicas, y pueden tener perfiles farmacocinéticos, farmacodinámicos y de toxicidad tras una dosis única y a largo plazo sustancialmente diferentes con relación a los compuestos originales. Para la mayor parte de los fármacos, tales oxidaciones son generalmente rápidas y conducen en última instancia a la administración de dosis múltiples o altas dosis diarias.

La relación entre la energía de activación y la velocidad de reacción puede cuantificarse mediante la ecuación de Arrhenius,  $k = Ae^{-E_{act}/RT}$ , donde  $E_{act}$  es la energía de activación, T es temperatura, R es la constante molar de los gases, k es la constante de velocidad para la reacción y A (el factor de frecuencia) es una constante específica para cada reacción que depende de la probabilidad de que las moléculas choquen con la orientación correcta. La ecuación de Arrhenius establece que la fracción de moléculas que tienen suficiente energía como para superar una barrera de energía, es decir, aquellas con una energía al menos igual a la energía de activación, depende exponencialmente de la razón de la energía de activación con respecto a la energía térmica (RT), la cantidad promedio de energía térmica que presentan las moléculas a una determinada temperatura.

El estado de transición en una reacción es un estado de vida corta (del orden de  $10^{-14}$  s) a lo largo de la ruta de reacción durante el cual los enlaces originales se han estirado hasta su límite. Por definición, la energía de activación  $E_{act}$  para una reacción es la energía requerida para alcanzar el estado de transición de esa reacción. Las reacciones que implican múltiples etapas tendrán necesariamente varios estados de transición y, en estos casos, la energía de activación para la reacción es igual a la diferencia de energía entre los reactantes y el estado de transición más inestable. Una vez que se alcanza el estado de transición, o bien las moléculas pueden revertir, formando de nuevo así los reactantes originales, o bien se forman nuevos enlaces dando lugar a los productos. Esta dicotomía es posible debido a que ambas rutas, directa e inversa, dan como resultado la liberación de energía. Un catalizador facilita un proceso de reacción al disminuir la energía de activación, lo que conduce a un estado de transición. Las enzimas son ejemplos de catalizadores biológicos que reducen la energía necesaria para alcanzar un estado de transición particular.

Un enlace carbono-hidrógeno es por naturaleza un enlace químico covalente. Se forma un enlace de este tipo cuando dos átomos de electronegatividad similar comparten algunos de sus electrones de valencia, creando de ese modo una fuerza que mantiene juntos los átomos. Esta fuerza o intensidad de unión puede cuantificarse y se expresa en unidades de energía, y como tal, los enlaces covalentes entre diversos átomos pueden clasificarse según cuánta energía debe aplicarse al enlace para romper el enlace o separar los dos átomos.

La intensidad de unión es directamente proporcional al valor absoluto de la energía vibratoria del estado fundamental del enlace. Esta energía vibratoria, que también se conoce como la energía vibratoria del punto cero, depende de la masa de los átomos que forman el enlace. El valor absoluto de la energía vibratoria del punto cero aumenta a medida que aumenta la masa de uno o ambos de los átomos que componen el enlace. Puesto que el deuterio (D) tiene el doble de la masa del hidrógeno (H), se deduce que un enlace C-D es más fuerte que el enlace C-H correspondiente. Los compuestos con enlaces C-D son frecuentemente estables indefinidamente en H<sub>2</sub>O y se han usado ampliamente para estudios isotópicos. Si se rompe un enlace C-H durante una etapa determinante de la velocidad en una reacción química (es decir, la etapa con la mayor energía de estado de transición), entonces la sustitución de ese hidrógeno por un deuterio provocará una disminución en la velocidad de reacción y se ralentizará el proceso. Este fenómeno se conoce como el efecto isotópico cinético de deuterio (EICD). La magnitud del EICD puede expresarse como la razón entre las velocidades de una reacción dada en la que se rompe un enlace C-H, y la misma reacción en la que se sustituye hidrógeno por deuterio. El EICD puede oscilar entre aproximadamente 1 (sin efecto isotópico) y cifras muy grandes, tales como 50 o más, lo que significa que la reacción puede ser cincuenta veces, o más, más lenta cuando se sustituye el hidrógeno por deuterio. Los altos valores de EICD pueden deberse en parte a un fenómeno conocido como efecto túnel, que es una consecuencia del principio de incertidumbre. El efecto túnel se atribuye a la pequeña masa de un átomo de hidrógeno, y se produce debido a que pueden formarse a veces estados de transición que implican un protón en ausencia de la energía de activación requerida. Debido a que el deuterio tiene mayor masa que el hidrógeno, tiene estadísticamente una probabilidad mucho menor de

experimentar este fenómeno. La sustitución de hidrógeno por tritio da como resultado un enlace aún más fuerte que el deuterio y proporciona efectos isotópicos numéricamente mayores.

Descubierto en 1932 por Urey, el deuterio (D) es un isótopo de hidrógeno estable y no radiactivo. Fue el primer isótopo que se separó de su elemento en forma pura y tiene el doble de la masa del hidrógeno, y compone aproximadamente el 0,02% de la masa total de hidrógeno (significando en este uso todos los isótopos de hidrógeno) en la Tierra. Cuando se unen dos átomos de deuterio con un oxígeno, se forma óxido de deuterio (D<sub>2</sub>O o "agua pesada"). D<sub>2</sub>O tiene un aspecto y sabor similares a los de H<sub>2</sub>O, pero tiene diferentes propiedades físicas. Presenta ebullición a 101,41°C y se congela a 3,79°C. Su capacidad calorífica, calor de fusión, calor de vaporización y entropía son todos mayores que los de H<sub>2</sub>O. Es más viscoso y tiene diferentes propiedades de solubilización que H<sub>2</sub>O.

Cuando se administra D<sub>2</sub>O puro a roedores, se absorbe rápidamente y alcanza un nivel de equilibrio que es habitualmente de aproximadamente el ochenta por ciento de la concentración de lo que se consumió. La cantidad de deuterio requerida para inducir toxicidad es extremadamente alta. Cuando se ha reemplazado del 0% hasta el 15% del agua corporal por D<sub>2</sub>O, los animales están sanos pero no pueden aumentar de peso tan rápido como el grupo de control (no tratado). Cuando se ha reemplazado de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 20% del agua corporal por D<sub>2</sub>O, los animales se ponen nerviosos. Cuando se ha reemplazado de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 25% del agua corporal por D<sub>2</sub>O, los animales están tan nerviosos que tienen frecuentes convulsiones cuando se estimulan. Aparecen lesiones en la piel, úlceras en las patas y bocas, y necrosis de las colas. Los animales también se vuelven muy agresivos; volviéndose los machos casi incontrolables. Cuando se ha reemplazado aproximadamente el 30% del agua corporal por D<sub>2</sub>O, los animales se niegan a comer y entran en estado comatoso. Su peso corporal se reduce bruscamente y sus tasas metabólicas se reducen bastante por debajo de lo normal, produciéndose la muerte a un reemplazo por D<sub>2</sub>O de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 35%. Los efectos son reversibles a menos que se haya perdido más del treinta por ciento del peso corporal previo debido a D<sub>2</sub>O. Estudios también han mostrado que el uso de D<sub>2</sub>O puede retrasar el crecimiento de células cancerosas y potenciar la citotoxicidad de determinados agentes antineoplásicos.

El tritio (T) es un isótopo de hidrógeno radiactivo, usado en investigación, reactores de fusión, generadores de neutrones y productos radiofarmacéuticos. El mezclado de tritio con un fósforo proporciona una fuente luminosa continua, una técnica que se usa comúnmente en relojes de pulsera, brújulas, miras de rifles y señales de salida. Lo descubrieron Rutherford, Oliphant y Harteck en 1934, y se produce de manera natural en la parte superior de la atmósfera cuando los rayos cósmicos reaccionan con moléculas de H<sub>2</sub>. El tritio es un átomo de hidrógeno que tiene 2 neutrones en el núcleo y tiene un peso atómico próximo a 3. Se produce de manera natural en el medio ambiente en concentraciones muy bajas, lo más comúnmente se encuentra como T<sub>2</sub>O, un líquido incoloro e inodoro. El tritio se desintegra lentamente (semivida = 12,3 años) y emite una partícula beta de baja energía que no puede penetrar en la capa externa de la piel humana. La exposición interna es el principal peligro asociado con este isótopo, aunque debe ingerirse en grandes cantidades para plantear un riesgo significativo para la salud. En comparación con el deuterio, debe consumirse una menor cantidad de tritio antes de alcanzar un nivel peligroso.

Se ha demostrado previamente la deuteración de productos farmacéuticos para mejorar la farmacocinética (PK), farmacodinámica (PD) y los perfiles de toxicidad, con algunas clases de fármacos. Por ejemplo, se usó el EICD para disminuir la hepatotoxicidad de halotano limitando presumiblemente la producción de especies reactivas tales como cloruro de trifluoroacetilo. Sin embargo, este método puede no ser aplicable a todas las clases de fármacos. Por ejemplo, la incorporación de deuterio puede conducir a un cambio de metabolismo. El concepto de cambio de metabolismo afirma que pueden unirse transitoriamente xenógenos, cuando se secuestran por enzimas de fase I, y volver a unirse en una variedad de conformaciones antes de la reacción química (por ejemplo, oxidación). Esta hipótesis está respaldada por el tamaño relativamente amplio de las cavidades de unión en muchas enzimas de fase I y la naturaleza promiscua de muchas reacciones metabólicas. El cambio de metabolismo puede conducir potencialmente a diferentes proporciones de metabolitos conocidos, así como metabolitos totalmente nuevos. Este nuevo perfil metabólico puede conferir más o menos toxicidad. Tales dificultades no son obvias y no pueden predecirse *a priori* para ninguna clase de fármacos.

#### Derivados de fenetilamina deuterados

La venlafaxina es un IRSN basado en fenetilamina sustituido. Los enlaces carbono-hidrógeno de venlafaxina contienen una distribución que se produce de manera natural de isótopos de hidrógeno, concretamente <sup>1</sup>H o protio (aproximadamente el 99,9844%), <sup>2</sup>H o deuterio (aproximadamente el 0,0156%) y <sup>3</sup>H o tritio (en el intervalo entre aproximadamente 0,5 y 67 átomos de tritio por 10<sup>18</sup> átomos de protio). El aumento de los niveles de incorporación de deuterio puede producir un efecto isotópico cinético (EIC) detectable que podría afectar a los perfiles farmacocinéticos, farmacológicos y/o toxicológicos de tales IRSN en comparación con el compuesto que tiene niveles de deuterio que se producen de manera natural.

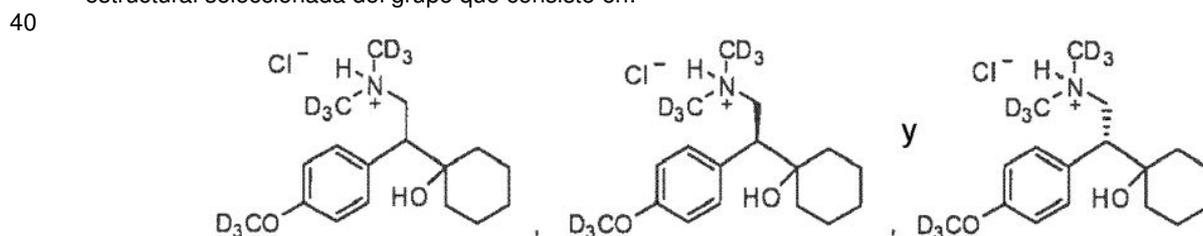
El enfoque novedoso para diseñar y sintetizar nuevos análogos de venlafaxina y compuestos relacionados a través de la incorporación de deuterio dado a conocer en el presente documento puede generar inhibidores novedosos de la captación de monoamina con mejoras inesperadas y no obvias de las propiedades farmacológicas,

farmacocinéticas y toxicológicas en comparación con inhibidores de la recaptación de monoamina no enriquecidos isotópicamente.

Se sabe ahora que ambos grupos N-metilo, el único O-metilo y varios sitios en el anillo de ciclohexilo de venlafaxina son sitios del metabolismo del citocromo P<sub>450</sub>. No se conocen las toxicidades de todos los metabolitos resultantes. Además, debido a que CYP expresadas de manera polimórfica tales como 2C19 y 2D6 oxidan venlafaxina y dado que venlafaxina inhibe la CYP2D6 expresada de manera polimórfica, la prevención de tales interacciones disminuye la variabilidad entre pacientes, disminuye las interacciones farmacológicas, aumenta T<sub>1/2</sub>, disminuye la C<sub>máx</sub> necesaria y mejora otros tantos parámetros de ADMET. Por ejemplo, la semivida de venlafaxina oscila entre 3 - 7 horas. El metabolito equipotente, venlafaxina O-desmetilada (ODV), tiene una semivida que promedia 11 horas. Pueden usarse diversos patrones de deuteración para a) alterar la razón de metabolitos activos, b) reducir o eliminar metabolitos no deseados, c) aumentar la semivida del fármaco original, y /o d) aumentar la semivida de metabolitos activos y crear un fármaco más eficaz y un fármaco más seguro para politerapia, ya sea intencionada o no la politerapia. A menudo se prescriben altas dosis de venlafaxina para alcanzar niveles que pueden inhibir la recaptación de norepinefrina. Desafortunadamente, las altas dosis también se asocian con hipertensión. Puesto que estos fenómenos están vinculados con el agente farmacéutico más que con la diana farmacológica, pueden separarse en teoría aumentando la semivida, por tanto permitiendo la dosificación en un intervalo que reduce la C<sub>máx</sub> y, por tanto, puede evitar que se desencadene el mecanismo que conduce a la hipertensión. Ilustrando adicionalmente este punto, se sabe que la venlafaxina presenta una cinética lineal en el extremo inferior del intervalo de dosis, 75 mg/día, pero presenta una cinética no lineal en el extremo superior del intervalo de dosis, ~400 mg/día, como resultado de la saturación de los mecanismos de aclaramiento. Esta no linealidad produce una curva de dosis-respuesta ascendente, en vez de una plana, para la venlafaxina. El enfoque de deuteración tiene un gran potencial para ralentizar el metabolismo a través del mecanismo saturado previamente lo que permite respuestas de ADMET lineales, más predecibles en la totalidad del intervalo de dosis (que también se reduciría mediante esta invención). Esto conduce a una menor variabilidad entre pacientes del tipo que puede conducir a los efectos hipertensivos.

Los compuestos dados a conocer en el presente documento tienen el potencial de mantener de manera única los aspectos beneficiosos de los fármacos no enriquecidos isotópicamente mientras que se aumenta sustancialmente la semivida (T<sub>1/2</sub>), se reduce la concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) de la dosis eficaz mínima (DEM), se reduce la dosis eficaz y se disminuye por tanto la toxicidad no relacionada con mecanismos, y/o se reduce la probabilidad de interacciones farmacológicas. Estos fármacos también tienen un gran potencial para reducir los costes de producción (CDP) debidos a la fácil disponibilidad de fuentes baratas de reactivos deuterados combinado con el potencial mencionado previamente para reducir la dosis terapéutica. Se ha descubierto que la deuteración en los grupos N-metilo y O-metilo solos, la deuteración en los grupos N-metilo y O-metilo en combinación o la deuteración de sitios adicionales que se encuentra que son lábiles como resultado de un cambio de metabolismo son eficaces en la consecución de algunos de los objetivos dados a conocer en el presente documento.

En otra realización, una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto tiene una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en:



En determinadas realizaciones, sin querer limitarse por ninguna teoría, un compuesto de la presente invención puede exponer a un paciente a un máximo de aproximadamente el 0,000005% de D<sub>2</sub>O o aproximadamente el 0,00001% de DHO, suponiendo que todos los enlaces C-D en el compuesto tal como se da a conocer en el presente documento se metabolizan y liberan como D<sub>2</sub>O o DHO. Esta cantidad es una pequeña fracción de los niveles de fondo que se producen de manera natural de D<sub>2</sub>O o DHO en circulación. Los niveles de D<sub>2</sub>O que han mostrado que provocan toxicidad en animales son mucho mayores que incluso el límite máximo de exposición debido al compuesto enriquecido en deuterio tal como se da a conocer en el presente documento. Por tanto, el compuesto enriquecido en deuterio de la presente invención no debe provocar ninguna toxicidad adicional debido al uso de deuterio.

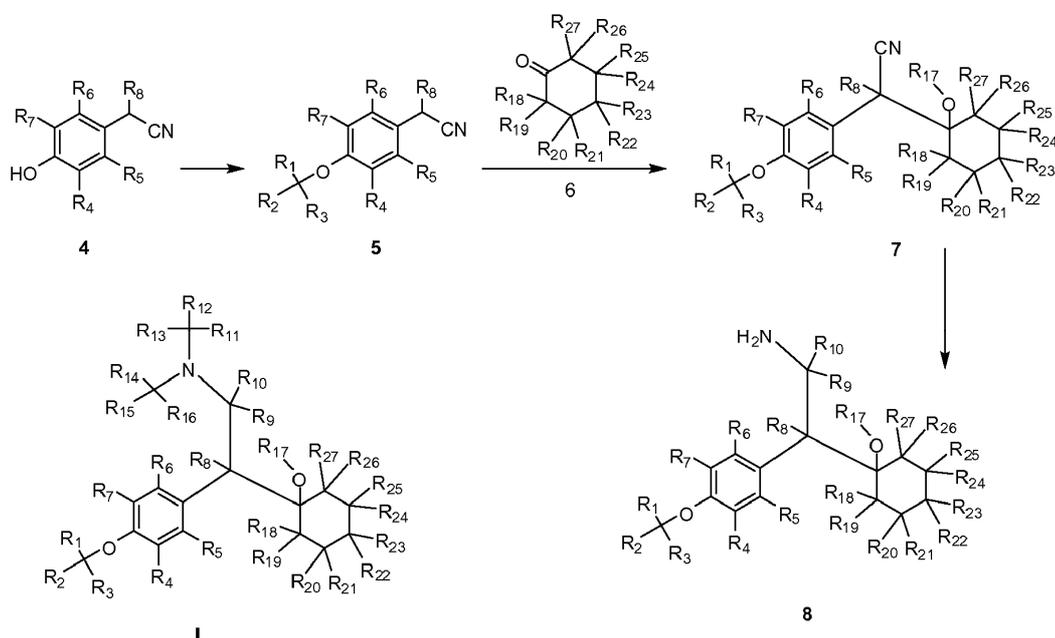
El compuesto deuterado de la presente invención mantiene los aspectos beneficiosos de las moléculas no enriquecidas isotópicamente correspondientes mientras que se aumenta sustancialmente la máxima dosis tolerada, se disminuye la toxicidad, se aumenta la semivida (T<sub>1/2</sub>), se reduce la concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) de la dosis eficaz mínima (DEM), se reduce la dosis eficaz y se disminuye por tanto la toxicidad no relacionada con mecanismos y/o se reduce la probabilidad de interacciones farmacológicas.

Puede introducirse hidrógeno isotópico en un compuesto tal como se da a conocer en el presente documento

mediante técnicas de síntesis que emplean reactivos deuterados, mediante lo cual las velocidades de incorporación están predeterminadas; y/o mediante técnicas de intercambio en las que las velocidades de incorporación están determinadas por las condiciones de equilibrio, y pueden ser altamente variables dependiendo de las condiciones de reacción. Las técnicas de síntesis en las que se inserta directa y específicamente tritio o deuterio mediante reactivos tritiados o deuterados de contenido isotópico conocido, pueden o producir una alta abundancia de tritio o deuterio, pero pueden estar limitadas por la química requerida. Por otro lado, las técnicas de intercambio pueden producir menor incorporación de tritio o deuterio, a menudo distribuyéndose el isótopo por muchos sitios en la molécula.

Pueden prepararse compuestos que tienen las fórmulas estructurales a continuación mediante métodos conocidos por un experto en la técnica o siguiendo procedimientos similares a los descritos en la sección de ejemplos en el presente documento y modificaciones de rutina de los mismos. En los esquemas a continuación, los productos intermedios deuterados o bien están disponibles comercialmente o bien pueden prepararse mediante métodos conocidos por un experto en la técnica o siguiendo procedimientos similares a los descritos en la sección de ejemplos en el presente documento y modificaciones de rutina de los mismos.

Por ejemplo, puede prepararse un compuesto que tiene la fórmula estructural I tal como se muestra en el esquema 1.

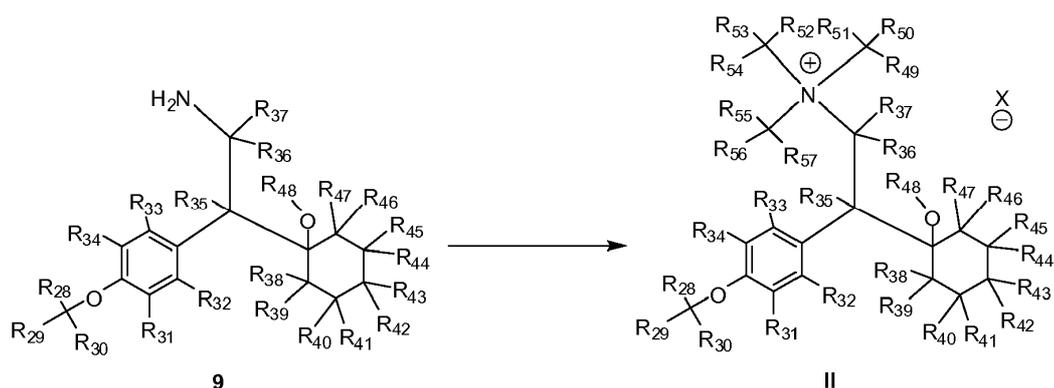


Esquema 1

El fenol 4 reacciona con yoduro de metilo y un agente de desprotonación, tal como carbonato de potasio, para dar el éter 5, que reacciona con la ciclohexanona 6 en presencia de un agente de desprotonación, tal como hidróxido de sodio, y un catalizador de transferencia de fase, tal como hidrogenosulfato de tetra-n-butilamonio, para dar el nitrilo 7. Se reduce el compuesto 7 para dar el aminoalcohol 8 bajo una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador, tal como rodio sobre alúmina. Alternativamente, se disuelve el alcohol 7 en amoníaco en metanol y se reduce para dar el aminoalcohol 8 usando un reactor de hidrogenación de flujo continuo equipado con un cartucho de catalizador de Ni Raney. El compuesto 8 reacciona con yoduro de metilo en exceso para dar la sal cuaternaria II correspondiente (similar a la etapa de reacción mostrada en el esquema 2) que se desmetila con un nucleófilo, tal como 2-aminoetanol o 3-aminopropanol, a una temperatura elevada para producir el compuesto de fórmula I como la base libre. Puede prepararse la sal de clorhidrato del compuesto de fórmula I mediante métodos conocidos en la técnica.

Puede incorporarse deuterio en diferentes posiciones mediante síntesis, según los procedimientos de síntesis mostrados en el esquema 1, usando productos intermedios deuterados apropiados. Por ejemplo, para introducir deuterio en una o más posiciones seleccionadas de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub>, puede usarse yoduro de metilo con las sustituciones de deuterio correspondientes.

A modo de otro ejemplo, puede prepararse un compuesto que tiene la fórmula estructural II tal como se muestra en el esquema 2.

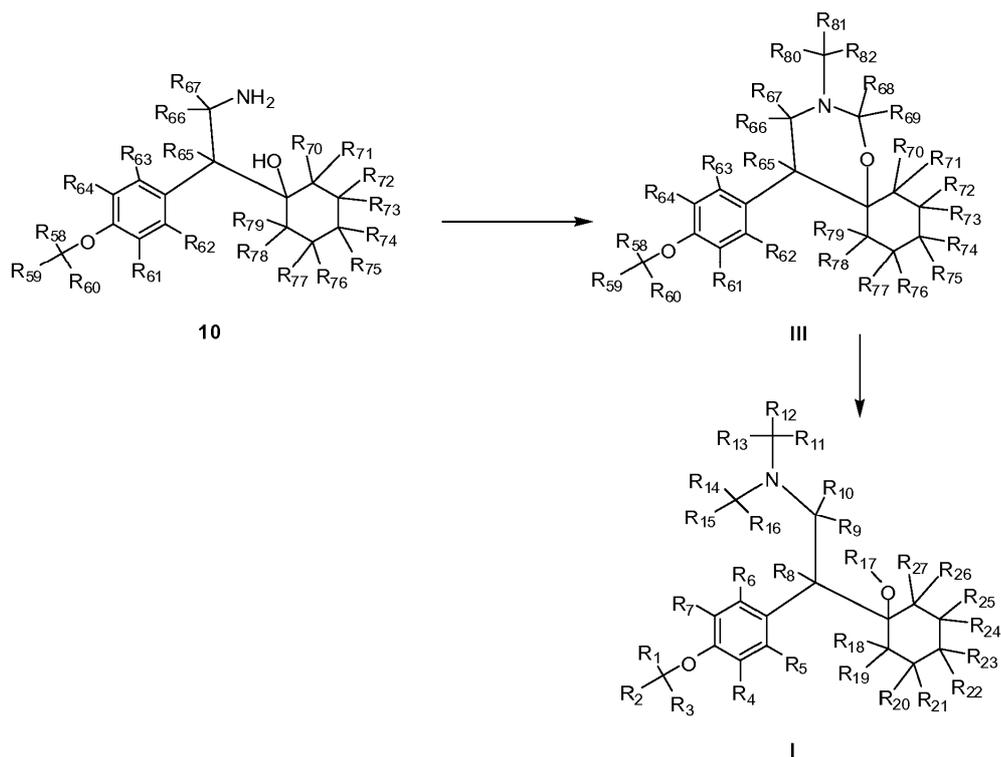


Esquema 2

5 Se prepara el compuesto 9 como en el esquema 1 y reacciona con yoduro de metilo en exceso para producir el compuesto de fórmula II como la sal de yoduro.

10 Puede incorporarse deuterio en diferentes posiciones mediante síntesis, según los procedimientos de síntesis mostrados en el esquema 1, usando productos intermedios deuterados apropiados. Por ejemplo, para introducir deuterio en una o más posiciones seleccionadas de R28, R29, R30, R49, R50, R51, R52, R53, R54, R55, R56 y R57 puede usarse yoduro de metilo con las sustituciones de deuterio correspondientes.

A modo de otro ejemplo, puede prepararse un compuesto que tiene la fórmula estructural III o la fórmula estructural I tal como se muestra en el esquema 3.



Esquema 3

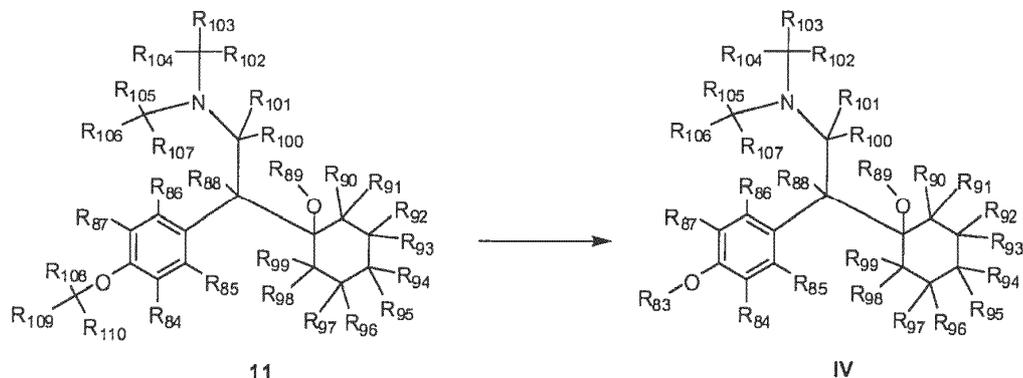
15 Se prepara el compuesto 10 como en el esquema 1 y reacciona con ácido fórmico y formaldehído a una temperatura elevada para producir el compuesto de fórmula III. El compuesto de fórmula III reacciona con ácido fórmico y un agente de desprotonación, tal como hidróxido de sodio o formiato de sodio, para producir el compuesto de fórmula I. Puede prepararse la sal de clorhidrato del compuesto de fórmula I mediante métodos conocidos en la técnica.

20 Puede incorporarse deuterio en diferentes posiciones mediante síntesis, según los procedimientos de síntesis mostrados en el esquema 3, usando productos intermedios deuterados apropiados. Por ejemplo, para introducir deuterio en una o más posiciones seleccionadas de R68, R69, R80, R81 y R82, puede usarse ácido fórmico y formaldehído con las sustituciones de deuterio correspondientes. Para introducir deuterio en una o más posiciones

seleccionadas de R<sub>58</sub>, R<sub>59</sub> y R<sub>60</sub>, puede usarse yoduro de metilo con las sustituciones de deuterio correspondientes.

A modo de ejemplo, puede prepararse un compuesto que tiene la fórmula estructural IV o la fórmula estructural tal como se muestra en el esquema 4.

5



Esquema 4

Se prepara el compuesto 11 como en los esquemas 1-3 y reacciona con un agente de desmetilación para producir el compuesto de fórmula IV.

10

Puede incorporarse deuterio en diferentes posiciones mediante síntesis, según los procedimientos de síntesis mostrados en el esquema 4, usando productos intermedios deuterados apropiados tal como se describió en los esquemas 1-3.

15

Ha de entenderse que los compuestos dados a conocer en el presente documento pueden contener uno o más centros quirales, ejes quirales y/o planos quirales, tal como se describió en "Stereochemistry of Carbon Compounds" Eliel y Wilen, John Wiley & Sons, Nueva York, 1994, págs. 1119-1190. Tales centros quirales, ejes quirales y planos quirales pueden ser de la configuración o bien (R) o bien (S), o pueden ser una mezcla de las mismas.

20

Otro método para caracterizar una composición que contiene un compuesto que tiene al menos un centro quiral es mediante el efecto de la composición sobre un haz de luz polarizada. Cuando se hace pasar un haz de luz polarizada plana a través de una disolución de un compuesto quiral, se hace rotar el plano de polarización de la luz que emerge con respecto al plano original. Este fenómeno se conoce como actividad óptica, y los compuestos que hacen rotar el plano de luz polarizada se dice que son ópticamente activos. Un enantiómero de un compuesto hará rotar el haz de luz polarizada en un sentido, y el otro enantiómero hará rotar el haz de luz en el sentido opuesto. El enantiómero que hace rotar la luz polarizada en el sentido horario es el enantiómero (+) y el enantiómero que hace rotar la luz polarizada en el sentido antihorario es el enantiómero (-). Están incluidas dentro del alcance de las composiciones descritas en el presente documento las composiciones que contienen entre el 0 y el 100% del enantiómero (+) y/o (-) del compuesto de la presente invención.

25

Cuando un compuesto contiene un grupo alqueno o alquénico, el compuesto puede existir como uno o una mezcla de isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles a través de una baja barrera de energía, el compuesto puede existir como un único tautómero o una mezcla de tautómeros. Esto puede adoptar la forma de tautomería protónica en el compuesto que contiene por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima; o la denominada tautomería de valencia en el compuesto que con tiene un resto aromático. Se deduce que un único compuesto puede presentar más de un tipo de isomería.

30

El compuesto de la presente invención puede ser enantioméricamente puro, tal como un único enantiómero o único diastereómero, o ser mezclas estereoisoméricas, tales como una mezcla de enantiómeros, una mezcla racémica o una mezcla diastereomérica. Como tal, un experto en la técnica reconocerá que la administración de un compuesto en su forma (R) es equivalente, para compuestos que experimentan epimerización *in vivo*, a la administración del compuesto en su forma (S). Las técnicas convencionales para la preparación/el aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato usando, por ejemplo, cromatografía quiral, recristalización, resolución, formación de sales diastereoméricas o derivatización para dar aductos diastereoméricos seguido por separación.

35

Cuando el compuesto de la presente invención contiene un resto ácido o básico, también puede darse a conocer como una sal farmacéuticamente aceptable (véanse, Berge *et al.*, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19; y "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use," Stah y Wermuth, Ed.; Wiley-VCH y VHCA, Zúrich, 2002).

40

Los ácidos adecuados para su uso en la preparación de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido

algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido bórico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido ciclohexanosulfámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido  $\alpha$ -oxo-glutámico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido ( $\pm$ )-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido ( $\pm$ )-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftóico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido perclórico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido sacárico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico, ácido undecilénico y ácido valérico.

Las bases adecuadas para su uso en la preparación de sales de adición básicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo pero sin limitarse a bases inorgánicas, tales como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, hidróxido de zinc o hidróxido de sodio; y bases orgánicas, tales como aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias, incluyendo L-arginina, benetamina, benzatina, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, dimetilamina, dipropilamina, diisopropilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilamina, etilendiamina, isopropilamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, morfolina, 4-(2-hidroxietyl)-morfolina, metilamina, piperidina, piperazina, propilamina, pirrolidina, 1-(2-hidroxietyl)-pirrolidina, piridina, quinuclidina, quinolina, isoquinolina, aminas secundarias, trietanolamina, trimetilamina, trietilamina, N-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol y trometamina.

El compuesto de la presente invención también puede diseñarse como un profármaco, que es un derivado funcional del compuesto y puede convertirse fácilmente en el compuesto original *in vivo*. A menudo los profármacos son útiles debido a que, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el compuesto original. Por ejemplo, pueden estar biodisponibles para administración oral mientras que no lo está el compuesto original. El profármaco también puede tener solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas con respecto al compuesto original. Un profármaco puede convertirse en el fármaco original mediante diversos mecanismos, incluyendo procesos enzimáticos e hidrólisis metabólica. Véanse Harper, *Progress in Drug Research* 1962, 4, 221-294; Morozowich *et al.* en "Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs," Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1977; "Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application," Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1987; "Design of Prodrugs," Bundgaard, Elsevier, 1985; Wang *et al.*, *Curr. Pharm. Design* 1999, 5, 265-287; Pauletti *et al.*, *Adv. Drug. Delivery Rev.* 1997, 27, 235-256; Mizen *et al.*, *Pharm. Biotech.* 1998, 11, 345-365; Gagnault *et al.*, *Pract. Med. Chem.* 1996, 671-696; Asgharnejad en "Transport Processes in Pharmaceutical Systems," Amidon *et al.*, Ed., Marcell Dekker, 185-218, 2000; Balant *et al.*, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 1990, 15, 143-53; Balimane y Sinko, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 183-209; Browne, *Clin. Neuropharmacol.* 1997, 20, 1-12; Bundgaard, *Arch. Pharm. Chem.* 1979, 86, 1-39; Bundgaard, *Controllor Drug Delivery* 1987, 17, 179-96; Bundgaard, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1992, 8, 1-38; Fleisher *et al.*, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 115-130; Fleisher *et al.*, *Methods Enzymol.* 1985, 112, 360-381; Farquhar *et al.*, *J. Pharm. Sci.* 1983, 72, 324-325; Freeman *et al.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1991, 875-877; Friis y Bundgaard, *Eur. J. Pharm. Sci.* 1996, 4, 49-59; Gangwar *et al.*, *Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs*, 1977, 409-421; Nathwani y Wood, *Drugs* 1993, 45, 866-94; Sinhababu y Thakker, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 241-273; Stella *et al.*, *Drugs* 1985, 29, 455-73; Tan *et al.*, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 117-151; Taylor, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 131-148; Valentino y Borchardt, *Drug Discovery Today* 1997, 2, 148-155; Wiebe y Knaus, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 63-80; Waller *et al.*, *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1989, 28, 497-507.

#### Composiciones farmacéuticas

Se dan a conocer en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención como principio activo, o una sal, un solvato o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo, en combinación con uno más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

Se dan a conocer en el presente documento composiciones farmacéuticas en formas de dosificación de liberación modificada, que comprenden un compuesto de la presente invención y uno o más excipientes o portadores de control de la liberación tal como se describe en el presente documento. Los vehículos de dosificación de liberación modificada adecuados incluyen, pero no se limitan a, dispositivos de matriz hidrófila o hidrófoba, recubrimientos de capa de separación solubles en agua, recubrimientos entéricos, dispositivos osmóticos, dispositivos multiparticulados, y combinaciones de los mismos. Las composiciones farmacéuticas también pueden no comprender excipientes o portadores de control de la liberación.

Se dan a conocer además en el presente documento composiciones farmacéuticas en formas de dosificación con recubrimiento entérico, que comprenden un compuesto de la presente invención y uno o más excipientes o portadores de control de la liberación para su uso en una forma de dosificación con recubrimiento entérico. Las composiciones farmacéuticas también pueden no comprender excipientes o portadores de control de la liberación.

Se dan a conocer además en el presente documento composiciones farmacéuticas en formas de dosificación efervescentes, que comprenden un compuesto de la presente invención y uno o más excipientes o portadores de control de la liberación para su uso en una forma de dosificación efervescente. Las composiciones farmacéuticas también pueden no comprender excipientes o portadores de control de la liberación.

Se dan a conocer adicionalmente composiciones farmacéuticas en una forma de dosificación que tiene un componente de liberación instantánea y al menos un componente de liberación retardada, y puede proporcionar una liberación discontinua del compuesto en forma de al menos dos pulsos consecutivos separados en el tiempo desde 0,1 hasta 24 horas. Las composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto de la presente invención y uno o más excipientes o portadores de control de la liberación y sin control de la liberación, tales como los excipientes o portadores adecuados para una membrana semipermeable rompible y como sustancias hinchables.

También se dan a conocer en el presente documento composiciones farmacéuticas en una forma de dosificación para administración oral a un sujeto, que comprenden un compuesto de la presente invención y uno más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables, encerrados en una capa reactiva intermedia que comprende un material estratificado polimérico resistentes a los jugos gástricos neutralizado parcialmente con álcali y que tiene capacidad de intercambio catiónico y una capa externa resistente a los jugos gástricos.

Se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 2 a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 500 mg del compuesto de la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de cápsulas de liberación inmediata para administración oral, y pueden comprender además celulosa, óxidos de hierro, lactosa, estearato de magnesio y glicolato sódico de almidón.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de cápsulas de liberación retardada para administración oral, y pueden comprender además celulosa, etilcelulosa, gelatina, hipromelosa, óxido de hierro y dióxido de titanio.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de comprimidos de liberación retardada con recubrimiento entérico para administración oral, y pueden comprender además cera de carnauba, crospovidona, monoglicéridos diacetilados, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hipromelosa, estearato de magnesio, manitol, hidróxido de sodio, estearilfumarato de sodio, talco, dióxido de titanio y óxido férrico amarillo.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de comprimidos de liberación retardada con recubrimiento entérico para administración oral, y pueden comprender además estearato de calcio, crospovidona, hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de hierro, manitol, copolímero de ácido metacrílico, polisorbato 80, povidona, propilenglicol, carbonato de sodio, laurilsulfato de sodio, dióxido de titanio y citrato de trietilo.

El compuesto de la presente invención puede administrarse solo o en combinación con uno o más de otros principios activos. Pueden formularse composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención en diversas formas de dosificación para administración oral, parenteral y tópica. Las composiciones farmacéuticas también pueden formularse como forma de dosificación de liberación modificada, incluyendo formas de dosificación de liberación retardada, ampliada, prolongada, sostenida, pulsátil, controlada, acelerada, rápida, dirigida, programada y de retención gástrica. Estas formas de dosificación pueden prepararse según métodos y técnicas convencionales conocidos por los expertos en la técnica (véanse, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, citado anteriormente; Modified-Release Drug Delivery Technology, Rathbone *et al.*, Eds., Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc.: Nueva York, NY, 2002; vol. 126).

Las composiciones farmacéuticas dadas a conocer en el presente documento pueden administrarse de una vez, o múltiples veces a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación y duración del tratamiento precisas pueden variar con la edad, el peso y estado del paciente que está tratándose, y pueden determinarse empíricamente usando conocidos protocolos de prueba o mediante extrapolación a partir de datos de prueba o diagnóstico *in vivo* o *in vitro*. Se entiende además que para cualquier individuo particular, deben ajustarse regímenes de dosificación específicos a lo largo del tiempo según las necesidades individuales y la evaluación profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones.

En el caso de que no mejore el estado del paciente, a criterio del médico, los compuestos pueden administrarse a largo plazo, es decir, durante un periodo prolongado de tiempo, incluyendo en la totalidad de la duración de la vida del paciente para mejorar o controlar de otro modo o limitar los síntomas de la enfermedad o el estado del paciente.

En el caso de que no mejore el estatus del paciente, a criterio del médico, los compuestos pueden administrarse de manera continua o suspenderse de manera temporal durante una determinada duración temporal (es decir, un

“descanso farmacológico”).

Una vez que se ha producido la mejora del estado del paciente, se administra una dosis de mantenimiento si es necesario. Posteriormente, pueden reducirse la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, en función de los síntomas, a un nivel en el que se conserva el trastorno mejorado. Sin embargo, los pacientes pueden requerir un tratamiento intermitente a largo plazo con cualquier recurrencia de los síntomas.

Cualquiera de las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden comprender (como principio activo) al menos una de las formas de sal de clorhidrato A-F de fórmula I, o contener además (como principio activo) sustancialmente sólo una o más de formas de sal de clorhidrato A-F de fórmula I.

Polimorfos de compuestos de  $d_9$ -venlafaxina ( $d_9$ -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]ciclohexanol)

Las formas de sal de clorhidrato A-F del compuesto de  $d_9$ -venlafaxina se han caracterizado usando difracción de rayos X de polvo.

Estas proporcionan espectros de difracción de rayos X de polvo sustancialmente iguales a los mostrados en las figuras 1-6.

La forma de sal de clorhidrato A de  $d_9$ -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]ciclohexanol ( $d_9$ -venlafaxina) de la presente divulgación se caracteriza porque el cristal proporciona picos de difracción de alta intensidad a ángulos de difracción de 2-theta ( $2\theta$ ) en un espectro de difracción de rayos X de polvo de aproximadamente 6,703, 8,321, 12,681, 13,5, 15,54, 18,918, 20,359, 21,161, 21,762, 25,04 y 28,518.

La forma de sal de clorhidrato B de  $d_9$ -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]ciclohexanol ( $d_9$ -venlafaxina) de la presente divulgación se caracteriza porque el cristal proporciona picos de difracción de alta intensidad a ángulos de difracción de 2-theta ( $2\theta$ ) en un espectro de difracción de rayos X de polvo de aproximadamente 6,683, 10,201, 13,441, 15,517, 18,198, 19,719, 20,258, 21,68, 22,658, 25,543, 28,022 y 35,02.

La forma de sal de clorhidrato C de  $d_9$ -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]ciclohexanol ( $d_9$ -venlafaxina) de la presente divulgación se caracteriza porque el cristal proporciona picos de difracción de alta intensidad a ángulos de difracción de 2-theta ( $2\theta$ ) en un espectro de difracción de rayos X de polvo de aproximadamente 6,718, 8,335, 12,68, 13,5, 15,539, 16,282, 18,902, 19,737, 20,34, 21,161, 21,758, 25,02, 25,601, 26,261, 28,518, 31,54, 33,198, 33,937 y 35,159.

La forma de sal de clorhidrato D de  $d_9$ -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]ciclohexanol ( $d_9$ -venlafaxina) de la presente divulgación se caracteriza porque el cristal proporciona picos de difracción de alta intensidad a ángulos de difracción de 2-theta ( $2\theta$ ) en un espectro de difracción de rayos X de polvo de aproximadamente 6,74, 7,421, 8,341, 10,219, 12,7, 13,502, 17,9, 15,541, 20,36, 21,221, 21,761, 25,078, 31,04, 34,018 y 35,139.

La forma de sal de clorhidrato E de  $d_9$ -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]ciclohexanol ( $d_9$ -venlafaxina) de la presente divulgación se caracteriza porque el cristal proporciona picos de difracción de alta intensidad a ángulos de difracción de 2-theta ( $2\theta$ ) en un espectro de difracción de rayos X de polvo de aproximadamente 5,597, 7,182, 9,078, 9,557, 11,201, 14,46, 14,76, 16,86, 17,497, 19,201, 19,619, 20,241, 20,66, 21,76, 22,596, 23,06, 24,4, 25,02, 26,519, 26,842, 31,52 y 35,438.

La forma de sal de clorhidrato F de  $d_9$ -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]ciclohexanol ( $d_9$ -venlafaxina) de la presente divulgación se caracteriza porque el cristal proporciona picos de difracción de alta intensidad a ángulos de difracción de 2-theta ( $2\theta$ ) en un espectro de difracción de rayos X de polvo de aproximadamente 5,581, 7,186, 11,22, 14,499, 14,802, 16,882, 19,242, 20,317, 21,798, 22,637 y 35,445.

En los espectros de absorción infrarroja, figuras 7-12, el eje horizontal muestra el número de onda en  $\text{cm}^{-1}$  y el eje vertical muestra la transmitancia en tanto por ciento (%).

La sal de clorhidrato de  $d_9$ -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol ( $d_9$ -venlafaxina) se ha caracterizado mediante difracción de rayos X de polvo.

Los cristales de clorhidrato de  $d_9$ -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol ( $d_9$ -venlafaxina, formas A-F) proporcionan espectros de difracción de rayos X de polvo sustancialmente iguales a los espectros de difracción de rayos X de polvo mostrados en las figuras 1-6, respectivamente. Sin embargo, se sabe que puede obtenerse un espectro de difracción de rayos X de polvo con un error de medición que depende de las condiciones de medición. En particular, se sabe generalmente que las intensidades en un espectro de difracción de rayos X de polvo pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición. Por tanto, debe entenderse que las sales de la presente divulgación no se limitan a los cristales que proporcionan un espectro de difracción de rayos X de polvo completamente idéntico a los espectros de difracción de rayos X de polvo mostrados en las figuras 1-6, y que

cualquier cristal que proporcione un espectro de difracción de rayos X de polvo sustancialmente igual a los espectros de difracción de rayos X de polvo mencionados anteriormente se encuentra dentro del alcance de la presente divulgación. Los expertos en el campo de la difracción de rayos X de polvo pueden evaluar rápidamente la identidad sustancial de espectros de difracción de rayos X de polvo.

Generalmente, un error de medición del ángulo de difracción para una difracción de rayos X de polvo habitual es de aproximadamente el 5% o menos, y debe tenerse en cuenta tal grado de error de medición en cuanto a los ángulos de difracción. Además, debe entenderse que las intensidades pueden fluctuar dependiendo de las condiciones experimentales.

La forma de sal de clorhidrato A de  $d_9$ -venlafaxina se caracteriza porque el cristal proporciona picos de difracción de alta intensidad a ángulos de difracción de aproximadamente 2-theta, [% de intensidad relativa]: 6,703 [29,3], 8,321 [19], 12,681 [77,5], 13,5 [47,9], 15,54 [17,7], 18,918 [24,4], 20,359 [100], 21,161 [38,3], 21,762 [26,1], 25,04 [27,8], y 28,518 [18,2]. La forma de sal de clorhidrato A de la presente divulgación proporciona un espectro de difracción de rayos X de polvo sustancialmente igual al espectro de difracción de rayos X mostrado en la figura 1.

Los valores característicos de 2-theta ( $2\theta$ ) e intensidad relativa (RI) en porcentaje para el espectro de difracción de la forma de sal de clorhidrato A de  $d_9$ -venlafaxina se muestran en la tabla 1. Por tanto, se describe en el presente documento un polimorfo de la sal de clorhidrato de  $d_9$ -venlafaxina que tiene al menos cuatro de los picos más intensos presentados en la tabla 1.

TABLA 1

2-theta	RI	2-theta	RI	2-theta	RI	2-theta	RI
6,703	29,3	16,762	8,1	25,04	27,8	31,539	10,5
7,399	9	17,318	4,6	25,34	5,3	32,456	2,1
8,321	19	18,5	4,2	25,641	8	32,758	3,3
8,52	2,7	18,918	24,4	26,261	6,4	33,162	7,3
10,195	3,6	19,757	6,1	26,481	4,9	33,957	10,4
12,681	77,5	20,359	100	26,866	1,6	35,181	15,5
13,5	47,9	21,161	38,3	27,265	6,7	36,024	1,8
14,863	9,3	21,762	26,1	28,518	18,2	36,399	1,6
15,54	17,7	22,196	2	28,822	6,2	36,814	2
15,92	3,8	22,92	2,8	30,419	2,5	37,76	3
16,299	11,4	24,084	1,7	31,001	7,9	38,68	5,1
						39,159	2,2

El compuesto de la presente invención se caracteriza porque el cristal proporciona picos de difracción de alta intensidad a ángulos de difracción de aproximadamente 2-theta, [% de intensidad relativa]: 6,683 [15,5], 10,201 [93,6], 13,441 [27,8], 15,517 [66,2], 18,198 [41], 19,719 [34,1], 20,258 [100], 21,68 [71,2], 22,658 [24,8], 25,543 [22,4], 28,022 [20,9] y 35,02 [33,4]. El compuesto de la presente invención proporciona un espectro de difracción de rayos X de polvo sustancialmente igual al espectro de difracción de rayos X mostrado en la figura 2.

Los valores característicos de 2-theta ( $2\theta$ ) e intensidad relativa (RI) en porcentaje para el espectro de difracción del compuesto de la presente invención se muestran en la tabla 2. Por tanto, se describe en el presente documento un polimorfo de la sal de clorhidrato de fórmula I que tiene al menos cuatro de los picos más intensos presentados en la tabla 2.

TABLA 2

2-theta	RI	2-theta	RI	2-theta	RI
6,683	15,5	22,658	24,8	31,379	8,2
10,201	93,6	23,923	2,7	31,978	9,1
13,441	27,8	25,322	9,6	32,28	10,5
15,014	7,6	25,543	22,4	32,701	6,5
15,517	66,2	26,502	6,7	32,981	2,3
16,458	1,5	27,122	9,5	34,12	9,1
16,84	10,3	27,557	5,5	35,02	33,4
17,206	2,7	28,022	20,9	36,024	3,1
18,198	41	28,64	4,4	36,842	2,6
19,719	34,1	29,241	10,6	37,5	6,7
20,258	100	29,659	7,1	38,341	3,9
21,68	71,2	31,079	11,9	38,753	1,2

La forma de sal de clorhidrato C de  $d_9$ -venlafaxina se caracteriza porque el cristal proporciona picos de difracción de alta intensidad a ángulos de difracción de aproximadamente 2-theta, [% de intensidad relativa]: 6,718 [21,4], 8,335 [20,6], 12,68 [80], 13,5 [40,7], 15,539 [20,2], 16,282 [24,3], 18,902 [48,9], 19,737 [17,4], 20,34 [100], 21,161 [79,4], 21,758 [30,5], 25,02 [31,5], 25,601 [18,9], 26,261 [15,2], 28,518 [30,2], 31,54 [18,7], 33,198 [14,2], 33,937 [16,5] y 35,159 [21,3]. La forma de sal de clorhidrato C de  $d_9$ -venlafaxina proporciona un espectro de difracción de rayos X de polvo sustancialmente igual al espectro de difracción de rayos X mostrado en la figura 3.

Los valores característicos de 2-theta ( $2\theta$ ) e intensidad relativa (RI) en porcentaje para el espectro de difracción de la forma de sal de clorhidrato C de  $d_9$ -venlafaxina se muestran en la tabla 3. Por tanto, se describe en el presente documento un polimorfo de la sal de clorhidrato de  $d_9$ -venlafaxina que tiene al menos cuatro de los picos más intensos presentados en la tabla 3.

TABLA 3

2-theta	RI	2-theta	RI	2-theta	RI	2-theta	RI
6,718	21,4	18,182	4,2	25,36	11,1	33,198	14,2
8,335	20,6	18,4	3	25,601	18,9	33,937	16,5
10,18	9,1	18,902	48,9	26,261	15,2	35,159	21,3
12,68	80	19,737	17,4	26,856	3,2	36,076	3,1
13,5	40,7	20,34	100	27,258	8,8	36,438	2,7
15,539	20,2	21,161	79,4	28,518	30,2	36,765	3,9
15,68	11,5	21,758	30,5	28,839	11,6	37,66	5,6
15,938	9,4	22,151	3,6	30,42	2,4	38,207	2,2
16,282	24,3	22,659	2,1	30,962	11,7	38,658	6,7
16,778	9,9	22,955	2,4	31,54	18,7	39,2	3,6
16,916	9,5	24,073	1,7	32,478	4,6		
17,302	8,2	25,02	31,5	32,775	3,9		

La forma de sal de clorhidrato D de  $d_9$ -venlafaxina se caracteriza porque el cristal proporciona picos de difracción de alta intensidad a ángulos de difracción de aproximadamente 2-theta, [% de intensidad relativa]: 6,74 [21,2], 7,421 [14], 8,341 [35,5], 10,219 [23], 12,7 [99,5], 13,502 [40,7], 17,9 [17,5], 15,541 [37,3], 20,36 [100], 21,221 [23,7], 21,761 [41], 25,078 [26,3], 31,04 [17,7], 34,018 [14,8] y 35,139 [22,7]. La forma de sal de clorhidrato D de  $d_9$ -venlafaxina proporciona un espectro de difracción de rayos X de polvo sustancialmente igual al espectro de difracción de rayos X mostrado en la figura 4.

Los valores característicos de 2-theta ( $2\theta$ ) e intensidad relativa (RI) en porcentaje para el espectro de difracción de la forma de sal de clorhidrato D del compuesto de fórmula I se muestran en la tabla 4. Por tanto, se describe en el presente documento un polimorfo de la sal de clorhidrato de  $d_9$ -venlafaxina que tiene al menos cuatro de los picos más intensos presentados en la tabla 4.

TABLA 4

2-theta	RI	2-theta	RI	2-theta	RI	2-theta	RI
6,74	21,2	18,54	7,2	25,604	9,7	32,742	4
7,421	14	18,96	12,1	26,303	6	33,239	5,4
8,341	35,5	19,741	12	26,483	8,9	34,018	14,8
10,219	23	20,36	100	26,959	6,9	35,139	22,7
12,7	99,5	21,221	23,7	27,258	7,1	36,1	2,5
13,502	40,7	21,761	41	28,223	7,3	36,388	1,8
17,9	17,5	22,279	2,2	28,518	11,9	36,839	2,2
15,541	37,3	22,719	4,9	28,919	4,8	37,719	3,5
16,361	9,9	23,039	3	29,322	3,2	38,681	5,5
16,764	13	24,024	3,2	30,419	3,2	39,198	3,8
17,424	3	25,078	26,3	31,04	17,7		
18,276	10,2	25,383	5,9	31,66	10,6		

La forma de sal de clorhidrato E de  $d_9$ -venlafaxina se caracteriza porque el cristal proporciona picos de difracción de alta intensidad a ángulos de difracción de aproximadamente 2-theta, [% de intensidad relativa]: 5,597 [28], 7,182 [36,2], 9,078 [24,1], 9,557 [14,9], 11,201 [100], 14,46 [40,2], 14,76 [40,4], 16,86 [71,7], 17,497 [15,7], 19,201 [66,5], 19,619 [19,6], 20,241 [35,2], 20,66 [19,6], 21,76 [22,5], 22,596 [26,4], 23,06 [13,2], 24,4 [15,3], 25,02 [12,1], 26,519 [13,5], 26,842 [18,7], 31,52 [12,6] y 35,438 [17,9]. La forma de sal de clorhidrato E de  $d_9$ -venlafaxina proporciona un espectro de difracción de rayos X de polvo sustancialmente igual al espectro de difracción de rayos X mostrado en la figura 5.

Los valores característicos de 2-theta (2θ) e intensidad relativa (RI) en porcentaje para el espectro de difracción de la forma de sal de clorhidrato E de d<sub>9</sub>-venlafaxina I se muestran en la tabla 5. Por tanto, se describe en el presente documento un polimorfo de la sal de clorhidrato de d<sub>9</sub>-venlafaxina que tiene al menos cuatro de los picos más intensos presentados en la tabla 5.

5

TABLA 5

2-theta	RI	2-theta	RI	2-theta	RI	2-theta	RI
5,597	28	15,721	11,2	23,06	13,2	30,98	7,7
7,182	36,2	16,041	8,4	23,994	2	31,52	12,6
9,078	24,1	16,86	71,7	24,4	15,3	32,362	6,4
9,557	14,9	17,497	15,7	25,02	12,1	32,721	6
10,663	9	17,866	3	25,643	3,9	33,162	2,1
11,201	100	18,398	12,8	25,861	6,7	34,461	9,6
12,104	2,4	19,201	66,5	26,519	13,5	35,438	17,9
12,361	1,2	19,619	19,6	26,842	18,7	35,899	5,6
13,422	2,1	20,241	35,2	27,502	5,1	36,779	4,7
13,921	4,4	20,66	19,6	28,422	6,1	37,4	4,5
14,46	40,2	20,879	11,2	28,859	7,2	37,984	2
14,76	40,4	21,76	22,5	29,937	3,1	38,962	3,6
15,366	3,2	22,596	26,4				

10 La forma de sal de clorhidrato F de d<sub>9</sub>-venlafaxina se caracteriza porque el cristal proporciona picos de difracción de alta intensidad a ángulos de difracción de aproximadamente 2-theta, [% de intensidad relativa]: 5,581 [26,1], 7,186 [18,3], 11,22 [100], 14,499 [18,8], 14,802 [20,5], 16,882 [63,9], 19,242 [38,4], 20,317 [51,6], 21,798 [17,5], 22,637 [26,3] y 35,445 [16,2]. La forma de sal de clorhidrato F de d<sub>9</sub>-venlafaxina proporciona un espectro de difracción de rayos X de polvo sustancialmente igual al espectro de difracción de rayos X mostrado en la figura 6.

15 Los valores característicos de 2-theta (2θ) e intensidad relativa (RI) en porcentaje para el espectro de difracción de la forma de sal de clorhidrato F de d<sub>9</sub>-venlafaxina I se muestran en la tabla 6. Por tanto, se describe en el presente documento un polimorfo de la sal de clorhidrato de d<sub>9</sub>-venlafaxina que tiene al menos cuatro de los picos más intensos presentados en la tabla 6.

20

TABLA 6

2-theta	RI	2-theta	RI	2-theta	RI	2-theta	RI
5,581	26,1	15,559	5,1	23,101	9	31,597	9,1
6,688	6,4	15,796	6,1	24,425	11,9	32,374	1,6
7,186	18,3	16,087	3,6	25,042	7,1	33,32	1,3
9,079	7,7	16,882	63,9	25,921	7,7	34,524	6,3
9,576	9,1	17,519	10,6	26,587	5,4	35,112	4,7
10,206	2,4	18,407	5,6	26,939	10,1	35,445	16,2
10,735	4,4	19,242	38,4	27,194	5,3	35,88	1,3
11,22	100	19,68	11,8	27,579	2,5	36,727	2,3
12,133	3	20,317	51,6	28,435	3,9	36,981	3,2
13,447	9	20,72	8,8	28,921	3,5	37,464	2,9
13,963	2,2	20,923	6,3	29,4	1,6	39,023	1,9
14,499	18,8	21,798	17,5	29,808	2,6	38,962	3,6
14,802	20,5	22,637	26,3	31,064	3,7		

25 El espectro de difracción de rayos X de polvo es sólo uno de muchos modos de caracterizar la disposición de átomos que comprende la sal de clorhidrato de d<sub>9</sub>-1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol (d<sub>9</sub>-venlafaxina, formas A-F). Otros métodos que se conocen bien en la técnica, tal como, difracción de rayos X de monocristal, pueden usarse para identificar las formas de sal de d<sub>9</sub>-venlafaxina mencionadas anteriormente.

30 Las formas de sal de clorhidrato A-F tienen alta cristalinidad, es decir, están sustancialmente libres de material amorfo. Tales sales proporcionan resultados de dosificación más reproducibles. Las formas de sal de clorhidrato A-F son sustancialmente estables de manera higroscópica, lo que palió los posibles problemas asociados con los cambios de peso del principio activo durante la fabricación de cápsulas o comprimidos. Las formas de clorhidrato A-F también tienen una baja tendencia a que una disolución acuosa concentrada forme mezclas viscosas tras dejarla en reposo. Las formas de sal de clorhidrato A-F tienen una solubilidad en agua de cinética rápida, lo que simplifica la dosificación acuosa y las hace adecuadas para formas de dosificación inyectables. Además, las formas de sal de clorhidrato A-F con características de solubilidad mejorada facilitan la disolución de formas de dosificación sólidas de manera puntual.

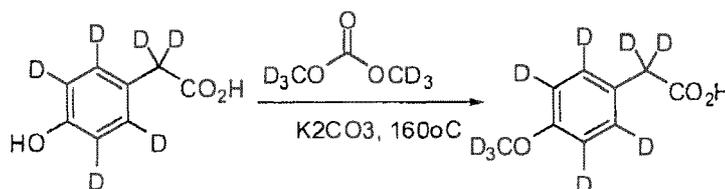
35

Las formas de sal de clorhidrato A-F tienen mayor solubilidad cinética que la base libre del compuesto  $d_9$ -venlafaxina. Adicionalmente, las formas de sal de clorhidrato A-F del compuesto  $d_9$ -venlafaxina son más estables al aire y pueden usarse sin deliquesencia. La forma B es el compuesto de la presente invención. Las demás formas son sólo para referencia.

Se ilustran las etapas implicadas en la obtención del compuesto de la presente invención y compuestos deuterados similares en los siguientes ejemplos. Cualquier ejemplo relativo a una reacción que conduce a compuestos que no se encuentran dentro del alcance de las presentes reivindicaciones son sólo para referencia.

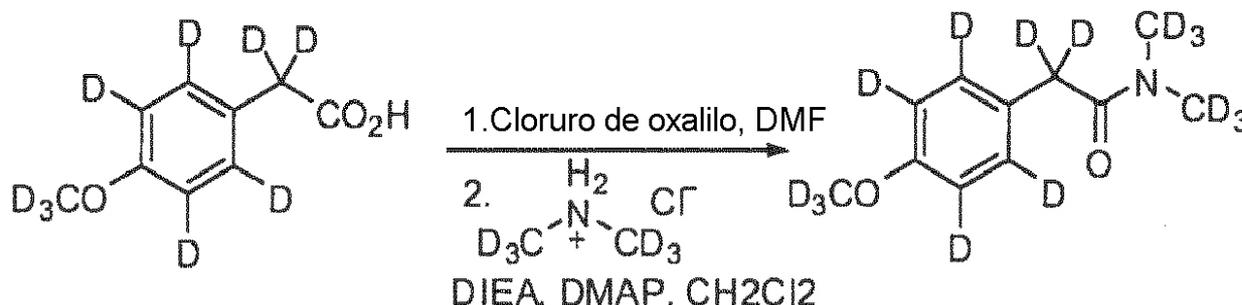
## Ejemplos

### Ejemplo 1 - ácido $d_9$ -2-(4-metoxifenil)-acético



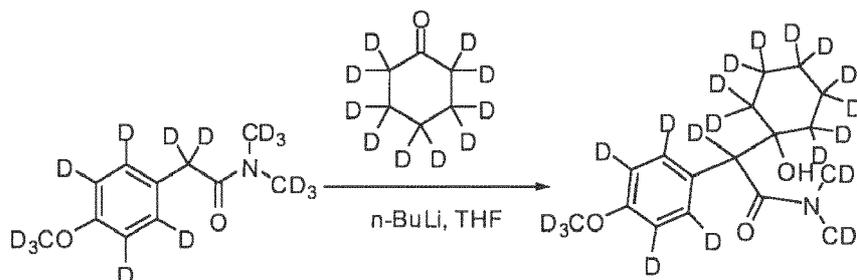
Puede prepararse ácido  $d_9$ -(4-metoxifenil)-acético según procedimientos de la bibliografía conocidos Ouk *et al.*, Green Chemistry, 2002, 4(5), 431-435, haciendo reaccionar ácido  $d_6$ -(4-hidroxifenil)-acético (1 equiv., Cambridge Isotopes Laboratories),  $K_2CO_3$  (0,04 equiv.) y éster dimetílico de ácido  $d_6$ -carbónico (1,25 equiv., Cambridge Isotopes Laboratories) a  $160^\circ C$  hasta completarse.

### Ejemplo 2 - $d_{15}$ -2-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-acetamida



Se prepara el compuesto del título según el procedimiento descrito en Yardley *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry 1990, 33(10), 2899-2905. Se trata una disolución de ácido  $d_9$ -(4-metoxifenil)-acético (1 equiv.) en cloruro de metileno con cloruro de oxalilo (1,22 equiv.) y DMF (cantidad catalítica) y entonces se agita a temperatura ambiente hasta que todo el ácido se convierte en cloruro de ácido. Se elimina el disolvente a presión reducida y se lleva el residuo a cloruro de metileno y se trata con clorhidrato de  $d_6$ -dimetilamina (1 equiv., Cambridge Isotopes Laboratories), etildisopropilamina (2,1 equiv.) y DMAP (0,2 equiv.). Se agita la mezcla durante la noche, se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

### Ejemplo 3 - $d_{24}$ -2-(1-hidroxiciclohexil)-2-(4-metoxifenil)-N,N-dimetilacetamida

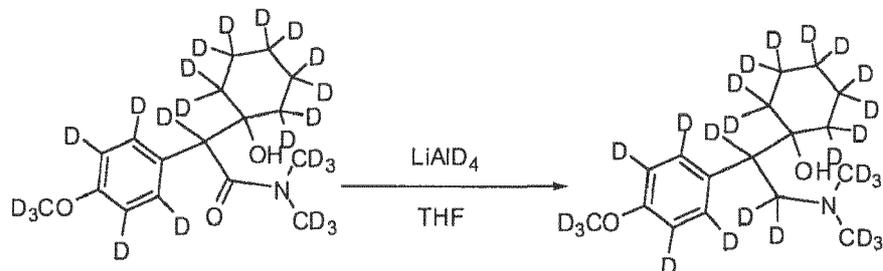


Se prepara el compuesto del título según el procedimiento descrito en Yardley *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry 1990, 33(10), 2899-2905. Se trata una disolución de  $d_{15}$ -2-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-acetamida (1 equiv.) en THF con *n*-butil-litio (1 equiv.) a  $-78^\circ C$ . Se agita la mezcla durante 90 minutos a  $-78^\circ C$ ; se añade una disolución en THF de  $d_{10}$ -ciclohexanona (1,2 equiv., Sigma-Aldrich), y se mantiene la agitación hasta completarse. Se extingue la

reacción mediante la adición de D<sub>2</sub>O (2 equiv.), se calienta la mezcla hasta temperatura ambiente y se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

Ejemplo 4 - d<sub>26</sub>-1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol

5

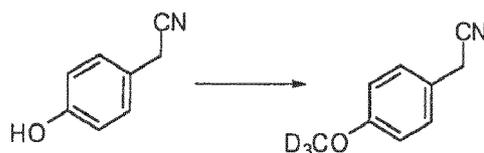


Se prepara el compuesto del título según el procedimiento descrito en Yardley *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry 1990, 33(10), 2899-2905; se añade gota a gota d<sub>24</sub>-2-(1-hidroxiciclohexil)-2-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-acetamida (1 equiv.) en THF a una mezcla de deuteruro de litio y aluminio (1,6 equiv.) a 0°C y se agita hasta completarse. Se extingue la reacción con D<sub>2</sub>O, y se somete a tratamiento final en condiciones convencionales conocidas por un experto en la técnica. Entonces se filtra la mezcla y se lava el precipitado varias veces con THF. Se evaporan los filtrados combinados y se recrystaliza el residuo en un disolvente adecuado.

10

Ejemplo 5 - d<sub>3</sub>-(4-metoxifenil)-acetonitrilo

15



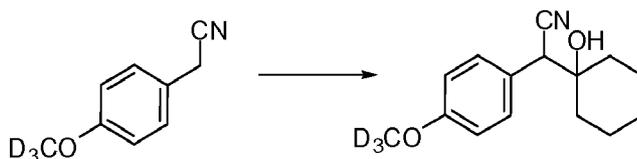
Se añadió d<sub>3</sub>-yodometano (8,70 g, 60 mmol) a una disolución con agitación de (4-hidroxifenil)-acetonitrilo (4,50 g, 30 mmol) en acetona (30 ml) que contiene carbonato de potasio (6,21 g, 45 mmol) a la temperatura ambiente, y se calentó la mezcla a reflujo durante la noche, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando hexanos-acetato de etilo para proporcionar el producto deseado, d<sub>3</sub>-(4-metoxifenil)-acetonitrilo, como un aceite de color amarillo claro.

20

Rendimiento: 3,99 g (89%). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3,67 (s, 2H), 6,88 (d, 2H, J = 8,7Hz), 7,22 (d, 2H, J = 8,7Hz).

25

Ejemplo 6 - d<sub>3</sub>-(1-hidroxiciclohexil)-(4-metoxifenil)-acetonitrilo



30

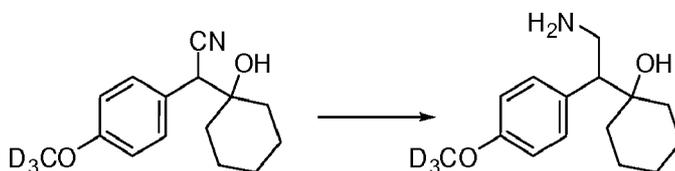
Se añadieron secuencialmente hidrogenosulfato de tetra-n-butilamonio (0,10 g, 0,29 mmol) y NaOH 2 N (1,2 ml) a d<sub>3</sub>-(4-metoxifenil)-acetonitrilo (0,85 g, 5,66 mmol) con agitación vigorosa a 0°C, y se mantuvo la agitación durante 30 minutos. Se añadió ciclohexanona (0,67 g, 6,8 mmol) a esta mezcla a 0-5°C a lo largo de 10 minutos. Se permitió que se calentase la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se continuó con la agitación vigorosa durante 1 hora adicional. Se filtró el precipitado blanco y se lavó con agua y hexanos para proporcionar el producto deseado, d<sub>3</sub>-(1-hidroxiciclohexil)-(4-metoxifenil)-acetonitrilo, como un sólido blanco.

35

Rendimiento: 1,28 g (91%). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1,05-1,80 (m, 10H), 3,73 (s, 1H), 6,90 (d, 2H, J = 8,7Hz), 7,27 (d, 2H, J = 8,7Hz).

40

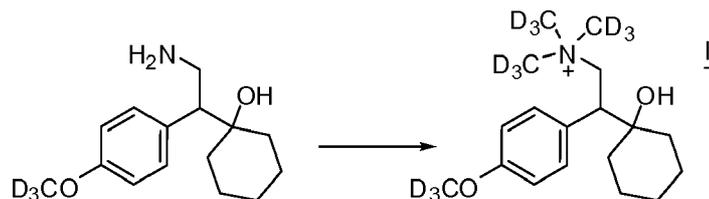
Ejemplo 7 - d<sub>3</sub>-1-[2-amino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol



Se redujo  $d_3$ -(1-hidroxiciclohexil)-(4-metoxifenil)-acetonitrilo (400,0 mg, 1,61 mmol) en un reactor de hidrogenación de flujo continuo H-Cube™ (Thales Nanotechnology, Budapest, Hungría) equipado con un cartucho de catalizador de Ni Raney (eluyente: amoníaco 2,0 M en metanol, velocidad de flujo: 1 ml/min, temperatura: 80°C, presión: 80 bar) para producir el producto deseado,  $d_3$ -1-[2-amino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol, como un aceite incoloro transparente.

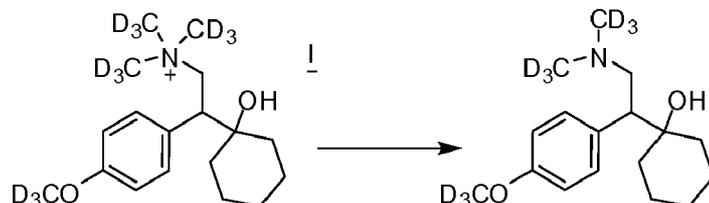
Rendimiento: 280 mg (69%).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,05-1,80 (m, 10H), 2,59 (s a, 2H), 2,68 (t, 1H, 6,9Hz), 3,21 (m, 2H), 6,83 (d, 2H, J = 9,0Hz), 7,17 (d, 2H, J = 9,0Hz).

Ejemplo 8 - yoduro de  $d_{12}$ -1-[2-trimetilamonio-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol



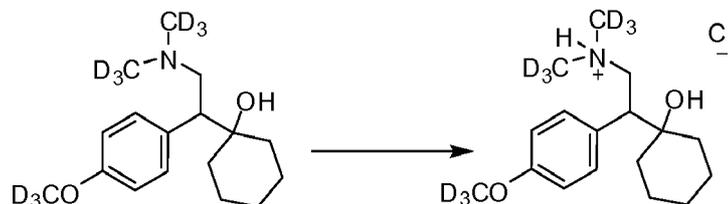
Se añadieron  $d_3$ -yodometano (0,4 ml, 6,34 mmol) y carbonato de potasio (424 mg, 3,0 mmol) a la temperatura ambiental a una disolución de  $d_3$ -1-[2-amino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol (252 mg, 1,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (1,5 ml), y se agitó a la temperatura ambiental durante 20 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con tetrahidrofurano, se filtró y se concentró el filtrado a vacío para proporcionar el producto, yoduro de  $d_{12}$ -1-[2-trimetilamonio-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol, como un sólido de color beis.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 0,90-1,80 (m, 10H), 3,19 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,1Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,1Hz, 2H).

Ejemplo 9 -  $d_9$ -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol ( $d_9$ -venlafaxina)



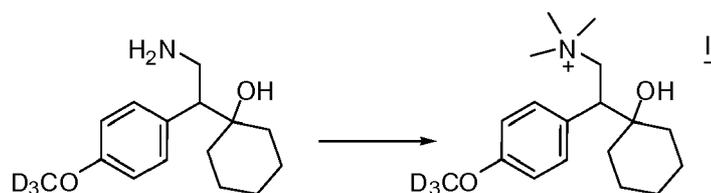
Se calentó una disolución de yoduro de  $d_{12}$ -1-[2-trimetilamonio-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol en 3-amino-1-propanol (1 ml) a 170°C durante 4 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiental, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el residuo resultante en ácido clorhídrico 6 N (5 ml), se lavó con éter. Se basificó la fase acuosa con hidróxido de sodio acuoso al 30% hasta pH = 11-12 y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó con salmuera el extracto orgánico, se secó y se concentró para proporcionar  $d_9$ -venlafaxina (208 mg, 73%).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0,78-1,80 (m, 10H), 2,33 (dd, 1H, J = 12,0, 3,3 Hz), 2,96 (dd, 1H, J = 12,0, 3,3 Hz), 3,31 (t, 1H, J = 12,0 Hz), 6,81 (d, 2H, J = 9,0Hz), 7,17 (d, 2H, J = 9,0Hz). EM (m/z): 287 (M+1).

Ejemplo 10 - clorhidrato de  $d_9$ -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol (clorhidrato de  $d_9$ -venlafaxina)



Se trató una disolución de  $d_9$ -venlafaxina (63 mg, 0,22 mmol) en éter (10 ml) con ácido clorhídrico 2 N en éter (0,2 ml) a 0°C durante 10 minutos. Se recogió mediante filtración el precipitado blanco, se lavó con éter y se secó a vacío para proporcionar la sal de clorhidrato de  $d_9$ -venlafaxina (60 mg, 85%).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 0,95-1,80 (m, 10H), 2,83 (s, 6H), 3,04 (dd, 1H, J = 9,9, 5,4 Hz), 3,68 (m, 2H), 6,96 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 9,0 Hz).

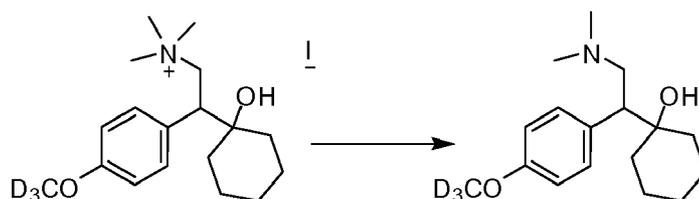
Ejemplo 11 - yoduro de  $d_3$ -1-[2-trimetilamonio-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol



Preparado según el ejemplo 8 sustituyendo yoduro de metilo por yoduro de d<sub>3</sub>-metilo. <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 0,90-1,80 (m, 10H), 3,05 (s, 9H), 3,12 (m, 1H), 3,96 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,1Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,1Hz, 2H).

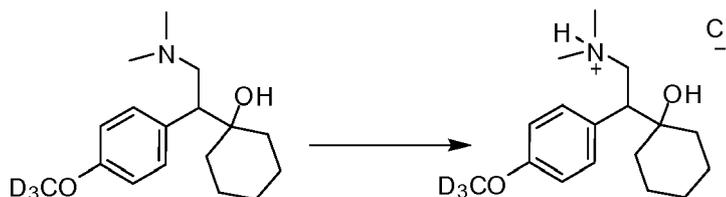
5

Ejemplo 12 - d<sub>3</sub>-1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol (d<sub>3</sub>-venlafaxina)



10 Preparado según el ejemplo 9. <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 0,84-1,54 (m, 10H), 2,42 (s, 6H), 2,84-2,92 (m, 2 H), 3,26-3,36 (m, 1H), 6,87 (d, 2H), 7,18 (d, 2H).

Ejemplo 13 - clorhidrato de d<sub>3</sub>-1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol (clorhidrato de d<sub>3</sub>-venlafaxina)

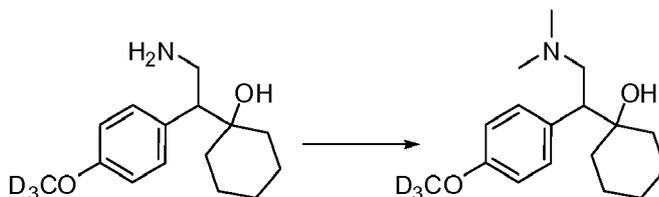


15

Preparado según el ejemplo 10.

Ejemplo 14 - d<sub>3</sub>-1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol (d<sub>3</sub>-venlafaxina)

20

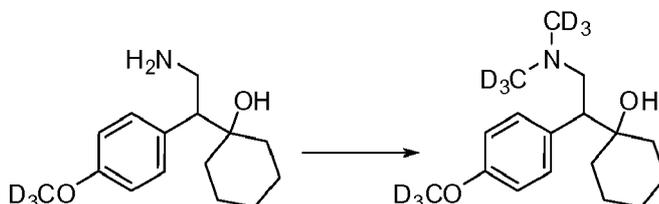


25 Se agitaron d<sub>3</sub>-1-[2-amino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol (207 mg, 0,82 mmol), formaldehído acuoso al 37% (0,3 ml), ácido fórmico (0,3 ml) y agua (2 ml) a 80-90°C durante 12 horas, se concentró a vacío hasta un volumen de 1,5 ml, se basificó mediante la adición gota a gota de hidróxido de sodio acuoso al 20% y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtraron y se concentraron a vacío para dar un residuo en bruto que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo-metanol-hidróxido de amonio) para dar el producto deseado, d<sub>3</sub>-1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol.

30 Rendimiento: 24,4 mg (11%). <sup>1</sup>H-RMN (metanol-d<sub>4</sub>) δ ppm: 0,84-1,54 (m, 10 H), 2,42 (s, 6 H), 2,84-2,92 (m, 2 H), 3,26-3,36 (m, 1 H), 6,87 (d, 2 H), 7,18 (d, 2 H).

Ejemplo 15 - d<sub>3</sub>-1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol (d<sub>3</sub>-venlafaxina)

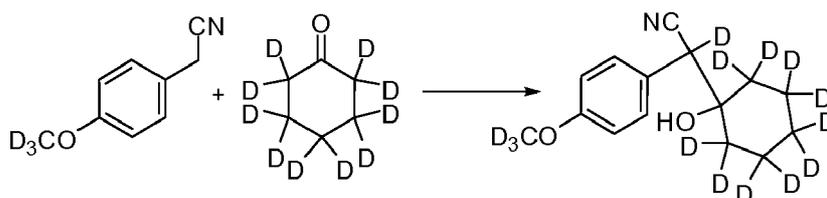
35



Se calentó una disolución de  $d_3$ -1-[2-amino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol (0,126 g, 0,5 mmol), ácido  $d_2$ -fórmico (0,3 ml) y  $d_2$ -formaldehído (al 20% en peso en  $D_2O$ , 0,25 ml) en  $D_2O$  (1,5 ml) a  $100^\circ C$  durante 16 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiental, se diluyó con agua (5 ml), se neutralizó con amoníaco acuoso al 35% y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron sobre sulfato de sodio las fases orgánicas combinadas y se concentraron a presión reducida para producir un residuo en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo-metanol- $NH_4OH$ ) para dar el producto deseado,  $d_9$ -1-[2-metilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol, como un producto semisólido de color amarillo claro.

Rendimiento: 0,024 g (20%).  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 0,78-1,80 (m, 10H), 2,33 (dd, 1H,  $J = 12,0, 3,3$  Hz), 2,96 (dd, 1H,  $J = 12,0, 3,3$  Hz), 3,31 (t, 1H,  $J = 12,0$  Hz), 6,81 (d, 2H,  $J = 9,0$ Hz), 7,17 (d, 2H,  $J = 9,0$ Hz). EM (m/z): 287 (M+1).

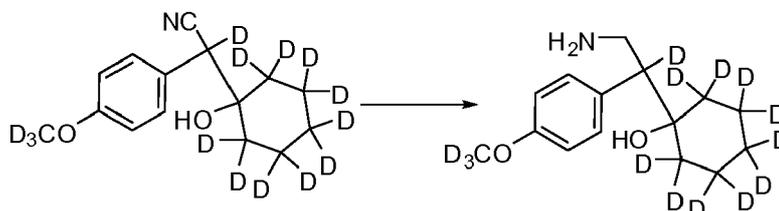
#### Ejemplo 16 - $d_{14}$ -(1-hidroxiciclohexil)-(4-metoxifenil)-acetonitrilo



Se preparó el compuesto del título como en el ejemplo 6 sustituyendo ciclohexanona por  $d_{10}$ -ciclohexanona (Sigma-Aldrich) y NaOH 2 N en agua por NaOD 2 N en  $D_2O$ . Se purificó el producto final mediante recristalización en acetato de etilo-hexanos.

Rendimiento (60%).  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 1,60 (s a, 1H), 6,90 (d, 2H,  $J = 8,4$ Hz), 7,26 (d, 2H,  $J = 8,4$ Hz).

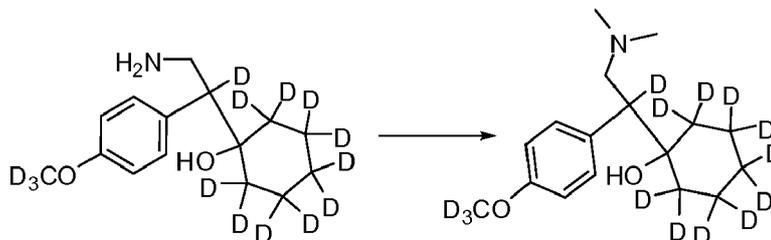
#### Ejemplo 17 - $d_{14}$ -1-[2-amino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol



Se redujo  $d_{14}$ -(1-hidroxiciclohexil)-(4-metoxifenil)-acetonitrilo (570,0 mg, 2,21 mmol) en un reactor de hidrogenación de flujo continuo H-Cube™ (Thales Nanotechnology, Budapest, Hungría) equipado con un cartucho de catalizador de Ni Raney (eluyente: amoníaco 2,0 M en metanol, velocidad de flujo: 1 ml/min, temperatura:  $80^\circ C$ , presión: 80 bar) para producir el producto deseado,  $d_{14}$ -1-[2-amino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol, como un aceite incoloro transparente.

Rendimiento: 530 mg (92%).  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 2,62 (s a, 3H), 3,21 (dd, 2H), 6,83 (d, 2H), 7,17 (d, 2H).

#### Ejemplo 18 - $d_{14}$ -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol ( $d_{14}$ -venlafaxina)



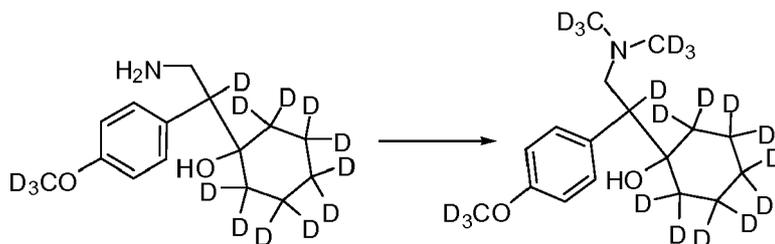
Se agitó una disolución de  $d_{14}$ -1-[2-amino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol (257,0 mg, 0,98 mmol), ácido fórmico (0,334 ml) y formaldehído (al 37% en agua, 0,146 ml) en agua (2,32 ml) a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadió formaldehído (al 37% en agua, 0,146 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 17 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se lavó con acetato de etilo, se basificó con hidróxido de sodio acuoso al 20% y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron con salmuera las fracciones orgánicas combinadas, se secaron ( $Na_2SO_4$ ), se filtraron y se concentraron a vacío para producir un residuo en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo-metanol-hidróxido de amonio) para dar el producto deseado,  $d_{14}$ -1-[2-dimetilamino-1-(4-

metoxifenil)-etil]-ciclohexanol, como un aceite incoloro transparente.

Rendimiento: 154,4 mg (54%),  $^1\text{H-RMN}$  (metanol- $d_4$ )  $\delta$  ppm: 2,25 (s, 6 H), 2,55 (d, 1 H), 3,14 (d, 1 H), 6,84 (d, 2 H), 7,13 (d, 2 H).

5

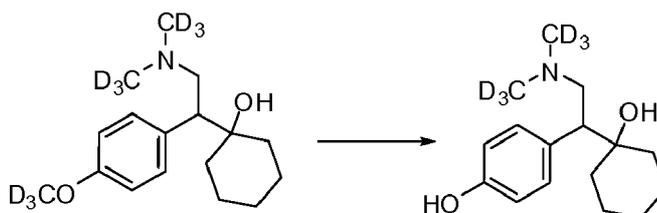
Ejemplo 19 -  $d_{20}$ -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol ( $d_{20}$ -venlafaxina)



10 Se preparó el compuesto del título como en el ejemplo 15.

Rendimiento (31%).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,33 (d, 1H,  $J = 12,6\text{Hz}$ ), 3,30 (d, 1H,  $J = 12,6\text{Hz}$ ), 6,81 (d, 2H,  $J = 9,0\text{Hz}$ ), 7,05 (d, 2H,  $J = 9,0\text{Hz}$ ). EM ( $m/z$ ): 298 ( $M+1$ ).

15 Ejemplo 20 -  $d_6$ -4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)-etil]-fenol ( $d_6$ -O-desmetilvenlafaxina)



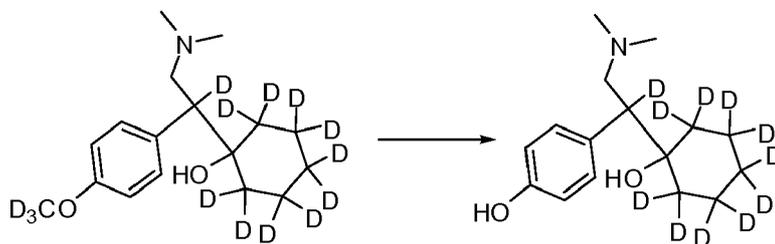
20 Se añadió una disolución 1,0 M de tribromuro de boro en cloruro de metileno (0,125 ml, 0,125 mol) a  $-40^\circ\text{C}$  a una disolución con agitación de  $d_9$ -venlafaxina (17 mg, 0,059 mmol) en cloruro de metileno (0,5 ml) durante 5 minutos, y se permitió que se calentase la mezcla de reacción hasta  $0^\circ\text{C}$  durante 30 minutos. Después de agitarse durante 3 horas adicionales a  $0^\circ\text{C}$ , se extinguió la reacción a  $0^\circ\text{C}$  con NaOH acuoso 2 N (0,35 ml) y se permitió que se calentase lentamente la mezcla hasta la temperatura ambiental durante la noche con agitación. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se extrajo el residuo resultante con acetato de etilo. Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un sólido beis.

25

Rendimiento: 75%.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,75-1,80 (m, 10H), 2,52 (dd, 1H,  $J = 12,3, 4,2\text{ Hz}$ ), 2,99 (dd, 1H,  $J = 10,2, 4,2\text{ Hz}$ ), 3,39 (t, 1H,  $J = 10,8\text{ Hz}$ ), 6,75 (d, 2H,  $J = 8,7\text{ Hz}$ ), 6,99 (d, 1H,  $J = 8,7\text{ Hz}$ ). EM:  $m/z$  270,1 ( $M^++1$ ).

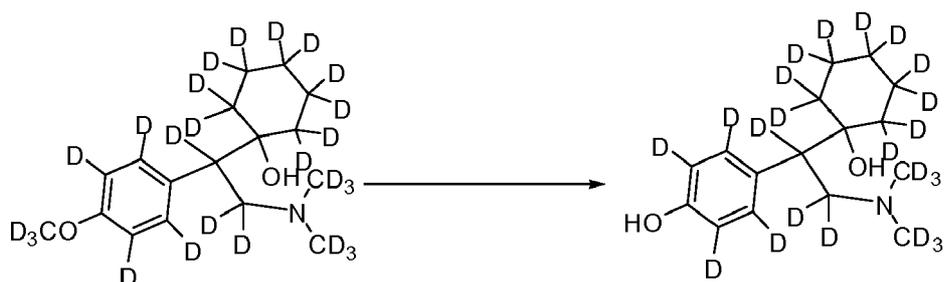
30

Ejemplo 21 -  $d_{11}$ -4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)-etil]-fenol ( $d_{11}$ -O-desmetilvenlafaxina)



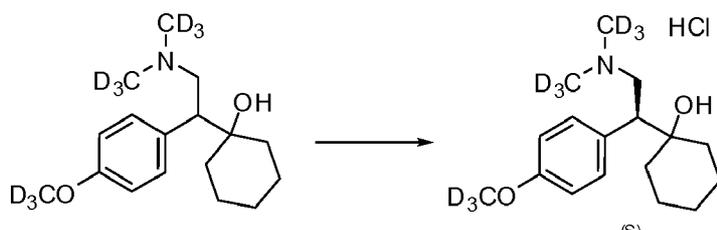
35 Se prepara el compuesto del título a partir de  $d_{14}$ -venlafaxina según el ejemplo 20.

Ejemplo 22 -  $d_{23}$ -4-[2-Dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)-etil]-fenol ( $d_{23}$ -O-desmetilvenlafaxina)



Se prepara el compuesto del título a partir de  $d_{26}$ -venlafaxina según el ejemplo 20.

5 Ejemplo 23 - sal de clorhidrato de (S)- $d_9$ -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol ((S)- $d_9$ -venlafaxina HCl)



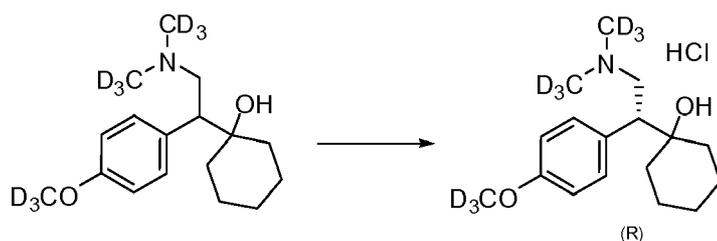
10 Se añadió de una vez una disolución de ácido (-)-di-p-toluoil-L-tartárico (3,60 mmol) en acetato de etilo (10 ml) a temperatura ambiente a una disolución de  $d_9$ -venlafaxina (7,22 mmol) en acetato de etilo (20 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se recogió mediante filtración el precipitado resultante, se secó y se recristalizó en una mezcla de metanol y acetato de etilo para proporcionar sal de di-p-toluoil-L-tartrato de  $d_9$ -(S)-venlafaxina como cristales blancos (pureza óptica > 99,5% mediante HPLC quiral). Se usó el filtrado para proporcionar  $d_9$ -(R)-venlafaxina (véase el ejemplo 18). Se realizó separación quiral a la temperatura ambiental en un HPLC Agilent 1100 equipado con una columna quiral Chirobiotic V (Astec), columna de 250 x 4,6 mm. Gradiente isocrático: acetato de amonio 5 mM en agua (60%) y tetrahydrofurano (40%); velocidad de flujo: 1 ml/min; tiempo de ejecución: 30 minutos; volumen de inyección: 10  $\mu$ l de inyección (1 mg/ml). Longitud de onda UV: 229 nm. Se disolvieron todas las muestras en acetonitrilo-agua (1:1).

20 Se suspendió la sal de di-p-toluoil-L-tartrato de  $d_9$ -(S)-venlafaxina en diclorometano (25 ml) y se trató con NaOH 2 N hasta pH 13. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para producir  $d_9$ -(S)-venlafaxina como un sólido blanco. Rendimiento: 0,71 g.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,75-1,80 (m, 10H), 2,37(s, 6H), 2,40 (m, 1H), 3,01 (dd, 1H, J = 11,1, 3,3 Hz), 3,39 (t, 1H, J = 12,0 Hz), 6,81 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 8,7 Hz). EM: m/z 281,3 ( $\text{M}^+$ +1).

30 Se disolvió  $d_9$ -(S)-venlafaxina (0,69 g, 2,46 mol) en éter (30 ml) y se trató con una disolución de HCl 2 N en éter (1,7 ml) a 0-5°C durante 10 minutos. Se filtró el precipitado, se lavó con éter y se recristalizó en una mezcla de éter y metanol para dar la sal de  $d_9$ -(S)-venlafaxina-HCl como un sólido blanco (pureza óptica > 99,5% mediante HPLC quiral).

Rendimiento: 0,55 g.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0,95-1,80 (m, 10H), 2,83 (s, 6H), 3,04 (dd, 1H, J = 9,9, 5,4 Hz), 3,68 (m, 2H), 6,96 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 9,0 Hz). HPLC quiral: RT = 23,45 min.

35 Ejemplo 24 - sal de clorhidrato de (R)- $d_9$ -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol ((R)- $d_9$ -venlafaxina HCl)

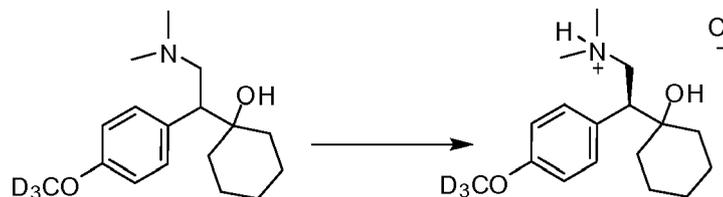


40 Se concentró a presión reducida el filtrado obtenido en el ejemplo 23, y se disolvió el residuo resultante (1,80 g) en diclorometano y se trató con hidróxido de sodio acuoso 2 N como en el ejemplo 23, se lavó con salmuera y se concentró para dar un sólido blanco (1,01 g), que se disolvió en acetato de etilo (15 ml) y se trató con ácido (+)-di-p-

toluol-D-tartárico en acetato de etilo (10 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se recogió mediante filtración el precipitado blanco resultante y se recrystalizó en una mezcla de acetato de etilo y metanol para proporcionar la sal de di-p-toluol-D-tartrato de d<sub>9</sub>-(R)-venlafaxina (pureza óptica > 99,5% mediante HPLC quiral). Se preparó la base libre correspondiente de d<sub>9</sub>-(R)-venlafaxina (pureza óptica > 99,5% mediante HPLC quiral) como en el ejemplo 23.

5

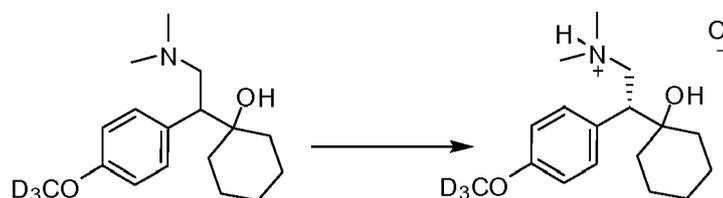
Ejemplo 25 - clorhidrato de (S)-d<sub>3</sub>-1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol ((S)-d<sub>3</sub>-venlafaxina HCl)



10

Preparado según el ejemplo 23.

Ejemplo 26 - clorhidrato de (R)-d<sub>3</sub>-1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol ((R)-d<sub>3</sub>-venlafaxina HCl)

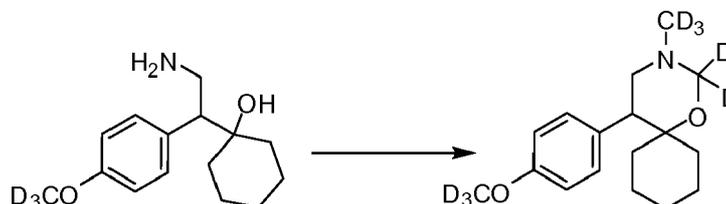


15

Preparado según el ejemplo 23.

Ejemplo 27 - d<sub>8</sub>-5-(4-metoxi-fenil)-3-metil-1-oxa-3-aza-espiro[5.5]undecano

20

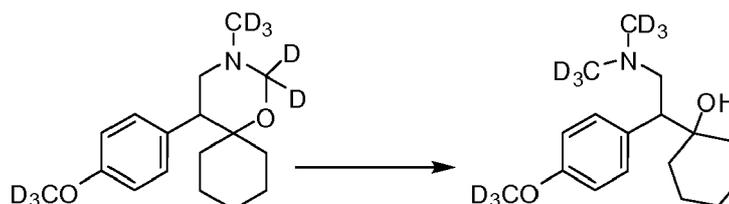


25

Se calentó una disolución de d<sub>3</sub>-1-[2-amino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol (0,126 g, 0,5 mmol), d<sub>2</sub> ácido fórmico (0,3 ml) y d<sub>2</sub>-formaldehído (el 20% en peso en óxido de deuterio, 0,25 ml) en óxido de deuterio (1,5 ml) a 100°C durante 16 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml), se neutralizó con amoníaco acuoso al 35% y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para producir un residuo en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo-metanol-hidróxido de amonio) para proporcionar el producto deseado, d<sub>8</sub>-5-(4-metoxifenil)-3-metil-1-oxa-3-aza-espiro[5.5]undecano. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,75-1,80 (m, 9H), 2,28 (d a, 1H), 2,70 (dd, 1H, J = 12,3, 3,6 Hz), 3,03 (dd, 1H, J = 12,3, 3,6 Hz), 3,21 (t, 1H, J = 12,3 Hz), 6,81 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,05 (d, 2H, J = 8,7 Hz). EM: m/z 284 (M+1).

30

Ejemplo 28 - d<sub>9</sub>-1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol (d<sub>9</sub>-venlafaxina)



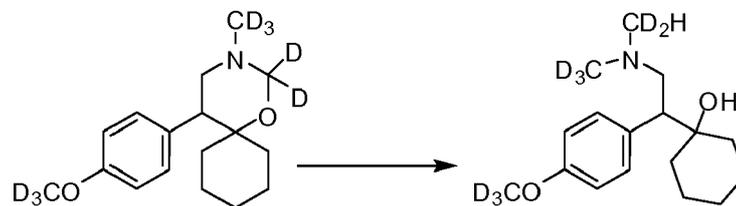
35

Se trató una emulsión con agitación de d<sub>8</sub>-5-(4-metoxifenil)-3-metil-1-oxa-3-aza-espiro[5.5]undecano (1,93 g, 6,82 mmol) en óxido de deuterio (25 ml) con ácido d<sub>2</sub>-fórmico (1,96 g, 40,92 mmol) y deuteróxido de sodio al 30% en óxido de deuterio (2,8 ml, 20,46 mmol) a la temperatura ambiente. Se calentó la disolución transparente resultante a 100°C durante 20 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua, se basificó hasta pH = 11 con hidróxido de sodio acuoso 2 N y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron los extractos orgánicos combinados y se

40

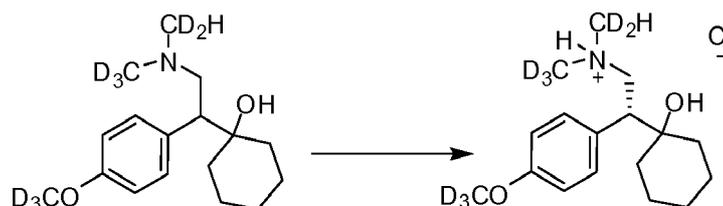
concentraron a presión reducida para dar un residuo en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar  $d_9$ -venlafaxina (1,21 g, 62%) como un sólido blanco.

Ejemplo 29 -  $d_8$ -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol ( $d_8$ -venlafaxina)



Se trató una emulsión con agitación de  $d_8$ -5-(4-metoxifenil)-3-metil-1-oxa-3-aza-espiro[5.5]undecano (123 mg, 0,434 mmol) en agua (1 ml) con ácido fórmico (100 mg, 2,17 mmol) y formiato de sodio a 100°C durante 18 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiental, se diluyó con agua, se basificó hasta pH = 11 con hidróxido de sodio acuoso 2 N, y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron los extractos orgánicos combinados y se concentraron a presión reducida para dar un residuo en bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para proporcionar  $d_8$ -venlafaxina (68 mg, 55%) como un sólido blanco.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,75-1,80 (m, 10H), 2,28 (s, 1H), 2,32 (dd, 1H, J = 12,3, 3,3 Hz), 2,96 (dd, 1H, J = 12,3, 3,3 Hz), 3,31 (t, 1H, J = 12,3 Hz), 6,81 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,05 (d, 2H, J = 8,7 Hz). EM: m/z 286,4 (M+1).

Ejemplo 30 - clorhidrato de  $d_8$ -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol (clorhidrato de  $d_8$ -venlafaxina)



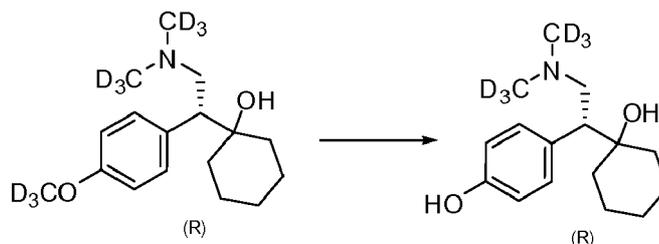
Preparado según el ejemplo 23.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0,85-1,80 (m, 10H), 2,80 (s, 1H), 3,04 (dd, 1H, J = 9,9, 5,4 Hz), 3,59-3,75 (m, 2H), 6,96 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,30 (d, 2H, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 31 -  $d_5$ -1-[2-amino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol



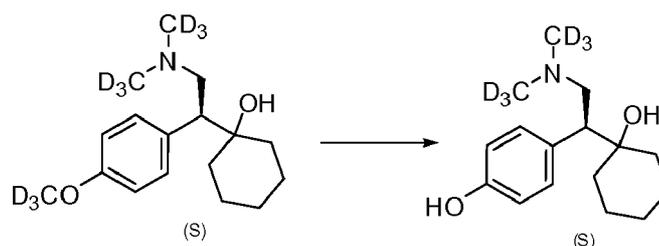
Puede prepararse el compuesto del título según el procedimiento del ejemplo 7, sustituyendo el depósito de agua por un depósito de óxido de deuterio para la generación de gas deuterio.

Ejemplo 32 - (R)- $d_6$ -4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)-etil]-fenol ((R)- $d_6$ -O-desmetilvenlafaxina)



Se preparó el compuesto del título a partir de (R)- $d_9$ -venlafaxina según el ejemplo 20.

Ejemplo 33 - (S)- $d_6$ -4-[2-dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)-etil]-fenol ((S)- $d_6$ -O-desmetilvenlafaxina)



Se preparó el compuesto del título a partir de (S)-d<sub>9</sub>-venlafaxina según el ejemplo 20.

5 Ejemplo 34 - clorhidrato de d<sub>9</sub>-1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol, forma A (clorhidrato de d<sub>9</sub>-ciclohexanol, forma A)

Se disolvió clorhidrato de d<sub>9</sub>-venlafaxina (500 mg) en isopropanol (8 ml) a aproximadamente 60°C, y se enfrió posteriormente hasta 0-5°C en un baño de hielo-agua y se mantuvo a esa temperatura durante aproximadamente 3 horas. Se filtró el sólido, se lavó con isopropanol frío y se secó a alto vacío para dar clorhidrato de d<sub>9</sub>-ciclohexanol, forma A (248 mg). Picos de difracción de rayos X de polvo característicos (2-theta, [% de intensidad relativa]): 6,703 [29,3], 8,321 [19], 12,681 [77,5], 13,5 [47,9], 15,54 [17,7], 18,918 [24,4], 20,359 [100], 21,161 [38,3], 21,762 [26,1], 25,04 [27,8], 28,518 [18,2] y 35,181 [15,5]. Se analizó una muestra de clorhidrato de d<sub>9</sub>-ciclohexanol, forma A, mediante espectroscopía infrarroja. Los resultados se muestran en la figura 7.

15 Ejemplo 35 - clorhidrato de d<sub>9</sub>-1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol, forma B (clorhidrato de d<sub>9</sub>-ciclohexanol, forma B)

Se trituró clorhidrato de d<sub>9</sub>-venlafaxina (150 mg) en un vial con acetona a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 1 hora y se enfrió hasta 0-5°C durante aproximadamente 1 hora. Se filtró el sólido, se lavó con acetona fría y se secó a 50°C en un evaporador rotatorio hasta un peso constante para dar clorhidrato de d<sub>9</sub>-venlafaxina, forma B (102 mg). Picos de difracción de rayos X de polvo característicos (2-theta, [% de intensidad relativa]): 6,683 [15,5], 10,201 [93,6], 13,441 [27,8], 15,517 [66,2], 18,198 [41], 19,719 [34,1], 20,258 [100], 21,68 [71,2], 22,658 [24,8], 25,543 [22,4], 28,022 [20,9] y 35,02 [33,4]. Se analizó una muestra de clorhidrato de d<sub>9</sub>-ciclohexanol, forma B, mediante espectroscopía infrarroja. Los resultados se muestran en la figura 8. Se calentó una muestra de clorhidrato de d<sub>9</sub>-ciclohexanol, forma B, a 10°C/min desde la temperatura ambiental hasta aproximadamente 700°C y entonces de modo regular hasta 1000°C, en una atmósfera de nitrógeno (25 cc/min). Los resultados se muestran en la figura 13.

30 Ejemplo 36 - clorhidrato de d<sub>9</sub>-1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol, forma C (clorhidrato de d<sub>9</sub>-ciclohexanol, forma C)

Se agitó una suspensión de clorhidrato de d<sub>9</sub>-ciclohexanol, forma A (70 mg) en isopropanol (0,56 ml) en un vial a la temperatura ambiental durante 3 días. Se filtró el sólido, se lavó con isopropanol frío y se secó a alto vacío para producir clorhidrato de d<sub>9</sub>-ciclohexanol, forma C (30 mg). Picos de difracción de rayos X de polvo característicos (2-theta, [% de intensidad relativa]): 6,718 [21,4], 8,335 [20,6], 12,68 [80], 13,5 [40,7], 15,539 [20,2], 16,282 [24,3], 18,902 [48,9], 19,737 [17,4], 20,34 [100], 21,161 [79,4], 21,758 [30,5], 25,601 [18,9], 26,261 [15,2], 28,518 [30,2], 31,54 [18,7], 33,937 [16,5] y 35,159 [21,3]. Se analizó una muestra de clorhidrato de d<sub>9</sub>-ciclohexanol, forma C, mediante espectroscopía infrarroja. Los resultados se muestran en la figura 9. Se calentó una muestra de clorhidrato de d<sub>9</sub>-ciclohexanol, forma C, a 10°C/min desde la temperatura ambiental hasta aproximadamente 700°C y entonces de modo regular hasta 1000°C, en una atmósfera de nitrógeno (25 cc/min). Los resultados se muestran en la figura 14.

45 Ejemplo 37 - clorhidrato de d<sub>9</sub>-1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol, forma D (clorhidrato de d<sub>9</sub>-ciclohexanol, forma D)

Se calentó a reflujo una suspensión de clorhidrato de d<sub>9</sub>-venlafaxina (1,45 g) en éter (40 ml) a 65°C. Se añadió gota a gota metanol a la mezcla hasta que se volvió homogénea y se enfrió la disolución hasta la temperatura ambiental, y se mantuvo a esa temperatura durante 1 hora y a 0-5°C durante 3 horas adicionales. Se filtró el sólido y se secó a alto vacío para proporcionar clorhidrato de d<sub>9</sub>-ciclohexanol, forma D (1,08 g). Picos de difracción de rayos X de polvo característicos (2-theta, [% de intensidad relativa]): 6,74 [21,2], 7,421 [14], 8,341 [35,5], 10,219 [23], 12,7 [99,5], 13,502 [40,7], 17,9 [17,5], 15,541 [37,3], 20,36 [100], 21,221 [23,7], 21,761 [41], 25,078 [26,3], 31,04 [17,7] y 35,139 [22,7]. Se analizó una muestra de clorhidrato de d<sub>9</sub>-ciclohexanol, forma D, mediante espectroscopía infrarroja. Los resultados se muestran en la figura 10.

55 Ejemplo 38 - clorhidrato de d<sub>9</sub>-1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol, forma E (clorhidrato de d<sub>9</sub>-ciclohexanol, forma E)

Se calentó clorhidrato de d<sub>9</sub>-ciclohexanol, forma D (98 mg) en un tubo sellado durante 1,5 horas a 200-200°C y se enfrió hasta la temperatura ambiental. Picos de difracción de rayos X de polvo característicos (2-theta, [% de intensidad relativa]): 5,597 [28], 7,182 [36,2], 9,078 [24,1], 9,557 [14,9], 11,201 [100], 14,46 [40,2], 14,76 [40,4], 16,86 [71,7], 17,497 [15,7], 19,201 [66,5], 19,619 [19,6], 20,241 [35,2], 20,66 [19,6], 21,76 [22,5], 22,596 [26,4], 23,06 [13,2], 24,4 [15,3], 26,842 [18,7], 31,52 [12,6] y 35,438 [17,9]. Se analizó una muestra de clorhidrato de d<sub>9</sub>-ciclohexanol, forma E, mediante espectroscopía infrarroja. Los resultados se muestran en la figura 11. Se calentó una muestra de clorhidrato de d<sub>9</sub>-ciclohexanol, forma E, a 10°C/min desde la temperatura ambiental hasta aproximadamente 700°C y entonces de modo regular hasta 1000°C, en una atmósfera de nitrógeno (25 cc/min). Los resultados se muestran en la figura 15.

Ejemplo 39 - clorhidrato de d<sub>9</sub>-1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol, forma F (clorhidrato de d<sub>9</sub>-ciclohexanol, forma F)

Se calentó clorhidrato de d<sub>9</sub>-ciclohexanol, forma A (68 mg) a 205°C durante 2 horas y se enfrió hasta la temperatura ambiental. Se recogieron los cristales que se formaron en la parte superior del matraz. Picos de difracción de rayos X de polvo característicos (2-theta, [% de intensidad relativa]): 5,581 [26,1], 7,186 [18,3], 11,22 [100], 14,499 [18,8], 14,802 [20,5], 16,882 [63,9], 19,242 [38,4], 20,317 [51,6], 21,798 [17,5], 22,637 [26,3] y 35,445 [16,2]. Se analizó una muestra de clorhidrato de d<sub>9</sub>-ciclohexanol, forma F, mediante espectroscopía infrarroja. Los resultados se muestran en la figura 12.

Ejemplo 40 - ensayo de estabilidad de microsomas de hígado *in vitro*

Se llevaron a cabo ensayos de estabilidad de microsomas de hígado a 1 mg por ml de proteína de microsomas de hígado con un sistema de generación de NADPH en NaHCO<sub>3</sub> al 2% (NADPH 2,2 mM, glucosa-6-fosfato 25,6 mM, 6 unidades por ml de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y MgCl<sub>2</sub> 3,3 mM). Se prepararon los compuestos de prueba como disoluciones en acetonitrilo al 20%-agua y se añadieron a la mezcla de ensayo (concentración de ensayo final de 5 microgramos por ml) y se incubaron a 37°C. La concentración final de acetonitrilo en el ensayo fue <1%. Se tomaron alícuotas (50 µl) a los tiempos de 0, 15, 30, 45 y 60 minutos, y se diluyeron con acetonitrilo enfriado con hielo (200 µl) para detener las reacciones. Se centrifugaron las muestras a 12000 rpm durante 10 minutos para precipitar las proteínas. Se transfirieron los sobrenadantes a tubos de microcentrífuga y se almacenaron para análisis mediante CL/EM/EM de la semivida de degradación de los compuestos de prueba. Por tanto, se ha encontrado que los compuestos dados a conocer en el presente documento que se han sometido a prueba en este ensayo, mostraron un aumento del 10% o más en la semivida de degradación, en comparación con el fármaco no enriquecido isotópicamente. Por ejemplo, la semivida de degradación de (±)-d<sub>3</sub>-venlafaxina, (R)-d<sub>3</sub>-venlafaxina, (S)-d<sub>3</sub>-venlafaxina, (±)-d<sub>8</sub>-venlafaxina, (±)-d<sub>9</sub>-venlafaxina, (R)-d<sub>9</sub>-venlafaxina, (S)-d<sub>9</sub>-venlafaxina, d<sub>14</sub>-venlafaxina y d<sub>20</sub>-venlafaxina se aumentó en el 50-300% en comparación con venlafaxina no enriquecida isotópicamente.

Ejemplo 41 – metabolismo *in vitro* usando enzimas del citocromo P<sub>450</sub> humanas

Las enzimas del citocromo P<sub>450</sub> se expresan a partir del ADNc correspondiente usando un sistema de expresión en baculovirus (BD Biosciences). Se incubó una mezcla de reacción de 0,25 mililitros que contiene 0,8 miligramos por mililitro de proteína, NADP<sup>+</sup> 1,3 milimolar, glucosa-6-fosfato 3,3 milimolar, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa 0,4 U/ml, cloruro de magnesio 3,3 milimolar y 0,2 milimolar de un compuesto de fórmula I, el compuesto no enriquecido isotópicamente correspondiente o patrón o control en fosfato de potasio 100 milimolar (pH 7,4) a 37°C durante 20 min. Después de la incubación, se detiene la reacción mediante la adición de un disolvente apropiado (por ejemplo, acetonitrilo, ácido tricloroacético al 20%, 94% de acetonitrilo/6% de ácido acético glacial, ácido perclórico al 70%, 94% de acetonitrilo/6% de ácido acético glacial) y se centrifuga (10.000 g) durante 3 minutos. Se analiza el sobrenadante mediante HPLC/EM/EM.

Citocromo P <sub>450</sub>	Patrón
CYP1A2	Fenacetina
CYP2A6	Cumarina
CYP2B6	[ <sup>13</sup> C]-(-)-mefenitoína
CYP2C8	Paclitaxel
CYP2C9	Diclofenaco
CYP2C19	[ <sup>13</sup> C]-(-)-mefenitoína
CYP2D6	(+/-)-Bufuralol
CYP2E1	Clorzoxazona
CYP3A4	Testosterona
CYP4A	Ácido [ <sup>13</sup> C]-láurico

Ejemplo 42 – inhibición de monoamina oxidasa A y recambio oxidativo

Se lleva a cabo el procedimiento tal como se describió en Weyler, Journal of Biological Chemistry 1985, 260, 13199-13207. Se mide la actividad monoamina oxidasa A de manera espectrofotométrica monitorizando el aumento de la

absorbancia a 314 nm con la oxidación de quinuramina con formación de 4-hidroxiquinolina. Se llevan a cabo las mediciones, a 30°C, en tampón de NaPi 50 mM, pH 7,2, que contenía Triton X-100 al 0,2% (tampón de ensayo de monoamina oxidasa), más quinuramina 1 mM, y la cantidad deseada de enzima en un volumen total de 1 ml.

#### 5 Ejemplo 43 - inhibición de monoamina oxidasa B y recambio oxidativo

Se lleva a cabo el procedimiento tal como se describió en Uebelhack, *Pharmacopsychiatry* 1998, 31, 187-192.

#### 10 Farmacología

10 Puede demostrarse el perfil farmacológico de compuestos tal como se describe en el presente documento o los compuestos no enriquecidos isotópicamente o patrones o controles de la siguiente manera. Los compuestos ejemplificados preferidos presentan un valor de  $K_i$  menor de 1 micromolar, más preferiblemente menor de 500 nanomolar en el transportador de serotonina tal como se determina usando el ensayo de proximidad de centelleo (SPA) descrito a continuación. Véase el documento WO 2005/060949. Además, los compuestos ejemplificados preferidos compuestos inhiben selectivamente el transportador de serotonina con relación a los transportadores de norepinefrina y dopamina en un factor de al menos cinco usando tales SPA.

#### 20 Ejemplo 44 - generación de líneas celulares estables que expresan los transportadores de dopamina, norepinefrina y serotonina humanos

20 Se usan técnicas de clonación molecular convencionales para generar líneas celulares estables que expresan los transportadores de dopamina, norepinefrina y serotonina humanos. Se usa la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para aislar y amplificar cada uno de los tres ADNc de longitud completa de una biblioteca de ADNc apropiada. Se diseñan cebadores de PCR para los siguientes transportadores de neurotransmisores usando datos de secuencia publicados. Se clonan los productos de PCR en un vector de expresión de mamífero, tal como, por ejemplo, pcDNA3.1 (Invitrogen), usando técnicas de ligamiento convencionales, seguido por cotransfección de células HEK293 usando un reactivo de lipofección disponible comercialmente (Lipofectamine™ - Invitrogen) siguiendo el protocolo del fabricante.

- 30 • Transportador de dopamina humano: GenBank M95167. Vandenberg *et al*, *Molecular Brain Research* 1992, 15, 161-166,
- 35 • Transportador de norepinefrina humano: GenBank M65105. Pacholczyk *et al*, *Nature* 1991, 350, 350-354.
- Transportador de serotonina humano: GenBank L05568. Ramamoorthy *et al*, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1993, 90, 2542-2546.

#### 40 Ejemplo 45 – ensayo de unión SPA *in vitro* para el transportador de norepinefrina

40 Se realiza el ensayo según el procedimiento descrito en Gobel *et al*, *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 1999, 42(4), 237-244. Compuestos tal como se describen en el presente documento o los compuestos no enriquecidos isotópicamente correspondientes, son inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina; se ha usado la unión de  $^3\text{H}$ -nisoxetina a sitios de recaptación de norepinefrina en una línea celular transfectada con ADN que codifica para la proteína de unión al transportador de norepinefrina humano para determinar la afinidad de ligandos al transportador de norepinefrina.

#### Preparación de membrana

50 Se homogeneizan pastas celulares de la producción a gran escala de células HEK-293 que expresan transportadores de norepinefrina humanos clonados en 4 volúmenes de Tris-HCl 50 milimolar que contiene NaCl 300 milimolar y KCl 5 milimolar, pH 7,4. Se centrifuga el homogeneizado dos veces (40.000 g, 10 minutos, 4°C) con resuspensión del sedimento en 4 volúmenes de tampón de Tris-HCl que contiene los reactivos anteriores después de la primera centrifugación y 8 volúmenes después de la segunda centrifugación. Se centrifuga el homogeneizado en suspensión (100 g, 10 minutos, 4°C), se mantiene el sobrenadante y se vuelve a centrifugar (40.000 g, 20 minutos, 4°C). Se resuspende el sedimento en tampón de Tris-HCl que contiene los reactivos anteriores junto con sacarosa al 10% p/v y fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF) 0,1 milimolar. Se almacena la preparación de membrana en alícuotas (1,0 mililitros) a -80°C hasta que se requiera. Se determina la concentración de proteína de la preparación de membrana usando un kit de reactivo de ensayo de proteínas (BCA) de ácido bicinconínico (disponible de Pierce).

#### Ensayo de unión a [ $^3\text{H}$ ]-nisoxetina

65 Se configura cada pocillo de una placa de microtitulación de 96 pocillos para que contenga 50 microlitros de clorhidrato de [N-metil- $^3\text{H}$ ]-nisoxetina 2 nanomolar (70-87 Ci/milimol, de NEN Life Science Products), 75 microlitros de tampón de ensayo (Tris-HCl 50 milimolar pH 7,4 que contiene NaCl 300 milimolar y KCl 5 milimolar), 25

microlitros de compuestos de fórmula 1 diluidos o los compuestos no enriquecidos isotópicamente correspondientes, tampón de ensayo (unión total) o desipramina HCl 10 micromolar (unión inespecífica), 50 microlitros de perlas para SPA de poli(viniltolueno) recubierto con germen de trigo (WGA PVT) (Amersham Biosciences RPNQ0001) (10 miligramos/mililitro), 50 microlitros de membrana (0,2 miligramo de proteína por mililitro). Se incuban las placas de microtitulación a temperatura ambiente durante 10 horas antes de la lectura en un contador de centelleo Trilux. Se analizan los resultados usando un programa automático de ajuste de curvas de tipo *spline* (Multicalc, Packard, Milton Keynes, R.U.) para proporcionar valores de  $K_i$  para cada uno de los compuestos de prueba.

#### Ejemplo 46 - ensayo de unión SPA *in vitro* para el transportador de serotonina

Se realiza el ensayo según el procedimiento descrito en Ramamoorthy *et al*, J. Biol. Chem. 1998, 273(4), 2458-2466.

Se ha usado la capacidad de un compuesto tal como se describe en el presente documento o el compuesto no enriquecido isotópicamente correspondiente para competir con [<sup>3</sup>H]-citalopram por sus sitios de unión en membranas que contienen transportador de serotonina humano clonado como medida de la capacidad del compuesto de prueba para bloquear la captación de serotonina a través de su transportador específico.

#### Preparación de membrana

La preparación de membrana es esencialmente similar a la de membranas que contienen transportador de norepinefrina tal como se describió anteriormente. Se almacena la preparación de membrana en alícuotas (1 mililitro) a -70°C hasta que se requiera. Se determina la concentración de proteína de la preparación de membrana usando un kit de reactivos de ensayo de proteínas BCA.

#### Ensayo de unión a [<sup>3</sup>H]-citalopram

Se configura cada pocillo de una placa de microtitulación de 96 pocillos para que contenga 50 microlitros de [<sup>3</sup>H]-citalopram 2 nanomolar (60-86 Ci/milimol, Amersham Biosciences), 75 microlitros de tampón de ensayo (Tris-HCl 50 milimolar pH 7,4 que contiene NaCl 150 milimolar y KCl 5 milimolar), 25 microlitros de compuestos de fórmula 1 diluidos o los compuestos no enriquecidos isotópicamente correspondientes, tampón de ensayo (unión total) o fluoxetina 100 micromolar (unión inespecífica), 50 microlitros de perlas para SPA de WGA PVT (40 miligramos/mililitro), 50 microlitros de preparación de membrana (0,4 miligramos de proteína por mililitro). Se incuban las placas de microtitulación a temperatura ambiente durante 10 horas antes de la lectura en un contador de centelleo Trilux. Se analizan los resultados usando un programa automático de ajuste de curvas de tipo *spline* (Multicalc, Packard, Milton Keynes, R.U.) para proporcionar valores de  $K_i$  (nanomolar) para cada uno de los compuestos de prueba.

#### Ejemplo 47 - ensayo de unión SPA *in vitro* para el transportador de dopamina

Se realiza el ensayo según el procedimiento descrito en Ramamoorthy *et al*, J. Biol. Chem. 1998, 273(4), 2458-2466.

Se ha usado la capacidad de un compuesto de prueba para competir con [<sup>3</sup>H]-WIN35.428 por sus sitios de unión en membranas celulares humanas que contienen transportador de dopamina humano clonado como medida de la capacidad de tales compuestos de prueba para bloquear la captación de dopamina a través de su transportador específico.

#### Preparación de membrana

Se realiza la preparación de membrana de la misma manera que para las membranas que contienen transportador de serotonina humano clonado tal como se describió anteriormente.

#### Ensayo de unión a [<sup>3</sup>H]-WIN35.428

Se configura cada pocillo de una placa de microtitulación de 96 pocillos para que contenga 50 microlitros de [<sup>3</sup>H]-WIN35.428 (4 nanomolar 84-87 Ci/milimol, de NEN Life Science Products), 5 microlitros de tampón de ensayo (Tris-HCl 50 milimolar pH 7,4 que contiene NaCl 150 milimolar y KCl 5 milimolar), 25 microlitros de compuestos diluidos tal como se describe en el presente documento o los compuestos no enriquecidos isotópicamente correspondientes, tampón de ensayo (unión total) o nomifensina 100 micromolar (unión inespecífica), 50 microlitros de perlas para SPA de WGA PVT (10 miligramos/mililitro), 50 microlitros de preparación de membrana (0,2 miligramos de proteína por mililitro). Se incuban las placas de microtitulación a temperatura ambiente durante 120 minutos antes de la lectura en un contador de centelleo Trilux. Se analizan los resultados usando un programa automático de ajuste de curvas de tipo *spline* (Multicalc, Packard, Milton Keynes, R.U.) para proporcionar valores de  $K_i$  para cada uno de los compuestos de prueba.

#### Ejemplo 48 - ensayo *in vivo* para determinar un comportamiento desesperado en ratas

Se realiza el ensayo según el procedimiento descrito en Porsolt *et al*, Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie, 1977, 229(2), 327-336.

5 Después de la administración intraperitoneal del compuesto de prueba en ratas, se ponen los animales en un cilindro que contiene agua durante 6 minutos. Se mide el tiempo de inmovilidad durante los últimos 4 minutos. Una disminución del tiempo de inmovilidad es indicativa de un aumento de la eficacia.

10 Los ejemplos expuestos anteriormente se dan a conocer para proporcionar una divulgación y descripción completas de cómo preparar y usar diversos compuestos deuterados, y no pretenden limitar el alcance de lo que se da a conocer en el presente documento. Las modificaciones que son obvias pretenden estar dentro del alcance de las reivindicaciones.

15 Con respecto a cualquier término similar o idéntico que se encuentre tanto en las publicaciones, referencias, patentes o solicitudes de patente a las que se hace referencia en el presente documento como en aquellos expuestos o definidos de manera explícita en este documento, entonces esos términos, definiciones o significados expuestos de manera explícita en este documento prevalecerán en todos los aspectos.

#### Documentos de patente

- 20 Documento US 4.069.346, 14 de febrero de 1977, McCarty  
Documento US 5.386.032, 31 de enero de 1995, Brandstrom  
Documento EP0654264, 24 de mayo de 1995, Thor  
25 Documento US 5.846.514, 8 de diciembre de 1998, Foster  
Documento US 6.221.335, 24 de abril de 2001, Foster  
30 Documento US 6.333.342, 25 de diciembre de 2001, Foster  
Documento US 6.334.997, 1 de enero de 2002, Foster  
Documento US 6.342.507, 29 de enero de 2002, Foster  
35 Documento US 6.476.058, 5 de noviembre de 2002, Foster  
Documento US 6.503.921, 7 de enero de 2003, Naicker  
40 Documento US 6.605.593, 12 de agosto de 2003, Naicker  
Documento US 6.613.739, 2 de septiembre de 2003, Naicker  
Documento US 6.710.053, 23 de marzo de 2004, Naicker  
45 Documento US 6.818.200, 16 de noviembre de 2004, Foster  
Documento US 6.884.429, 26 de abril de 2005, Koziak  
50 Documento WO 2002064543, 22 de agosto de 2002, Hadfield

#### Otra bibliografía

- 55 Altermatt, Cancer 1988, 62(3), 462-466.  
Altermatt, International Journal of Cancer 1990, 45(3), 475-480.  
Baldwin, International Journal of Neuropsychopharmacology 2005, 8(2), 293-302.  
60 Baselt, Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man, 2004, 7ª edición.  
Bassapa *et al*, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2004, 14, 3279-3281.  
Browne, Synthesis and Applications of Isotopically Labelled Compounds, Proceedings of the International  
65 Symposium, 7º, Dresden, Alemania, 18-22 de junio de 2000, 519-532.

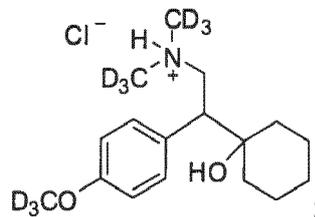
- Browne, Pharmacochimistry Library, 1997, 26.
- Browne, Pharmacochimistry Library, 1997, 26, 13-18.
- 5 Browne, Clinical Pharmacology & Therapeutics, 1981, 29(4), 511-515.
- Browne, Journal of Clinical Pharmacology 1982, 22(7), 309-315.
- 10 Browne, Synth. Appl. Isot. Labeled Compd., Proc. Int. Symp. 1983, fecha del encuentro 1982, 343-348.
- Browne, Therapeutic Drug Monitoring 1984, 6(1), 3-9.
- Chavan *et al*, Tetrahedron Letters 2004, 45, 7291-7295.
- 15 Davies *et al*, Journal of the Chemical Society, Abstracts 1945, 352-354.
- Ding *et al* Journal of Neurochemistry 1995, 65(2), 682-690.
- Eap *et al*, Pharmacogenetics 2002, 13, 39-47.
- 20 Foster, Trends in Pharmacological Sciences 1984, 5(12), 524-527.
- Garland, Synth. Appl. Isot. Labeled Compd. Proc. Int. Symp. 2º, 1986, fecha del encuentro 1985, 283-284.
- 25 Gobel *et al*, Journal of Pharmacological and Toxicological Methods 1999, 42(4), 237-244
- Goeringer, Journal of Forensic Sciences 2000, 45(3), 633-648.
- Katzman, Expert Review of Neurotherapeutics, 2005, 5(1), 129-139.
- 30 Kaufman, Phys. Rev. 1954, 93, 1337-1344.
- Ko *et al*, British Journal of Clinical Pharmacology 2000, 49(4), 343-351.
- 35 Kritchevsky, Annals of the New York Academy of Science 1960, vol. 84, artículo 16.
- Kushner, Can. J. Physiol. Pharmacol. 1999, 77, 79-88.
- Lamprecht, European Journal of Cell Biology 1990, 51(2), 303-312.
- 40 Lessard *et al*, Pharmacogenetics 1999, 9(4), 435-443.
- Lewis, J. Am. Chem. Soc. 1968, 90, 4337.
- 45 Li *et al*, Rapid Communications in Mass Spectrometry 2005, 19(14), 1943-1950
- Liu *et al*, Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences & Applications, 2006, vol. 850, n.º.1-2, páginas 183-189
- marzo, Advanced Organic Chemistry 1992, 4ª edición, 226-230.
- 50 Morton *et al*, Annals of Pharmacotherapy 1995, 29(4), 387-395.
- Ouk *et al* Green Chemistry, 2002, 4(5), 431-435.
- Pacher, Current Medicinal Chemistry 2004, 11(7), 925-943.
- 55 Pacher *et al*, Current Pharmaceutical Design 2004, 10(20), 2463-2475.
- Pacholczyk *et al*, Nature 1991, 350, 350-354.
- 60 Phelps *et al*, Annals of Pharmacotherapy 2005, 39(1), 136-140.
- Physicians Desk Reference, 2003.
- Porsolt *et al*, Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie, 1977, 229(2), 327-336.
- 65 Pohl, Drug Metabolism Reviews 1985 (fecha del volumen 1984), 15(7), 1335-1351.

- Preskorn *et al*, Handbook of Experimental Pharmacology. Antidepressants: Past, Present and Future, 2004, volumen 157.
- 5 Raggi, Current Topics in Medicinal Chemistry 2003, 3, 203-220.  
Ramamoorthy *et al*, J. Biol. Chem. 1998, 273(4), 2458-2466.
- 10 Ramamoorthy *et al*, Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 1993, 90, 2542-2546.  
Reis *et al*, Therapeutic Drug Monitoring 2002, 24, 545-553.  
Roecker, J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 746.
- 15 Schroeter, European Journal of Cell Biology 1992, 58(2), 365-370.  
Sicat *et al*, Pharmacotherapy 2004, 24(1), 79-93.
- 20 Silverstone, Journal of Clinical Psychiatry 2004, 65 (supl. 17), 19-28.  
Tolonen, European Journal of Pharmaceutical Sciences 2005, 25, 155-162.
- Thomson, International Series of Monographs on Pure and Applied Biology, Modern trends in Physiological Sciences, 1963, "Biological Effects of Deuterium".
- 25 Urey, Phys. Rev. 1932, 39, 164 "A Hydrogen Isotope of Mass 2".  
Vandenbergh *et al*, Molecular Brain Research 1992, 15, 161-166.
- 30 Yardley *et al*, Journal of Medicinal Chemistry 1990, 33(10), 2899-2905.

## REIVINDICACIONES

1. Polimorfo de la sal de clorhidrato del clorhidrato de  $d_9$ -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol que tiene la fórmula estructural:

5



en el que dicho polimorfo presenta picos de difracción de alta intensidad a ángulos de difracción ( $2\theta$ ) de 6,683, 10,201, 13,441, 15,517, 18,198, 19,719, 20,258, 21,68, 22,658, 25,543, 28,022 y 35,02 en análisis de difracción de rayos X de polvo.

10

2. Polimorfo según la reivindicación 1, en el que el polimorfo tiene un espectro de difracción de rayos X sustancialmente igual al mostrado en la figura 2.

15

3. Polimorfo según la reivindicación 1, en el que dicho polimorfo tiene un espectro de difracción de rayos X de polvo que tiene picos característicos expresados en grados ( $2\theta$ ) a aproximadamente:

2-theta	RI	2-theta	RI	2-theta	RI
6,683	15,5	22,658	24,8	31,379	8,2
10,201	93,6	23,923	2,7	31,978	9,1
13,441	27,8	25,322	9,6	32,28	10,5
15,014	7,6	25,543	22,4	32,701	6,5
15,517	66,2	26,502	6,7	32,981	2,3
16,458	1,5	27,122	9,5	34,12	9,1
16,84	10,3	27,557	5,5	35,02	33,4
17,206	2,7	28,022	20,9	36,024	3,1
18,198	41	28,64	4,4	36,842	2,6
19,719	34,1	29,241	10,6	37,5	6,7
20,258	100	29,659	7,1	38,341	3,9
21,68	71,2	31,079	11,9	38,753	1,2

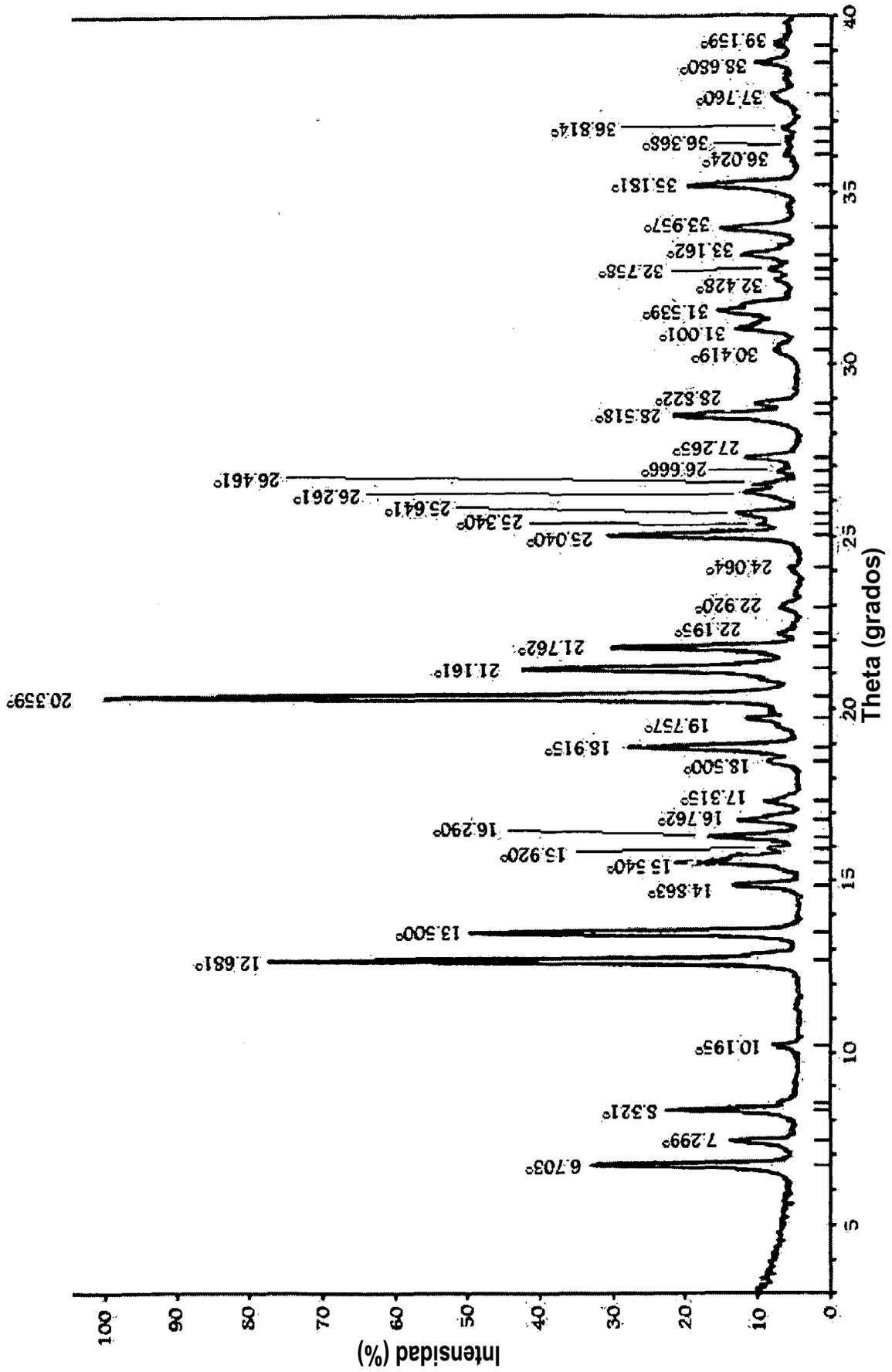


Figura 1

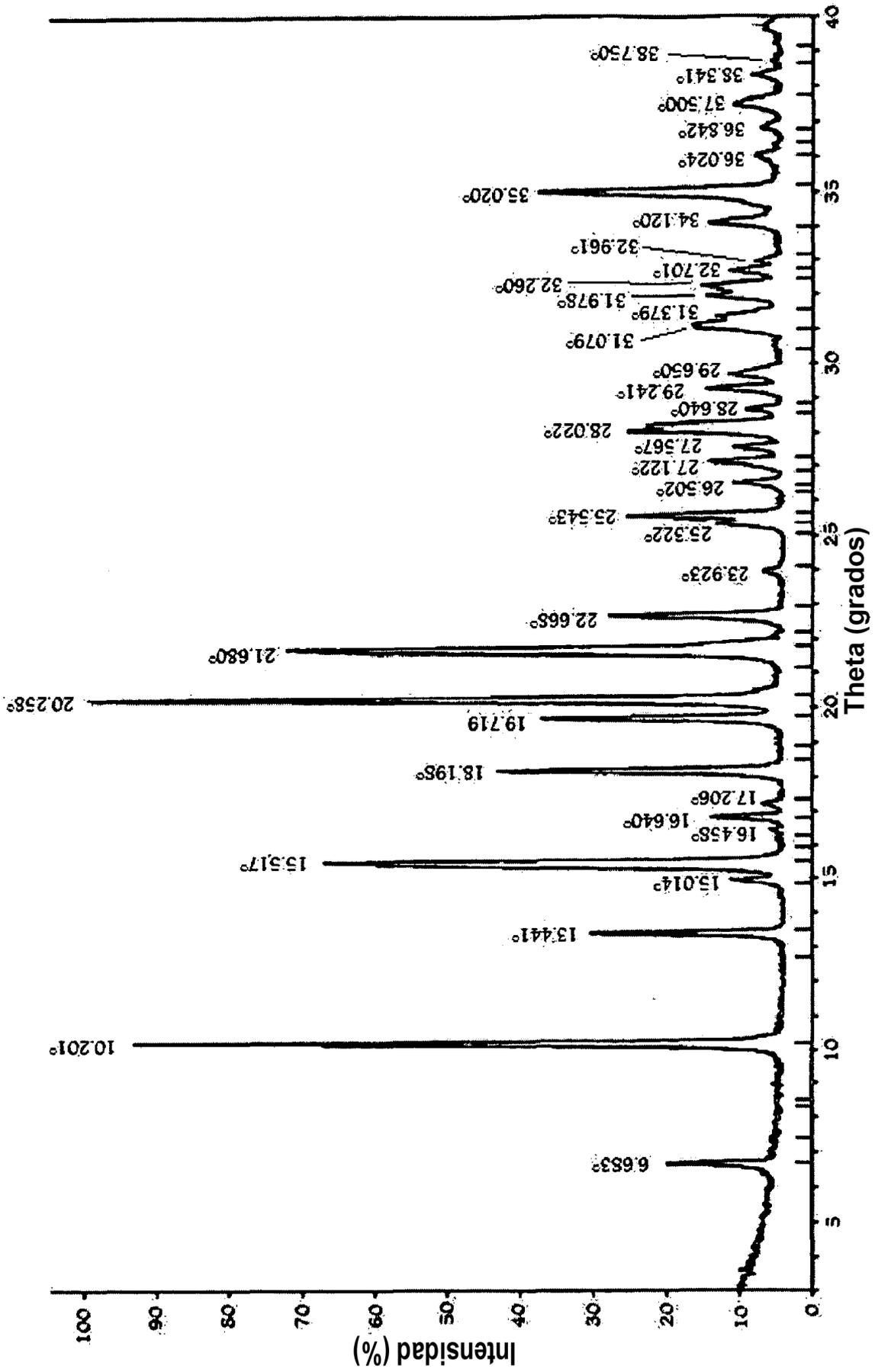


Figura 2

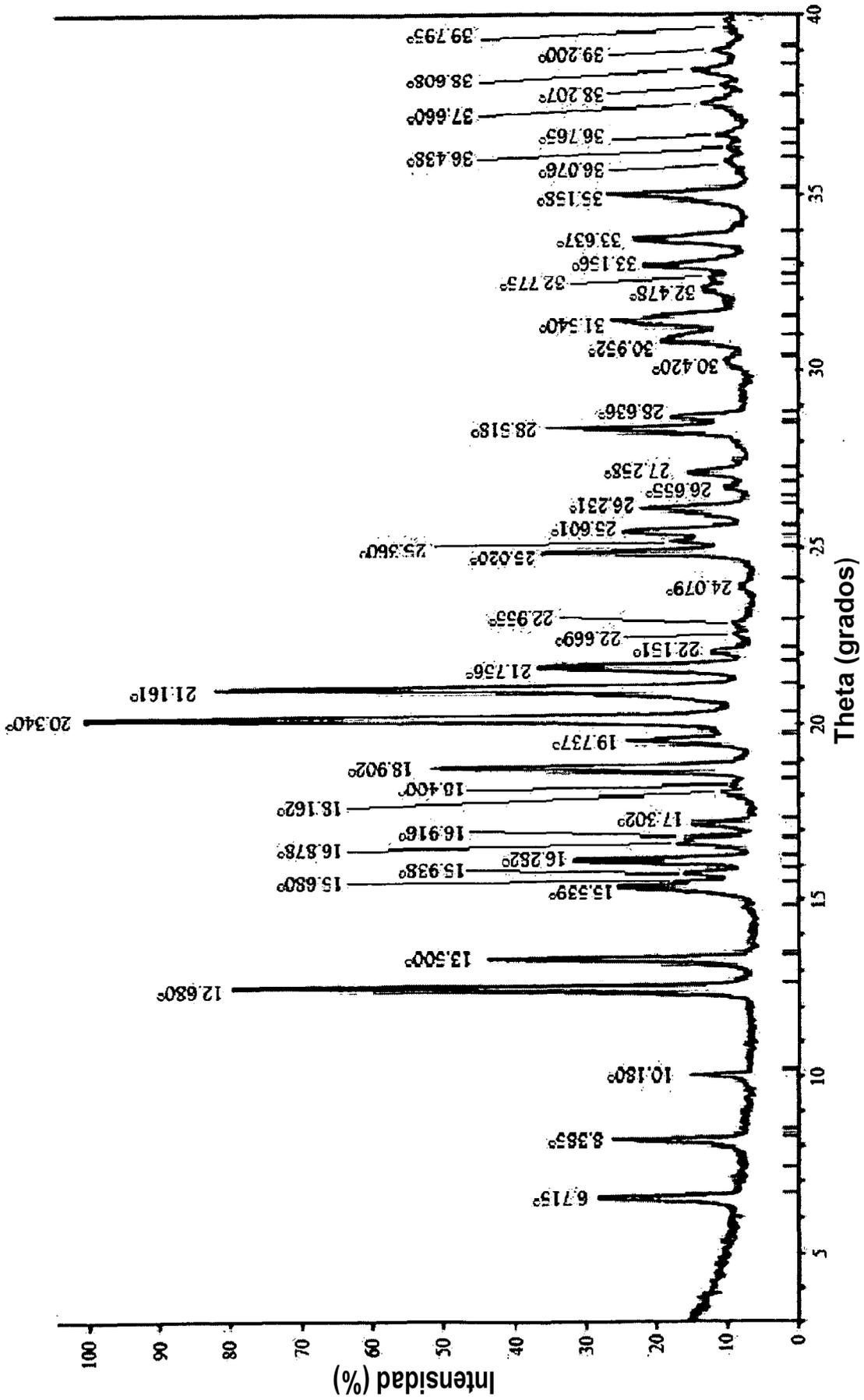


Figura 3

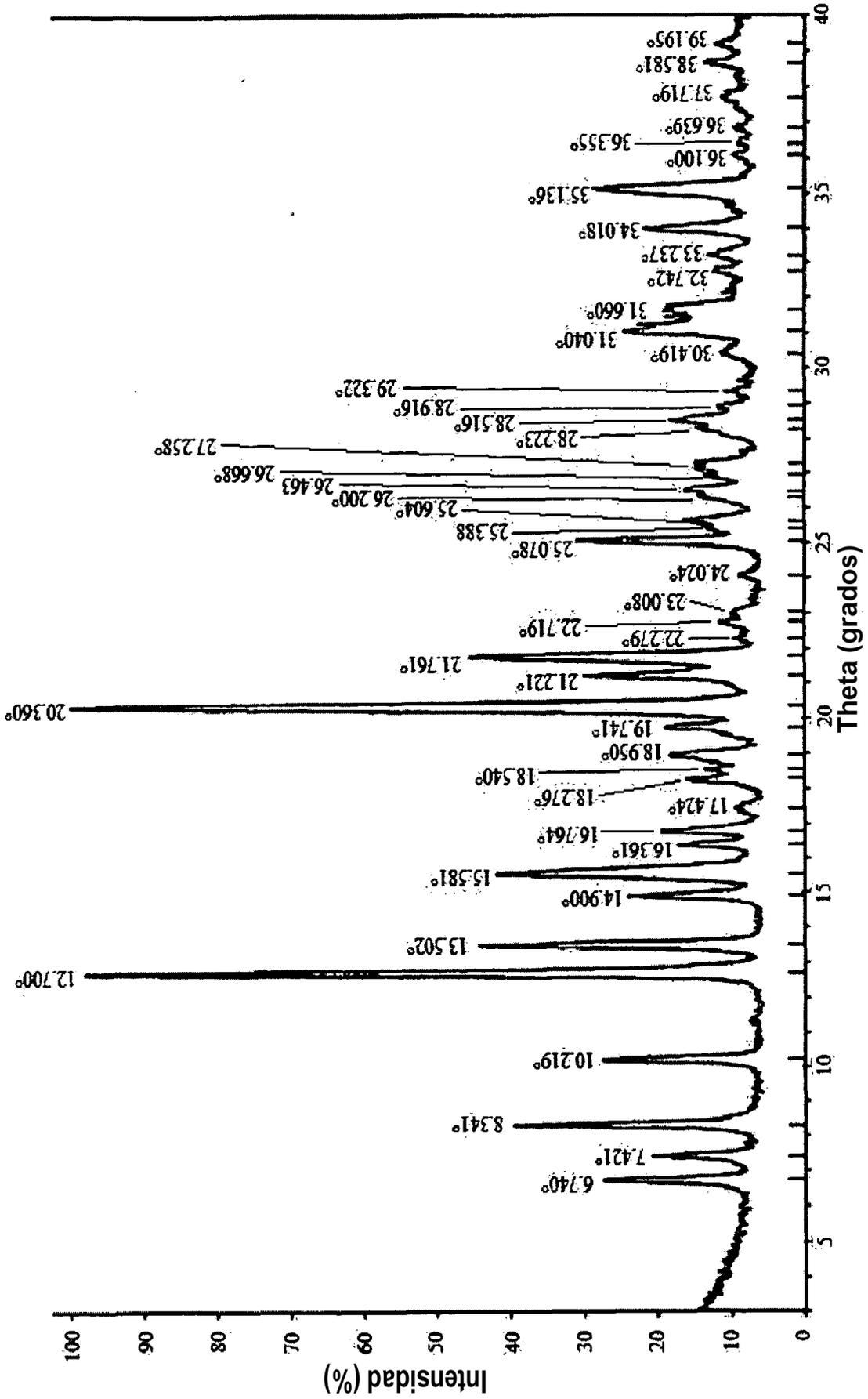


Figura 4

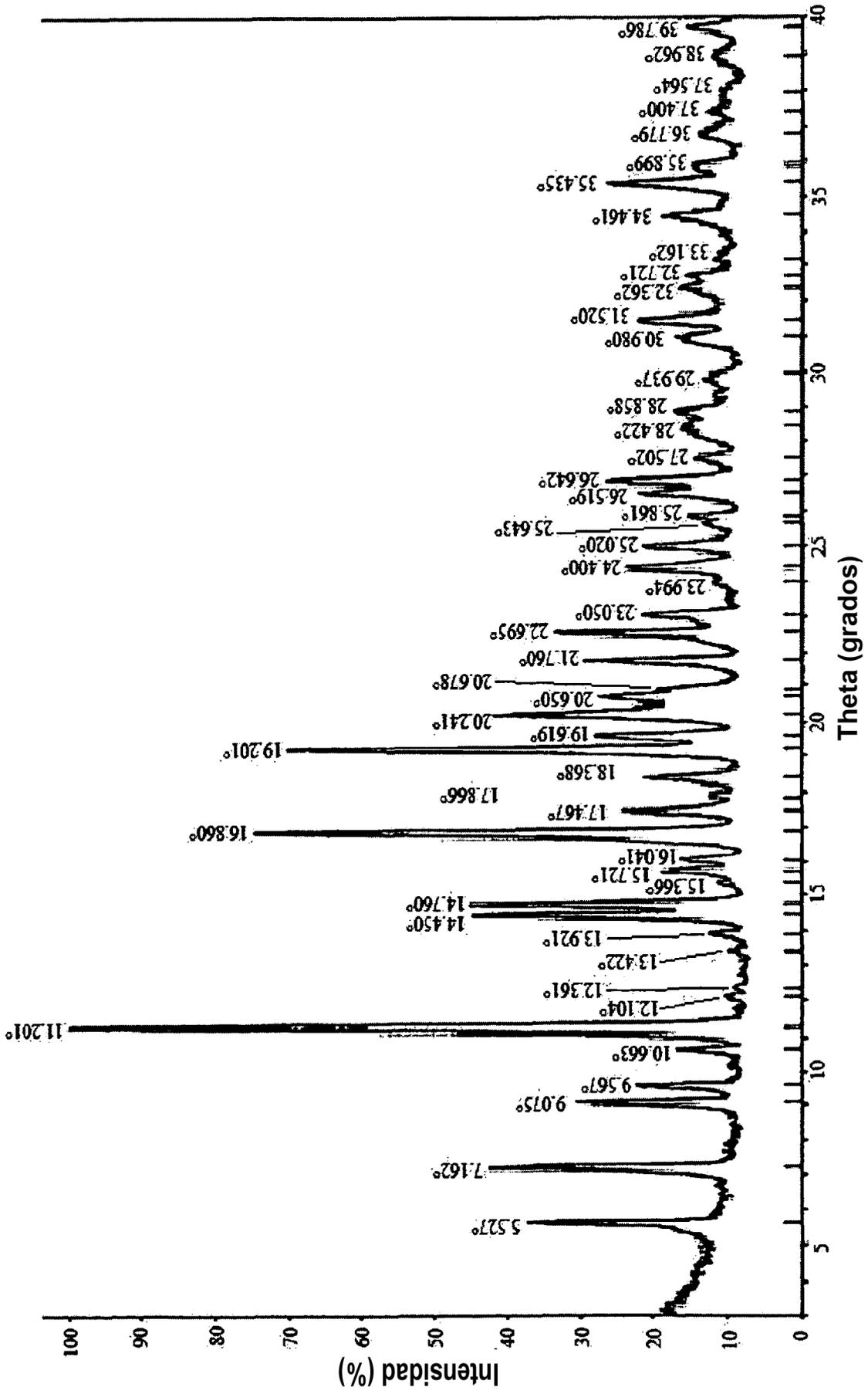


Figura 5

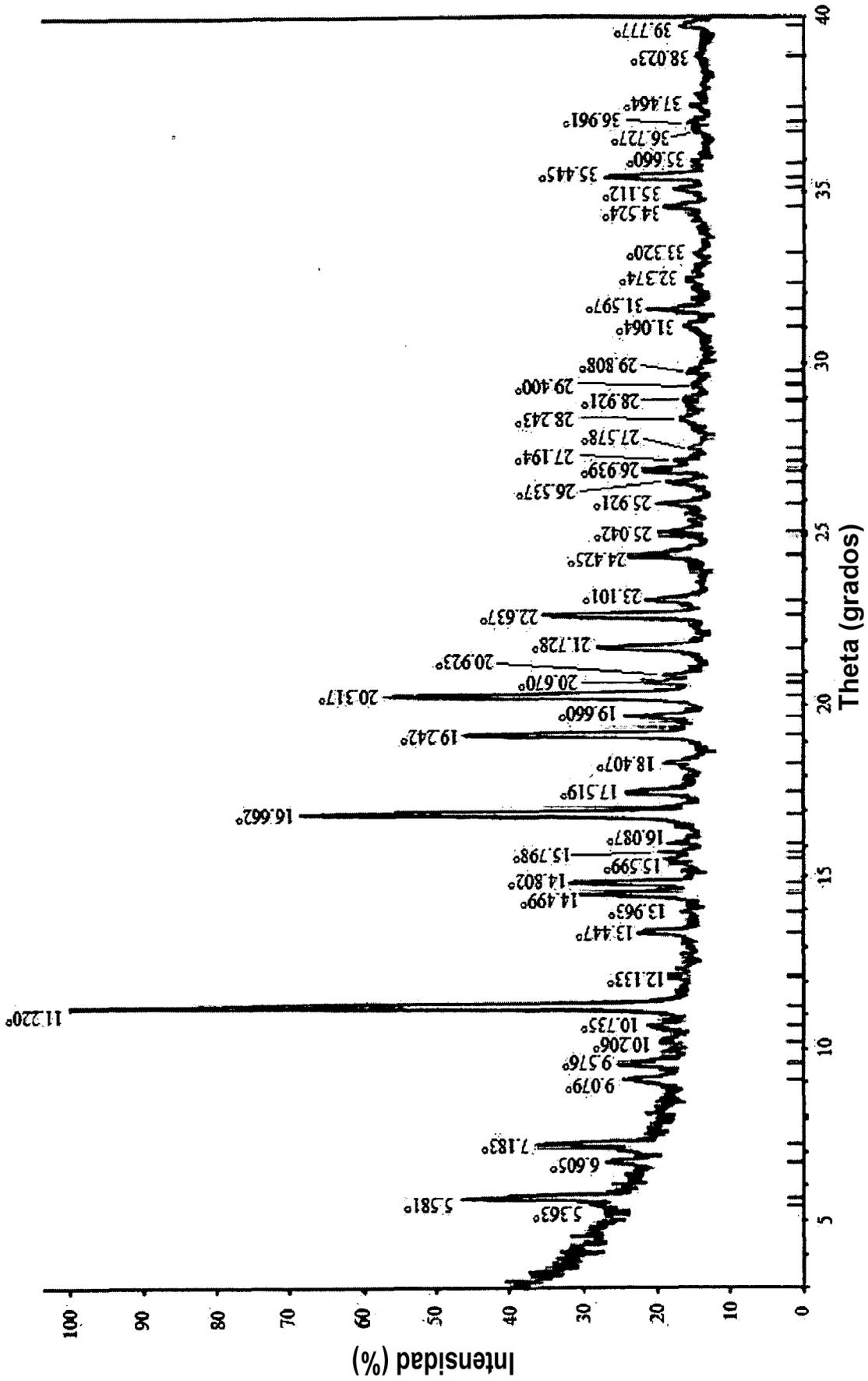


Figura 6

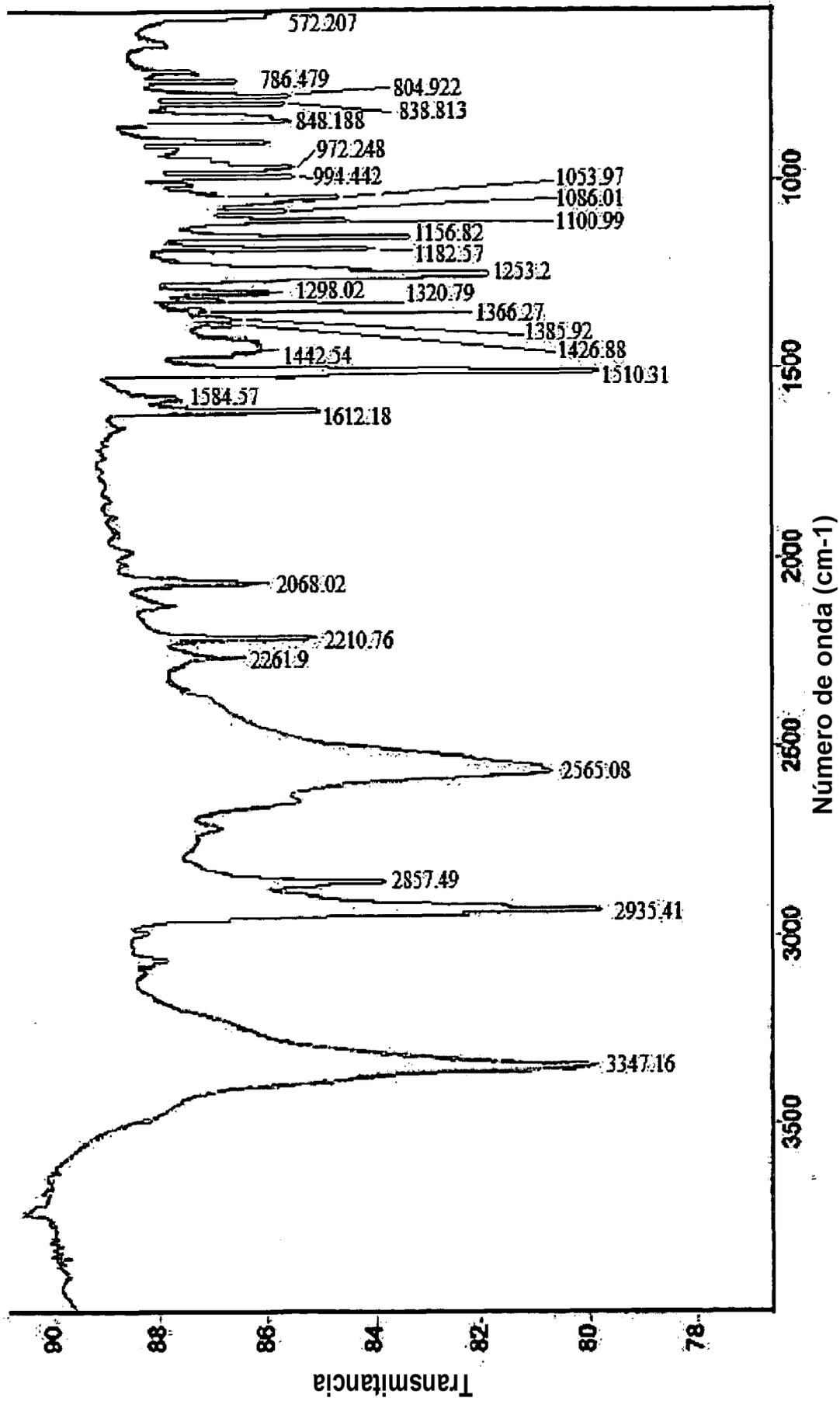


Figura 7

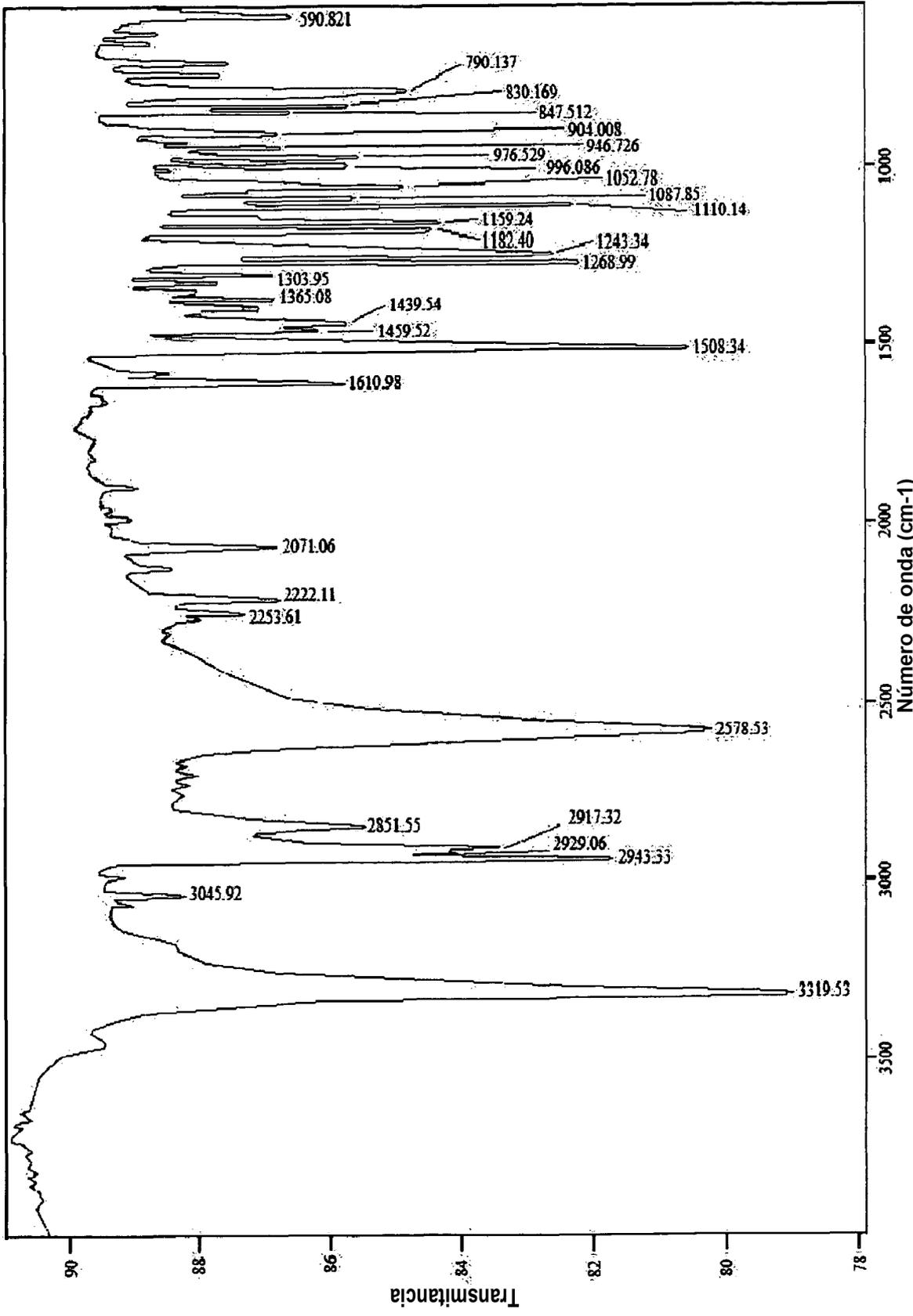


Figura 8

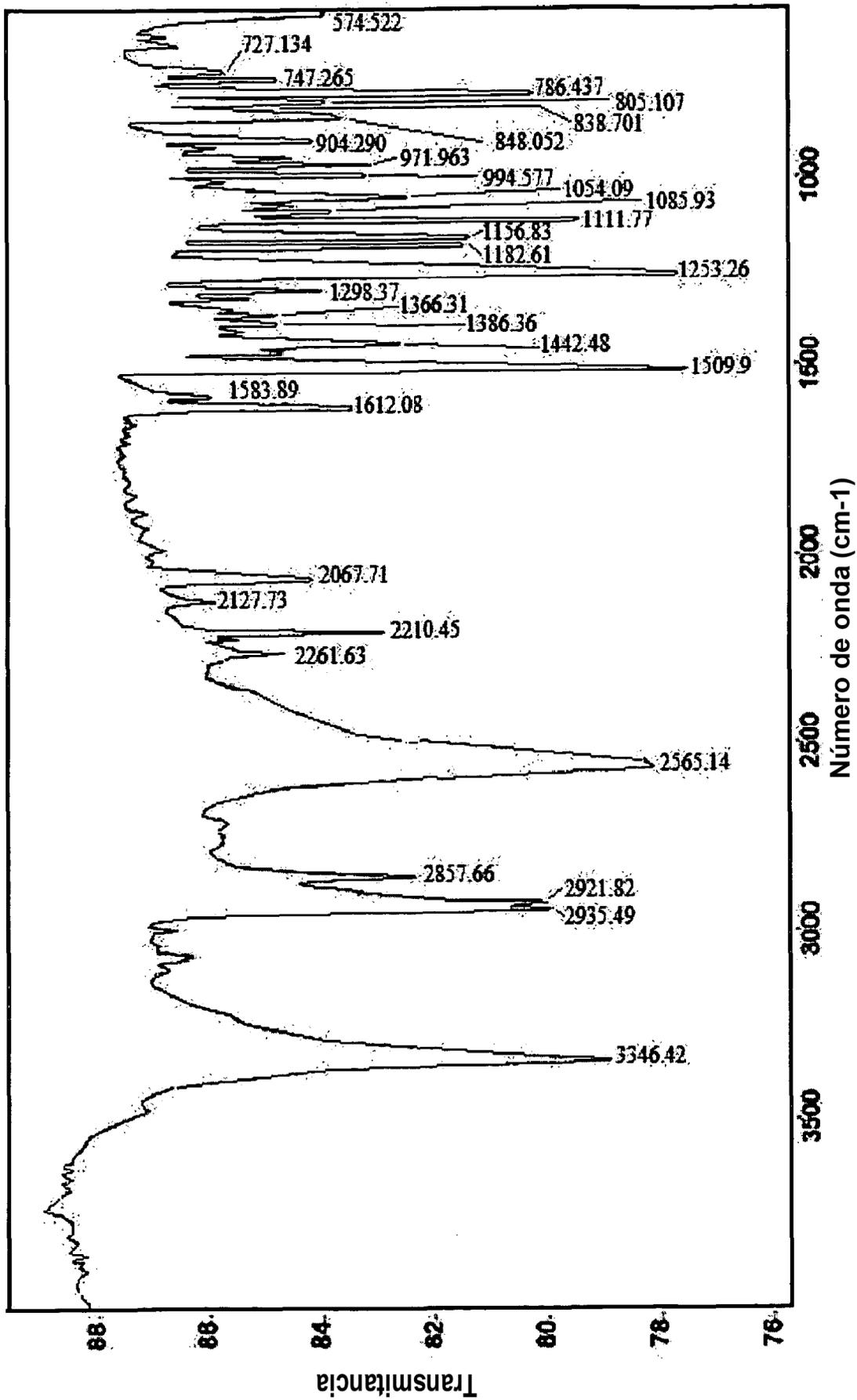


Figura 9

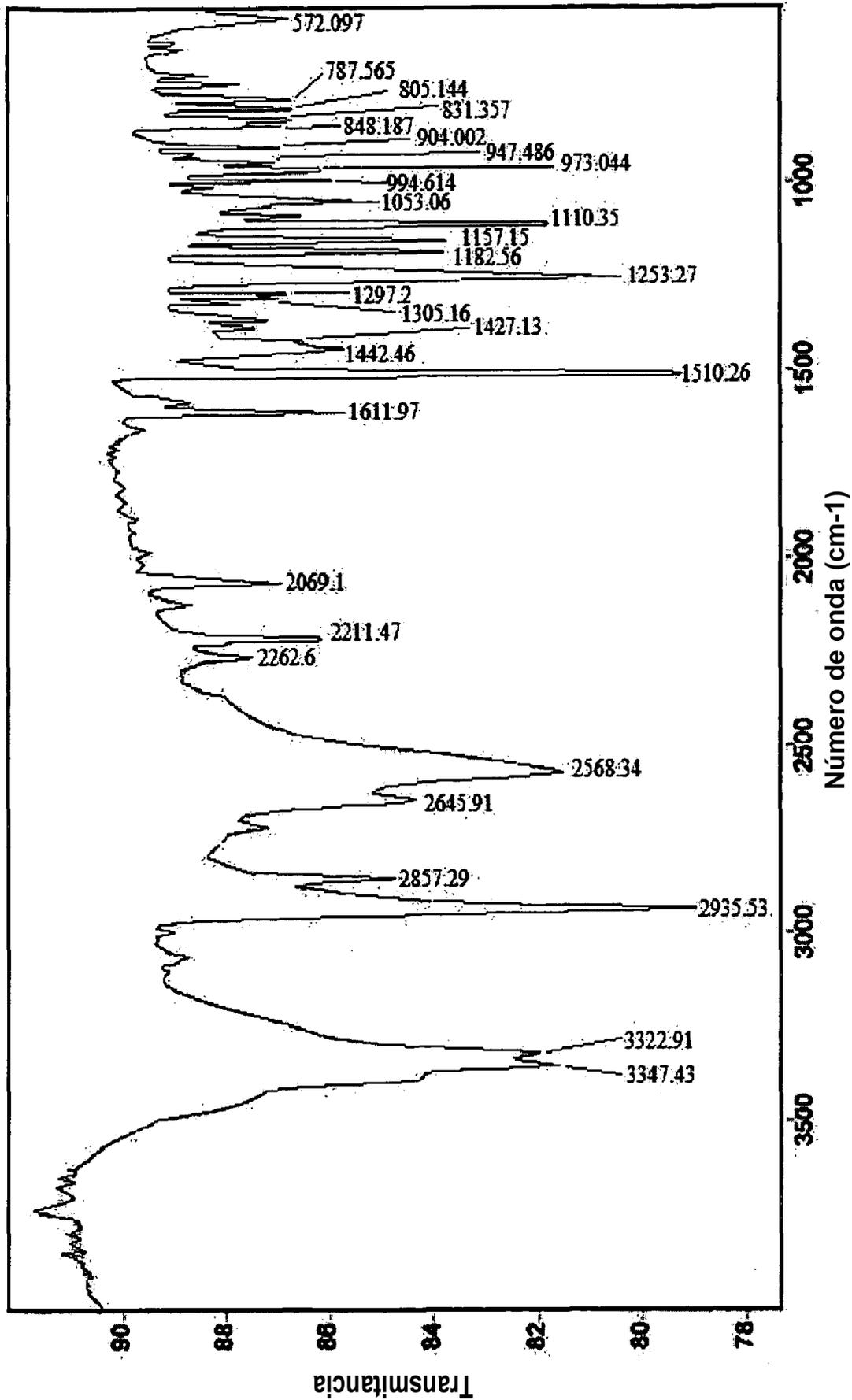


Figura 10

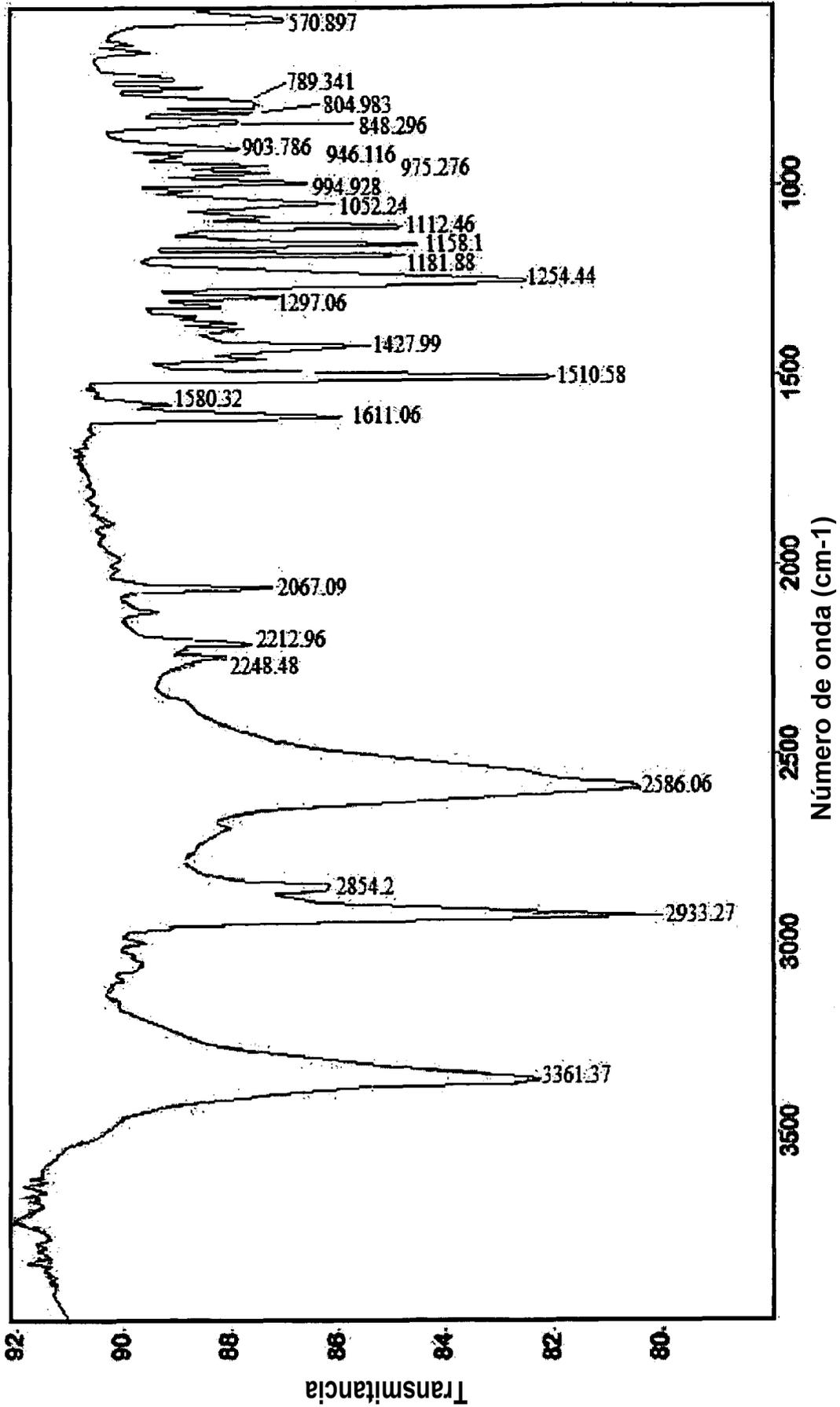


Figura 11

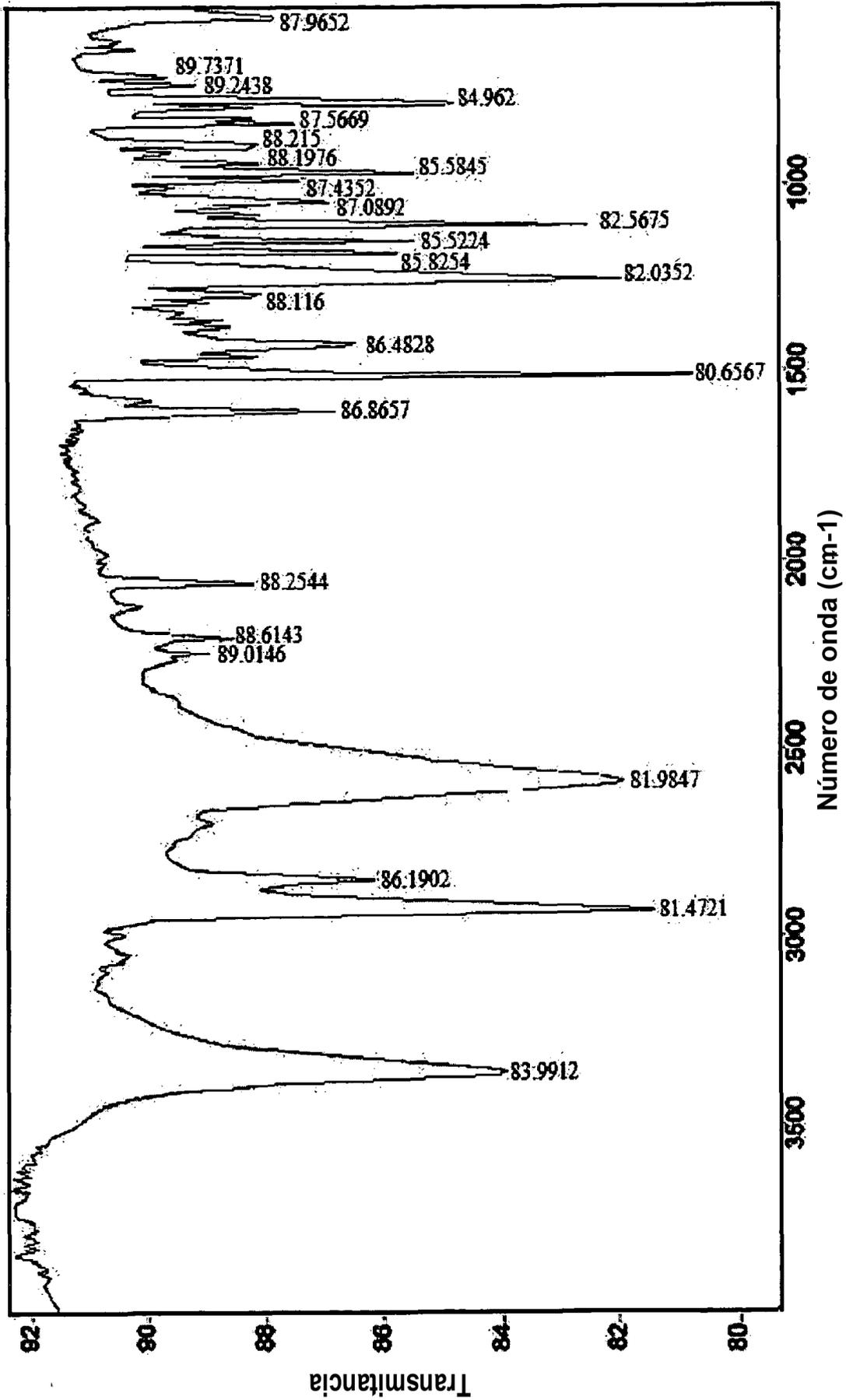


Figura 12

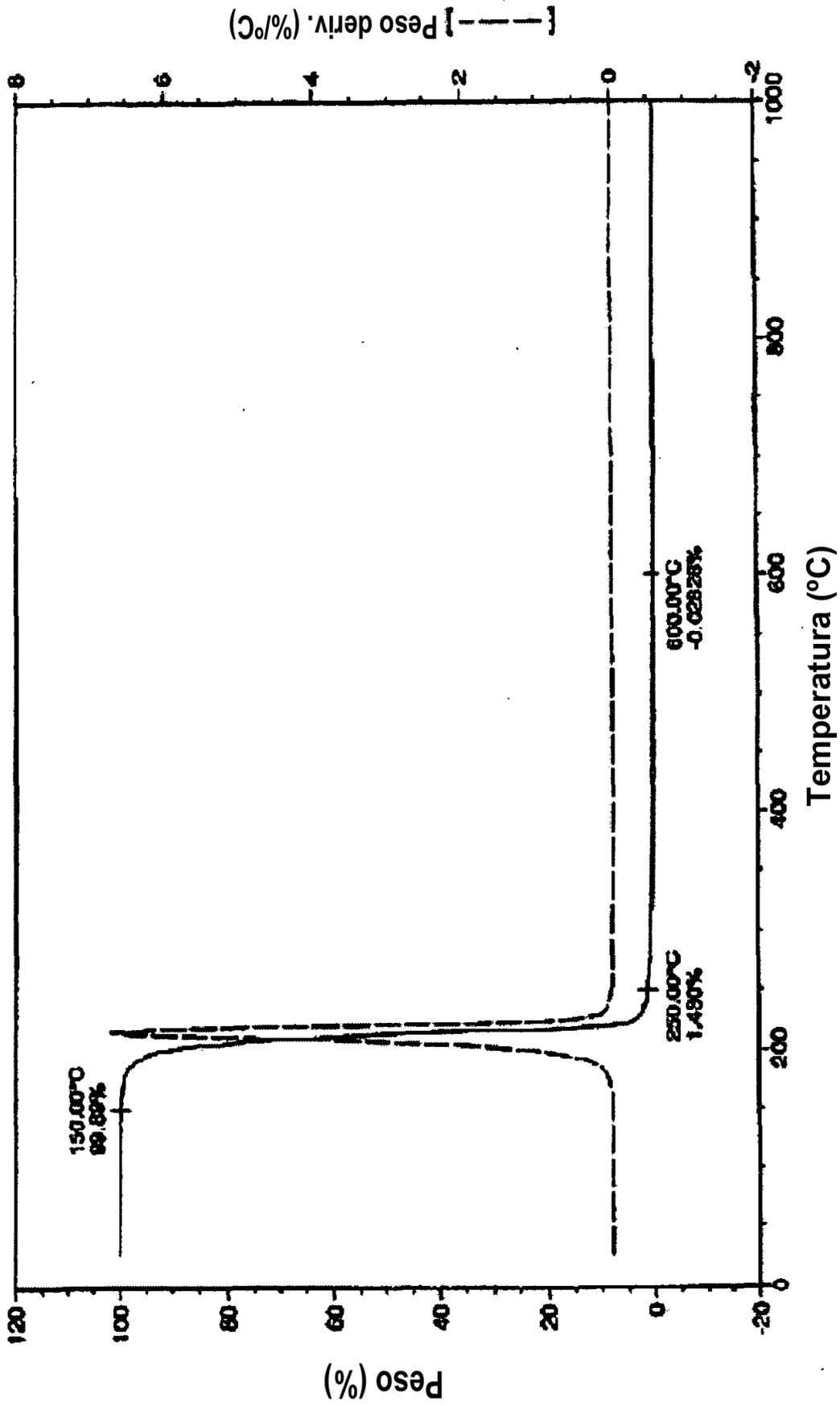


Figura 13

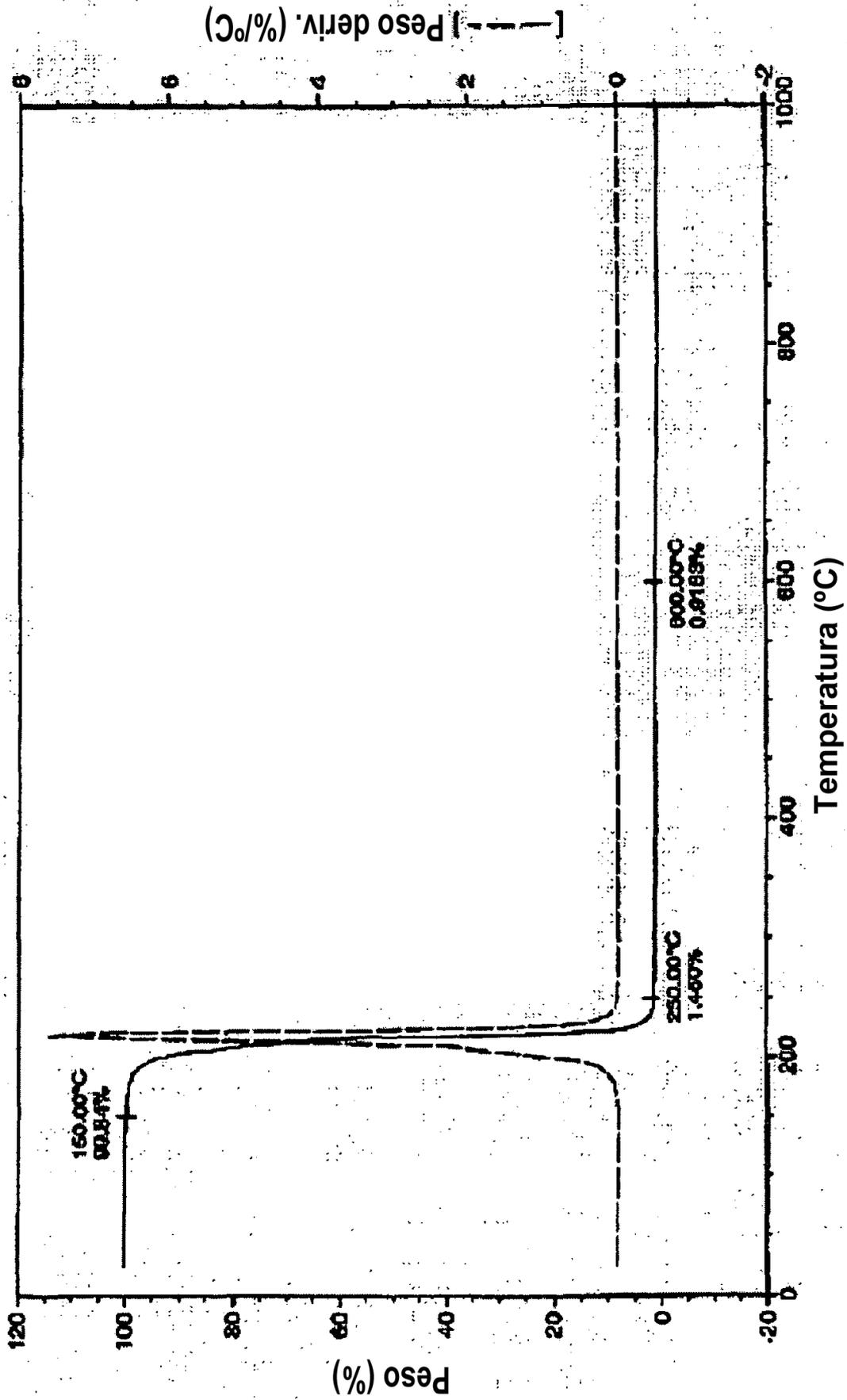


Figura 14

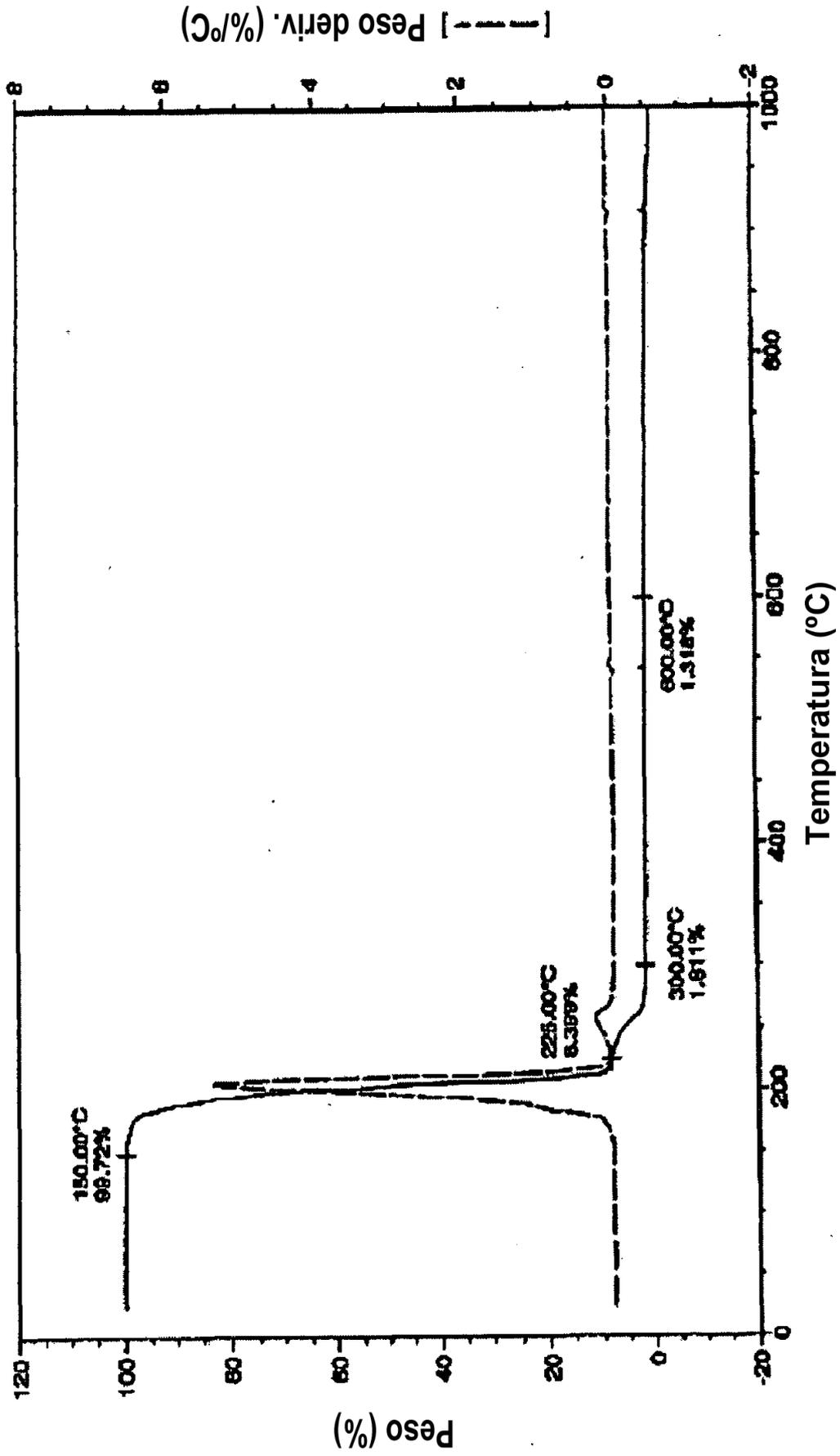


Figura 15