

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: **2 928 395**

51) Int. Cl.:

A61K 31/4045 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/30 (2006.01)
C07D 209/16 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.04.2021 PCT/EP2021/060750**
 87) Fecha y número de publicación internacional: **17.06.2021 WO21116503**
 96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2021 E 21720509 (5)**
 97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2022 EP 3902541**

54) Título: **Composiciones terapéuticas que comprenden compuestos de N,N-dimetiltriptamina deuteratados o parcialmente deuteratados**

30) Prioridad:

02.06.2020 GB 202008303
02.06.2020 WO PCT/EP2020/065244
02.06.2020 US 202016890664
01.12.2020 GB 202018950
01.12.2020 US 202017108679
01.12.2020 GB 202018955
01.12.2020 US 202017108938
22.03.2021 GB 202103981
22.03.2021 US 202117208583

45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.11.2022

73) Titular/es:

SMALL PHARMA LTD (100.0%)
6-8 Bonhill Street
London EC2A 4BX, GB

72) Inventor/es:

RANDS, PETER;
BENWAY, TIFFANIE;
JOEL, ZELAH;
LAYZELL, MARIE y
JAMES, ELLEN

74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 928 395 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).

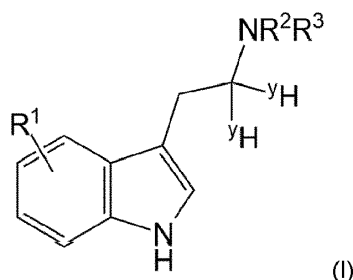
DESCRIPCIÓN

Composiciones terapéuticas que comprenden compuestos de *N,N*-dimetilriptamina deuteratados o parcialmente deuteratados

Campo de la invención

La presente invención proporciona un compuesto *N,N*-dimetilriptamina deuterado para uso en terapia.

En particular la invención proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para uso en terapia;



en donde:

- R¹ se selecciona de H y D;
- R² es CD₃;
- R³ se selecciona de CH₃ y CD₃; y
- ambos ^yH son D.

También se proporcionan los métodos de síntesis de compuestos de la presente invención, composiciones que comprenden dichos compuestos y métodos de uso de dichos compuestos en el tratamiento de trastornos psiquiátricos o neurológicos, tales como el trastorno depresivo mayor.

Antecedentes de la invención

Los psicodélicos clásicos se han mostrado promisorios preclínicos y clínicos en el tratamiento de trastornos psiquiátricos (Carhart—Harris y Goodwin (2017), *The Therapeutic Potential of Psychedelic Drugs: Past, Present and Future*, *Neuropsychopharmacology* 42, 2105—2113). En particular, la psilocibina ha demostrado una mejora significativa en una variedad de escalas de calificación de depresión y ansiedad en estudios aleatorios doble ciego (Griffiths y otros (2016), *Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: a randomised double-blind trial*, *Journal of Psychopharmacology* 30(12), 1181—1197).

También se entiende que la *N,N*-dimetilriptamina (DMT) tiene valor terapéutico como psicodélico de acción corta, sin embargo, su duración de acción (menos de 20 minutos) es tan corta que limita la terapia efectiva. Se han desarrollado protocolos de administración para extender la experiencia psicodélica inmersiva de la DMT (Gallimore y Strassman (2016), *A model for the application of target-controlled intravenous infusion for a prolonged immersive DMT psychedelic experience*, *Frontiers in Pharmacology*, 7:211). Sin embargo, estos protocolos conllevan el riesgo de acumulación de sustancias tóxicas en pacientes que metabolizan mal la DMT (para más información, ver Strassman y otros (1994), *Dose response study of *N,N*-dimethyltryptamine in humans*, *Arch Gen Psychiatry* 51, 85).

Se sabe que la $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetradeuterio-*N,N*-dimetilriptamina exhibe un efecto isotópico cinético que otorga una diferencia significativa en su perfil farmacocinético *in vivo* en comparación con la *N,N*-dimetilriptamina. Se sabe que la sustitución de hidrógeno con un deuterio en un carbono central sp³ da lugar a un "efecto de isótopo cinético" en virtud de la diferencia en la fuerza del enlace entre un enlace CH y un enlace CD. Demostrado por primera vez en 1982 (Barker y otros (1982), *Comparison of the brain levels of *N,N*-dimethyltryptamine and $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetradeuterio-*N,N*-dimethyltryptamine following intraperitoneal injection*, *Biochemical Pharmacology*, 31(15), 2513—2516), la vida media de la $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetradeuterio-*N,N*-dimetilriptamina en el cerebro de roedores sugiere que la administración de la $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetradeuterio-*N,N*-dimetilriptamina sola mantendría a un paciente en el espacio DMT durante más tiempo del esencial desde el punto de vista terapéutico.

El documento WO 2021/089873 (estado de la técnica según el artículo 54(3) EPC) describe la síntesis de compuestos de fórmula III a partir de compuestos de fórmula I a través de compuestos de fórmula II:

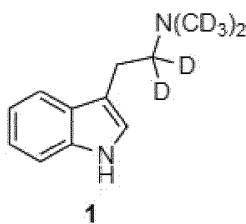
Visto desde un cuarto aspecto, la invención proporciona un compuesto o composición como se define de acuerdo con cualquiera de los aspectos primero a tercero para uso en un método de psicoterapia asistida por psicodélicos.

5 Visto desde un quinto aspecto, la invención proporciona un compuesto o composición como se define de acuerdo con cualquiera de los aspectos primero a cuarto para usar en un método para tratar un trastorno neurológico o un trastorno psicológico en un paciente.

10 Visto desde un sexto aspecto, la invención proporciona un método para preparar un compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos primero o segundo de la invención que comprende poner en contacto 2-(3-indolil)-*N,N*-dimetilacetamida deuterada con un agente reductor constituido esencialmente por deuteruro de aluminio y litio.

Visto desde un séptimo aspecto, la invención proporciona el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para uso en terapia.

15



20

25 Otros aspectos y modalidades de la presente invención serán evidentes a partir de la discusión que sigue más abajo.

Breve descripción de las figuras

30 La figura 1 representa el perfil farmacocinético previsto de DMT parcialmente deuterado en comparación con DMT no deuterado y DMT completamente deuterado. A) concentración plasmática predicha y B) concentración en tejido cerebral, que muestran la vida media extendida de DMT parcialmente deuterado. El área rayada representa las concentraciones en el lugar del efecto (>60 ng/mL) que se experimentan como una disociación total del mundo exterior, lo que se conoce como "espacio DMT".

35 La figura 2 grafica la vida media de las parcelas calculadas *in vitro* para DMT y 6 composiciones que contienen deuterado descritas en el ejemplo de referencia 1. A) Análisis de regresión lineal. El valor de r^2 para la vida media es 0,754; donde se encontró que la pendiente era significativamente diferente a cero, $p=0,01$. B) Vida media de los análogos deuterados como un cambio en el por ciento de DMT (no deuterado) (línea discontinua).

40 Figura 3 Aclaramiento intrínseco *in vitro* para DMT y 6 composiciones que contienen deuterio descritas en el ejemplo de referencia 1. A) Análisis de regresión lineal. El valor de r^2 del aclaramiento intrínseco es 0,7648; donde se encontró que la pendiente era significativamente diferente a cero, $p=0,01$. B) Aclaramiento intrínseco de los análogos deuterados como cambio en el por ciento de DMT (no deuterado) (línea discontinua).

45 Figura 4 Aclaramiento intrínseco *in vitro* (A) y vida media (B) de DMT (SPL026) y 6 diferentes mezclas de análogos deuterados D_2 de SPL028 en hepatocitos humanos con y sin MAO - combinación de inhibidores A/B, como se describió en la sección de ejemplos, más abajo.

Las figuras 1 a 4 se presentan solo con fines ilustrativos.

Descripción detallada de la invención

50 A lo largo de esta especificación, uno o más aspectos de la invención pueden combinarse con una o más características descritas en la especificación para definir distintas formas de realización de la invención.

Las referencias en la presente descripción a un singular de un sustantivo abarcan el plural del sustantivo, y viceversa, a menos que el contexto lo implique de cualquier otra manera.

55 A través de toda esta descripción la palabra "comprender", o variaciones tales como "comprende" o "que comprende", se entiende que implica la inclusión de un elemento declarado, entero o etapa, o grupo de elementos, enteros o etapas, pero no la exclusión de ningún otro elemento, entero o etapa, o grupo de elementos, enteros o etapas.

60 La presente invención proporciona un compuesto *N,N*-dimetiltriptamina deuterado seleccionado de los compuestos α,α -dideutero-*N,N*-dimetiltriptamina que tienen deuteración en las posiciones *N,N*-dimetilo y sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos para uso en terapia.

65 Como se usa en la presente descripción, el término compuesto *N,N*-dimetiltriptamina deuterado significa un compuesto *N,N*-dimetiltriptamina que tiene una composición de deuterio superior a la que se encuentra naturalmente en el hidrógeno (aproximadamente 1,6 %). Como se usa en la presente descripción, el término

compuesto *N,N*-dimetiltriptamina no deuterado significa un compuesto *N,N*-dimetiltriptamina que tiene una composición de deuterio igual o menor que la que se encuentra naturalmente en el hidrógeno.

Los inventores han descubierto que los compuestos de la presente invención exhiben un efecto de isótopo cinético primario cuando uno o dos átomos de deuterio se colocan en el carbono alfa de un compuesto *N,N*-dimetiltriptamina. Este efecto de isótopo cinético primario es exhibido en su máxima extensión por los compuestos α,α -dideutero-*N,N*-dimetiltriptamina y, en menor medida, por los compuestos α -protio, α -deutero-*N,N*-dimetiltriptamina, de manera que el cambio en veces en la vida media de un compuesto α -protio, α -deutero-*N,N*-dimetiltriptamina en comparación con el compuesto análogo *N,N*-dimetiltriptamina es aproximadamente la mitad del compuesto análogo α,α -dideutero-*N,N*-dimetiltriptamina.

Los inventores también han descubierto que los compuestos de la presente invención exhiben un efecto isotópico cinético secundario cuando los grupos *N,N*-dimetilo están deuterados. Cuando dichos grupos *N,N*-dimetilo comprenden uno o más deuterio y la posición alfa también está mono o di-deuterada, el isótopo cinético secundario es sinérgico con el efecto del isótopo cinético primario, produciendo un aumento de más de 14 veces en la vida media en comparación con el isótopo no deuterado *N,N*-dimetiltriptamina (ver ejemplo 3).

La *N,N*-dimetiltriptamina y todos sus análogos deuterados forman libremente sales de adición con contraiones aniónicos. A lo largo de la especificación, un compuesto *N,N*-dimetiltriptamina se refiere igualmente a cualquier sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, la sal de fumarato.

Típicamente, los reactivos ácidos pueden usarse para preparar sales, en particular sales farmacéuticamente aceptables, de los compuestos *N,N*-dimetiltriptamina. Los ejemplos de reactivos ácidos adecuados se seleccionan del grupo que consiste en ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico y ácido glucónico. A menudo, en forma de sales, los compuestos de la *N,N*-dimetiltriptamina, en particular como los compuestos de la invención, en las composiciones de la invención o usados de cualquier otra manera de acuerdo con los diversos aspectos de la presente invención, y modalidades de estos, son sales de fumarato, clorhidrato, tartrato o citrato, en particular sales de fumarato.

Los compuestos del primer aspecto de la invención, y de hecho los del segundo (y otros, según corresponda) aspecto de la invención, pueden estar presentes en forma de base libre o sal (tal como las sales descritas en la presente descripción), opcionalmente como solvatos (por ejemplo, hidratos) de estos.

La descripción proporciona una composición que puede obtenerse mediante la reducción de una composición que comprende 2-(3-indolil)-*N,N*-dimetilacetamida con un agente reductor constituido esencialmente por deuteruro de aluminio y litio. En ambos aspectos, el agente reductor puede disolverse o suspenderse en un medio líquido. Por lo general, debido a su fuerte reactividad con agua y solventes protectores tales como los alcoholes, aunque está disponible en forma sólida (en polvo), el deuteruro de aluminio y litio se manipula a menudo en solventes apróticos secos tales como éteres, a menudo bajo una atmósfera inerte. El experto es muy consciente de tales precauciones y protocolos apropiados. La descripción también proporciona una composición obtenida por tal reducción o, más generalmente, obtenida por una reducción como se describió en la presente descripción.

De acuerdo con modalidades particulares, al mencionar que el agente reductor consiste esencialmente en deuteruro de aluminio y litio, se quiere decir que el agente reductor puede comprender componentes adicionales pero que la presencia de estos componentes no afectará materialmente las características esenciales del agente reductor (en particular, la estabilidad y propensión reduccionista).

De acuerdo con el tercer aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se definió de acuerdo con el primer o segundo aspecto de la invención, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica de la invención comprende un compuesto de la invención (de acuerdo con cualquiera de sus aspectos primero o segundo) en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los expertos pueden preparar composiciones farmacéuticas adecuadas, con ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables que incluyen, pero no se limitan a, los descritos en Genaro y otros, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ma edición, Lippincott, Williams y Wilkins, 2000 (específicamente la parte 5: fabricación farmacéutica). Los excipientes adecuados también se describen en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2da edición; editores A. Wade y P. J. Weller, American Pharmaceutical Association, Washington, The Pharmaceutical Press, Londres, 1994.

Se espera que las composiciones farmacéuticas de la invención muestren una biodisponibilidad oral superior en comparación con la *N,N*-dimetiltriptamina no deuterada. En consecuencia, un compuesto o composición de la presente invención puede comprimirse o formularse de cualquier otra manera en unidades de dosificación sólidas, tales como tabletas, cápsulas, tabletas de desintegración oral, películas delgadas, parches bucales y tabletas bucales, o procesarse en cápsulas o supositorios. Cuando se formula como una tableta que se desintegra por vía

oral, un compuesto o composición de la presente invención es compatible con la plataforma Zydis®. Una tableta Zydis® se produce mediante liofilización o liofilización de un compuesto o composición de base libre de la presente invención en una matriz. El producto resultante es muy ligero. Tales modalidades de una formulación comprenden partículas, preferentemente con un tamaño de partícula de menos de 50 µm, de un compuesto o composición de la presente invención suspendidas físicamente en una matriz soluble en agua que luego se liofiliza. Una tableta de desintegración oral formulada de esta manera se disuelve rápidamente cuando se coloca en la boca.

Por medio de líquidos farmacéuticamente adecuados, los compuestos también se pueden preparar en forma de solución, suspensión, emulsión o pulverización. Para la fabricación de unidades de dosificación, incluidas las tabletas, se contempla el uso de aditivos convencionales tales como rellenos, colorantes, aglutinantes poliméricos y similares. En general, puede usarse cualquier aditivo farmacéuticamente aceptable.

Los rellenos adecuados con los que se pueden preparar y administrar las composiciones farmacéuticas incluyen lactosa, almidón, celulosa y derivados de estos, y similares, o mezclas de estos usados en cantidades adecuadas. Para la administración parenteral pueden usarse suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas y soluciones inyectables estériles que contengan agentes dispersantes y/o humectantes farmacéuticamente aceptables, tales como propilenglicol o butilenglicol.

Para la administración parenteral pueden usarse soluciones acuosas, soluciones salinas isotónicas y soluciones inyectables estériles que contengan agentes dispersantes y/o humectantes farmacéuticamente aceptables, tales como propilenglicol o butilenglicol. Las formulaciones adecuadas para administración por inhalación, transdérmica, mucosa o transmembrana comprenden una base libre de un compuesto deuterado de *N,N*-dimetiltriptamina, típicamente con uno o más excipientes biocompatibles. Tales formulaciones logran un efecto terapéutico más duradero que las formulaciones equivalentes de *N,N*-dimetiltriptamina no deuterada.

Por tanto, un aspecto de la invención proporciona una formulación parenteral que comprende una base libre de un compuesto de fórmula I, en donde R¹ se selecciona de H y D; R² es CD₃; R³ se selecciona de CH₃ y CD₃; y ambos ³H son D.

Típicamente, el excipiente biocompatible comprende un solvente. Preferentemente, el solvente se selecciona de uno cualquiera o una combinación de dos o más de propilenglicol, glicerina, polietilenglicol, agua, etanol y triacetina. Para formulaciones inhalables preferidas, el solvente se selecciona de propilenglicol, glicerina y polietilenglicol, o una mezcla de estos. Preferentemente, el solvente es una mezcla de propilenglicol y glicerina en una relación de aproximadamente 50:50 a aproximadamente 30:70 en peso. La concentración de la base libre es de aproximadamente 1 mg/mL a aproximadamente 1000 mg/mL. Preferentemente, el excipiente biocompatible comprende un agente de enmascaramiento del sabor.

En modalidades preferidas, la formulación tiene un contenido de oxígeno de menos de 2 ppm. En modalidades, la formulación se almacena en un recipiente adaptado para evitar la penetración de la luz ultravioleta.

La invención también proporciona una composición farmacéutica de la invención, en combinación con material de empaque adecuado para la composición, incluyendo el material de empaque instrucciones para el uso de la composición farmacéutica.

Las composiciones de la invención son útiles en terapia y pueden administrarse a un paciente que lo necesite. Como se usa en la presente descripción, el término "paciente" se refiere preferentemente a un paciente humano, pero también puede referirse a un mamífero doméstico. El término no abarca los mamíferos de laboratorio.

De acuerdo con el quinto aspecto de la invención, se proporciona un compuesto o composición como se define de acuerdo con cualquiera de los aspectos primero a cuarto para usar en un método para tratar un trastorno psiquiátrico o un trastorno neurológico en un paciente. En modalidades del quinto aspecto de la presente invención, el trastorno psiquiátrico o neurológico se selecciona de (i) un trastorno obsesivo compulsivo, (ii) un trastorno depresivo, (iii) un trastorno de esquizofrenia, (iv) un trastorno esquizotípico, (v) un trastorno de ansiedad, (vi) abuso de sustancias, (vii) un trastorno de abulia y (viii) un trastorno de lesión cerebral.

Como se usa en la presente descripción, el término "trastorno psiquiátrico" es un síndrome o patrón psicológico o conductual clínicamente significativo que ocurre en un individuo y que está asociado con una angustia presente (por ejemplo, un síntoma doloroso) o discapacidad (es decir, deterioro en una o más áreas importantes de funcionamiento) o con un riesgo significativamente mayor de sufrir muerte, dolor, discapacidad o una importante pérdida de libertad.

Como se usa en la presente descripción, el término "trastorno neurológico" significa una enfermedad del sistema nervioso central y periférico.

Los criterios de diagnóstico para los trastornos psiquiátricos y neurológicos a los que se hace referencia en la presente descripción se proporcionan, por ejemplo, en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, quinta edición (DSM-5).

5 Como se usa en la presente descripción, el término "trastorno obsesivo-compulsivo" se define por la presencia de obsesiones o compulsiones, pero comúnmente de ambas. Los síntomas pueden causar un deterioro funcional significativo y/o angustia. Una obsesión se define como un pensamiento, imagen o impulso intrusivo no deseado que entra repetidamente en la mente de la persona. Las compulsiones son comportamientos repetitivos o actos mentales que la persona se siente impulsada a realizar. Típicamente, el trastorno obsesivo-compulsivo (OCD) se manifiesta como una o más obsesiones que impulsan la adopción de una compulsión. Por ejemplo, una obsesión con los gérmenes puede generar una compulsión por limpiar. Una compulsión puede ser manifiesta y observable por otros, como verificar que una puerta esté cerrada con llave, o un acto mental encubierto que no se puede observar, como repetir una determinada frase en la mente.

15 Como se usa en la presente descripción, el término "trastorno depresivo" incluye trastorno depresivo mayor, trastorno depresivo persistente, trastorno bipolar, depresión bipolar y depresión en pacientes con enfermedades terminales.

20 Como se usa en la presente descripción, el término "trastorno depresivo mayor" (MDD, también denominado depresión mayor o depresión clínica) se define como la presencia de cinco o más de los siguientes síntomas durante un período de dos semanas o más (también denominado en la presente descripción como un "episodio depresivo mayor"), la mayor parte del día, casi todos los días:

- estado de ánimo deprimido, como sentirse triste, vacío o lloroso (en niños y adolescentes, el estado de ánimo deprimido puede manifestarse como una irritabilidad constante);
- interés significativamente reducido o no sentir placer en todas o la mayoría de las actividades;
- pérdida significativa de peso cuando no se está a dieta, aumento de peso o disminución o aumento del apetito (en niños, no se aumenta de peso como se esperaba);
- insomnio o aumento del deseo de dormir;
- ya sea inquietud o comportamiento lento que puede ser observado por otros;
- fatiga o pérdida de energía;
- sentimientos de inutilidad o culpa excesiva o inapropiada;
- dificultad para tomar decisiones, o dificultad para pensar o concentrarse;
- pensamientos recurrentes de muerte o suicidio, o un intento de suicidio.

Al menos uno de los síntomas debe ser un estado de ánimo depresivo o una pérdida de interés o placer.

40 El trastorno depresivo persistente, también conocido como distimia, se define como un paciente que presenta las siguientes dos características:

A. tiene un estado de ánimo deprimido la mayor parte del tiempo casi todos los días durante al menos dos años. Los niños y adolescentes pueden tener un estado de ánimo irritable y el período de tiempo es de al menos un año.

45 B. Mientras está deprimida, una persona experimenta al menos dos de los siguientes síntomas:

- Ya sea comer en exceso o falta de apetito.
- Dormir demasiado o tener dificultad para dormir.
- Fatiga, falta de energía.
- Poca autoestima.
- Dificultad con la concentración o la toma de decisiones.

Como se usa en la presente descripción, el término "depresión resistente al tratamiento" describe MDD que no logra una respuesta adecuada a un tratamiento adecuado con la terapia estándar de atención.

55 Tal como se usa en la presente descripción, "trastorno bipolar", también conocido como enfermedad maníaco-depresiva, es un trastorno que provoca cambios inusuales en el estado de ánimo, la energía, los niveles de actividad y la capacidad para llevar a cabo las tareas diarias.

60 Hay dos subcategorías definidas de trastorno bipolar; todas ellas implican cambios claros en el estado de ánimo, la energía y los niveles de actividad. Estos estados de ánimo van desde períodos de comportamiento extremadamente "animado", eufórico y lleno de energía (conocidos como episodios maníacos y definidos más abajo) hasta períodos muy tristes, "bajos" o desesperados (conocidos como episodios depresivos). Los períodos maníacos menos severos se conocen como episodios hipomaníacos.

65

Trastorno bipolar I— definido por episodios maníacos que duran al menos 7 días, o por síntomas maníacos que son tan graves que la persona necesita atención hospitalaria inmediata. Por lo general, también ocurren episodios depresivos, que típicamente duran al menos 2 semanas. También son posibles los episodios de depresión con características mixtas (tener depresión y síntomas maníacos al mismo tiempo).

5 Trastorno bipolar II— definido por un patrón de episodios depresivos y episodios hipomaníacos, pero no los episodios maníacos completos descritos anteriormente.

10 Como se usa en la presente descripción, "depresión bipolar" se define como un individuo que experimenta síntomas depresivos con un episodio previo o coexistente de síntomas maníacos, pero que no cumple los criterios clínicos para el trastorno bipolar.

15 Como se usa en la presente descripción, el término "trastorno de ansiedad" incluye trastorno de ansiedad generalizada, fobia, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad social y trastorno de estrés postraumático.

20 "Trastorno de ansiedad generalizada" (GAD) como se usa en la presente descripción significa un trastorno crónico caracterizado por una ansiedad de larga duración que no se centra en ningún objeto o situación. Aquellos que sufren de GAD experimentan miedo y preocupación persistentes e inespecíficos, y se preocupan demasiado por los asuntos cotidianos. El GAD se caracteriza por una preocupación excesiva crónica acompañada de tres o más de los siguientes síntomas: inquietud, fatiga, problemas de concentración, irritabilidad, tensión muscular y trastornos del sueño.

25 La "fobia" se define como un miedo persistente a un objeto o situación que la persona afectada hará todo lo posible por evitar, típicamente desproporcionado con respecto al peligro real que representa. Si el objeto o la situación temida no se puede evitar por completo, la persona afectada lo soportará con marcada angustia e interferencia significativa en las actividades sociales u ocupacionales.

30 Un paciente que padece un "trastorno de pánico" se define como aquel que experimenta uno o más ataques breves (también denominados ataques de pánico) de terror y aprensión intensos, a menudo caracterizados por temblores, estremecimientos, confusión, mareos, náuseas y/o dificultad para respirar. Un ataque de pánico se define como un miedo o incomodidad que surge abruptamente y alcanza su punto máximo en menos de diez minutos.

35 El "trastorno de ansiedad social" se define como un miedo intenso y una evitación del escrutinio público negativo, la vergüenza pública, la humillación o la interacción social. La ansiedad social a menudo manifiesta síntomas físicos específicos, como rubor, sudoración y dificultad para hablar.

40 El "trastorno de estrés postraumático" (PTSD) es un trastorno de ansiedad que resulta de una experiencia traumática. El estrés postraumático puede resultar de una situación extrema, tal como un combate, un desastre natural, una violación, tomas de rehenes, abuso infantil, intimidación o incluso un accidente grave. Los síntomas comunes incluyen hipervigilancia, flashbacks, conductas de evitación, ansiedad, ira y depresión.

45 Tal como se usa en la presente descripción, el término "abuso de sustancias" significa un uso pautado de una droga en el que el usuario consume la sustancia en cantidades o con métodos que son perjudiciales para sí mismo o para los demás.

Como se usa en la presente descripción, el término "trastorno de abulia" se refiere a un trastorno que incluye como síntoma la disminución de la motivación para iniciar y realizar actividades autodirigidas con propósito.

50 Como se usa en la presente descripción, el término "trastorno de lesión cerebral" se refiere a una lesión en el cerebro que se produce después del nacimiento y no es congénita, degenerativa ni hereditaria. El término abarca lesión cerebral traumática, por ejemplo por un accidente automovilístico o una lesión deportiva, y lesión cerebral adquirida, tal como accidente cerebrovascular isquémico, accidente cerebrovascular isquémico transitorio, accidente cerebrovascular hemorrágico, tumor cerebral, meningitis o encefalitis.

55 En modalidades preferidas del quinto aspecto de la presente invención, el trastorno psiquiátrico o neurológico se selecciona de (i) un trastorno obsesivo compulsivo, (ii) un trastorno depresivo, (iii) un trastorno de ansiedad, (iv) abuso de sustancias, (v) un trastorno de abulia, y (vi) un trastorno de lesión cerebral.

60 De acuerdo con modalidades particulares del quinto aspecto de la presente invención, el trastorno depresivo es un trastorno depresivo mayor. De acuerdo con modalidades aún más particulares, el trastorno depresivo mayor es el trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento.

65 Composiciones que comprenden los compuestos deuterados de *N,N*-dimetilriptamina de la presente invención se pueden sintetizar a escala de gramo hasta una escala de varios kg siguiendo el esquema de reacción (esquema sintético) proporcionado en el esquema 1.

Una ventaja particular de la presente invención, en particular pero no limitada a los compuestos que se pueden obtener de acuerdo con su segundo aspecto y el método de su sexto aspecto, es que las reducciones descritas de acuerdo con estos aspectos de la invención permiten purezas particularmente altas obtenidas, sin necesidad de purificación cromatográfica posterior (por ejemplo, cromatografía en columna), aumentando de esta manera la eficiencia a través de la cual se pueden preparar los compuestos de la invención. Además, la capacidad de evitar el uso de cromatografía para lograr purezas elevadas hace que el escalado sea más efectivo y, por lo tanto, rentable.

La identificación de las composiciones obtenidas por los métodos de la presente invención se puede lograr, si se desea, por separación cromatográfica de los componentes de las mezclas por medios convencionales a disposición de los expertos en combinación con análisis espectroscópico y/o espectrométrico de masas.

Las composiciones descritas anteriormente pueden modificarse aún más agregando uno o más compuestos deuterados de *N,N*-dimetilriptamina. Existencias de tales compuestos deuterados de *N,N*-dimetilriptamina pueden obtenerse, por ejemplo, a partir de la separación cromatográfica descrita anteriormente. De esta forma, por ejemplo, se pueden obtener los compuestos del séptimo aspecto de la invención.

Si bien la identificación de las composiciones resultantes de la reducción descrita en la presente descripción puede lograrse mediante separación cromatográfica de los componentes de las mezclas, en combinación con análisis espectroscópico y/o espectrométrico de masas, un beneficio particular de la presente invención es que, de acuerdo con modalidades particulares, puede que no haya necesidad de hacerlo. Esto se debe a que, más allá de las purezas alcanzables de acuerdo con la presente invención, hemos reconocido, como se mencionó anteriormente, que existe una relación cuantificable entre el grado de deuteración (o en otras palabras, la cantidad o proporción de deuterio en los compuestos de *N,N*-dimetilriptamina en las composiciones de la presente invención) y la vida media metabólica de la composición resultante. El grado de deuteración se puede controlar a través de la cantidad de agente reductor que contiene deuterio usado en el método de la invención, a través del cual (de acuerdo con modalidades particulares) se pueden obtener las composiciones de la invención y, por lo tanto, se puede ejercer el control de una manera predecible, sobrepotenciación de la vida media metabólica del compuesto original (*N,N*-dimetilriptamina no deuterada).

En particular, como se detalla en el ejemplo de referencia 1 y las figuras 2 y 3 relacionadas, los inventores han demostrado que aumentar el enriquecimiento en deuterio en el carbono α de la *N,N*-dimetilriptamina aumenta la estabilidad metabólica, lo que lleva a una disminución en la depuración y una vida media más larga, en donde existe una relación lineal entre el peso molecular y la vida media entre 188,3 y 190,3 gramos por mol, y los efectos isotópicos cinéticos primarios y secundarios sinérgicos proporcionan una relación predecible entre el peso molecular y la vida media para compuestos y composiciones de fórmula I en donde R^1 es H entre 188,3 y 196,3 gramos por mol.

Como se usa en la presente descripción, el peso molecular medio significa el promedio ponderado de los pesos moleculares de los compuestos de *N,N*-dimetilriptamina, los compuestos α -protio, α -deutero-*N,N*-dimetilriptamina y los compuestos α,α -dideutero-*N,N*-dimetilriptamina, medidos mediante una técnica espectroscópica de masas adecuada, por ejemplo, LC-MS SIM (control de iones seleccionados), ignorando cualquier contribución al peso por formación de sales farmacéuticamente aceptables, cuando corresponda.

Se debe entender que los expertos en la técnica pueden conseguir composiciones con tales pesos moleculares medios específicos a través de las enseñanzas en la presente descripción, en particular ajustando las proporciones relativas de dimetilamina: dimetilamina deuterada usadas en la etapa 1 al variar el nivel de deuteración en la posición del *N,N*-dimetilo.

Los métodos mediante los cuales se pueden producir los compuestos de fórmula I se describen más abajo y son adecuados para la producción de compuestos de fórmula I de alta pureza. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tiene una pureza de entre 99 % y 100 % por HPLC, tal como una pureza de entre 99,5 % y 100 % por HPLC. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tiene una pureza de entre el 99,9 % y el 100 % por HPLC, tal como una pureza de entre el 99,95 % y el 100 % por HPLC.

En algunas modalidades, el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, produce dos o menos picos de impurezas por HPLC. En algunas modalidades, cuando el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, produce picos de impurezas por HPLC, ningún pico de impurezas supera el 0,2 %. En algunas modalidades, ningún pico de impurezas por HPLC es superior al 0,1 %.

En algunas modalidades, el compuesto de fórmula I tiene forma de una sal farmacéuticamente aceptable. La sal farmacéuticamente aceptable a menudo comprende un compuesto de fórmula I y un ácido adecuado. El compuesto de fórmula I típicamente se protona en $-N(R^2R^3)_2$, formando $-[NHR^2R^3]^+$, y la carga positiva resultante es contrarrestada por un anión.

P. H. Stahl and C. G. Wermuth proporcionan una descripción general de las sales farmacéuticas y los ácidos que contienen en el Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zürich: Wiley—VCH/VHCA, 2002. Los ácidos descritos en esta revisión son componentes adecuados de la sal farmacéuticamente aceptable de fórmula I.

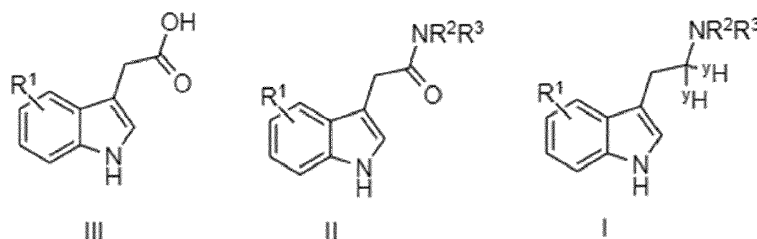
En algunas modalidades, el ácido es cualquier uno seleccionado del grupo que consiste en ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido clorhídrico, ácido acético, ácido láctico, ácido glucónico, ácido 1—hidroxi—2—naftoico, ácido 2,2—dicloroacético, ácido 2—hidroxietanosulfónico, ácido 2—oxoglutarico, ácido 4—acetamidobenzoico, ácido 4—aminosalicílico, ácido adípico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido alcanfórico, ácido alcanfor—10—sulfónico, ácido decanoico, ácido hexanoico, ácido octanoico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano—1,2—disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido fórmico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido isobutírico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftalen—1,5—disulfónico, ácido naftalen—2—sulfónico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido propiónico, ácido piroglutámico (— L), ácido salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tiocianico, ácido toluenosulfónico y ácido undecilénico.

A menudo, el ácido es cualquier uno seleccionado entre ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico y ácido clorhídrico. En algunas modalidades, el ácido es ácido fumárico, es decir, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de fumarato.

También se describe en la presente descripción un método sintético para preparar un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este. El método comprende la etapa 2 y opcionalmente la etapa 1, en donde la etapa 1 comprende:

- (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula III con dos o más agentes de acoplamiento para producir un compuesto activado;
- (ii) hacer reaccionar el compuesto activado con una amina que tiene la fórmula $(R^2)_2NH$ para producir un compuesto de fórmula II;

y en donde la etapa 2 comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula II con $LiAlD_4$,



en donde:

- R^1 se selecciona de H y D;
- R^2 es CD_3 ;
- R^3 se selecciona de CH_3 y CD_3 ;
- ambos yH son D.

Para evitar dudas, también se aplican las modalidades relacionadas con el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, del primer aspecto de la invención también se aplica a *mutatis mutandis* al compuesto de fórmula I (y por tanto compuestos de fórmulas III y II) del método sintético.

El método sintético evita el uso del problemático cloruro de oxalilo y emplea compuestos de fórmula III, que pueden derivarse de derivados de auxina. Las auxinas de fórmula III de alta calidad y pureza están disponibles comercialmente a escala y/o pueden sintetizarse fácilmente a través de la síntesis de Fischer, la síntesis de Bartoli, la síntesis de Japp-Klingemann o la síntesis de Larock (ver, por ejemplo, M. B. Smith and J. March, 2020, March's Advanced Organic Chemistry, 8va edición, Wiley, New Jersey). El método es eficiente, escalable, compatible con las Buenas Prácticas de Fabricación Actuales (cGMP) y es adecuado para la producción de compuestos de fórmula I de alta pureza. Por ejemplo, el método es adecuado para la producción de compuestos de fórmula I en escalas de lotes que van de 1 g a 100 kg y es adecuado para la producción de compuestos de fórmula I con una pureza >99,9 % y un rendimiento global del 65 % o más.

El compuesto de fórmula II se produce haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III con dos o más agentes de acoplamiento para producir un compuesto activado, y haciendo reaccionar el compuesto activado con una amina

que tiene la fórmula R^2R^3NH . Sin pretender imponer ninguna teoría, se entiende que el átomo de nitrógeno de la amina se une al átomo de carbono del carbonilo de fórmula III, dando como resultado la formación del compuesto de fórmula II. Para evitar dudas, los grupos R^2 y R^3 de fórmulas II y I se derivan de los grupos R^2 y R^3 de la amina. Así, como se describió anteriormente, R^2 de fórmulas II y I es CD_3 , y R^3 de fórmulas II y I se selecciona independientemente de CH_3 y CD_3 .

El compuesto de fórmula I se produce al hacer reaccionar el compuesto de fórmula II con $LiAlD_4$. Sin pretender limitarse a la teoría, se entiende que los iones deuteruro proporcionados por $LiAlD_4$ se unen al átomo de carbono del carbonilo de fórmula II, dando como resultado la formación del compuesto de fórmula I. Para evitar dudas, los grupos 3H de fórmula I se derivan de los iones deuteruro proporcionados por $LiAlD_4$.

Como se describió anteriormente, el método comprende la etapa 1 y la etapa 2. La etapa 1 comprende:

- (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula III con dos o más agentes de acoplamiento para producir un compuesto activado; y
- (ii) hacer reaccionar el compuesto activado con una amina que tiene la fórmula R^2R^3NH para producir un compuesto de fórmula II.

El término "agente de acoplamiento" se refiere a un agente que facilita la reacción química entre una amina y un ácido carboxílico. Los dos o más agentes de acoplamiento pueden comprender un agente activador de ácido carboxílico, es decir, un agente que reacciona con el resto de ácido carboxílico de fórmula III para producir un compuesto que comprende un resto activado derivado del resto de ácido carboxílico original que es más probable que reaccione con una amina que con el resto de ácido carboxílico original.

El compuesto activado es el producto de la reacción entre el compuesto de fórmula III y los dos o más agentes de acoplamiento. Cuando los dos o más agentes de acoplamiento comprenden agentes activadores de ácido carboxílico, el compuesto activado comprende un resto activado, derivado del resto de ácido carboxílico original de fórmula III, que es más probable que reaccione con una amina que el resto de ácido carboxílico original.

Los dos o más agentes de acoplamiento pueden comprender un agente activador de ácido carboxílico. Los dos o más agentes de acoplamiento pueden comprender un agente de acoplamiento aditivo.

Un agente de acoplamiento aditivo (también denominado en la presente descripción "aditivo") es un agente que mejora la reactividad de un agente de acoplamiento. El aditivo puede ser un compuesto capaz de reaccionar con el producto de la reacción de fórmula III y el agente de acoplamiento (siendo el producto un compuesto que comprende un resto activado) para producir un compuesto que comprende un resto aún más activado que es más probable que reaccione con una amina que el resto activado original.

El aditivo puede ser capaz de reaccionar con el producto de la reacción de fórmula III y el agente de acoplamiento (siendo el producto un compuesto que comprende un resto activado) para producir un compuesto activado que comprende un resto aún más activado que es más probable que reaccione con una amina que el resto activado original.

A menudo, los dos o más agentes de acoplamiento comprenden un agente activador de ácido carboxílico y un agente de acoplamiento aditivo.

Al menos uno de los dos o más agentes de acoplamiento puede seleccionarse del grupo que consiste en agentes de acoplamiento de carbodiimida, agentes de acoplamiento de fosfonio y 3-(dietoxi-fosforilo)-1,2,3-benzo[d]triazin-4(3H) —uno (DEPBT), tal como un agente de acoplamiento de carbodiimida o un agente de acoplamiento de fosfonio. Al menos uno de los dos o más agentes de acoplamiento puede ser un agente de acoplamiento de carbodiimida.

Un agente de acoplamiento de carbodiimida es un agente de acoplamiento que comprende un grupo carbodiimida $R'-N=C=N-R''$, en donde R' y R'' son grupos hidrocarbilo opcionalmente sustituidos con heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno, típicamente nitrógeno. A menudo, R' y R'' se seleccionan independientemente de C_1 - C_6 alquilo, C_5 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_6 alquilamino y morfolino- C_1 - C_6 alquilo. A menudo, C_1 - C_6 alquilo es alquilo C_3 , C_5 - C_6 cicloalquilo es ciclohexilo, C_1 - C_6 alquilamino es dimetilaminopropilo y/o morfolino- C_1 - C_6 alquilo es morfolinoetilo.

El agente de acoplamiento de carbodiimida puede ser cualquier uno seleccionado del grupo que consiste en dicitlohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC), (N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC) y 1-ciclohexil-(2-morfolinoetilo) carbodiimida meto-p-tolueno sulfonato (CMCT). El agente de acoplamiento de carbodiimida puede ser cualquier uno seleccionado del grupo que consiste en dicitlohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC) y (N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC). A menudo, el agente de acoplamiento de carbodiimida es N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), típicamente como una sal de clorhidrato (EDC.HCl). EDC o EDC.HCl son particularmente preferidos ya que no son tóxicos y son altamente

solubles en agua, lo que facilita su eliminación prácticamente completa en las etapas de tratamiento y lavado de la etapa 1.

5 Un agente de acoplamiento de fosfonio comprende un catión de fosfonio y un contraión, típicamente un anión hexafluorofosfato. El catión fosfonio puede ser de fórmula $[PR^aR^b]^+$ en donde R^a es di(C₁-C₆)alquilamino o pirrolidinilo y R^b es halo o un grupo hidrocarbilo opcionalmente sustituido con átomos de nitrógeno y/u oxígeno. A menudo, R^b es bromo, benzotriazol-1-iloxi o 7-aza-benzotriazol-1-iloxi.

10 El agente de acoplamiento de fosfonio puede ser cualquier uno seleccionado del grupo que consiste en benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio hexafluorofosfato (BOP), bromo-tripirrolidino-fosfonio hexafluorofosfato (PyBrOP), benzotriazol-1-iloxi-tripirrolidino-fosfonio hexafluorofosfato (PyBOP), 7-aza-benzotriazol-1-iloxi-hexafluorofosfato de tripirrolidinofosfonio (PyAOP) y ciano(hidroxiimino)acetato de etilo-O₂ hexafluorofosfato de tri-(1-pirrolidinil)-fosfonio (PyOxim).

15 Al menos uno de los dos o más agentes de acoplamiento puede ser un agente de acoplamiento aditivo seleccionado del grupo que consiste en 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), hidroxí-3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazina (HOOBt), N-hidroxisuccinimida (HOSu), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), 2-ciano-2-(hidroximino)acetato de etilo (Oxyma Pure), 4-(N,N-dimetilamino)piridina (DMAP), N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboximida (HONB), 6-cloro-1-hidroxibenzotriazol (6-Cl-HOBt), 3-hidroxi-4-oxo-3,4-dihidro-1,2,3-benzotriazina (HODhbt), 3-hidroxi-4-oxo-3,4-dihidro-5-azabenzotriazeno (HODhat) y 3-hidroxi-4-oxo-3,4-dihidro-5-azepina benzo-1,3-diazinas (HODhad).

25 Al menos uno de los dos o más agentes de acoplamiento puede ser un agente de acoplamiento aditivo seleccionado del grupo que consiste en 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), hidroxí-3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazina (HOOBt), N-hidroxisuccinimida (HOSu), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), 2-ciano-2-(hidroximino)acetato de etilo (Oxyma Pure) y 4-(N,N-dimetilamino)piridina (DMAP).

30 Al menos uno de los dos o más agentes de acoplamiento puede ser un agente de acoplamiento aditivo que es 1-hidroxibenzotriazol.

Los dos o más agentes de acoplamiento pueden consistir en un agente de acoplamiento y un agente de acoplamiento aditivo, en donde el agente de acoplamiento y el agente de acoplamiento aditivo pueden ser como se describe en las modalidades anteriores.

35 Un beneficio de usar tanto un agente de acoplamiento como un agente de acoplamiento aditivo es una mayor tasa de formación de compuestos de fórmula II a partir de compuestos de fórmula III y una amina que tiene la fórmula R^2R^3NH . Además, cuando se usa un agente de acoplamiento aditivo junto con un agente de acoplamiento de carbodiimida, puede reducirse la probabilidad de reacciones secundarias no deseadas. Por ejemplo, es probable que la reacción de un compuesto de fórmula III con un reactivo de acoplamiento de carbodiimida forme una O-acilisourea. Esto puede sufrir un reordenamiento para formar una N-acilurea, que es un compuesto estable que probablemente no reaccione con una amina. Los reactivos de acoplamiento aditivos pueden reaccionar con las O-acilureas antes de la transposición a N-acilureas y producir compuestos que continúan reaccionando con una amina, en lugar de N-acilureas inactivas.

45 Por lo tanto, los dos o más agentes de acoplamiento pueden consistir en un agente de acoplamiento de carbodiimida y un agente de acoplamiento aditivo.

Los dos o más agentes de acoplamiento pueden consistir en N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), típicamente como una sal de clorhidrato (EDC.HCl) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt).

50 A menudo, se usa un exceso de agente de acoplamiento con respecto al compuesto de fórmula III. La relación de agente de acoplamiento: compuesto de fórmula III puede ser de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 3:1, típicamente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 2:1 y más típicamente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1,5:1.

55 A menudo, se usa un exceso de agente de acoplamiento aditivo con respecto al compuesto de fórmula III. A veces, la relación de agente de acoplamiento aditivo: compuesto de fórmula III es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 3:1, típicamente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 2:1 y más típicamente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1,5:1.

60 Cuando los dos o más agentes de acoplamiento comprenden un agente de acoplamiento y un agente de acoplamiento aditivo, puede usarse una relación de agente de acoplamiento: compuesto de fórmula III y agente de acoplamiento aditivo: compuesto de fórmula III de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1,5:1.

65 Como se describió anteriormente, la etapa 1 comprende hacer reaccionar el compuesto activado (el producto de hacer reaccionar un compuesto de fórmula III con dos o más agentes de acoplamiento) con una amina que tiene la

fórmula R^2R^3NH para producir un compuesto de fórmula II. R^2 de fórmulas II y I es CD_3 y R^3 de fórmulas II e I se selecciona independientemente de CH_3 y CD_3 .

5 La relación de amina: compuesto de fórmula III empleada en el método es a menudo aproximadamente $\geq 1:1$. A veces, la relación de amina: compuesto de fórmula III es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 3:1, típicamente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 2:1.

10 A veces, la etapa 1 comprende además aislar el compuesto de fórmula II. El experto en la materia conoce técnicas en la técnica adecuadas para el aislamiento de un compuesto de fórmula II. Por ejemplo, un compuesto de fórmula II se puede extraer en un solvente orgánico como diclorometano o acetato de etilo, lavar con una solución acuosa como una solución básica acuosa y concentrar. Para aumentar la pureza, el compuesto aislado de fórmula II puede 15 recristalizarse. El experto en la materia conoce técnicas que son adecuadas para la recristalización de compuestos de fórmula II. Por ejemplo, el compuesto de fórmula II se puede disolver en la cantidad mínima de solvente a una temperatura determinada (por ejemplo, a temperatura ambiente (por ejemplo, de 15 a 25 °C) o a temperaturas elevadas cuando se aplica calor a la solución) y la solución resultante enfriada para favorecer la precipitación. Alternativamente, o además, el volumen de la solución puede reducirse para favorecer la precipitación, por ejemplo, mediante evaporación simple a temperatura y presión ambiente. Alternativamente, o además, puede usarse un 20 antisolvente (en el que el compuesto de fórmula II es menos soluble que el solvente ya presente).

20 Los compuestos aislados de fórmula II son estables y pueden almacenarse como sólidos a temperatura ambiente, por ejemplo, a aproximadamente 20 °C, en el aire. Pueden, pero no necesariamente, almacenarse en condiciones inertes, por ejemplo, bajo nitrógeno o argón, o a temperaturas reducidas, por ejemplo, en un frigorífico o congelador.

25 Típicamente, las etapas (i) y (ii) de la etapa 1 se llevan a cabo en un solvente adecuado. El experto en la materia puede evaluar qué solventes son adecuados para estas etapas. Los ejemplos de solventes adecuados incluyen diclorometano (DCM), acetona, alcohol isopropílico (IPA), acetato de isopropilo (iPrOAc), *terc-butil* metiléter (TBME), 2-metiltetrahidrofurano (2-MeTHF) y acetato de etilo (EtOAc). En algunas modalidades, las etapas (i) y (ii) de la etapa 1 se llevan a cabo en diclorometano.

30 Las etapas (i) y (ii) de la etapa 1 se realizan a una temperatura adecuada y el experto en la materia puede evaluar qué temperaturas son adecuadas para estas etapas. A menudo, las etapas (i) y (ii) de la etapa 1 se llevan a cabo a temperaturas de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 30 °C. En algunas modalidades, las etapas (i) y (ii) de la etapa 1 se llevan a cabo a temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C).

35 A veces, la etapa 1 del método comprende las etapas de:

(1) poner en contacto un compuesto de fórmula III y entre 1 y 1,5 equivalentes de un agente de acoplamiento aditivo y entre 1 y 1,5 equivalentes de un agente de acoplamiento de carbodiimida para producir una primera composición; y

40 (2) poner en contacto la primera composición con entre 1 y 2 equivalentes de una amina que tiene la fórmula R^2R^3NH para producir una segunda composición.

A menudo, se emplea en el método 1 g o más, tal como 1 g a 100 kg o 1 g a 1 kg de un compuesto de fórmula III.

45 El contacto de las etapas i. y ii. a menudo se lleva a cabo en presencia de un primer solvente, tal como entre 5 y 20 volúmenes de un primer solvente. El primer solvente puede seleccionarse de cualquiera de diclorometano (DCM), acetona, alcohol isopropílico (IPA), acetato de isopropilo (iPrOAc), *terc-butil* metiléter (TBME), 2-metiltetrahidrofurano (2-MeTHF) y acetato de etilo (EtOAc). Típicamente, el primer solvente es DCM.

50 A menudo, la etapa i. comprende además remover o agitar la primera composición. La primera composición se puede agitar durante al menos 30 minutos, tal como de 30 minutos a 3 horas o de 30 minutos a 2 horas, preferentemente al menos 1 hora, por ejemplo de 1 a 3 horas o de 1 a 2 horas. La primera composición se puede mantener a una temperatura de entre 10 °C y 30 °C.

55 La amina de la etapa ii. a menudo se disuelve en un solvente, como tetrahidrofurano (THF) o éter, antes del contacto. La amina puede estar presente en el solvente a una concentración de aproximadamente 2 M. Típicamente, la amina de la etapa ii. se disuelve en THF.

60 A veces, la etapa ii. comprende además remover o agitar la segunda composición. La segunda composición se puede agitar durante al menos 30 minutos, tal como de 30 minutos a 3 horas o de 30 minutos a 2 horas, preferentemente al menos 1 hora, por ejemplo de 1 a 3 horas o de 1 a 2 horas. La segunda composición se puede mantener a una temperatura de entre 10 °C y 30 °C.

65 Etapas ii. puede comprender además poner en contacto la segunda composición con una solución básica acuosa para producir una tercera composición, por ejemplo, poner en contacto la segunda composición con entre 2 y 10 volúmenes de una solución básica acuosa tal como una solución acuosa que comprende carbonato de potasio.

A veces, la etapa ii. comprende además remover o agitar la tercera composición. La tercera composición se puede agitar durante al menos 1 minuto, tal como de 1 a 15 minutos o de 1 a 10 minutos, preferentemente al menos 5 minutos, por ejemplo de 5 a 15 minutos o de 5 a 10 minutos. La tercera composición se puede mantener a una temperatura de entre 10 °C y 30 °C.

5 Cuando la tercera composición comprende un componente orgánico y uno acuoso, la etapa ii. puede comprender además separar el componente orgánico del componente acuoso. El componente orgánico puede separarse del componente acuoso dentro de las 8 horas posteriores al contacto de la etapa i.

10 A veces, la etapa 1 del método comprende las etapas de:

- i. agregar a un primer recipiente 1 g o más de un compuesto de fórmula III y entre 1 y 1,5 equivalentes de un agente de acoplamiento aditivo,
- 15 ii. agregar al primer recipiente entre 5 y 20 volúmenes de un primer solvente seleccionado de DCM, acetona, IPA, iPrOAc, TBME, 2-MeTHF y EtOAc,
- iii. agregar al primer recipiente entre 1 y 1,5 equivalentes de un agente de acoplamiento de carbodiimida,
- iv. agitar el contenido del primer recipiente durante al menos 30 minutos, preferentemente al menos 1 hora (por ejemplo, de 1 a 2 horas), entre 10 °C y 30 °C,
- 20 v. agregar al primer recipiente entre 1 y 2 equivalentes de una amina que tiene la fórmula R^2R^3NH , en donde la amina se disuelve preferentemente en un solvente de éter,
- vi. agitar más el contenido del primer recipiente durante al menos 30 minutos, preferentemente al menos 1 hora (por ejemplo, de 1 a 2 horas), entre 10 °C y 30 °C,
- vii. agregar al primer recipiente entre 2 y 10 volúmenes de una solución acuosa básica,
- viii. agitar más el contenido del primer recipiente durante al menos 1 minuto, preferentemente al menos 5 minutos (por ejemplo, de 5 a 10 minutos), entre 10 °C y 30 °C,
- 25 ix. permitir que una fracción orgánica inmisible se separe de una fracción acuosa, en donde la fracción orgánica comprende el compuesto de fórmula II, y
- x. retirar la fracción orgánica que comprende el compuesto de fórmula II,

30 en donde las etapas i. a x. se llevan a cabo en un solo período de 8 horas.

A menudo, el primer solvente es DCM.

La amina se puede disolver en THF, por ejemplo, a una concentración de 2 M. A menudo, la solución básica acuosa comprende carbonato de potasio.

35 A veces, la etapa 1 del método comprende además las etapas de:

- xi. secar la fracción orgánica con un agente secante, por ejemplo, un agente secante seleccionado de cloruro de calcio, sulfato de magnesio y sulfato de sodio,
- 40 xiii. filtrar la fracción orgánica,
- xiii. concentrar la fracción orgánica, por ejemplo al vacío tal como a una presión inferior a 1 atmósfera,
- xiv. agregar la fracción orgánica concentrada a un segundo recipiente,
- xv. agregar entre 2 y 10 volúmenes de un segundo solvente al segundo recipiente, en donde el segundo solvente se selecciona de IPA, EtOAc, iPrOAc, acetonitrilo (MeCN), TBME, THF, 2-MeTHF y tolueno,
- 45 xvi. agitar el contenido del segundo recipiente durante al menos 1 hora, preferentemente al menos 2 horas (por ejemplo, de 2 a 3 horas), a temperaturas de entre 45 °C y 55 °C,
- xvii. enfriar el contenido del segundo recipiente a temperaturas de entre 15 °C y 25 °C,
- xviii. filtrar el contenido del segundo recipiente para obtener un filtrado, en donde el filtrado comprende el compuesto de fórmula II, y
- 50 xix. secar el filtrado.

El agente secante de la etapa xi. es típicamente sulfato de magnesio. A menudo, el solvente de la etapa xv. se selecciona de TBME e IPA.

55 La etapa 2 del método comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula II con $LiAlD_4$ para producir un compuesto de fórmula I. $LiAlD_4$ puede reaccionar con el compuesto de fórmula II.

La cantidad de $LiAlD_4$ empleado en relación con el compuesto de fórmula II es a menudo $\leq 1:1$. Para evitar dudas, las relaciones de $LiAlD_4$ con relación al compuesto de fórmula II se refiere a la cantidad total de $LiAlD_4$ usado con respecto a la cantidad de compuesto II. A veces, la relación de $LiAlD_4$:compuesto de fórmula II es 0,5:1 a 1:1, tal como 0,8:1 a 1:1. Por lo general, la relación de $LiAlD_4$:compuesto de fórmula II es 0,9:1.

Típicamente, la etapa 2 del método se lleva a cabo en un solvente adecuado. El experto en la materia puede evaluar qué solventes son adecuados para la etapa 2. Los ejemplos de solventes adecuados incluyen éteres tales como THF y éter dietílico. A menudo, la etapa 2 se lleva a cabo en THF.

65

A menudo, el LiAlD₄ se proporciona como una solución o suspensión de LiAlD₄ en un solvente adecuado tal como un éter, por ejemplo THF o éter dietílico, típicamente THF.

5 La etapa 2 del método se lleva a cabo a una temperatura adecuada y el experto en la materia puede evaluar qué temperaturas son adecuadas para estas etapas. A menudo, la etapa 2 se lleva a cabo a temperaturas de aproximadamente -5 °C a aproximadamente 65 °C.

10 Por lo general, la etapa 2 comprende además aislar el compuesto de fórmula I. El experto en la materia conoce técnicas en la técnica adecuadas para el aislamiento de un compuesto de fórmula I. Por ejemplo, al detener la reacción (por ejemplo, con una solución acuosa de una sal de tartrato tal como las sales de Rochelle), un compuesto de fórmula I se puede extraer en un solvente orgánico tal como un éter, por ejemplo, THF o éter dietílico, lavar con una solución acuosa tal como una solución básica acuosa y concentrar. El compuesto aislado de fórmula I puede recristalizarse. El experto en la materia conoce técnicas que son adecuadas para la recristalización de un compuesto de fórmula I. Se aplican los ejemplos de técnicas de recristalización descritos con respecto a la recristalización de un compuesto de fórmula II se aplican a *mutatis mutandis* a la recristalización de un compuesto de fórmula I.

15 A menudo, se emplea en el método aproximadamente 1 g o más, tal como aproximadamente 1 g a aproximadamente 100 kg o aproximadamente 1 g a aproximadamente 1 kg de un compuesto de fórmula II.

20 Típicamente, la etapa 2 del método comprende poner en contacto un compuesto de fórmula II y entre aproximadamente 0,8 y aproximadamente 1 equivalente, tal como aproximadamente 0,9 equivalentes de LiAlD₄ para producir una primera composición.

25 El contacto se lleva a cabo típicamente en presencia de un solvente tal como un éter, por ejemplo, THF o éter dietílico, normalmente THF.

30 A menudo, el contacto comprende la adición gota a gota de LiAlD₄ a un compuesto de fórmula II, en donde LiAlD₄ se proporciona como una solución o suspensión de LiAlD₄ en un solvente adecuado, tal como un éter, por ejemplo, THF o éter dietílico. El LiAlD₄ se puede proporcionar como una solución o suspensión de 2,4 M o 2 M de LiAlD₄ en THF. A veces, el LiAlD₄ se proporciona como una solución o suspensión 2 M de LiAlD₄ o en THF.

El contacto se lleva a cabo a menudo a temperaturas de aproximadamente -5 °C a aproximadamente 65 °C.

35 A menudo, la etapa 2 comprende además remover o agitar la primera composición. La primera composición se puede remover o agitar durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 6 horas, típicamente durante aproximadamente 2 horas. La primera composición se puede remover o agitar a una temperatura de aproximadamente 55 °C a aproximadamente 65 °C. A menudo, la primera composición se remueve o agita a una temperatura de aproximadamente 55 °C a aproximadamente 65 °C y luego se enfría a temperaturas de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 30 °C.

40 Típicamente, el compuesto de fórmula II se pone en contacto con aproximadamente 0,9 equivalentes de LiAlD₄.

La etapa 2 del método de la invención puede comprender las etapas de:

- 45 i. agregar a un tercer recipiente 1 g o más (por ejemplo, de 1 g a 1 kg) de un compuesto de fórmula II,
 ii. agregar al tercer recipiente entre 5 y 20 volúmenes de un solvente de éter,
 iii. agregar al tercer recipiente, gota a gota durante al menos 15 minutos (por ejemplo, de 15 a 30 minutos), una solución de entre 0,8 y 1 equivalente de LiAlD₄ en el solvente éter a una temperatura comprendida entre -5 °C y 65 °C,
 50 iv. agitar el contenido del tercer recipiente entre 55 °C y 65 °C entre 1 hora y 6 horas, preferentemente 2 horas, y
 v. enfriar el contenido del tercer recipiente entre 10 °C y 30 °C,

en donde el contenido del tercer recipiente comprende un compuesto de fórmula I.

55 A menudo, el solvente de éter es THF. Típicamente, 0,9 equivalentes de LiAlD₄ se agregan al tercer recipiente en la etapa iii. El LiAlD₄ típicamente se agrega al tercer recipiente como una solución 2,4 M o 2 M en THF. A veces, el LiAlD₄ se agrega al tercer recipiente como una solución 2 M en THF.

A veces, la etapa 2 del método comprende un trabajo que comprende las etapas de:

- 60 vi. agregar entre 5 y 20 volúmenes de una solución acuosa de una sal de tartrato (tal como las sales de Rochelle) a un cuarto recipiente,
 vii. agregar una composición que comprende el compuesto crudo de fórmula I, durante al menos 15 minutos (tal como de 15 minutos a 1 hora), preferentemente al menos 30 minutos (tal como de 30 minutos a 1 hora), al cuarto recipiente a entre 15 °C y 25 °C, y
 65

viii. agitar el contenido del cuarto recipiente entre 15 °C y 25 °C durante al menos 30 minutos (por ejemplo, de 30 minutos a 1 hora).

5 Para evitar dudas, la composición que comprende el compuesto crudo de fórmula I se refiere al contenido del tercer recipiente al completar la etapa v., de la etapa 2, descrita anteriormente.

La etapa 2 del método puede comprender además las etapas de:

- 10 ix. permitir que una fracción orgánica se separe de una fracción acuosa, en donde la fracción orgánica comprende el compuesto de fórmula I,
 x. retirar la fracción acuosa del cuarto recipiente,
 xi. agregar entre 5 y 20 volúmenes de una solución de salmuera al cuarto recipiente,
 xiii. agitar el contenido del cuarto recipiente a una temperatura entre 15 °C y 25 °C durante al menos 5 minutos (por ejemplo, de 5 a 15 minutos),
 15 xiii. retirar la fracción orgánica que comprende el compuesto de fórmula I como base libre,
 xiv. secar la fracción orgánica mediante el uso de un agente secante, como un agente secante seleccionado de cloruro de calcio, sulfato de magnesio y sulfato de sodio,
 xv. filtrar la fracción orgánica, y
 20 xvi. concentrar la fracción orgánica, por ejemplo al vacío tal como a una presión inferior a 1 atmósfera.

Los compuestos aislados de fórmula I (producidos a través de la etapa 2) son estables y pueden almacenarse como sólidos a temperatura ambiente, por ejemplo, a aproximadamente 20 °C, en el aire. Pueden, pero no necesariamente, almacenarse en condiciones inertes, por ejemplo, bajo nitrógeno o argón, o a temperaturas reducidas, por ejemplo, en un frigorífico o congelador. A veces, el compuesto de fórmula I se almacena en un solvente, por ejemplo disuelto en etanol. A veces, el compuesto de fórmula I se almacena en un solvente durante más de 8 horas, típicamente más de 12 horas.

Como se describió anteriormente, el compuesto de fórmula I puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Se puede formar una sal farmacéuticamente aceptable a partir de un compuesto de fórmula I por reacción con un ácido adecuado. Por tanto, el método puede comprender además una etapa 3, en la que el compuesto de fórmula I se hace reaccionar con un reactivo ácido para producir una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I. El reactivo ácido puede ser adecuado para cristalizar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I.

35 Para evitar dudas, cuando un reactivo se expresa en la presente descripción como un número de equivalentes, esto es con respecto a los equivalentes molares del compuesto de fórmula III, fórmula II o fórmula I para los reactivos en la etapa 1, etapa 2 o etapa 3, respectivamente.

40 Un método para sintetizar un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a menudo comprende la etapa 1, la etapa 2 y la etapa 3, en donde la etapa 1 comprende:

- (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula III con dos o más agentes de acoplamiento para producir un compuesto activado;
 (ii) hacer reaccionar el compuesto activado con una amina que tiene la fórmula R^2R^3NH para producir un compuesto de fórmula II; y
 45 (iii) aislar el compuesto de fórmula II;

la etapa 2 comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula II con $LiAlD_4$; y
 la etapa 3 comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula I con un reactivo ácido adecuado para cristalizar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I.

A veces, se usa una relación de reactivo ácido: compuesto de fórmula I de 2:1:1. A menudo, la relación de reactivo ácido: compuesto de fórmula I es 1:1.

55 Típicamente, la etapa 3 del método se lleva a cabo en un solvente adecuado. El experto en la materia puede evaluar qué solventes son adecuados para la etapa 3. Los ejemplos de solventes adecuados incluyen etanol, IPA, iPrOAc y MeCN. La etapa 3 a menudo se lleva a cabo en etanol.

La etapa 3 del método de la invención se lleva a cabo a una temperatura adecuada y el experto en la materia puede evaluar qué temperaturas son adecuadas para estas etapas.

La etapa 3 del método a menudo comprende poner en contacto un compuesto de fórmula I y un reactivo ácido para producir una primera composición. A menudo, el contacto de la etapa 3 se lleva a cabo a temperaturas de 70 a 100 °C, por ejemplo de 70 a 90 °C o de 70 a 80 °C. En ocasiones, el contacto de la etapa 3 se realiza a temperaturas de unos 75 °C.

A menudo, la etapa 3 comprende además aislar la sal farmacéuticamente aceptable de fórmula I. El experto en la materia conoce técnicas en la técnica adecuadas para el aislamiento de dicho compuesto. Por ejemplo, cuando el compuesto se disuelve dentro de una suspensión, puede separarse de algunos de los otros componentes de la suspensión mediante filtración, tal como filtración en caliente. La sal farmacéuticamente aceptable de fórmula I puede precipitar del filtrado. El experto en la materia conoce los métodos para estimular la precipitación de un compuesto de una solución, tal como enfriar la solución, concentrar la solución y/o agregar a la solución una forma cristalina del compuesto para estimular la nucleación y el crecimiento de más cristales del compuesto de la solución (es decir, siembra). La sal farmacéuticamente aceptable de fórmula I puede recristalizarse. El experto en la materia conoce las técnicas que son adecuadas para la recristalización de una sal farmacéuticamente aceptable de fórmula I. Los ejemplos de técnicas de recristalización descritas con respecto a la recristalización de un compuesto de fórmula II se aplican a *mutatis mutandis* a la recristalización de una sal farmacéuticamente aceptable de fórmula I.

La etapa 3 del método puede comprender las etapas de:

- i. agregar a un quinto recipiente al menos un equivalente de un reactivo ácido adecuado para cristalizar una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I,
- ii. disolver un compuesto de fórmula I como base libre entre 5 y 20 volúmenes de un solvente tal como un solvente seleccionado de etanol, IPA, iPrOAc y MeCN y agregar la solución al quinto recipiente de reacción,
- iii. agitar el contenido del quinto recipiente a una temperatura superior a 72 °C (tal como, por ejemplo, de 72 a 90 °C),
- iv. filtrar el contenido del quinto recipiente,
- v. agregar el filtrado a un sexto recipiente y enfriar el contenido a una temperatura de 67 °C a 73 °C,
- vi. sembrar opcionalmente el sexto recipiente con una forma cristalina de la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I,
- vii. agitar el contenido del sexto recipiente a una temperatura de 67 °C a 73 °C durante al menos 30 minutos (por ejemplo, de 30 minutos a 1 hora),
- viii. enfriar el contenido del sexto recipiente a una temperatura de -5 °C a 5 °C a una velocidad de 2 a 8 °C por hora, y
- ix. filtrar el contenido del sexto recipiente para producir una torta de filtración que comprende una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I.

A menudo, el solvente de la etapa ii. es etanol. A menudo, la velocidad de enfriamiento en la etapa viii. es de 5 °C por hora.

Como se describió anteriormente, la sal farmacéuticamente aceptable a menudo comprende un compuesto de fórmula I y un ácido adecuado. Los ácidos enumerados anteriormente como componentes adecuados de las sales farmacéuticamente aceptables de la invención se aplican a *mutatis mutandis* a los reactivos ácidos de la etapa 3 del método

A menudo, el reactivo ácido es cualquier uno seleccionado de ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico y ácido clorhídrico, tal como ácido fumárico.

El método sintético descrito en la presente descripción es particularmente útil para producir triptaminas de dialquilo sustituidas deuteradas terapéuticas, ya que el método emplea significativamente menos LiAlD_4 que otras síntesis conocidas en la técnica ya que el método sustituye el deuterio en la posición alfa pero no en la posición beta. LiAlD_4 es uno de los reactivos más caros y difíciles de fabricar en esta síntesis. Además, los métodos optimizados descritos en la presente descripción reducen los requerimientos de LiAlD_4 , por ejemplo de 2 equivalentes a 0,9 equivalentes, lo que aumenta la eficiencia económica en la fabricación de compuestos deuterados de fórmula I. En vista de esto, los compuestos de fórmula I son más baratos de fabricar, a través del método sintético descrito en la presente descripción, que los análogos deuterados conocidos que normalmente están deuterados tanto en la posición alfa como en la beta.

El método sintético descrito en la presente descripción es eficiente; los compuestos de fórmula I se pueden producir con un rendimiento global de entre el 50 % y el 100 %, tal como entre el 60 % y el 100 % o entre el 65 % y el 100 %.

La invención se puede entender además con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes:

Ejemplo de referencia 1

En el primer ejemplo, los inventores demuestran que el efecto de isótopo cinético primario otorgado a la *N,N*-dimetiltriptamina, cuando se enriquece con uno o dos deuterio en la posición alfa, muestra una relación lineal entre el peso molecular medio y la vida media en los ensayos de hepatocitos humanos.

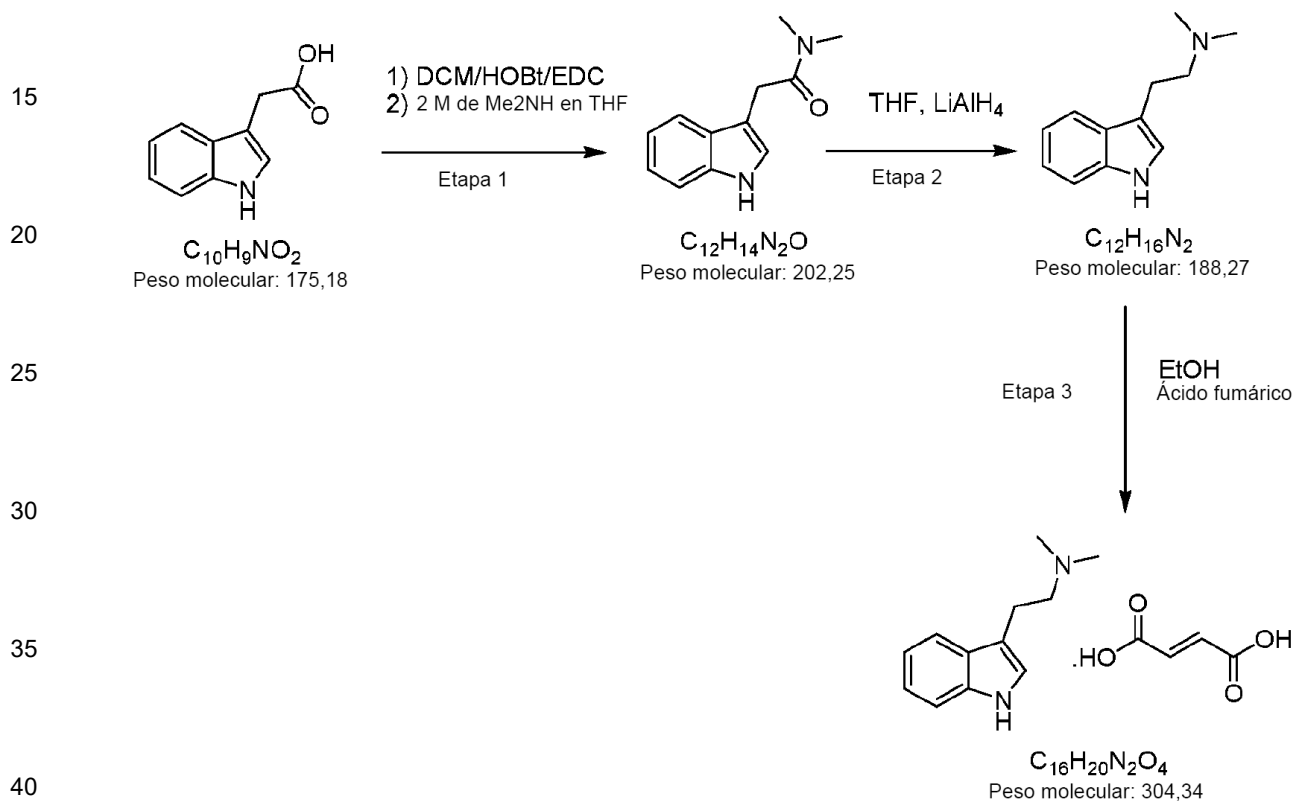
Uso de hepatocitos humanos para evaluar el aclaramiento intrínseco *in vitro* de las mezclas de análogos de DMT deuterados con relación a DMT

Determinación *in vitro* aclaramiento intrínseco es un modelo valioso para predecir el aclaramiento hepático *in vivo*. El hígado es el órgano principal del metabolismo de fármacos en el organismo, y contiene enzimas metabolizadoras de fármacos tanto de fase I como de fase II, que están presentes en la célula intacta.

5 La síntesis de las muestras de

N,N—DMT 220,9 g (como base libre) se preparó como N,N-DMT fumarato, mediante el uso de la química representada en el esquema 1. También se produjeron 4—6 g adicionales de seis mezclas parcialmente deuteradas mediante el uso condiciones modificadas.

10



Esquema 1

45 Síntesis de referencia de DMT

Etapa 1: acoplamiento de indol—3—ácido acético y dimetilamina

50

A un recipiente de 5 L bajo N_2 se le cargó con ácido indol-3-acético (257,0 g, 1,467 mol), hidroxibenzotriazol (HOBt, ~20 % húmedo) (297,3 g, 1,760 mol) y diclorometano (2313 mL) para dar una suspensión de color blanco lechoso. A continuación, se cargó en porciones clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC.HCl, 337,5 g, 1,760 mol) durante 5 minutos a 16—22 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de cargar gota a gota dimetilamina 2 M en THF (1100 mL, 2200 mol) durante 20 minutos a 20—30 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, donde el HPLC indicó 1,1 % de ácido indol-3-acético y 98,1 % de producto objetivo denominado etapa 1). A continuación, la mezcla de reacción se cargó con 10 % de K_2CO_3 (1285 mL) y se agitó durante 5 minutos. Las capas se separaron, y la capa acuosa superior se extrajo con diclorometano (643 mL x 2). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera saturada (643 mL). A continuación, los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron *al vacío* a 45 °C. Esto proporcionó 303,1 g de la etapa 1 en bruto como un sólido pegajoso de color blanquecino. Luego, el material crudo se sometió a una suspensión en *tert*-butilmetiléter (TBME, 2570 mL) a 50 °C durante 2 horas antes de enfriarse a temperatura ambiente, filtrarse y lavarse con TBME (514 mL x 2). A continuación, la torta de filtración se secó *al vacío* a 50 °C para proporcionar la etapa 1 266,2 g (rendimiento = 90 %) como un sólido blanquecino con una pureza del 98,5 % por HPLC y >95 % por NMR.

60

Etapa 2: preparación de DMT

A un recipiente de 5 L bajo N₂ se le cargó la etapa 1 (272,5 g, 1,347 mol) y tetrahidrofurano (THF, 1363 mL) para dar una suspensión blanquecina. 2,4 M LiAlH₄ en THF (505,3 mL, 1,213 mol) se cargó luego gota a gota durante 35 minutos a 20—56 °C para dar una solución ámbar. La solución se calentó a 60 °C durante 2 horas donde el HPLC indicó la etapa 1 ND, grupo de producto objetivo denominado etapa 2, 92,5 %, impureza 1 (2,6 %), impureza 2 (1,9 %). La mezcla de reacción completa se enfrió a temperatura ambiente y luego se cargó en una solución de sales de Rochelle al 25 % (ac) (2725 mL) gota a gota durante 30 minutos a 20—30 °C. La suspensión de color blanco lechoso resultante se dejó en agitación a 20—25 °C durante 1 hora, después de lo cual las capas se separaron y la capa orgánica superior se lavó con salmuera saturada (681 mL). A continuación, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró *al vacío* a 45 °C. El aceite crudo resultante se sometió a un azeótropo de etanol (545 mL x 2). Esto proporcionó 234,6 g (rendimiento = 92 %) de la etapa 2 con una pureza del 95,0 % por HPLC y >95 % por NMR.

Etapa 3a (i)—(iii): preparación de cristales semilla de DMT fumarato

(i) La etapa 2 (100 mg) se tomó en 8 volúmenes de acetato de isopropilo y se calentó a 50 °C antes de cargar ácido fumárico (1 equivalente) como una solución en etanol. A continuación, se dejó madurar el matraz a 50 °C durante 1 hora antes de enfriar a temperatura ambiente y agitar durante la noche, lo que dio como resultado una suspensión blanca. Los sólidos se aislaron por filtración y se secaron durante 4 horas a 50 °C para proporcionar 161 mg de producto (> 99 % de rendimiento). Se determinó que la pureza por HPLC era del 99,5 % y por NMR era > 95 %.

(ii) La sustitución de acetato de isopropilo por alcohol isopropílico en el método (i) proporcionó una suspensión blanca después de agitar durante la noche. Los sólidos se aislaron por filtración y se secaron durante 4 horas a 50 °C para proporcionar 168 mg de producto (> 99 % de rendimiento). Se determinó que la pureza por HPLC era del 99,8 % y por NMR era > 95 %.

La sustitución de acetato de isopropilo por tetrahidrofurano en el método (i) proporcionó una suspensión blanca después de agitar durante la noche. Los sólidos se aislaron por filtración y se secaron durante 4 horas a 50 °C para proporcionar 161 mg de producto (> 99 % de rendimiento). Se determinó que la pureza por HPLC era del 99,4 % y por NMR era > 95 %.

El análisis por difracción de rayos X en polvo mostró que los productos de cada uno de los métodos 9i) a (iii) eran iguales, que se etiquetaron como patrón A.

Etapa 3b: preparación de DMT fumarato

A un matraz con brida de 5 L bajo N₂ se le cargó con ácido fumárico (152,7 g, 1,315 mol) y la etapa 2 (248,2 g, 1,315 mol) como una solución en etanol (2928 mL). La mezcla se calentó a 75 °C para dar una solución parda oscura. La solución se filtró en un recipiente con camisa de 5 L previamente calentado (80 °C). A continuación, la solución se enfrió a 70 °C y se sembró con el patrón A (0,1 % en peso), la semilla se dejó madurar durante 30 minutos antes de enfriar a 0 °C a una velocidad de 5 °C/hora. Después de agitar durante 4 horas adicionales a 0 °C, el lote se filtró y se lavó con etanol frío (496 mL x 2) y luego se secó a 50 °C durante la noche. Esto proporcionó 312,4 g (rendimiento = 78 %) de la etapa 3 con una pureza del 99,9 % por HPLC y >95 % por NMR. XRPD: Patrón A.

Síntesis de referencia de mezclas deuteradas de compuestos DMT

Se adoptó una síntesis modificada en la etapa 2 mediante el uso de mezclas sólidas de LiAlH₄/LiAlD₄, mediante el uso de 1,8 equivalentes de LiAlH₄/LiAlD₄ frente a 0,9 equivalentes mediante el uso del proceso descrito anteriormente para DMT no deuterado.

Síntesis representativa de una composición DMT (1:1 LiAlH₄ : LiAlD₄) deuterado: A un matraz de 3 bocas de 250 mL bajo N₂ se le cargó LiAlH₄ (1,013 g, 26,7 mmol), LiAlD₄ (1,120 g, 26,7 mmol) y THF (100 mL). La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos antes de cargar la etapa 1 (6 g, 29,666 mmol) en porciones durante 15 minutos a 20—40 °C. Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo (66 °C) durante 2 horas, donde HPLC indicó que no quedaba etapa 1. La mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó con sales de Rochelle al 25 % (ac) (120 mL) durante 30 minutos a <30 °C. La suspensión lechosa resultante se agitó durante 1 hora y luego se dejó que se separara. La capa acuosa inferior se eliminó y la capa orgánica superior se lavó con salmuera saturada (30 mL). Después, los orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío*. Esto proporcionó 4,3 g de material bruto. Luego, el bruto se recogió en etanol (52 mL) y se cargó con ácido fumárico (2,66 g, 22,917 mmol) antes de calentar a 75 °C. La solución resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche antes de seguir enfriando a 0—5 °C durante 1 hora. Los sólidos se aislaron por filtración y se lavaron con etanol frío (6,5 mL x 2). La torta de filtración se secó a 50 °C durante la noche para proporcionar 5,7 g (rendimiento = 63 %) de producto con una pureza del 99,9 % por HPLC y >95 % por NMR.

Tabla 1

Núm. (LiAlH ₄ :LiAlD ₄)	Entrada	Salida (rendimiento)	Pureza mediante HPLC	Pureza mediante NMR	% de deuteración		
					Do	D ₁	D ₂
*SPL028i (0:1)	5 g	5,3 g (65 %)	99,7 %	> 95 %	0,7 %	2,7 %	96,6 %
*SPL028ii (1:1)	6 g	5,699 g (63 %)	99,9 %	> 95 %	30,0 %	48,3 %	21,7 %
*SPL028iii (1:2)	5 g	4,206g (52 %)	99,9 %	> 95 %	16,5 %	46,8 %	36,8 %
*SPL028iv (1:3)	5 g	5,558g (68 %)	99,8 %	> 95 %	9,3 %	41,5 %	49,2 %
*SPL028v (2:1)	5 g	4,218g (52 %)	99,9 %	> 95 %	47,5 %	41,3 %	11,2 %
*SPL028vi (3:1)	5 g	5,0 g (62 %)	99,4 %	> 95 %	57,5 %	35,3 %	7,4 %
"compuesto de referencia"							

Aclaramiento intrínseco *in vitro* de los compuestos y composiciones de DMT deuterados

Aclaramiento intrínseco del hepatocito humano

La determinación del aclaramiento intrínseco *in vitro* (CLint) es un modelo valioso para predecir el aclaramiento *in vivo*. El hígado contiene enzimas metabolizadoras de fármacos tanto de fase I como de fase II, que están presentes en la célula intacta y, de esta manera, proporciona un modelo valioso para el estudio del metabolismo de fármacos. En particular, CLint en hepatocitos es una medida del potencial de un compuesto para sufrir metabolismo y puede estar relacionado con el aclaramiento hepático *in vivo* teniendo también en cuenta la unión a proteínas plasmáticas y el flujo sanguíneo hepático. Por lo tanto, CLint puede usarse como un índice de la estabilidad metabólica relativa de los compuestos y compararse con otros sustratos de sonda externos. Además, la medición de CLint *in vitro*, donde se sabe que el aclaramiento metabólico hepático es un problema, puede ser un medio útil para comprender el diferente comportamiento farmacocinético de los compuestos *in vivo*.

Método de ensayo

Se usaron hepatocitos humanos (de género mixto) agrupados de 10 donantes para investigar el aclaramiento intrínseco *in vivo* de los análogos SPL026 y SL028 en tres experimentos separados:

- Primer experimento - hepatocitos humanos (género mixto); 0,545 millones de células/mL. Concentración orgánica final 1,05 % que consiste de 80,74 % de MeCN y 19,26 % de DMSO
- Segundo experimento: hepatocitos humanos (género mixto); 0,427 millones de células/mL. Concentración orgánica final 1 % que consiste de 84,7 % de MeCN y 15,3 % de DMSO.
- Tercer experimento: hepatocitos humanos (género mixto); 0,362 millones de células/mL de hepatocitos murinos CD—1 (machos)
- Concentración orgánica final 1 % que consiste de 84,7 % de MeCN y 15,3 % de DMSO

Preparación del ensayo

- El tampón de hepatocitos se prepara como NaHCO₃ 26,2 mM, Na HEPES 9 mM, D-fructosa 2,2 mM y DMEM en agua MilliQ.
- Las soluciones madre de los compuestos y marcadores se prepararon a 10 mM en DMSO y luego se diluyen a 100 x la concentración del ensayo en 91:9 de acetonitrilo: DMSO.
- Los hepatocitos se descongelaron rápidamente en un baño de agua a 37 °C y, una vez descongelados, se decantaron en tampón de hepatocitos. Las células se centrifugaron y el sobrenadante se eliminó antes del recuento y la resuspensión a la concentración final del ensayo.

Procedimiento del ensayo

Se usó una concentración de 5 µM para todos los compuestos de prueba, así como también controles de sumatriptán, serotonina y bencilamina con 2 incubaciones repetidas por compuesto en cada experimento. Esta concentración se eligió para maximizar la relación señal-ruido, mientras permanecía bajo la constante de Michaelis (K_m) para la enzima monoaminoxidasa (MAO). Se usaron controles de diltiazem y diclofenaco en una concentración validada de laboratorio de 1 µM.

Se agregaron hepatocitos a tubos de incubación previamente calentados (37 °C). A continuación, se agregaron las soluciones madre de los compuestos de ensayo 100x preparadas previamente a los tubos de incubación y se mezclaron cuidadosamente. Las muestras se toman en 7 puntos de tiempo (2, 4, 8, 15, 30, 45 y 60 minutos). En cada punto de tiempo, se retiraron pequeñas alícuotas de la incubación y se extinguieron 1:4 con metanol acidificado enfriado con hielo o patrón interno que contenía acetonitrilo.

Los tubos de incubación se agitaron orbitalmente a 37 °C durante todo el experimento.

ES 2 928 395 T3

Las condiciones de incubación final estándar son compuesto 1 μM en tampón que contiene nominalmente $\sim 0,5$ millones de células viables/mL, $\sim 0,9\%$ (v/v) de acetonitrilo (MeCN) y $\sim 0,1\%$ (v/v) de DMSO (las concentraciones de ensayo específicas descritas anteriormente, sección 2).

- 5 Las muestras templadas se mezclan completamente y la proteína se precipita a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ durante un mínimo de 12 horas. Luego, las muestras se centrifugaron a 4 oc. Los sobrenadantes se transfirieron a una placa nueva de 96 pocillos para su análisis.

Cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS/MS)

10

Se usaron las siguientes condiciones de LC-MS/MS para el análisis:

15 Instrumento: Thermo TSQ Quantiva con el sistema Thermo Vanquish UPLC
Columna: Luna Omega 2,1x50 mm 2,6 μm
Solvente A: $\text{H}_2\text{O} + 0,1\%$ de ácido fórmico
Solvente B: Acetonitrilo + $0,1\%$ de ácido fórmico
Régimen de flujo: 0,8 mL/min
Volumen de inyección: 1 μl
Temp de la columna: $65\text{ }^\circ\text{C}$

20

Gradiente:

25

Tiempo (min)	% de solvente B
0,00	5,0
0,90	75,0
1,36	99,0
1,36	5,0
1,80	5,0

30

Parámetros de MS:

Voltaje de pulverización de iones positivos: 4000 V
Temperatura del vaporizador: $450\text{ }^\circ\text{C}$
Temperatura del tubo de transferencia de iones: $365\text{ }^\circ\text{C}$
35 Gas envolvente: 54
Gas auxiliar: 17
Gas de barrido: 1
Tiempo de permanencia 8 ms

40

Transiciones MRM:

- D0 = relación masa/carga 189,136 > 144,179 (método determinado a partir del análisis de SPL026)
- D1 = relación masa/carga 190,136 > 59,17 (método determinado a partir del análisis de SPL028ii)
- D2 = relación masa/carga 191,137 > 60,169 (método determinado a partir del análisis de SPL028i)
- 45 • D6 = relación masa a carga 195,17 > 64,127
- D8 = relación masa a carga 197,2 > 146,17

50

Las transiciones MRM se determinaron a partir de un análisis preliminar de las muestras de DMT que no contenían deuterio (para la transición D0) o que tenían altos niveles de deuteración D1, D2, D6 o D8 (para las transiciones D1, D2, D6 y D8, respectivamente).

55

El perfil de concentración-tiempo resultante se usó luego para calcular el aclaramiento intrínseco (CL_{int}) y la vida media ($t_{1/2}$). Para hacer esto, el área del pico de MS o el área del pico de MS/respuesta IS de cada analito se representa en una escala logarítmica natural en el eje y frente al tiempo (min) de muestreo en el eje X. La pendiente de esta línea es la constante de velocidad de eliminación. Esto se convierte en una vida media por $-\ln(2)/\text{pendiente}$. El aclaramiento intrínseco se calcula a partir de la pendiente/constante de velocidad de eliminación y la fórmula es $\text{CL}_{\text{int}} = (-1000 \cdot \text{pendiente})/\text{densidad celular}$ en $1\text{E}6$ células/mL, para dar unidades de microlitro/min/millón de células.

60

Aclaramiento de seis mezclas diferentes de análogos D₂DMT (SPL028i — SPL028vi) con y sin inhibidores de MAO

65

La contribución de MAO de seis compuestos diferentes $\alpha, \alpha, \text{—dideuterio—}N, N\text{—dimetiltriptamina}$ (D₂DMT) se examinó mediante el uso de un inhibidor MAO-A/B combinado e irreversible (clorgilina 100 nM y deprenilo/selegilina 100 nM agregados como un casete) mediante la medición del aclaramiento intrínseco *in vitro* mediante el uso de hepatocitos humanos (género mixto) de 10 donantes (0,545 millones de células s/mL; concentración orgánica final 1,05 % que consiste de 80,74 % de MeCN y 19,26 % de DMSO).

Efecto de la deuteración

Los datos se ajustaron con dos modelos lineales separados mediante el uso del análisis de regresión lineal (ANOVA unidireccional), que revelaron que el enriquecimiento de deuterio en el carbono α de DMT disminuye el aclaramiento intrínseco linealmente con el aumento del porcentaje de deuteración D_2 mediante el uso de la fórmula: $y = D_2 * -6,04 + 12,9$, $r^2=0,748$ y peso molecular (MW) mediante el uso de la fórmula: $y = MW * 79,5 + 98,8$, $r^2=0,811$.

El 96,6% de D_2 -DMT (SPL028i) experimentó el mayor cambio en la estabilidad metabólica, un cambio de ~ 2 veces en el aclaramiento intrínseco y la vida media en comparación con SPL026 en estudios iniciales de hepatocitos (Tabla 3 y tabla 4). La estabilidad metabólica de las mezclas intermedias de deuteración (SPL028ii — SPL028vi) aumentó de una manera que se correlacionó con el aumento del nivel de deuteración y el peso molecular (Tabla 3 y tabla 4).

Tabla 3 Aclaramiento intrínseco *in vitro* de SPL026 y 6 diferentes mezclas de análogos deuterados D_2 de SPL028 en los hepatocitos humanos, lo que destaca el cambio en veces en el aclaramiento intrínseco de SPL026 para cada compuesto deuterado, con y sin inhibidores. Compuestos ordenados por peso molecular.

Nombre del compuesto	Peso molecular	Relación de deuteración ($D_0:D_1:D_2$)	Aclaramiento intrínseco ($\mu\text{l}/\text{min}/\text{millón de células}$)			
			Sin inhibidores	Cambio en veces de SPL026	Con inhibidores	Cambio en veces de SPL026
*SPL026	188,27	100:0:0	13,77	1,00	13,24	1,00
*SPL028v	188,9098	48:41:11	10,99	1,25	9,51	1,39
*SPL028vi	188,9613	57:35:7	13,64	1,01	10,79	1,23
*SPL028ii	189,1915	30:48:22	10,46	1,32	8,78	1,51
*SPL028iii	189,6685	17:47:37	9,36	1,47	6,90	1,92
*SPL028iv	189,6764	9:42:49	11,14	1,24	7,46	1,77
*SPL028i	190,2398	1:3:97	7,15	1,93	7,50	1,77
Bencilamina			16,70		<3,0	
Serotonina			38,60		10,10	
*compuesto de referencia						

Tabla 4 Vida media *in vitro* de SPL026 y 6 diferentes mezclas de análogos deuterados D_2 de SPL028 en los hepatocitos humanos, lo que destaca el cambio en veces en el aclaramiento intrínseco de SPL026 para cada compuesto deuterado, con y sin inhibidores. Compuestos ordenados por peso molecular.

Nombre del compuesto	Peso molecular	Relación de deuteración ($D_0:D_1:D_2$)	Sin inhibidores	Cambio en veces de SPL026	Con inhibidores	Cambio en veces de SPL026
*SPL028v	188,9098	48:41:11	119,61	1,29	135,10	1,41
*SPL028vi	188,9613	57:35:7	95,04	1,03	119,62	1,25
*SPL028ii	189,1915	30:48:22	125,80	1,36	147,47	1,54
*SPL028iii	189,6685	17:47:37	140,43	1,52	189,60	1,97
*SPL028iv	189,6764	9:42:49	116,84	1,26	171,17	1,78
*SPL028i	190,2398	1:3:97	178,79	1,94	169,75	1,77
Bencilamina			76,30		460,00	
Serotonina			33,00		125,70	
*compuesto de referencia						

Contribución de MAO (ver también la figura 4)

Se llevó a cabo ANOVA de dos vías para determinar la influencia de los inhibidores de MAO y la deuteración del compuesto en el aclaramiento intrínseco. Hubo un efecto significativo de los inhibidores de MAO en el aclaramiento intrínseco $F(1, 6) = 11,42$, $p=0,0149$, y la deuteración en el aclaramiento intrínseco $F(1,6)=9,996$, $p=0,006$.

Se demostró que la inclusión de inhibidores de MAO tiene un efecto mínimo sobre el metabolismo de SPL026 (DMT), lo que da como resultado una eliminación intrínseca ~4 % más lenta (Tabla 5). También se demostró que los inhibidores de MAO tienen un efecto pequeño en el 96,6 % de los análogos deuterados D_2 (SPL028i) que experimentaron un aclaramiento intrínseco ~5 % más rápido en presencia de inhibidores de MAO (Tabla 5). Estos resultados indican que las enzimas MAO no contribuyen significativamente al metabolismo de SPL026 y SPL028i en los hepatocitos hepáticos humanos.

Se demostró que los inhibidores de MAO tienen un mayor efecto inhibitor sobre la eliminación intrínseca de las cinco mezclas de análogos deuterados restantes D_2 (SPL028ii — SPL028vi). Para estos cinco compuestos, se

5 demostró que la acción inhibitoria de los inhibidores de MAO aumenta linealmente con el aumento del nivel de deuteración y el peso molecular, con la excepción de SPL028vi (Tabla 3). El 49 % de D₂-deuterado SPL028iv experimentó el mayor cambio en el aclaramiento intrínseco (49 %) con la inclusión de inhibidores de MAO (Tabla 5), mientras que el 36,8 % de D₂-deuterado SPL028iii vio el cambio más grande (~ 2 veces) en la estabilidad metabólica con relación a SPL026 en fracciones celulares con inhibidores (Tabla 3 y 4).

Tabla 5 Aclareamiento intrínseco *in vitro* y vida media de SPL026 y 6 diferentes mezclas de análogos deuterados D₂ de SPL028 en hepatocitos humanos con y sin la combinación de inhibidores MAO—A/B. Los valores de cambio en porcentaje (%) representan el cambio en % en la estabilidad metabólica con la inclusión de inhibidores de MAO frente a ningún inhibidor, medido por aclareamiento intrínseco y vida media por separado. Los compuestos se ordenan por peso molecular creciente.

Nombre del compuesto	Peso molecular	Relación de deuteración (D ₀ :D ₁ :D ₂)	Aclareamiento intrínseco (µl/min/millón de células)			Vida media (min)		
			Sin inhibidores	Con inhibidores	% de cambio	Sin inhibidores	Con inhibidores	% de cambio
*SPL026	188,27	100:0:0	13,77	13,24	-4,00	92,39	96,06	3,82
*SPL028v	188,9098	48:41:11	10,99	9,51	-15,56	119,61	135,1	11,47
*SPL028vi	188,9613	57:35:7	13,64	10,79	-26,41	95,04	119,62	20,55
*SPL028ii	189,1915	30:48:22	10,46	8,78	-19,13	125,8	147,47	14,69
*SPL028iii	189,6685	17:47:37	9,36	6,9	-35,65	140,43	189,6	25,93
*SPL028iv	189,6764	9:42:49	11,14	7,46	-49,33	116,84	171,17	31,74
*SPL028i	190,2398	1:3:97	7,15	7,5	4,67	178,79	169,75	-5,33
Bencilamina			16,7	<3,0	<-450	76,3	460	>83,41
Serotonina			38,6	10,1	-282,18	33	125,7	73,75

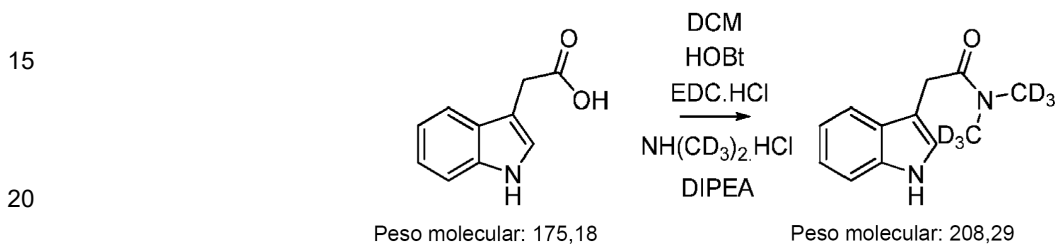
Estos resultados indican que el aumento del nivel de deuteración en el carbono α de DMT disminuye el metabolismo de la enzima MAO del compuesto.

*compuesto de referencia

- 5 Aclaramiento de seis mezclas de análogos D2DMT de referencia (SPL028i — SPL028vi) y una mezcla de análogos de referencia D₆—DMT (SPL028vii)

Síntesis de referencia de d₆—DMT: 028vii (Compuesto 5)

10 Etapa 1

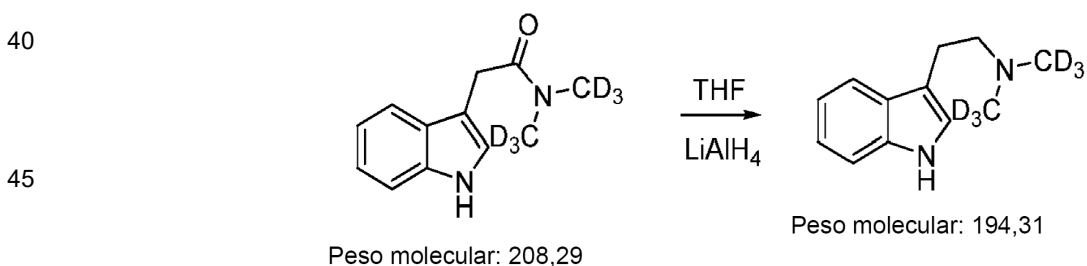


25 Se agregó EDC.HCl (15,7 g, 81,90 mmol) a ácido 3-indolacético (12,0 g, 68,50 mmol) y HOBT.H₂O (1,16 g, 75,75 mmol) en DCM (108 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 hora, después de lo cual se agregaron *N,N*—diisopropiletilamina (DIPEA) (35,6 mL, 205,75 mmol) y d₆-dimetilamina.HCl (9,0 g, 102,76 mmol) (temperatura mantenida más abajo de 30 °C). La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, después de lo cual el análisis por HPLC indicó un 65,6 % de producto con un 28,9 % de ácido 3-indolacético restante. Se agregó DIPEA (11,9 mL, 68,78 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El HPLC no indicó cambios en la conversión. Se agregó carbonato de potasio acuoso (6,0 g en 54 mL de agua) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), luego con ácido cítrico acuoso (20 % p/p, 50 mL), se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El filtrado se depuró y los sólidos resultantes se suspendieron en TBME (120 mL) y se aislaron por filtración. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida produjo 8,34 g del producto deseado (58 % de rendimiento). ¹H NMR confirmó la identidad del producto.

30

35

40 Etapa 2



55 Se agregó LiAlH₄ (1 M en THF, 17,3 mL, 17,28 mmol) a una suspensión de la etapa 1 (4,0 g, 19,20 mmol) en THF (10 mL) a <30 °C. La reacción resultante se calentó a 60—65 °C y se agitó durante 2 horas. El análisis por HPLC indicó el consumo completo de la etapa 1 con un 97,3 % de producto formado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extinguió en sales de Rochelle acuosas (10 g en 30 mL de agua) a <30 °C. Después de agitar durante 1 hora, se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con THF (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se destilaron (azeotrópicamente con etanol, 20 mL) para dar el producto deseado como un aceite ámbar (3,97 g). ¹H NMR confirmó la identidad del producto e indicó que estaba presente un 8,5 % de etanol (sin THF) dando un rendimiento activo de 3,63 g, 97 %.

Tabla 6. Aclaramiento intrínseco *in vitro* y vida media de 6 mezclas de análogos diferentes deuterados D₂ DMT y D₈DMT en hepatocitos humanos, ordenados por nivel creciente de peso molecular

Nombre del compuesto	Aclaramiento intrínseco (μl/min/millón de células)	Vida media (min)
*SPL028v	14,1	119
*SPL028vi	13,4	126,8
*SPL028ii	9,1	191,1
*SPL028iii	8,2	213,9
*SPL028iv	7,7	223,9
*SPL028i	6,3	258,3
*SPL028vii (D ₆)	13,3	122,2
Diltiazem (A)	15,3	15,0
Diltiazem (B)	17,2	18,2
Diclofenaco (A)	155,0	154,0
Diclofenaco (B)	150,1	154,3
*compuesto de referencia		

Datos ajustados con un modelo de regresión lineal en los seis compuestos diferentes deuterados D₂ confirmaron hallazgos previos de que el enriquecimiento de deuterio en el carbono α de DMT disminuye el aclaramiento intrínseco linealmente con el aumento del nivel de deuteración D₂, $y = D_2^* - 8,07 + 12,9$, $r^2=0,690$ y peso molecular. También se ajustó un modelo de regresión lineal por peso molecular mediante el uso de la fórmula: $y = MW * 13,9 + 6,06$, $r^2=0,923$ que revela que el peso molecular es un fuerte predictor del aclaramiento intrínseco para las 6 mezclas diferentes deuteradas D₂ de SPL028.

Los datos iniciales de hepatocitos no sugirieron una relación entre el peso molecular y el aclaramiento intrínseco de las mezclas de referencia de D₂—deuterado y D₆—deuterado de SPL028, $r^2=0,0395$.

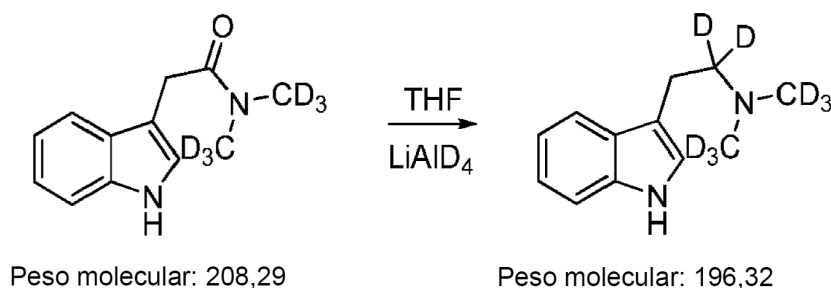
Ejemplo 2

En el segundo ejemplo, los inventores detectan un posible aumento de la vida media cuando la N,N—dimetilriptamina está deuterada en la posición N,N—dimetilo.

Síntesis de d₈—DMT: 028viii (Compuesto 1)

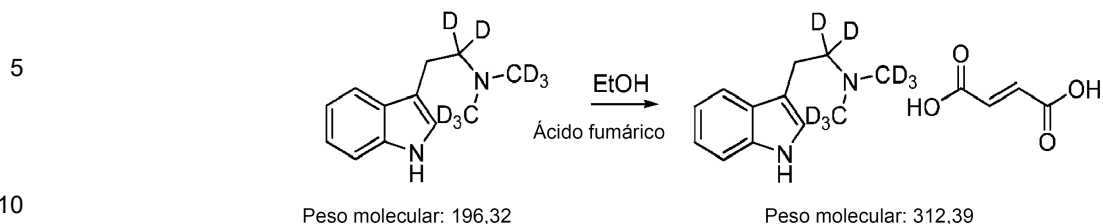
Para la etapa 1 (acoplamiento de 3—ácido indolacético y d₆—dimetilamina), ver más arriba

Etapa 2



Se agregó LiAlD₄ (1 M en THF, 17,3 mL, 17,28 mmol) a una suspensión de la etapa 1 (4,0 g, 19,20 mmol) en THF (10 mL) a <30 °C. La reacción resultante se calentó a 60—65 °C y se agitó durante 2 horas. El análisis de HPLC indicó el consumo completo de la etapa 1 con un 97,3 % de producto formado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extinguió en sales de Rochelle acuosas (10 g en 30 mL de agua) a <30 °C. Después de agitar durante 1 hora, se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con THF (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se destilaron (azeotrópicamente con etanol, 20 mL) para dar el producto deseado como un aceite ámbar (4,01 g). ¹H NMR confirmó la identidad del producto e indicó que estaba presente un 8,6 % de etanol (sin THF) dando un rendimiento activo de 3,66 g, 97 %.

Etapa 3



15 La base libre del compuesto 1 (3,6 g activo, 18,53 mmol) se disolvió en etanol (43 mL) a temperatura ambiente. Se agregó ácido fumárico (2,15 g, 18,53 mmol) y la solución se calentó a 75 °C (los sólidos cristalizaron durante el calentamiento y no se volvieron a disolver). La suspensión resultante se enfrió a 0–5 °C y se agitó durante 1 hora. Los sólidos se aislaron por filtración, se lavaron con etanol (2 x 7 mL) y se secaron. El secado adicional en un horno de vacío a 50 °C produjo el compuesto 1 deseado como una sal de ácido fumárico (4,62 g, 81 %).

20 Aclaramiento de dos mezclas de referencia D₂DMT (SPL028i y SPL028ii), una referencia D₆DMT (SPL028vii, compuesto 5) y un análogo del compuesto de la invención D₈—DMT (SPL028viii, compuesto 1)

25 Se realizaron más ensayos de hepatocitos humanos con dos mezclas de análogos deuterados D₂ de SLP028 y dos análogos deuterados adicionales: *D₆DMT y D₈DMT para medir el aclaramiento intrínseco *in vitro* mediante el uso de hepatocitos humanos (género mixto) de 10 donantes (0,362 millones de células/mL).

30 Tabla 7. Aclaramiento intrínseco *in vitro* y vida media de dos mezclas de análogos diferentes deuterados D₂DMT, D₆DMT y D₈DMT en hepatocitos humanos, ordenados por nivel creciente de peso molecular

Nombre del compuesto	Aclaramiento intrínseco (µl/min/millón de células)	Cambio en veces de SPL026	Vida media (min)	Cambio en veces de SPL026
*SPL026	19,4	1,0	98,9	1,0
*SPL028ii	11,7	1,7	170,9	1,7
*SPL028i	8,3	2,3	233,1	2,4
*SPL028vii (Compuesto 5)	17,1	1,1	112,1	1,1
SPL028viii (Compuesto 1)	9,3	2,1	206,9	2,1
Diltiazem	22,0		87,3	
Diclofenaco	92,5		20,7	
*compuesto de referencia				

40 La posible presencia de un efecto isotópico cinético secundario se observó en los datos; sin embargo, un modelo de regresión lineal no apoyó una relación predictiva entre el peso molecular y la eliminación intrínseca para SPL026, SPL028i, SPL028ii, SPL029vii y SPL028viii, $r^2=0,0445$ en el ensayo de hepatocitos humanos.

Ejemplo 3

45 En el tercer ejemplo, los inventores aportan evidencia de que se observa un efecto protector adicional entre el compuesto de referencia D₂-deuterado SPL028i y un compuesto de la invención D₈—deuterado SPL028viii (Compuesto 1). Los datos respaldan un efecto sinérgico sobre la estabilidad metabólica cuando el deuterio está presente tanto en la posición alfa como en las posiciones N,N-dimetilo de un compuesto de Fórmula I o cualquier otro compuesto o composición de cualquier aspecto de la presente invención.

50 Uso de la fracción mitocondrial hepática para modelar el metabolismo humano de DMT deuterado

55 Dada la vida media prevista de 5 minutos de DMT en humanos, los inventores esperan que DMT se descomponga en gran medida antes de llegar al hígado humano. Por lo tanto, se buscó un ensayo alternativo no específico de tejido u órgano *in vitro* como un sistema más apropiado para modelar el metabolismo humano de DMT. Puede llevarse a cabo un análisis del metabolismo humano específico no tejido u órgano en fracciones mitocondriales de hígado humano.

60 Los siguientes ensayos realizados en fracciones mitocondriales de hígado humano (HLMT) predicen un cambio en veces mejorado entre SPL026 y el compuesto de referencia D₂—deuterado SPL028i en comparación con el cambio en veces previsto en los estudios de hepatocitos.

65 Aclaramiento intrínseco *in vitro* de la fracción mitocondrial humana de SPL026 (DMT) con/sin inhibidores de MAO—A y MAO—B

A la determinación del aclaramiento intrínseco *in vitro* de *SPL026 con inhibidor MAO-A selectivo e irreversible (clorgilina 100 nM) e inhibidor MAO-B (deprenilo/selegilina 100 nM) se le agregaron por separado a 0,5 mg/mL de fracción mitocondrial de hígado humano. El sustrato de MAO-A, serotonina y el sustrato de MAO-B, bencilamina se agregaron como controles positivos que confirmaron la presencia de MAO-A y MAO-B y la acción de los inhibidores clorgilina y deprenilo.

Tabla 8 Aclaramiento intrínseco y vida media de SPL026 en la fracción mitocondrial del hígado humano

Nombre del compuesto	Inhibidor	Aclaramiento intrínseco (µl/min/mg de proteína)	Vida media (min)
*SPL026	Vehículo de DMSO	42,9	33,7
*SPL026	Clorgilina (inhibidor de MAO-A)	<3,9	>373,7
*SPL026	Deprenilo (inhibidor de MAO—B)	42,7	32,5
Serotonina	Vehículo de DMSO	124,6	11,1
Serotonina	Clorgilina	<3,3	>420,2
Bencilamina	Vehículo de DMSO	45,7	30,4
Bencilamina	Deprenilo	<3,3	>420,2
*compuesto de referencia			

La vida media y el aclaramiento intrínseco del compuesto de referencia SPL026 aumentaron significativamente con el inhibidor de MAO-A (Clorgilina), lo que resultó en un aumento de 10 veces en el aclaramiento intrínseco en comparación con los datos de SPL026 sin inhibidores de MAO. El deprenilo (inhibidor de MAO-B) no mostró diferencias en el aclaramiento intrínseco mitocondrial humano con relación a la fracción sin inhibidores. Estos resultados sugieren un papel de MAO-A pero no de MAO-B, en el metabolismo de SPL026.

Aclaramiento intrínseco *in vitro* de la fracción mitocondrial humana de los compuestos de referencia SPL026 (DMT), SPL028i (96,6 % de D₂—DMT), SPL028iii (36,8 % de D₂—DMT), SPL028vii (Compuesto 5) y un compuesto de la invención, SPL028viii (Compuesto 1)

A la determinación del aclaramiento intrínseco *in vitro* de *SPL026, *SPL028i, *SPL028iii y SPL028viii se le agregaron por separado a 0,5 mg/mL de fracción mitocondrial de hígado humano. El sustrato de MAO-A 'serotonina' y el sustrato de MAO-B 'bencilamina' se agregaron como controles positivos y confirmaron la presencia de MAO-A y MAO-B. El experimento se repitió con las mismas sustancias y también con SPL028iii y SPL028vii.

Tabla 9 Aclaramiento intrínseco y vida media de SPL026, SPL028i, SPL028ii, SPL028iii, SPL028vii y SPL028viii en la fracción mitocondrial de hígado humano

Nombre del compuesto	Aclaramiento intrínseco (µl/min/mg de proteína)	1/Cambio en veces de SPL026	Vida media (min)	Cambio en veces de SPL026
*SPL026	161,0	1,0	8,6	1,0
*SPL028iii	15,0	3,6	31,1	3,6
*SPL028i	44,6	10,7	92,8	10,8
SPL028viii	10,9	14,8	127,7	14,8
Serotonina	151,0	—	9,2	—
Bencilamina	60,0	—	23,2	—
*SPL026	175,0	1,0	7,9	1,0
*SPL028vii	137,1	1,3	10,2	1,3
*SPL028ii	47,3	3,7	29,4	3,7
*SPL028iii	39,8	4,4	34,8	4,4
*SPL028i	18,0	9,7	77,3	9,7
SPL028viii	12,7	13,7	112,2	14,1
Serotonina	157,0	—	22,4	—
Bencilamina	62,1	—	8,8	—
*compuesto de referencia				

La vida media aumentó con el aumento del nivel de deuteración de los compuestos SPL028, en comparación con SPL026. D₈—deuterado SPL028viii (Compuesto 1) experimentó el mayor cambio en la vida media (aumento de 14 veces cuando se promediaron ambas repeticiones) con relación a SPL026. 96,6 % de referencia D₂—deuterado SPL028i también mostró un gran cambio en la vida media (aumento de 10 veces cuando se promediaron ambas repeticiones) en comparación con SPL026. 36,80 % de referencia D₂—deuterado SPL028iii demostró un cambio más pequeño (aumento de 3,6 veces) en el aclaramiento en comparación con SPL026. Se realizó una prueba t de Welch independiente para cada compuesto deuterado en comparación con SPL026, los resultados se proporcionan en la tabla 10

Tabla 10 prueba t que muestra la importancia de la extensión de la vida media de SPL028 (i—viii)

Nombre del compuesto	Vida media (min)				prueba t frente a SPL026)
	R1	R2	R3	R4	valor de p
*SPL026	8,8	8,4	7,6	8,3	
*SPL028i	86,1	99,4	82,6	72,1	0,0004297
*SPL028ii			28,0	30,7	0,0206256
*SPL028iii	31,5	30,7	34,7	35,0	0,0001036
*SPL028vii			9,4	10,9	0,1211645
SPL028viii	121,4	133,9	92,9	131,5	0,0006452
Bencilamina	24,3	22,1	21,2	23,5	
Serotonina	9,3	9,1	9,1	8,5	
*compuesto de referencia					

15 Conclusiones

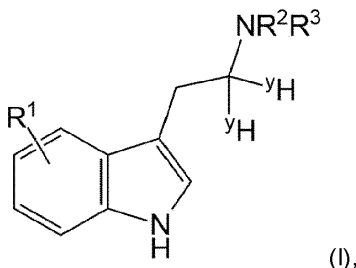
La deuteración completa en la posición alfa de la *N,N*—dimetilriptamina aumenta la estabilidad metabólica 10 veces a través del efecto de isótopo cinético primario en ensayos de fracción mitocondrial humana.

20 La deuteración *N,N*—dimetilo aumenta potencialmente la estabilidad metabólica a través del efecto isotópico cinético secundario en los ensayos de hepatocitos humanos.

25 Más inesperadamente, los efectos isotópicos primarios y secundarios de la deuteración tanto en la posición alfa como en la posición *N,N*—dimetilo aumentan la estabilidad metabólica sinérgicamente en el compuesto 1, demostrado con un aumento de 14 veces en la estabilidad metabólica en ensayos de fracción mitocondrial humana.

REIVINDICACIONES

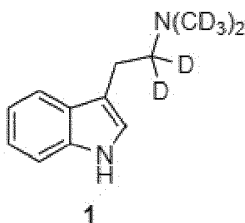
1. Un compuesto deuterado de *N,N*-dimetiltriptamina de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este para uso en terapia:



en donde:

R¹ se selecciona de H y D;
 R² es CD₃;
 R³ se selecciona de CH₃ y CD₃; y
 ambos ^yH son D.

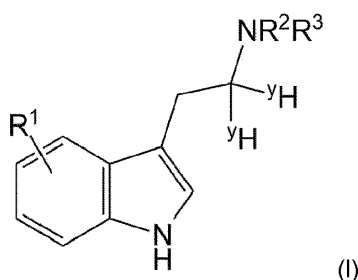
2. El compuesto deuterado de *N,N*-dimetiltriptamina para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:
- (i) R¹ es H; y/o
 (ii) R³ es CD₃.
3. El compuesto deuterado de *N,N*-dimetiltriptamina para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el compuesto tiene forma de una sal farmacéuticamente aceptable, preferentemente en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de fumarato.
4. El compuesto deuterado de *N,N*-dimetiltriptamina para uso de cualquier reivindicación anterior, en donde el compuesto es el compuesto 1:



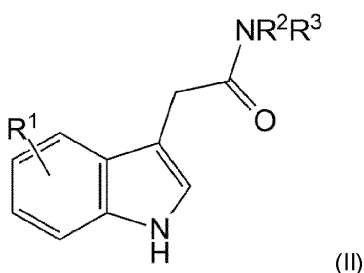
5. El compuesto deuterado de *N,N*-dimetiltriptamina para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde:
- (i) el compuesto deuterado de *N,N*-dimetiltriptamina tiene una vida media mayor en comparación con la *N,N*-dimetiltriptamina no deuterada en un ensayo de hepatocitos humanos y/o
 (ii) el compuesto deuterado de *N,N*-dimetiltriptamina tiene una vida media mayor en comparación con la *N,N*-dimetiltriptamina no deuterada en un ensayo de fracción mitocondrial.
6. El compuesto deuterado de *N,N*-dimetiltriptamina para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y la reivindicación 5 cuando depende de las reivindicaciones 1 a 3 en donde R¹ es H.
7. El compuesto deuterado de *N,N*-dimetiltriptamina para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde R³ es CD₃ y el compuesto tiene un peso molecular de 194,3 a 196,3 gramos por mol.
8. El compuesto deuterado de *N,N*-dimetiltriptamina para uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en forma de una forma de dosificación farmacéutica, preferentemente en donde la forma de dosificación farmacéutica es una forma de dosificación parenteral o una forma de dosificación sólida.
9. El compuesto deuterado de *N,N*-dimetiltriptamina para uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la forma de dosificación farmacéutica comprende de 0,001 mg a 100 mg en total del compuesto deuterado de *N,N*-dimetiltriptamina.

10. El compuesto deuterado de *N,N*-dimetiltryptamina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en un método para tratar un trastorno psiquiátrico o neurológico en un paciente, preferentemente en donde el trastorno psiquiátrico o neurológico se selecciona de (i) un trastorno obsesivo compulsivo, (ii) un trastorno depresivo (iii) un trastorno de esquizofrenia, (iv) un trastorno esquizotípico, (v) un trastorno de ansiedad, (vi) abuso de sustancias, (vii) un trastorno de abulia y (viii) un trastorno de lesión cerebral; opcionalmente, en donde el trastorno es un trastorno depresivo mayor o una depresión resistente al tratamiento.

11. Un método para sintetizar un compuesto deuterado de *N,N*-dimetiltryptamina de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con LiAlD_4 ,

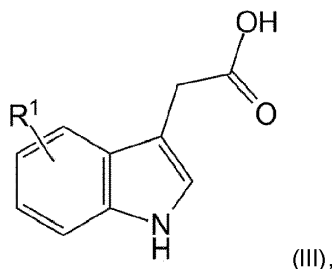


en donde R^1 se selecciona de H y D,
 R^2 es CD_3 ; y
 y R^3 se selecciona de CH_3 y CD_3 .

12. El método de la reivindicación 11, en donde se usa una relación de LiAlD_4 :compuesto de fórmula (II) de 0,8:1 a 2:1.

13. El método de la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde el compuesto de fórmula (II) se produce al:

(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)



con dos o más agentes de acoplamiento para producir un compuesto activado; y
 (ii) hacer reaccionar el compuesto activado con una amina que tiene la fórmula $\text{R}^2\text{R}^3\text{NH}$ o $\text{R}^2\text{R}^3\text{ND}$,

en donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definen en la reivindicación 11.

14. El método de la reivindicación 13, en donde los dos o más agentes de acoplamiento comprenden un agente de acoplamiento aditivo, preferentemente en donde los dos o más agentes de acoplamiento comprenden una carbodiimida.

15. El método de la reivindicación 14, en donde:

- 5 (i) la carbodiimida se selecciona del grupo que consiste en N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, N-(3-dimetilaminopropilo)-N'-etilcarbodiimida.HCl, dicitclohexilcarbodiimida y diisopropilcarbodiimida, preferentemente en donde la carbodiimida es N-(3-dimetilaminopropilo)-N'-etilcarbodiimida.HCl; y/o
- (ii) el agente de acoplamiento aditivo se selecciona del grupo que consiste en 1-hidroxibenzotriazol, hidroxil-3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazina, N-hidroxisuccinimida, 1-hidroxil-7-aza-1H-benzotriazol, 2-ciano-2-(hidroximino)acetato de etilo y 4-(N,N-dimetilamino)piridina, preferentemente en donde el agente de acoplamiento aditivo es 1-hidroxibenzotriazol.

