

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 892**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/08** (2006.01)

**C07B 59/00** (2006.01)

**A61K 31/439** (2006.01)

**A61P 11/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2008 E 11000763 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2012 EP 2345653**

54 Título: **Compuestos morfínicos**

30 Prioridad:

**01.05.2007 US 915130 P**

**08.05.2007 US 916662 P**

**28.09.2007 US 976044 P**

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

**25.04.2013**

73 Titular/es:

**CONCERT PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)**

**99 Hayden Avenue, Suite 100**

**Lexington, MA 02421, US**

72 Inventor/es:

**TUNG, ROGER**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 401 892 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

Compuestos morfínicos

**Antecedentes**

5 La presente divulgación se refiere a nuevos compuestos morfínicos y sus derivados, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos e hidratos de los mismos. La presente divulgación también proporciona composiciones que comprenden un compuesto de la presente divulgación y el uso de tales composiciones en procedimientos para el tratamiento de enfermedades y afecciones que se tratan de manera beneficiosa mediante la administración de un agonista del receptor  $\sigma_1$  que también tiene actividad antagonista NMDA.

10 En la actualidad el dextrometorfano es uno de los antitusivos más ampliamente utilizado. También conocido por el nombre químico (+)-3-metoxi-17-metil-(9 $\alpha$ ,13 $\alpha$ ,14 $\alpha$ )-morfínicos, en la actualidad, en ensayos clínicos, el dextrometorfano es Zenvia (RTm) y Neurodex (RTm) en forma de un producto que comprende hidrobromuro de dextrometorfano y sulfato de quinidina.

15 Además de la actividad fisiológica indicada anteriormente, el dextrometorfano también es un agonista del receptor  $\sigma_2$ , un antagonista del N-metil-D-aspartato (NMDA) y un antagonista del receptor nicotínico  $\alpha 3\beta 4$ . El dextrometorfano inhibe a neurotransmisores, tales como el glutamato, de que activen receptores en el cerebro. También se inhibe la captación de la dopamina y de la serotonina.

20 El dextrometorfano está aprobado para su uso en productos inhibidores de la tos sin prescripción médica. En la actualidad se encuentra en ensayos clínicos en Fase I para tratamiento de individuos con espasmos en la voz y en estudios clínicos en Fase III para tratamiento del Síndrome de Rett (<http://www.clinicaltrials.gov>). El dextrometorfano se está estudiando con otros fármacos en un ensayo clínico en Fase II para caracterizar los mecanismos de procesamiento del dolor en individuos con síndrome de intestino irritable (<http://www.clinicaltrials.gov>). El dextrometorfano también está en ensayos clínicos en Fase I para el tratamiento de la hiperalgesia en individuos mantenidos con metadona (<http://www.clinicaltrials.gov>).

25 Además, una combinación de hidrobromuro de dextrometorfano y sulfato de quinidina se encuentra actualmente en ensayos clínicos en Fase III para el tratamiento del dolor en la neuropatía diabética. (<http://www.clinicaltrials.gov>). Esta combinación de fármacos también se encuentra en ensayos clínicos en Fase III para el tratamiento del Desorden de Expresión Emocional Involuntaria (IEED), también conocido como afectación pseudobulbar, en individuos que sufren el mal de Alzheimer, apoplejía, enfermedad de Parkinson y lesión traumática cerebral (<http://www.clinical-trials.gov>).

30 El dextrometorfano se metaboliza en el hígado. La degradación comienza con una O- y N-desmetilación para formar los metabolitos primarios dextrorfano y 3-metoxi-morfínicos, los cuales son adicional y respectivamente N- y O-desmetilados en 3-hidroxi-morfínicos. Se cree que estos tres metabolitos son terapéuticamente activos. Un catalizador metabólico importante es la enzima 2D6 del citocromo P450 (CYP2D6), que la es responsable de las reacciones de O-desmetilación del dextrometorfano y del 3-metoximorfínicos. La N-desmetilación del dextrometorfano y del dextrorfano se cataliza por medio de enzimas de la familia relacionada con CYP3A. Se pueden detectar conjugados del dextrorfano y de 3-hidroximorfínicos en plasma y en orina humanos a las pocas horas de su ingestión.

35 El abuso de dextrometorfano se ha relacionado con su metabolito activo, el dextrorfano. Los efectos de tipo PCP atribuidos al dextrometorfano se producen con mayor seguridad por el dextrorfano y de esta manera se puede atribuir el potencial de abuso en seres humanos al metabolismo del dextrometorfano en dextrorfano. (Miller, SC et al., *Addict Biol*, 2005, 10(4): 325-7., Nicholson, KL y col., *Psychopharmacology (Berl)*, 1 sep, 1999, 146(1): 49-59., Pender, ES et al., *Pediatr Emerg Care*, 1991, 7: 163-7). Un estudio de los efectos psicotrópicos del dextrometorfano descubrió que los metabolizadores extensivos (EM) informaron de un mayor potencial de abuso en comparación con los metabolizadores lentos (PM) proporcionando la evidencia de que el dextrorfano contribuye al potencial de abuso de dextrometorfano (Zawertailo LA, et al., *J Clin Psychopharmacol*, 1998 Aug, 18(4): 332-7).

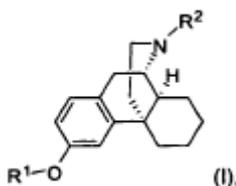
40 Una fracción significativa de la población tiene una deficiencia funcional en la enzima CYP2D6. De esta manera, ya que la vía metabólica principal para el dextrometorfano requiere CYP2D6, la disminución de la actividad da como resultado una duración de la acción mucho mayor y un mayor efecto del fármaco en individuos con déficit de CYP2D6. Además de la deficiencia funcional intrínseca, determinadas medicaciones, tales como antidepresivos, son potentes inhibidores de la enzima CYP2D6. Con su bajo nivel de metabolismo en determinadas personas, el dextrometorfano, especialmente en combinación con otra u otras medicaciones, puede producir efectos adversos graves.

45 Una duración del fármaco en el organismo mayor de la recomendada puede proporcionar efectos beneficiosos duraderos, pero también puede crear o prolongar efectos secundarios no deseados. Los efectos secundarios no deseados para las dosis recomendadas en la terapia de dextrometorfano incluyen náuseas, pérdida de apetito, diarrea, somnolencia, mareo e impotencia.

Por consiguiente, es deseable proporcionar un compuesto que tenga las actividades beneficiosas del dextrometorfano y que también pueda tener otros beneficios, por ejemplo, la reducción de los efectos secundarios adversos, con una disminución de las desventajas metabólicas, la extensión de forma adicional de su vida farmacológica eficaz, la mejora de la conformidad del individuo y, potencialmente, la disminución de la variabilidad farmacocinética en la población y/o la disminución de su potencial de interacciones peligrosas fármaco-fármaco o la disminución de la probabilidad del abuso de dextrometorfano debido a la formación de metabolitos tales como el dextrorfano.

Otras técnicas pertinentes incluyen a Heinkele G y col., (Journal of Labelled Compounds y Radiopharmaceuticals, 2002, 45(13): 1153-1158, DOI: 10,1002/jlcr.640). Eichhold TM y col. (Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications, 1997, 698(1-2): 147-154, ISSN 0378-4347, DOI: 10,1016/S0378-4347(97)00308-3) desvelan (Figura 1) un derivado de O-CD<sub>3</sub> de dextrometorfano, y lo usa en un procedimiento analítico, pero no sugiere su uso como un agente terapéutico.

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>1</sup> está seleccionado de CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>D, CHD<sub>2</sub>, CD<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub> y CF<sub>3</sub>; y R<sup>2</sup> está seleccionado de CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>D, CHD<sub>2</sub> y CD<sub>3</sub>; con la condición de que cuando R<sup>1</sup> sea CH<sub>3</sub>, entonces R<sup>2</sup> no sea CH<sub>3</sub>; para su uso en el tratamiento de un paciente que padece, o es susceptible a, dolor neuropático de origen diabético

Preferentemente, R<sup>1</sup> es CD<sub>3</sub> y R<sup>2</sup> es CH<sub>3</sub>.

Preferentemente, R<sup>1</sup> es CD<sub>3</sub> y R<sup>2</sup> no es CH<sub>3</sub>.

Preferentemente, cualquier átomo no designado como deuterio está presente en su abundancia isotópica natural.

De acuerdo con la invención, también se proporciona una composición que no contiene pirógenos que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo del primer aspecto y un vehículo aceptable, para su uso en el tratamiento de un paciente que padece, o que es susceptible a, dolor neuropático de origen diabético.

Preferentemente, la composición se formula para administración farmacéutica, y el vehículo es un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Preferentemente, la composición comprende adicionalmente un segundo agente terapéutico seleccionado de quinidina, sulfato de quinidina, oxicodona, y gabapentina. Mas preferentemente, el segundo agente terapéutico es sulfato de quinidina.

De acuerdo con la invención también se proporcionan formas de dosificación separadas de:

- (i) un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición de acuerdo con el primer aspecto; y
- (ii) un segundo agente terapéutico seleccionado de quinidina, sulfato de quinidina, oxicodona, y gabapentina.

en las que el compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición y el segundo agente terapéutico se asocian el uno con el otro.

Preferentemente, dicho segundo agente terapéutico es sulfato de quinidina.

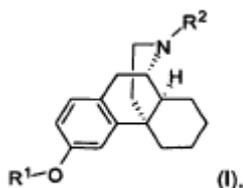
También se proporciona un envase que comprende formas de dosificación separadas de acuerdo con la presente invención.

Preferentemente, dicho segundo agente es para administración simultánea.

Preferentemente, dicho segundo agente es para administración individual.

Preferentemente, la composición, las formas de dosificación separadas o el envase de acuerdo con la presente invención, comprende 10-60 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 2,5-30 mg de quinidina.

De acuerdo con la invención también se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  
 $R^1$  está seleccionado de  $CH_3$ ,  $CH_2D$ ,  $CHD_2$ ,  $CD_3$ ,  $CHF_2$  Y  $CF_3$ ; y  
 $R^2$  está seleccionado de  $CH_3$ ,  $CH_2D$ ,  $CHD_2$  y  $CD_3$ ;

- 5 con la condición de que cuando  $R^1$  sea  $CH_3$ , entonces  $R^2$  no sea  $CH_3$ ;  
 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de dolor neuropático de origen diabético

Preferentemente,  $R^1$  es  $CD_3$  y  $R^2$  es  $CH_3$ .

Preferentemente,  $R^1$  es  $CD_3$  y  $R^2$  no es  $CH_3$ .

Preferentemente, cualquier átomo no designado como deuterio está presente en su abundancia isotópica natural

- 10 Preferentemente, el uso es junto con un segundo agente terapéutico seleccionado de quinidina, sulfato de quinidina, oxicodona y gabapentina. Más preferentemente, el segundo agente terapéutico es quinidina y sulfato de quinidina.

Preferentemente, con el uso junto con un segundo agente terapéutico, la cantidad de dosificación del compuesto de Fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de 10-60 mg, y la cantidad de dosificación de la quinidina es de 2,5-30 mg.

- 15 En las reivindicaciones anexas se definen características preferentes adicionales.

#### **Breve descripción de las figuras**

La Figura 1 representa la estabilidad a lo largo del tiempo de diversos compuestos de la presente divulgación en microsomas hepáticos de mono *Cynomolgus*.

- 20 La Figura 2 representa la estabilidad a lo largo del tiempo de diversos compuestos de la presente divulgación en microsomas hepáticos humanos.

La Figura 3 representa la estabilidad a lo largo del tiempo de diversos compuestos de la presente divulgación en Supersomes 2D6 (RTM).

La Figura 4 representa los niveles en plasma del compuesto 101, del dextrometorfano, así como de los isotopólogos deuterados de dextrofanano y del propio dextrofanano, en monos con ausencia de codosificación de quinidina.

- 25 La Figura 5 representa los niveles en plasma del compuesto 101, del dextrometorfano, así como de los isotopólogos deuterados de dextrofanano y del propio dextrofanano, en monos codosificados con quinidina.

La Figura 6 representa los niveles en orina del compuesto 101, del dextrometorfano, así como de los isotopólogos deuterados de dextrofanano y del propio dextrofanano, en función de la concentración de quinidina en monos.

#### **Descripción detallada**

- 30 **Definiciones**

Los términos "aliviar" y "tratar" se usan indistintamente e incluyen el tratamiento terapéutico y/o profiláctico. Ambos términos significan descenso, supresión, atenuación, disminución, detención, o estabilización del desarrollo o progreso de una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento).

- 35 "Enfermedad" significa cualquier afección o trastorno que daña o interfiere la función normal de una célula, tejido u órgano.

Se podrá reconocer que tienen lugar algunas variaciones de la abundancia isotópica natural en los compuestos sintetizados que dependen del origen de los materiales químicos utilizados en la síntesis. De esta manera, una preparación de dextrometorfano podrá contener de manera inherente pequeñas cantidades de isotopólogos deuterados y/o que contengan  $^{13}C$ . La concentración de los isótopos de hidrógeno y carbono estables abundantes de forma natural, a pesar de esta variación, es pequeña e irrelevante si se compara con el grado de sustitución isotópica estable de los compuestos de la presente divulgación. Véase, por ejemplo, Wada E y col, Seikagaku 1994, 66:15; Ganes LZ y col, Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol 1998, 119:725. En un compuesto de la presente divulgación, cuando se designa que una determinada posición contiene deuterio, se entiende que la abundancia del deuterio en dicha posición es considerablemente mayor que la abundancia natural del deuterio, que es del 0,015%.

- 40

Una posición designada para contener deuterio presenta generalmente un factor de enriquecimiento isotópico mínimo de al menos 3000 (incorporación de 45% de deuterio) en cada átomo designado como deuterio en dicho compuesto.

5 El término "factor de enriquecimiento isotópico" como se usa en el presente documento significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico.

10 En otras realizaciones, un compuesto de la presente divulgación tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (incorporación de 52,5% de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (incorporación de 60% de deuterio), al menos 4500 (incorporación de 67,5% de deuterio), al menos 5000 (incorporación de 75% de deuterio), al menos 5500 (incorporación de 82,5% de deuterio), al menos 6000 (incorporación de 90% de deuterio), al menos 6333,3 (incorporación de 95% de deuterio), al menos 6466,7 (incorporación de 97% de deuterio), al menos 6600 (incorporación de 99% de deuterio), o al menos 6633,3 (incorporación de 99,5% de deuterio).

15 En los compuestos de la presente divulgación cualquier átomo que no se designe de forma específica como un isótopo particular significa que representa a cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique otra cosa, cuando una posición se designa de forma específica como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición contiene hidrógeno en la composición isotópica de su abundancia natural.

20 El término "isotópologo" se refiere a especies que tienen la misma estructura y fórmula química como un compuesto específico de la presente divulgación, a excepción de la composición isotópica en una o más posiciones, por ejemplo, H frente a D. De esta manera, un isotópologo difiere de un compuesto específico de la presente divulgación en la composición isotópica del mismo.

El término "compuesto", como se usa en el presente documento, también se pretende que incluya cualquier sal, solvato o hidrato del mismo.

25 Se forma una sal de un compuesto de la presente divulgación entre un ácido y un grupo básico del compuesto, tal como un grupo funcional amino, o entre una base y un grupo ácido del compuesto, tal como un grupo funcional carboxilo. De acuerdo con otra realización, el compuesto es una sal de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.

30 El término "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a un componente que es, dentro del ámbito del buen criterio médico, adecuado para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y de otros mamíferos sin que exista una indebida toxicidad, irritación, o respuesta alérgica y similares, y está de acuerdo con una relación beneficio/riesgo razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, bien de forma directa o indirecta, un compuesto de la presente divulgación. Un "contraión farmacéuticamente aceptable" es una parte iónica de una sal que no es tóxica cuando se libera de la sal después de su administración a un receptor.

35 Los ácidos que se emplean de forma común para formar sales farmacéuticamente aceptables incluyen los ácidos inorgánicos, tales como el hidrógeno bisulfuro, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, así como los ácidos orgánicos tales como ácido paratoluenosulfónico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido bitartárico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido besílico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido fórmico, ácido glutámico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido para-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico y ácido acético, así como los ácidos inorgánicos y orgánicos relacionados. Tales sales farmacéuticamente aceptables incluyen de esta manera sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butin-1,4-dioato, hexin-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, tereftalato, sulfonato, xileno sulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β-hidroxibutirato, glicolato, maleato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato y otras sales. En una realización, las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, y especialmente aquellas formadas con ácidos orgánicos tales como el ácido maleico.

50 Como se usa en el presente documento, el término "hidrato" significa un compuesto que incluye de forma adicional una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida a través de fuerzas intermoleculares no covalentes.

55 Como se usa en el presente documento, el término "solvato" significa un compuesto que incluye de forma adicional una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente tal como agua, acetona, etanol, metanol, diclorometano, 2-propanol, o similares, unido a través de fuerzas intermoleculares no covalentes.

Los compuestos de la presente divulgación (por ejemplo, los compuestos de Fórmula I), pueden contener un átomo de carbono asimétrico, por ejemplo, como resultado de la sustitución por deuterio o de cualquier otra manera. Como

tales, los compuestos de la presente divulgación pueden existir como enantiómeros individuales, o como mezclas de enantiómeros. Por consiguiente, un compuesto de la presente divulgación incluirá tanto las mezclas racémicas, como también los estereoisómeros individuales respectivos que estén básicamente libres de cualquier otro posible estereoisómero. El término "sustancialmente libre de otros estereoisómeros" como se usa en el presente documento significa que están presentes menos del 25% de otros estereoisómeros, preferentemente menos del 10% de otros estereoisómeros, más preferentemente menos del 5% de otros estereoisómeros y lo más preferentemente menos del 2% de otros estereoisómeros, o menos del "X" % de otros estereoisómeros (en el que X es un número entre 0 y 100, inclusive). Los procedimientos para obtener o sintetizar un enantiómero individual para un compuesto determinado se conocen bien en la técnica y se pueden aplicar de modo factible a los compuestos finales o a los compuestos de partida o a los productos intermedios.

El término "compuestos estables", como se usa en el presente documento, se refiere a los compuestos que poseen suficiente estabilidad para permitir su fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un período de tiempo suficiente para ser útiles para los fines detallados en el presente documento (por ejemplo, la formulación en productos terapéuticos, los productos intermedios para su uso en la producción de compuestos terapéuticos, los compuestos intermedios aislables o almacenables, el tratamiento de una enfermedad o afección sensible a agentes terapéuticos).

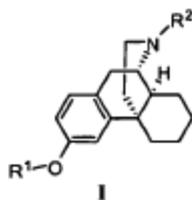
"D" se refiere a deuterio.

"Estereoisómero" se refiere tanto a enantiómeros como a diastereómeros.

Durante toda la presente memoria descriptiva, se puede mencionar una variable de forma general (por ejemplo, "cada R") o se puede mencionar de forma específica (por ejemplo, R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup>). A menos que se indique otra cosa, cuando una variable se menciona de forma general, significa que incluye todas las realizaciones específicas de esa variable particular.

### Compuestos terapéuticos

La presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, solvatos e hidratos del mismo



en la que

R<sup>1</sup> está seleccionado de CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>D, CHD<sub>2</sub>, CD<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, y CF<sub>3</sub>; y

R<sup>2</sup> está seleccionado de CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>D, CHD<sub>2</sub> y CD<sub>3</sub>.

En determinadas realizaciones, cuando R<sup>1</sup> es CH<sub>3</sub>, entonces R<sup>2</sup> no es CH<sub>3</sub> ni CD<sub>3</sub>. En otras realizaciones, cuando R<sup>1</sup> es CD<sub>3</sub>, entonces R<sup>2</sup> no es CH<sub>3</sub>.

En una realización, R<sup>1</sup> está seleccionado de CH<sub>2</sub>D, CHD<sub>2</sub>, CD<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub> y CF<sub>3</sub>. En otra realización, R<sup>1</sup> está seleccionado de CH<sub>2</sub>D, CHD<sub>2</sub>, and CD<sub>3</sub>. En una realización adicional R<sup>1</sup> es CD<sub>3</sub>. En otra realización, R<sup>1</sup> es CF<sub>3</sub>. En una realización adicional, R<sup>1</sup> es CHF<sub>2</sub>.

En una realización, R<sup>2</sup> es CH<sub>3</sub>, CHD<sub>2</sub> o CD<sub>3</sub>. En otra realización, R<sup>2</sup> es CH<sub>3</sub>. En otra realización, R<sup>2</sup> es CD<sub>3</sub>.

En otra realización más, el compuesto está seleccionado de uno cualquiera de los compuestos expuestos en la Tabla 1.

**Tabla 1: Compuestos Ejemplares de Fórmula I**

Compuesto N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
100	CD <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
101	CD <sub>3</sub>	CD <sub>3</sub>
102	CD <sub>2</sub> H	CD <sub>3</sub>
103	CD <sub>3</sub>	CD <sub>2</sub> H
104	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
105	CF <sub>3</sub>	CD <sub>3</sub>

(continuación)

Compuesto N°	R1	R2
106	CHF <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
107	CHF <sub>2</sub>	CD <sub>3</sub>
108	CH <sub>3</sub>	CD <sub>3</sub>

En otro conjunto de realizaciones, cualquier átomo no designado como deuterio en cualquiera de las realizaciones expuestas anteriormente se presenta en su abundancia isotópica natural.

- 5 En otro conjunto de realizaciones, el compuesto de Fórmula I se aísla o purifica, por ejemplo, el compuesto de Fórmula I se presenta con una pureza de al menos un 50% en peso (por ejemplo, al menos un 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 98,5%, 99%, 99,5% o 99,9%) de la cantidad total de isotopólogos de Fórmula I presentes, respectivamente. Por lo tanto, en algunas realizaciones, una composición que comprende un compuesto de Fórmula I puede incluir una distribución de isotopólogos del compuesto, con la condición de que al menos el 50% en peso de los isotopólogos sean de dicho compuesto.

- 10 En algunas realizaciones, cualquier posición designada para que contenga D en el compuesto de Fórmula I, tiene una incorporación de deuterio mínima de al menos un 45% (por ejemplo, al menos un 52,5%, al menos un 60%, al menos un 67,5%, al menos un 75%, al menos un 82,5%, al menos un 90%, al menos un 95%, al menos un 97%, al menos un 99%, o al menos un 99,5%) en la posición o posiciones designadas del compuesto de Fórmula I. De esta manera, en algunas realizaciones, una composición que comprende un compuesto de la Fórmula I puede incluir una distribución de isotopólogos del compuesto, con la condición de que al menos un 45% de los isotopólogos incluyan un D en la posición o posiciones designadas.

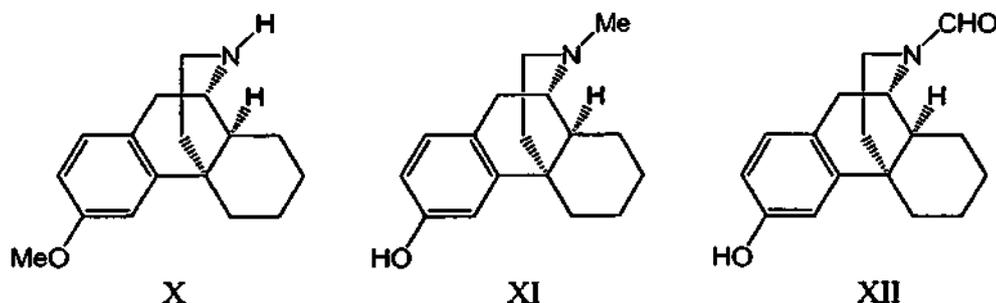
- 15 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula I está "sustancialmente libre de" otros isotopólogos del compuesto, por ejemplo, están presentes menos de un 50%, menos de un 25%, menos de un 10%, menos de un 5%, menos de un 2%, menos de un 1%, o menos de un 0,5% de otros isotopólogos.

- 20 La síntesis de los compuestos de Fórmula I se puede conseguir fácilmente por los químicos sintéticos habitualmente expertos. Los procedimientos y productos intermedios relevantes se desvelan, por ejemplo en Kim HC et al., Bioorg Med Chem Lett 2001, 11: 1651 y Newman AH et al., J Med Chem 1992, 35:4135.

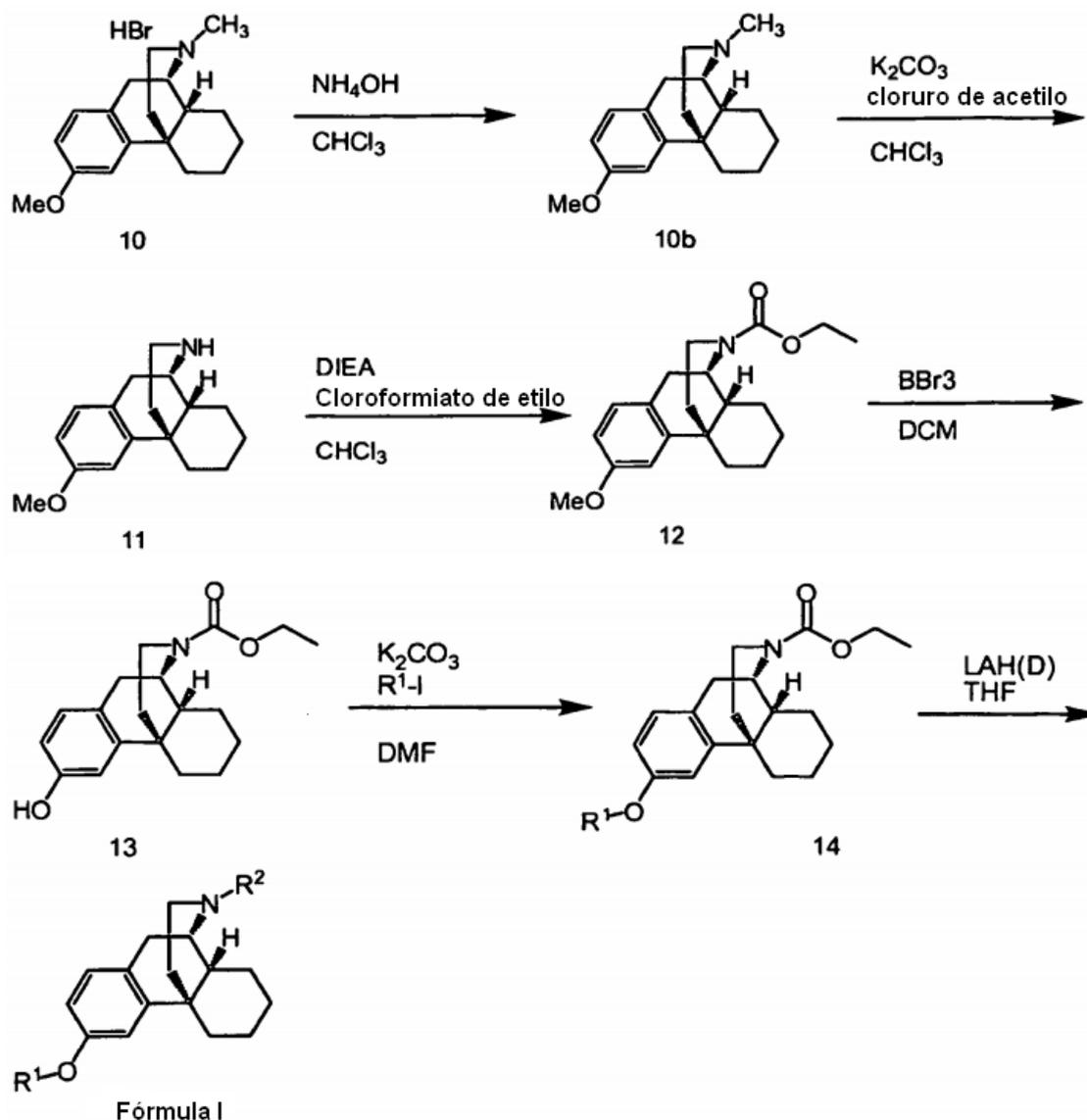
- 25 Tales procedimientos pueden realizarse utilizando los reactivos y/o productos intermedios correspondientes deuterados y que opcionalmente contengan otro isótopo para sintetizar los compuestos definidos en el presente documento, o acogiéndose a protocolos sintéticos estándar conocidos en la técnica para la introducción isotópica de átomos en una estructura química.

### Síntesis ejemplares

- 30 Un procedimiento adecuado para sintetizar los compuestos de Fórmula I sustituye los reactivos y productos intermedios deuterados apropiados en procedimientos sintéticos utilizados para la preparación del dextrometorfano. Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar a partir de uno de los productos intermedios conocidos X, XI, y XII mostrados a continuación, y a partir de productos intermedios relacionados que se pueden obtener fácilmente a partir de procedimientos conocidos.



El Esquema 1 muestra una ruta general de los compuestos de Fórmula I.



- 5 El Esquema 1 muestra una ruta general para la preparación de compuestos de Fórmula I en la que  $R^1$  no es  $CH_3$ . La sal de HBr, 10, después de tratamiento con  $NH_4OH$ , es N-desmetilada para producir 11. La acilación de la amina 11 usando el cloroformiato de etilo proporciona el carbamato 12 que a continuación se O-desmetila usando  $BBr_3$  para producir el alcohol 13. El compuesto 13 se trata, en presencia de una base, con un yodometano deuterado de forma apropiada para producir el éter 14, que se reduce usando deuteruro de litio y aluminio (LAD) para producir compuestos de Fórmula I en los que  $R^2 = CD_3$  o bien usando hidruro de litio y aluminio (LAH) para producir compuestos de Fórmula I en los que  $R^2 = CH_3$ . Para aquellos compuestos de Fórmula I en los que  $R^1$  es  $CH_3$ , el carbamato 12 se trata directamente con LAD para producir un compuesto en el que  $R^2$  es  $CD_3$ .
- 10

- Se pueden introducir diversos grupos  $R^1$  (según se define en la Fórmula I) a través de la O-alkilación del fenol intermedio apropiado usando un agente de alquilación que introduzca  $R^1$ , tal como un haluro de alquilo (por ejemplo, yodo- $R^1$ ), de acuerdo con procedimientos generalmente conocidos en la técnica. Se pueden introducir diversos grupos  $R^2$  (según se define en la Fórmula I) a través de N-alkilación usando un agente de alquilación que introduzca  $R^2$  (por ejemplo, yodo- $R^2$ ), o a través de la reducción del grupo N-formilo con un reactivo deuterado, tal como deuteroborano de acuerdo con procedimientos generalmente conocidos en la técnica.
- 15

- Los enfoques específicos y los compuestos mostrados anteriormente no se pretende que sean limitantes. Las estructuras químicas en los esquemas del presente documento representan variables que se definen en el presente documento de acuerdo con las definiciones de grupos químicos (radicales, átomos, etc.) de la posición correspondiente en las fórmulas de los compuestos en el presente documento, tanto si se identifica con el mismo nombre de variable (es decir,  $R^1$  o  $R^2$ ) como si no. La idoneidad de un grupo químico en la estructura de un
- 20

compuesto para su uso en la síntesis de otro compuesto está dentro de los conocimientos de una persona habitualmente experta en la materia.

5 Los procedimientos adicionales para sintetizar los compuestos de Fórmula I y sus precursores sintéticos, que incluyen aquellos en las rutas que no se muestran de forma explícita en los esquemas del presente documento, están al alcance de los químicos habitualmente expertos en la materia. Las transformaciones químicas sintéticas y los procedimientos de protección de grupos (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos pertinentes se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, los descritos en Larock R, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); Greene TW et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., John Wiley y Sons (1999); Fieser L et al., *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley y Sons (1994); y Paquette L, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley y Sons (1995) y las ediciones posteriores de los mismos.

Las combinaciones de sustituyentes y variables previstos por la presente divulgación son solamente aquellos que dan como resultado la formación de compuestos estables.

### Composiciones

15 La presente divulgación también proporciona composiciones que no contienen pirógenos que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I (por ejemplo, que incluyen cualquiera de las fórmulas del presente documento), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato de dicho compuesto; y un vehículo aceptable. Preferentemente, una composición de la presente divulgación se formula para uso farmacéutico ("una composición farmacéutica"), en la que el vehículo es un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo o vehículos son "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros principios de la formulación y, en el caso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, no perjudicial para el receptor del mismo en la cantidad usada en el medicamento.

25 Los vehículos farmacéuticamente aceptables, adyuvantes y vehículos que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, glicéridos parciales de mezclas de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato potásico, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxiopropileno, polietilenglicol y lanolina.

30 Si es necesario, se puede mejorar la solubilidad y biodisponibilidad de los compuestos de la presente divulgación en las composiciones farmacéuticas a través de procedimientos bien conocidos en la técnica. Un procedimiento incluye el uso de un excipiente lipídico en la formulación. Véase "Oral Lipid-Based Formulations: Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs (Drugs and the Pharmaceutical Sciences)," David J. Hauss, ed. Informa Healthcare, 2007; y "Role of Lipid Excipients in Modifying Oral and Parenteral Drug Delivery: Basic Principles and Biological Ejemplos," Kishor M. Wasan, ed. Wiley-Interscience, 2006.

Otro procedimiento conocido para mejorar la biodisponibilidad es el uso de una forma amorfa de un compuesto de la presente divulgación formulada opcionalmente con un poloxámero, tal como LUTROL™ y PLURONIC™ (BASF Corporation), o copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno. Véase la patente de los Estados Unidos de América N° 7,014,866; y las publicaciones de patente de los Estados Unidos de América números 2006/0094744 y 2006/0079502.

45 Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación incluyen aquellas adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal o parenteral. En ciertas realizaciones, el compuesto de las fórmulas del presente documento se administra por vía transdérmica (por ejemplo, usando un parche transdérmico o técnicas iontoforéticas). Otras formulaciones se pueden presentar de forma conveniente en formas farmacéuticas unitarias, por ejemplo, comprimidos, cápsulas de liberación sostenida, y en liposomas, y se pueden preparar por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Véase, por ejemplo, Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA (17ª ed. 1985).

Tales procedimientos de preparación incluyen la etapa de asociar con la molécula que se va a administrar principios tales como el vehículo que constituye uno o más principios accesorios. En general, las composiciones se preparan mediante la asociación de forma íntima y uniforme de los principios activos con vehículos líquidos, liposomas o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y a continuación, si es necesario, moldeando el producto.

55 En ciertas realizaciones, el compuesto se administra por vía oral. Las composiciones de la presente divulgación adecuadas para la administración oral se pueden presentar en forma de unidades discretas tales como comprimidos, sobrecitos, o comprimidos que contienen cada una de ellas una cantidad predeterminada del principio activo; un polvo o gránulos; una solución o una suspensión en un líquido acuoso o en un líquido no acuoso; una emulsión líquida de aceite en agua; una emulsión líquida de agua en aceite; envasados en liposomas; o en forma de un bolo, etc. Los comprimidos de gelatina blanda pueden ser útiles para contener tales suspensiones, que pueden incrementar de forma beneficiosa la relación de absorción del compuesto.

En el caso de los comprimidos para uso oral, los vehículos que se usan de forma común incluyen lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, tales como el estearato de magnesio, también se añaden generalmente. Para la administración oral en una forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones acuosas se administran por vía oral, el principio activo se combina con agentes emulgentes y de suspensión. Si se desea, se pueden añadir agentes edulcorantes y/o aromatizantes y/o colorantes.

Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen pastillas para chupar que comprenden los principios activos en una base aromatizada, normalmente sacarosa y, goma arábiga o tragacanto; y pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga.

Las composiciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor deseado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en dosis unitarias o en envases de dosis múltiple, por ejemplo, ampollas y viales sellados herméticamente, y se pueden almacenar en una forma seca y congelada (liofilizada) que sólo necesita la adición de un vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Se pueden preparar soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Tales soluciones de inyección pueden estar en la forma de, por ejemplo, una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando los agentes dispersantes o humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, una suspensión en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran manitol, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean de forma convencional los aceites grasos estériles como disolventes o medios de suspensión. Para esta finalidad, se puede emplear cualquier aceite graso suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados de glicerina son útiles en la preparación de inyectables, así como los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, en especial en sus versiones polioxiethyladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un alcohol de cadena larga diluyente o dispersante.

Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones se pueden preparar mediante la mezcla de un compuesto de la presente divulgación con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a la temperatura ambiente pero que sea líquido a la temperatura rectal y que por consiguiente se funda en el recto para liberar los componentes activos. Tales materiales incluyen, pero no se limitan a, aceite de coco, cera de abeja y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se pueden administrar a través de un aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/o otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo: Rabinowitz JD y Zaffaroni AC, Patente de los Estados Unidos de América N° 6,803,031, asignada a Alexza Molecular Delivery Corporation.

La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación es especialmente útil cuando el tratamiento deseado involucra áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica. Para la aplicación tópica de forma tópica en la piel, la composición farmacéutica se debería formular en forma de una pomada adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en un vehículo. Los vehículos para administración tópica de los compuestos de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, petróleo líquido, petróleo blanco, propilenglicol, compuestos de polioxietileno polioxipropileno, cera emulsionante y agua. De forma alternativa, la composición farmacéutica se puede formular en forma de una loción o crema adecuadas que contengan el compuesto activo suspendido o disuelto en un vehículo. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitan, polisorbato 60, ceras de ésteres de cetilo, alcohol de cetearilo, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación también se pueden aplicar de forma tópica al tracto intestinal inferior mediante la formulación de supositorios rectales o en una formulación de enema adecuada. La administración iontoforética y los parches transdérmicos de forma tópica también se incluyen en la presente divulgación.

La aplicación de los agentes terapéuticos al sujeto puede ser local, de modo que se administre en un lugar de interés. Se pueden usar diversas técnicas para proporcionar las composiciones al sujeto en el lugar de interés, tales como una inyección, el uso de catéteres, trócares, proyectiles, geles plurónicos, endoprótesis vasculares, polímeros de liberación sostenida de fármacos u otros dispositivos que se proporcionen para el acceso interno.

De esta manera, de acuerdo con aún otra realización, los compuestos de la presente divulgación se pueden incorporar en composiciones para recubrir un dispositivo médico de implante, tales como prótesis, válvulas artificiales, injertos artificiales, endoprótesis vasculares o catéteres. Los recubrimientos adecuados y la preparación

- general de dispositivos de implante recubiertos se conocen en la técnica y se ejemplifican en las Patentes de los Estados Unidos de América números 6,099,562; 5,886,026; y 5,304,121. Los recubrimientos son generalmente materiales poliméricos biocompatibles tales como polímeros de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, acetato de vinilo etileno, y mezclas de los mismos. Opcionalmente los recubrimientos se pueden cubrir de forma adicional con una capa final adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para dotar de características de liberación controlada a la composición. Los recubrimientos para dispositivos invasivos se incluyen en la definición de vehículo farmacéuticamente aceptable, adyuvante o vehículo, de la manera en que estos términos se usan en el presente documento.
- 5 De acuerdo con otra realización, la presente divulgación proporciona un procedimiento para recubrir un dispositivo médico de implante que comprende la etapa de poner en contacto dicho dispositivo con la composición de recubrimiento descrita anteriormente. Será evidente para aquellos expertos en la materia que el recubrimiento del dispositivo tendrá lugar antes de su implante en un mamífero.
- 10 De acuerdo con otra realización, la presente divulgación proporciona un procedimiento para impregnar un dispositivo implantable de liberación de fármacos que comprende la etapa de poner en contacto dicho dispositivo de liberación del fármaco con un compuesto o composición de la presente divulgación. Los dispositivos implantables de liberación de fármacos incluyen, pero no se limitan a, cápsulas o balas de polímeros biodegradables, no degradables, cápsulas de polímero difusible y obleas de polímero biodegradable.
- 15 De acuerdo con otra realización, la presente divulgación proporciona un dispositivo médico de implante recubierto con un compuesto o una composición que comprende un compuesto de la presente divulgación, de manera que dicho compuesto es terapéuticamente activo.
- 20 De acuerdo con otra realización, la presente divulgación proporciona un dispositivo implantable de liberación de fármacos impregnado con o que contiene un compuesto o una composición que comprende un compuesto de la presente divulgación, de manera que dicho compuesto se libera de dicho dispositivo y es terapéuticamente activo.
- 25 Cuando se tiene acceso a un órgano o tejido a causa de su retirada del sujeto, dicho órgano o tejido se puede bañar en un medio que contenga una composición de la presente divulgación, se puede pintar el órgano con una composición de la presente divulgación, o se puede aplicar una composición de la presente divulgación de cualquier otra forma conveniente.
- 30 En otra realización, una composición de la presente divulgación comprende de forma adicional un segundo agente terapéutico. El segundo agente terapéutico se puede seleccionar de cualquier compuesto o agente terapéutico conocido que posea o que demuestre propiedades ventajosas cuando se administre con un compuesto que tenga el mismo mecanismo de acción que el dextrometorfano. Tales agentes incluyen los indicados como útiles en combinación con el dextrometorfano, que incluyen pero no se limitan a los descritos en las Patentes de los Estados Unidos de América números 4,316,888; 4,446,140; 4,694,010; 4,898,860; 5,166,207; 5,336,980; 5,350,756; 5,366,980; 5,863,927; RE38,115; 6,197,830; 6,207,164; 6,583,152; y 7,114,547; así como en las publicaciones de patente de los Estados Unidos de América números 2001/0044446; 2002/0103109; 2004/0087479; 2005/0129783; 2005/0203125; y 2007/0191411.
- 35 Preferentemente, el segundo agente terapéutico es un agente útil en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección seleccionada entre labilidad emocional; afectación pseudobulbar; autismo; trastornos neurológicos y enfermedades neurodegenerativas, tales como, por ejemplo, demencia, esclerosis lateral amiotrófica (ELA, también conocida como enfermedad de Leu Gehrig), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple; alteraciones de trastornos de la consciencia; lesiones cerebrales, tales como, por ejemplo, apoplejía, lesión cerebral traumática, evento isquémico, evento hipóxico y muerte neuronal; alteraciones de trastornos de la consciencia; enfermedades cardiovasculares, tales como, por ejemplo, enfermedades vasculares periféricas, infartos de miocardio, y aterosclerosis; glaucoma, discinesia tardía; neuropatía diabética; enfermedades retinopáticas; enfermedades o trastornos causados por apoptosis inducida por homocisteína; enfermedades o trastornos causados por niveles elevados de homocisteína; dolor crónico; dolor intratable; dolor neuropático, dolor mediado por el sistema nervioso simpático, tal como, alodinia, hiperpatia, hiperalgesia, disestesia, parestesia, dolor por desaferentación, y dolor por anestesia dolorosa; dolor asociado con la disfunción gastrointestinal, que incluye, por ejemplo, síndrome del intestino irritable; dolor bucal; ataques epilépticos; acúfenos; disfunción sexual; tos intratable; dermatitis; trastornos de adicción, tales como, por ejemplo, adicción o dependencia de estimulantes, nicotina, morfina, heroína, otros opiáceos, anfetaminas, cocaína y alcohol; síndrome de Rett (RTT); trastornos del habla debidos a espasmos musculares laríngeos incontrolados, que incluyen por ejemplo, disfonía espasmódica del abductor, disfonía espasmódica del aductor, disfonía por tensión muscular, y temblor vocal; neurotoxicidad del metotrexato; y fatiga causada por el cáncer.
- 40 45 50 55 En una realización, el segundo agente terapéutico está seleccionado entre quinidina, sulfato de quinidina, LBH589 (Novartis), oxicodona y gabapentina.

- 5 En otra realización, la presente divulgación proporciona formas de dosificación separadas de un compuesto de la presente divulgación y una o más de cualquiera de los segundos agentes terapéuticos descritos anteriormente, en las que el compuesto y el segundo agente terapéutico se asocian el uno con el otro. El término "se asocian el uno con el otro" como se usa en el presente documento significa que las formas de dosificación separadas se envasan juntas o unidas de cualquier forma la una a la otra de forma que es evidente que las formas de dosificación separadas se comercializan y administran juntas (en menos de 24 horas la una de la otra, de forma consecutiva o simultánea).
- 10 En las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación, el compuesto de la presente divulgación se presenta en una cantidad eficaz. Como se usa en el presente documento, el término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que, cuando se administra en un régimen de dosificación correcto, es suficiente para reducir o aliviar la gravedad, duración o progresión del trastorno que se está tratando, para prevenir el avance del trastorno que está tratando, para causar la regresión del trastorno que está tratando, o para potenciar o mejorar el efecto o efectos profilácticos o terapéuticos de otra terapia.
- 15 La interrelación de dosificaciones para animales y seres humanos (en base a miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) se describe en Freireich y col., (1966) Cancer Chemother. Rep 50: 219. Body surface area may be approximately determined from height and weight of the subject. See, por ejemplo, Scientific Tablas, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., 1970,537.
- 20 En una realización, una cantidad eficaz de un compuesto de la presente divulgación puede estar en el intervalo de 0,4 mg a 400 mg, de 4,0 mg a 350 mg, de 10 mg a 90 mg, o de 30 mg a 45 mg, inclusive.
- 25 Las dosis eficaces también podrán variar, como reconocerán los expertos en la materia, dependiendo de las enfermedades tratadas, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, el sexo, edad y estado general de salud del sujeto, el uso de excipientes, la posibilidad de uso combinado con otros tratamientos terapéuticos tal como el uso de otros agentes y el juicio del médico que supervisa el tratamiento. Por ejemplo, se puede determinar una orientación para seleccionar una dosis eficaz por referencia a la información de prescripción del dextrometorfano.
- 30 Los compuestos de la presente divulgación y las composiciones farmacéuticas que los comprenden demuestran un aclaramiento prolongado y producen los niveles de exposición en plasma más elevados 12 horas después de la dosificación comparados con una composición farmacéutica que comprende la misma cantidad del dextrometorfano en base molar ("composición molar equivalente de dextrometorfano"). De esta manera, en una realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, cuya administración a un sujeto da como resultado un nivel de exposición en plasma que sea mayor que el nivel de exposición en plasma de una composición molar equivalente de dextrometorfano que se administre usando el mismo régimen de dosificación.
- 35 En otras realizaciones, el nivel de exposición en plasma es al menos un 110%, 115%, 120%, 125%, 130%, 135%, 140%, 145%, o superior del nivel de exposición en plasma de dextrometorfano producido por una composición molar equivalente de dextrometorfano que se administre a un sujeto equivalente.
- 40 En otra realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I, en la que la administración de la composición farmacéutica a un sujeto da como resultado un nivel de exposición en plasma en el intervalo de 250-750 nanogramos (ng)-hora (h)/ml (AUC).
- 45 En otra realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I, en la que la administración de la composición farmacéutica a un sujeto da como resultado un nivel de exposición en plasma en el intervalo de 400-1600 ng-hora (h)/ml (AUC).
- 50 En otra realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I, en la que la administración de la composición farmacéutica a un sujeto da como resultado un nivel de exposición en plasma en el intervalo de 500-1500 ng-hora (h)/ml (AUC).
- 55 En otra realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I, en la que la administración de la composición farmacéutica a un sujeto da como resultado un nivel de exposición en plasma en el intervalo de 1000-1500 ng-hora (h)/ml (AUC).
- En otra realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, cuya administración a un sujeto da como resultado una disminución en la velocidad y la cantidad de producción de metabolito comparado con una composición molar equivalente de dextrometorfano que se administre usando el mismo régimen de dosificación.
- En otra realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I, cuya administración a un sujeto da como resultado un nivel de exposición en plasma de isotopólogos deuterados de dextrofrano menor o igual a 1000 ng-h/ml.

En otra realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I, cuya administración a un sujeto da como resultado un nivel de exposición en plasma de isotopólogos deuterados de dextrorfano menor o igual a 750 ng-h/ml.

5 En otra realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I, cuya administración a un sujeto da como resultado un nivel de exposición en plasma de isotopólogos deuterados de dextrorfano menor o igual a 500 ng-h/ml.

10 En otra realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, cuya administración a un sujeto da como resultado tanto un aumento del nivel de exposición en plasma del compuesto de Fórmula I como una disminución del nivel de exposición en plasma de los isotopólogos de los metabolitos del dextrometorfano, de forma particular los isotopólogos deuterados de dextrorfano, comparado con los niveles de exposición en plasma de dextrometorfano y dextrorfano producidos por una composición molar equivalente de dextrometorfano que se administre en el mismo régimen de dosificación.

15 En otra realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I, proporcionando dicha composición un nivel de exposición en plasma del compuesto de fórmula I de aproximadamente 1750 a aproximadamente 250 ng-h/ml después de repetir la administración a un sujeto cada 12 horas en condiciones de estado estacionario.

20 Para las composiciones farmacéuticas se comprenden un segundo agente terapéutico, una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico esta entre aproximadamente un 0,01% a un 100% de la dosificación utilizada normalmente en un régimen de monoterapia usando justo ese agente. Las dosificaciones monoterapéuticas normales de estos segundos agentes terapéuticos se conocen bien la técnica. Véase, por ejemplo, Wells y col., eds., Pharmacotherapy Handbook, 2ª edición, Appleton y Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000).

25 Se espera que alguno de los segundos agentes terapéuticos indicados anteriormente actúe de forma sinérgica con los compuestos de la presente divulgación. Cuando esto ocurre, permitirá que la dosificación eficaz del segundo agente terapéutico y/o el compuesto de la presente divulgación sea menor que la que se requería en una monoterapia. Esto tiene la ventaja de minimizar los efectos secundarios tóxicos del segundo agente terapéutico o del compuesto de la presente divulgación, las mejoras sinérgicas en la eficacia, la mejora en la facilidad de administración o uso y/o la reducción del gasto total de preparación o formulación del compuesto.

30 De esta manera, en una realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I y 2,5-30 mg de quinidina, proporcionando dicha composición un nivel de exposición en plasma máximo de aproximadamente 1750 a aproximadamente 250 ng-h/ml después de repetir la administración cada 12 a 24 horas en condiciones de estado estacionario de un compuesto de Fórmula I en un sujeto, en la que la administración de dicha composición a un sujeto da como resultado una reducción en el nivel de exposición en plasma de los isotopólogos deuterados de dextrorfano comparado con la misma cantidad molar de un compuesto de Fórmula I administrado sin la quinidina.

35 En otra realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I y 2,5-20 mg de quinidina, proporcionando dicha composición un nivel de exposición en plasma máximo de aproximadamente 1750 a aproximadamente 250 ng-h/ml después de repetir la administración cada 12 a 24 horas en condiciones de estado estacionario de un compuesto de Fórmula I en un sujeto, en la que la administración de dicha composición a un sujeto da como resultado una reducción en el nivel de exposición en plasma de los isotopólogos deuterados de dextrorfano comparado con la misma cantidad molar de un compuesto de Fórmula I administrado sin la quinidina.

40 En otra realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I y 2,5-10 mg de quinidina, proporcionando dicha composición un nivel de exposición en plasma máximo de aproximadamente 1750 a aproximadamente 250 ng-h/ml después de repetir la administración cada 12 a 24 horas en condiciones de estado estacionario de un compuesto de Fórmula I en un sujeto, en la que la administración de dicha composición a un sujeto da como resultado una reducción en el nivel de exposición en plasma de los isotopólogos deuterados de dextrorfano comparado con la misma cantidad molar de un compuesto de Fórmula I administrado sin la quinidina.

45 En otra realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende 15-45 mg de un compuesto de Fórmula I y 2,5-30 mg de quinidina, proporcionando dicha composición un nivel de exposición en plasma máximo de aproximadamente 1750 a aproximadamente 250 ng-h/ml después de repetir la administración cada 12 a 24 horas en condiciones de estado estacionario de un compuesto de Fórmula I en un sujeto, en la que la administración de dicha composición a un sujeto da como resultado una reducción en el nivel de exposición en plasma de los isotopólogos deuterados de dextrorfano comparado con la misma cantidad molar de un compuesto de Fórmula I administrado sin la quinidina.

50 En otra realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende 20-35 mg de un compuesto de Fórmula I y 2,5-30 mg de quinidina, proporcionando dicha composición un nivel de exposición en

plasma máximo de aproximadamente 1750 a aproximadamente 250 ng-h/ml después de repetir la administración cada 12 a 24 horas en condiciones de estado estacionario de un compuesto de Fórmula I en un sujeto, en la que la administración de dicha composición a un sujeto da como resultado una reducción en el nivel de exposición en plasma de los isotopólogos deuterados de dextroorfano comparado con la misma cantidad molar de un compuesto de Fórmula I administrado sin la quinidina.

En otra realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I y quinidina, proporcionando dicha composición concentraciones en orina mayores del compuesto de Fórmula I y concentraciones en orina menores de los isotopólogos deuterados de dextroorfano en un sujeto comparado con las concentraciones en orina de dextrometorfano y dextroorfano en un sujeto equivalente como resultado de la administración de una composición molar equivalente de dextrometorfano que comprende de forma adicional la misma cantidad de quinidina y se administra de acuerdo con el mismo régimen de dosificación.

#### Procedimientos de tratamiento

En otra realización, la presente divulgación proporciona un procedimiento para modular la actividad del receptor  $\sigma_2$ , N-metil-D-aspartato (NDMA), o la actividad del receptor nicotínico  $\alpha 3\beta 4$  en una célula, que comprende poner en contacto una célula con uno o más compuestos de Fórmula I.

En otra realización, la presente divulgación proporciona un procedimiento para inhibir neurotransmisores, tales como el glutamato, de la activación de receptores en el cerebro y/o la inhibición de la captación de dopamina y serotonina mediante la administración de un compuesto de la Fórmula I.

De acuerdo con otra realización, la presente divulgación proporciona un procedimiento para el tratamiento de un sujeto que sufre, o es susceptible a, una enfermedad que se trata de manera beneficiosa con dextrometorfano que comprende la etapa de administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I en la que  $R^1$  está seleccionado de  $CH_3$ ,  $CH_2D$ ,  $CHD_2$ ,  $CD_3$ ,  $CHF_2$  y  $CF_3$ ; y  $R^2$  está seleccionado de  $CH_3$ ,  $CH_2D$ ,  $CHD_2$  y  $CD_3$ ; o una composición que comprende dicho compuesto. Tales enfermedades se conocen bien en la técnica y se desvelan en, pero no se limitan a, aquellas descritas en las Patentes de los Estados Unidos de América números 4,316,888; 4,446,140; 4,694,010; 4,898,860; 5,166,207; 5,336,980; 5,350,756; 5,366,980; 5,863,927; RE38,115; 6,197,830; 6,207,164; 6,583,152; y 7,114,547; así como en las publicaciones de patente de los Estados Unidos de América números 2001/0044446; 2002/0103109; 2004/0087479; 2005/0129783; 2005/0203125; y 2007/0191411.

Tales enfermedades incluyen, pero no se limitan a, labilidad emocional; afectación pseudobulbar; autismo; trastornos neurológicos y enfermedades neurodegenerativas, tales como, por ejemplo, demencia, esclerosis lateral amiotrófica (ELA, también conocida como enfermedad de Leu Gehrig), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple; alteraciones de trastornos de la consciencia; lesiones cerebrales, tales como, por ejemplo, apoplejía, lesión cerebral traumática, evento isquémico, evento hipóxico y muerte neuronal; alteraciones de trastornos de la consciencia; enfermedades cardiovasculares, tales como, por ejemplo, enfermedades vasculares periféricas, apoplejías, infartos de miocardio, y aterosclerosis; glaucoma, discinesia tardía; neuropatía diabética; enfermedades retinopáticas; enfermedades o trastornos causados por apoptosis inducida por homocisteína; enfermedades o trastornos causados por niveles elevados de homocisteína; dolor crónico; dolor intratable; dolor neuropático, dolor mediado por el sistema nervioso simpático, tal como, alodinia, hiperpatia, hiperalgesia, disestesia, parestesia, dolor por desaferentación, y dolor por anestesia dolorosa; dolor asociado con la disfunción gastrointestinal, que incluye, por ejemplo, síndrome del intestino irritable; dolor bucal; ataques epilépticos; acúfenos; disfunción sexual; tos intratable; dermatitis; trastornos de adicción, tales como, por ejemplo, adicción o dependencia de estimulantes, nicotina, morfina, heroína, otros opiáceos, anfetaminas, cocaína y alcohol; síndrome de Rett (RTT); trastornos del habla debidos a espasmos musculares laríngeos incontrolados, que incluyen por ejemplo, disfonía espasmódica del abductor, disfonía espasmódica del aductor, disfonía por tensión muscular, y temblor vocal; neurotoxicidad del metotrexato; y fatiga causada por el cáncer.

En una realización particular, el procedimiento de la presente divulgación se usa para tratar a un sujeto que sufre o es susceptible a una enfermedad o afección seleccionada entre neuropatía diabética, síndrome de Rett (RTT); trastornos del habla debido a espasmos musculares laríngeos incontrolados, que incluyen, por ejemplo, disfonía espasmódica del abductor, disfonía espasmódica del aductor, disfonía por tensión muscular, y temblor vocal; neurotoxicidad del metotrexato; y fatiga causada por el cáncer.

En una realización particular, el compuesto de Fórmula I, en la que  $R^1$  está seleccionado de  $CH_3$ ,  $CH_2D$ ,  $CHD_2$ ,  $CD_3$ ,  $CHF_2$  y  $CF_3$ ; y  $R^2$  está seleccionado de  $CH_3$ ,  $CH_2D$ ,  $CHD_2$  y  $CD_3$  o una composición que comprende dicho compuesto se usa para tratar a un sujeto que padece, o que es susceptible a, dolor neuropático. En otra realización, el compuesto se usa para tratar a un sujeto que padece afectación pseudobulbar.

Los procedimientos definidos en el presente documento también incluyen aquellos en los que el sujeto se identifica con la necesidad de un tratamiento indicado determinado. La identificación de un sujeto con la necesidad de dicho tratamiento puede recaer en el juicio del sujeto o del profesional de asistencia sanitaria y puede ser subjetivo (por ejemplo opinión) u objetivo (por ejemplo medible mediante un ensayo o procedimiento diagnóstico).

- 5 En los procedimientos definidos en el presente documento, se administra una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I a un sujeto, dando como resultado un nivel de exposición en plasma que es mayor que el nivel de exposición en plasma de una composición molar equivalente de dextrometorfano que se administra usando el mismo régimen de dosificación. El nivel de exposición en plasma es al menos de un 110%, 115%, 120% 125%, 130%, 135%, 140%, 145%, o superior que el nivel de exposición en plasma de dextrometorfano producido por una composición molar equivalente de dextrometorfano que se administra a un sujeto equivalente.
- 10 En otra realización, la presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento, comprendiendo dicho procedimiento la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I, en el que la administración de la composición farmacéutica al sujeto da como resultado un nivel de exposición en plasma en el intervalo de 250-750 nanogramos (ng)-hora (h)/ml (AUC).
- 15 En otra realización, la presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento, comprendiendo dicho procedimiento la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I, en el que la administración de la composición farmacéutica al sujeto da como resultado un nivel de exposición en plasma en el intervalo de 400-1600 ng-h/ml (AUC).
- 20 En otra realización, la presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento, comprendiendo dicho procedimiento la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I, en el que la administración de la composición farmacéutica al sujeto da como resultado un nivel de exposición en plasma en el intervalo de 500-1500 ng-h/ml (AUC).
- 25 En otra realización, la presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento, comprendiendo dicho procedimiento la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I, en el que la administración de la composición farmacéutica al sujeto da como resultado un nivel de exposición en plasma en el intervalo de 1000-1500 ng-h/ml (AUC).
- 30 En otra realización, la presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento, comprendiendo dicho procedimiento la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende una cantidad de un compuesto de Fórmula I, que es eficaz para disminuir la velocidad y la cantidad de producción de metabolito comparado con una composición molar equivalente de dextrometorfano que se administra usando el mismo régimen de dosificación.
- 35 En otra realización, la presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento, comprendiendo dicho procedimiento la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I, cuya administración al sujeto da como resultado un nivel de exposición en plasma de isotopólogos deuterados de dextrorfano menor o igual a 1000 ng-h/ml.
- 40 En otra realización, la presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento, comprendiendo dicho procedimiento la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I, cuya administración al sujeto da como resultado un nivel de exposición en plasma de isotopólogos deuterados de dextrorfano menor o igual a 750 ng-h/ml.
- 45 En otra realización, la presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento, comprendiendo dicho procedimiento la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I, cuya administración al sujeto da como resultado un nivel de exposición en plasma de isotopólogos deuterados de dextrorfano menor o igual a 500 ng-h/ml.
- 50 En otra realización, la presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento, comprendiendo dicho tratamiento la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I, cuya administración al sujeto da como resultado tanto un aumento en el nivel de exposición en plasma del compuesto de Fórmula I como una disminución en el nivel de exposición en plasma de los isotopólogos metabolitos del dextrometorfano, en particular los isotopólogos deuterados de dextrorfano, comparado con los niveles de exposición en plasma de dextrometorfano y dextrorfano producidos a partir de una composición molar equivalente de dextrometorfano que se administra con el mismo régimen de dosificación.
- 55 En otra realización, la presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento, comprendiendo dicho procedimiento la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I, proporcionando dicha

composición un nivel de exposición en plasma del compuesto de Fórmula I de aproximadamente 1750 a aproximadamente 250 ng-h/ml después de repetir la administración al sujeto cada 12 horas en condiciones de estado estacionario.

5 En otra realización, cualquiera de los procedimientos de tratamiento anteriormente descritos comprende la etapa adicional de coadministrar al sujeto uno o más segundos agentes terapéuticos. La selección del segundo agente terapéutico se puede realizar entre cualquier segundo agente terapéutico que se conozca que es útil para la administración conjunta con dextrometorfano. La selección del segundo agente terapéutico también depende de la enfermedad o afección particular que se ha de tratar. Ejemplos de segundo agente terapéutico que se pueden emplear en los procedimientos de la presente divulgación son aquellos expuestos anteriormente para su uso en composiciones de combinación que comprenden un compuesto de la presente divulgación y un segundo agente terapéutico.

10 En particular, las terapias de combinación de la presente divulgación incluyen la coadministración a un sujeto con necesidad de las mismas de un compuesto de Fórmula I, en la que R<sup>1</sup> está seleccionado de CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>D, CHD<sub>2</sub>, CD<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub> y CF<sub>3</sub>; y R<sup>2</sup> está seleccionado de CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>D, CHD<sub>2</sub> y CD<sub>3</sub> o una composición que comprende dicho compuesto; y sulfato de quinidina en el que el sujeto padece, o es susceptible a, neuropatía diabética.

15 En otra realización la presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar a un sujeto que padece cáncer de pulmón no microcítico o mesotelioma pleural maligno mediante la coadministración al sujeto con necesidad del mismo de un compuesto de Fórmula I, en la que R<sup>1</sup> está seleccionado de CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>D, CHD<sub>2</sub>, CD<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub> y CF<sub>3</sub>; y R<sup>2</sup> está seleccionado de CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>D, CHD<sub>2</sub> y CD<sub>3</sub> o una composición que comprende dicho compuesto; y LBH589.

20 El término "coadministrado" como se usa en el presente documento significa que el segundo agente terapéutico se puede administrar junto con un compuesto de la presente divulgación como parte de una forma de dosificación unitaria (tal como una composición de la presente divulgación que comprende un compuesto de la presente divulgación y el segundo agente terapéutico como se ha descrito anteriormente) o por separado, en formas de dosificación múltiple. De forma alternativa, se puede administrar el agente adicional antes, de forma consecutiva o a continuación de la administración de un compuesto de la presente divulgación. En dicho tratamiento de terapia de combinación, tanto los compuestos de la presente divulgación como el segundo agente o agentes terapéuticos se administran mediante procedimientos convencionales. La administración de un compuesto de la presente divulgación a un sujeto, que comprende tanto un compuesto de la presente divulgación como un segundo agente terapéutico, no descarta la administración separada de ese mismo agente terapéutico, de cualquier otro segundo agente terapéutico o de cualquier composición de la presente divulgación a dicho sujeto en otro momento durante el curso del tratamiento.

25 Las cantidades eficaces de estos segundos agentes terapéuticos se conocen bien por los expertos en la materia y se puede encontrar una orientación para su dosificación en las patentes y las publicaciones de solicitud de patente referenciadas en el presente documento, así como en Wells et al., eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2<sup>a</sup> Edición, Appleton y Lange, Stamford, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), y otros textos médicos. Sin embargo, pertenece al ámbito de los expertos en la materia determinar el rango óptimo de la cantidad eficaz del segundo agente terapéutico.

30 En una realización de la presente divulgación, en la que se administra un segundo agente terapéutico a un sujeto, la cantidad eficaz del compuesto de la presente divulgación es menor que su cantidad eficaz si el segundo agente terapéutico no se administrara. En otra realización, la cantidad eficaz del segundo agente terapéutico es menor que su cantidad eficaz si el compuesto de la presente divulgación no se administrara. De esta manera, se pueden minimizar los efectos secundarios no deseados asociados con dosis elevadas de cualquiera de los agentes. Otras ventajas potenciales (que incluyen sin limitación las mejoras en los regímenes de dosificación y/o la reducción del coste del fármaco) serán evidentes para los expertos en la materia.

35 En aún otro aspecto, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I solo o junto con uno o más de los segundos agentes terapéuticos descritos anteriormente para la fabricación de un medicamento, en forma de una composición individual o como formas de dosificación separadas, para el tratamiento o prevención en un sujeto de una enfermedad, trastorno o síntoma expuestos anteriormente. Otro aspecto de la presente divulgación es un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento o prevención en un sujeto de una enfermedad, trastorno o síntoma de los mismos definidos en el presente documento.

40 De esta manera, en otra realización, la presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento, comprendiendo el procedimiento la coadministración de 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I y 2,5-30 mg de quinidina, de modo que la composición proporcione un nivel máximo de exposición en plasma, después de repetir la administración cada 12 a 24 horas en condiciones de estado estacionario de un compuesto de Fórmula I a un sujeto, de aproximadamente 1750 a aproximadamente 250 ng-h/ml, en el que la administración de dicha composición al sujeto da como resultado una reducción en el nivel de exposición en plasma de isotopólogos deuterados de dextrorfano comparado con la misma cantidad molar de un compuesto de Fórmula I administrado sin la quinidina.

De esta manera, en otra realización, la presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento, comprendiendo el procedimiento la coadministración de 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I y 2,5-20 mg de quinidina, de modo que la composición proporcione un nivel máximo de exposición en plasma, después de repetir la administración cada 12 a 24 horas en condiciones de estado estacionario de un compuesto de Fórmula I a un sujeto, de aproximadamente 1750 a aproximadamente 250 ng-h/ml, en el que la administración de dicha composición al sujeto da como resultado una reducción en el nivel de exposición en plasma de isotopólogos deuterados de dextroorfano comparado con la misma cantidad molar de un compuesto de Fórmula I administrado sin la quinidina.

De esta manera, en otra realización, la presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento, comprendiendo el procedimiento la coadministración de 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I y 2,5-10 mg de quinidina, de modo que la composición proporcione un nivel máximo de exposición en plasma, después de repetir la administración cada 12 a 24 horas en condiciones de estado estacionario de un compuesto de Fórmula I a un sujeto, de aproximadamente 1750 a aproximadamente 250 ng-h/ml, en el que la administración de dicha composición al sujeto da como resultado una reducción en el nivel de exposición en plasma de isotopólogos deuterados de dextroorfano comparado con la misma cantidad molar de un compuesto de Fórmula I administrado sin la quinidina.

De esta manera, en otra realización, la presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento, comprendiendo el procedimiento la coadministración de 15-45 mg de un compuesto de Fórmula I y 2,5-30 mg de quinidina, de modo que la composición proporcione un nivel máximo de exposición en plasma, después de repetir la administración cada 12 a 24 horas en condiciones de estado estacionario de un compuesto de Fórmula I a un sujeto, de aproximadamente 1750 a aproximadamente 250 ng-h/ml, en el que la administración de dicha composición al sujeto da como resultado una reducción en el nivel de exposición en plasma de isotopólogos deuterados de dextroorfano comparado con la misma cantidad molar de un compuesto de Fórmula I administrado sin la quinidina.

De esta manera, en otra realización, la presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento, comprendiendo el procedimiento la coadministración de 20-35 mg de un compuesto de Fórmula I y 2,5-30 mg de quinidina, de modo que la composición proporcione un nivel máximo de exposición en plasma, después de repetir la administración cada 12 a 24 horas en condiciones de estado estacionario de un compuesto de Fórmula I a un sujeto, de aproximadamente 1750 a aproximadamente 250 ng-h/ml, en el que la administración de dicha composición al sujeto da como resultado una reducción en el nivel de exposición en plasma de isotopólogos deuterados de dextroorfano comparado con la misma cantidad molar de un compuesto de Fórmula I administrado sin la quinidina.

De esta manera, en otra realización, la presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento, comprendiendo el procedimiento la coadministración de un compuesto de Fórmula I y quinidina, de modo que la composición proporcione concentraciones en orina mayores del compuesto de Fórmula I y concentraciones en orina menores de isotopólogos deuterados de dextroorfano en un sujeto comparado con las concentraciones en orina de dextrometorfano y dextroorfano en un sujeto equivalente que resultan de la administración de una composición molar equivalente de dextrometorfano que comprende de forma adicional la misma cantidad de quinidina y se administra de acuerdo con el mismo régimen de dosificación.

### Kits y Procedimientos Diagnósticos

Los compuestos y las composiciones de la presente divulgación también son útiles como reactivos en procedimientos para determinar la concentración de dextrometorfano en disolución o en una muestra biológica tal como el plasma, para examinar el metabolismo del dextrometorfano y para otros estudios analíticos.

De acuerdo con una realización, la presente divulgación proporciona un procedimiento para determinar la concentración, en una solución o una muestra biológica, de dextrometorfano, que comprende las etapas de:

- a) añadir una concentración conocida de un compuesto de Fórmula I a la solución o a la muestra biológica;
- b) someter la solución o la muestra biológica a un dispositivo de medida que distinga el dextrometorfano del compuesto de Fórmula I;
- c) calibrar el dispositivo de medida para correlacionar la cantidad detectada del compuesto de Fórmula I con la concentración conocida del compuesto de Fórmula I añadida a la muestra biológica o a la solución; y
- d) medir la cantidad de dextrometorfano en la muestra biológica con dicho dispositivo de medida calibrado; y
- e) determinar la concentración de dextrometorfano en la solución de la muestra usando la correlación entre la cantidad detectada y la concentración obtenida para un compuesto de Fórmula I.

Los dispositivos de medida que pueden distinguir el dextrometorfano del compuesto correspondiente de Fórmula I incluyen cualquier dispositivo de medida que pueda distinguir entre dos compuestos que difieren el uno del otro solamente en la abundancia isotópica. Ejemplos de dispositivos de medida incluyen un espectrómetro de masas, un espectrómetro de RMN o un espectrómetro IR.

En otra realización, se proporciona un procedimiento para determinar la cantidad de dextrometorfano en una solución o una muestra biológica, que comprende:

- a) la adición de una cantidad conocida de un compuesto de Fórmula I a la solución o a la muestra biológica;
- b) la detección de al menos una señal para el compuesto de Fórmula I y al menos una señal para el dextrometorfano en un dispositivo de medida que sea capaz de distinguir entre los dos compuestos;
- c) la correlación de al menos una señal detectada para el compuesto de Fórmula I con la cantidad conocida del compuesto de Fórmula I añadido a la solución o a la muestra biológica; y
- d) la determinación de la cantidad de dextrometorfano en la solución o en la muestra biológica usando la correlación entre la al menos una señal detectada del compuesto de Fórmula I y la cantidad añadida a la solución o a la muestra biológica del compuesto de Fórmula I.

En otra realización, la presente divulgación proporciona un procedimiento para evaluar la estabilidad metabólica de un compuesto de Fórmula I que comprende las etapas de poner en contacto el compuesto de Fórmula I con una fuente enzimática metabolizante durante un determinado período de tiempo y comparar la cantidad del compuesto de Fórmula I con los productos metabólicos del compuesto de Fórmula I después de dicho período de tiempo.

- En una realización relacionada, la presente divulgación proporciona un procedimiento para evaluar la estabilidad metabólica de un compuesto de Fórmula I en un sujeto después de la administración del compuesto de Fórmula I. Este procedimiento comprende las etapas de la obtención de una muestra de suero, sangre, tejido, orina o heces del sujeto durante un determinado período de tiempo después de la administración del compuesto de Fórmula I al sujeto; y la comparación de la cantidad del compuesto de Fórmula I con los productos metabólicos del compuesto de Fórmula I en la muestra de suero, sangre, tejido, orina o heces.

La presente divulgación también proporciona kits para su uso para tratar neuropatía diabética, síndrome de Rett (RTT); trastornos del habla debidos a espasmos musculares laríngeos incontrolados, que incluyen, por ejemplo, disfonía espasmódica del abductor, disfonía espasmódica del aductor, disfonía por tensión muscular, y temblor vocal; neurotoxicidad del metotrexato; y fatiga causada por el cáncer. Estos kits comprenden (a) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal, hidrato, solvato del mismo, en la que dicha composición farmacéutica está en un envase; y (b) instrucciones que describen un procedimiento para usar la composición farmacéutica para tratar la afectación pseudobulbar; neuropatía diabética; síndrome de Rett (RTT); trastornos del habla debidos a espasmos musculares laríngeos incontrolados, que incluyen, por ejemplo, disfonía espasmódica del abductor, disfonía espasmódica del aductor, disfonía por tensión muscular, y temblor vocal; neurotoxicidad del metotrexato; y fatiga causada por el cáncer.

El envase puede ser cualquier recipiente u otro aparato cerrado herméticamente o que pueda cerrarse herméticamente y que pueda contener dicha composición farmacéutica. Los ejemplos incluyen frascos, ampollas, portafrascos con múltiples cámaras o divisiones, en los que cada división o cámara comprende una sola dosis de dicha composición, un envase laminado dividido en el que cada división comprende una sola dosis de dicha composición, o un dispensador que dispense dosis individuales de dicha composición. El envase puede presentarse en cualquier forma convencional como se conoce en la técnica que se fabrique con un material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo una caja de papel o cartón, un tarro o frasco de vidrio o plástico, una bolsa que se pueda cerrar herméticamente varias veces (por ejemplo, para contener un "recambio" de comprimidos para colocarlos en un envase distinto), o un envase de tipo blister con dosis individuales que se extraen presionando el envase de acuerdo con el programa terapéutico. El envase empleado puede depender de la forma de dosificación exacta en cuestión, por ejemplo, una caja de cartón convencional no se usaría generalmente para contener una suspensión líquida. Para comercializar una forma de dosificación individual es posible poder usar más de un envase juntos en una presentación individual. Por ejemplo, los comprimidos pueden incluirse en un frasco, que a su vez se incluye en una caja. En una realización, el envase es un envase de tipo blister.

Los kits de la presente divulgación también pueden comprender un dispositivo para administrar o para dosificar una dosis unitaria de la composición farmacéutica. Tales dispositivos pueden incluir un inhalador si dicha composición es una composición inhalable; una jeringa y una aguja si dicha composición es una composición inyectable; una jeringa, una cuchara, una bomba o un recipiente, con o sin marcas de volumen, si dicha composición es una composición líquida oral; o cualquier otro dispositivo de medida o suministro apropiado para la formulación de la dosificación de la composición presente en el kit.

En cierta realización, los kits de la presente divulgación pueden comprender en un recipiente distinto del envase una composición farmacéutica que comprenda un segundo agente terapéutico, tal como uno de los indicados anteriormente para su uso para la coadministración con un compuesto de la presente divulgación.

## Ejemplos

### 55 Ejemplo 1. Síntesis de los Compuestos de 100, 101, y 108.

Cada una de las etapas y productos intermedios numerados descritos a continuación se refieren a las etapas y los productos intermedios correspondientes del Esquema 1, indicado anteriormente.

(+)-3-metoxi-17-metil-(9 $\alpha$ ,13 $\alpha$ ,14 $\alpha$ )-morfinano (**10b**). Se añadió a un matraz de reacción sal de HBr de (+)-3-metoxi-17-metil-(9 $\alpha$ ,13 $\alpha$ ,14 $\alpha$ )-morfinano (3,00 g, 8,5 mmol), NH<sub>3</sub> en CH<sub>3</sub>OH (2,0 M, 8,5 ml, 17,0 mmol) y una barra de agitación. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. El material resultante se concentró en un rotavapor, a continuación se diluyó con CHCl<sub>3</sub> (50 ml) y H<sub>2</sub>O (50 ml). Las fases se separaron y se extrajo la fase acuosa con CHCl<sub>3</sub> (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en un rotavapor para producir 2,88 g de **10b** en forma de un sólido blanco esponjoso.

**RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,12 (ddd,  $J_1=24,7$ ,  $J_2=12,6$ ,  $J_3=3,8$ , 1H), 1,23-1,43 (m, 5H), 1,49-1,52 (m, 1H), 1,62-1,65 (m, 1H); 1,72 (td,  $J_1=12,6$ ,  $J_2=4,9$ , 1H), 1,81 (dt,  $J_1=12,6$ ,  $J_2=3,3$ , 1H), 2,07 (td,  $J_1=12,6$ ,  $J_2=3,3$ , 1H), 2,33-2,47 (m, 5H), 2,57 (dd,  $J_1=18,1$ ,  $J_2=5,5$ , 1H), 2,79 (dd,  $J_1=5,5$ ,  $J_2=3,3$ , 1H), 2,98 (d,  $J = 18,1$ , 1H), 6,68 (dd,  $J_1=8,2$ ,  $J_2=2,7$ , 1H), 6,80 (d,  $J = 2,7$ , 1H), 7,02 (d,  $J = 8,8$ , 1H).

(+)-3-metoxi-(9 $\alpha$ ,13 $\alpha$ ,14 $\alpha$ )-morfinano (**11**). El sólido **10b** (6,79 g, 25,1 mmol) se puso en un matraz de reacción con CHCl<sub>3</sub> y una barra de agitación. Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13,85 g, 100,2 mmol) y la mezcla se agitó a TA en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 10 min antes de la adición de cloruro de acetilo (7,866 g, 100,2 mmol). La mezcla de reacción resultante, todavía en una atmósfera de N<sub>2</sub>, se agitó en condiciones de reflujo durante 7 h, y a continuación se filtró a través de una capa de celita. El filtrado orgánico se concentró en un rotavapor y el material en bruto resultante se disolvió en CH<sub>3</sub>OH y a continuación se agitó en condiciones de reflujo durante 1 h. La solución se concentró en un rotavapor y a continuación se secó al vacío para producir 6,78 g de **11** en forma de un sólido de color blanquecino.

**RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,04-1,13 (m, 1H), 1,19-1,29 (m, 1H), 1,37-1,66 (m, 6H), 2,37 (d,  $J=13,5$ , 2H), 2,54 (s, 1H), 2,80 (s, 2H), 2,95-2,99 (m, 1H), 3,12-3,18 (m, 2H), 3,48 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 6,76 (dd,  $J_1=8,3$ ,  $J_2=2,6$ , 1H), 6,80 (d,  $J=2,3$ , 1H), 7,07 (d,  $J=8,3$ , 1H).

(+)-17-etilcarbamato-3-metoxi-(9 $\alpha$ ,13 $\alpha$ ,14 $\alpha$ )-morfinano (**12**). A un matraz de reacción equipado con una barra de agitación se añadió **11** (6,025 g, 2,48 mmol) disuelto en CHCl<sub>3</sub> (100 ml). Se añadió diisopropiletilamina (DIEA; 16,32 g, 126,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno antes de la adición de cloroformiato de etilo (13,094 g, 76,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó en condiciones de reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 3 h, en cuyo punto tlc (20% de acetato de etilo/hexano) mostró un consumo completo del material de partida, **11**. La fase orgánica se retiró y se lavó primero con HCl 1 M, y a continuación con NaHCO<sub>3</sub> saturado. Se combinaron las fases acuosas de cada lavado y se extrajeron de nuevo con 50 ml de CHCl<sub>3</sub>. La fase orgánica de la última extracción se combinó con la fase orgánica de los lavados y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A continuación se filtró la solución orgánica, se concentró en un rotavapor y se purificó a continuación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (0-30% de acetato de etilo/hexano) para producir 5,37 g de **12** en forma de un aceite transparente de color amarillo claro.

**RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,06 (ddd,  $J_1=25,3$ ,  $J_2=12,6$ ,  $J_3=3,8$ , 1H), 1,21-1,39 (m, 7H), 1,45-1,60 (m, 3H), 1,65-1,70 (m, 2H), 2,34-2,37 (m, 1H), 2,54-2,69 (m, 2H), 3,04-3,12 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,86 (ddd,  $J_1=42,3$ ,  $J_2=13,7$ ,  $J_3=3,8$ , 1H), 4,12 (c,  $J = 7,14$ , 2H), 4,31 (dt,  $J_1=56,6$ ,  $J_2=4,3$ , 1H), 6,71 (dd,  $J_1=8,8$ ,  $J_2=2,2$ , 1H), 6,82 (d,  $J = 2,7$ , 1H), 7,00 (t aparente,  $J = 8,2$ , 1H).

(+)-17-etilcarbamato-3-hidroxi-(9 $\alpha$ ,13 $\alpha$ ,14 $\alpha$ )-morfinano (**13**). En un matraz de reacción equipado con una barra de agitación se disolvió el carbamato **12** (2,43 g, 7,4 mmol) en DCM (20 ml) y la solución resultante se enfrió a 0 °C. Se añadió BBr<sub>3</sub> (9,24 g, 36,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de N<sub>2</sub> a 0 °C durante 20 min (cuyo tiempo tlc en 20% de acetato de etilo/hexano mostró que la reacción se había completado). Una solución de NH<sub>4</sub>OH al 27% en hielo se puso en un vaso de precipitados con una barra de agitación y la mezcla de reacción se añadió lentamente con agitación. La mezcla resultante se agitó durante 20 min y a continuación se extrajo con CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 4:1 (200 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y a continuación se concentró en un rotavapor. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CH<sub>3</sub>OH con 1% de NH<sub>4</sub>OH / CHCl<sub>3</sub>, 0-10%). Las fracciones puras se concentraron en un rotavapor para producir 1,48 g de **13** en forma de un sólido de color blanco.

**RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,04-1,12 (m, 1H), 1,22-1,36 (m, 7H), 1,45-1,59 (m, 3H), 1,63-1,67 (m, 2H), 2,30-2,33 (m, 1H), 2,52-2,66 (m, 2H), 3,06 (dt,  $J_1=18,4$ ,  $J_2=5,9$ , 1H), 3,84 (ddd,  $J_1=35,8$ ,  $J_2=13,8$ ,  $J_3=6,1$ , 1H), 4,10-4,18 (m, 2H), 4,31 (dt,  $J_1=53,9$ ,  $J_2=3,1$ , 1H), 6,64 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,93 (t aparente,  $J = 7,8$ , 1H).

(+)-17-etilcarbamato-3-d<sub>3</sub>-metoxi-(9 $\alpha$ ,13 $\alpha$ ,14 $\alpha$ )-morfinano (**14**;  $R^1=CD_3$ ). El producto **13** (1,48 g, 4,7 mmol) se disolvió en DMF (20 ml) en un matraz de reacción equipado con una barra de agitación. A esta solución se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,97 g, 21,5 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de N<sub>2</sub> a TA durante 10 min antes de la adición de CD<sub>3</sub>I (1,02 g, 7,0 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante una noche a TA cuyo tiempo tlc (20% de acetato de etilo/hexano) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O y a continuación se extrajo con etil éter (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y el filtrado se concentró en un rotavapor para obtener un aceite transparente de color amarillo. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (0-20% de acetato de etilo/hexano) y la concentración de las fracciones puras en un rotavapor produjeron 793 mg de producto.

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,01-1,11 (m, 1H), 1,22-1,39 (m, 7H), 1,45-1,59 (m, 3H), 1,62-1,70 (m, 2H), 2,34-2,37 (m, 1H), 2,54-2,69 (m, 2H), 3,04-3,12 (m, 1H), 3,84 (ddd,  $J_1=43,2$ ,  $J_2=13,8$ ,  $J_3=4,8$ , 1H), 4,09-4,17 (m, 2H), 4,31 (dt,  $J_1=56,4$ ,  $J_2=3,4$ , 1H), 6,71 (dd,  $J_1=8,4$ ,  $J_2=2,5$ , 1H), 6,82 (d,  $J=2,7$ , 1H), 7,00 (t aparente,  $J=8,2$ , 1H).

5 (+)-3-*d*<sub>3</sub>-metoxi-17-dimetil-(9α,13α,14α)-morfinano (Compuesto 101). A un matraz de reacción equipado con una barra de agitación se añadió THF (5 ml) y LAD (100 mg, 2,4 mmol). La suspensión se enfrió a 0 °C seguido de la adición de una solución del producto **14** (R<sup>1</sup>=CD<sub>3</sub>, 397 mg, 1,2 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 2 h cuyo tiempo tlc (20% de acetato de etilo/hexano) mostró que la reacción se había completado. A continuación la mezcla se inactivó mediante la adición de sulfato de magnesio heptahidrato hasta que cesó el desprendimiento de gas. Se añadió etil éter (25 ml) al matraz, se filtró la suspensión, y el filtrado orgánico se concentró en un rotavapor para obtener un aceite. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CH<sub>3</sub>OH con 1% de NH<sub>4</sub>OH / CHCl<sub>3</sub>, 0-10%), se concentró en un rotavapor, y a continuación se disolvió en una solución saturada de HBr en dioxano. La mezcla se agitó durante 10 min, se concentró en un rotavapor, y a continuación se secó al vacío durante 3 d para producir 204 mg del Compuesto 101.

15 **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,08 (ddd,  $J_1=25,1$ ,  $J_2=12,6$ ,  $J_3=3,3$ , 1H), 1,22-1,32 (m, 1H), 1,35-1,48 (m, 4H), 1,60 (dd,  $J_1=39,0$ ,  $J_2=12,6$ , 2H), 2,02 (dt,  $J_1=13,2$ ,  $J_2=4,0$ , 1H), 2,17 (d,  $J=11,9$ , 1H), 2,34 (t,  $J=13,5$ , 2H), 2,75-2,80 (m, 1H), 2,88 (dd,  $J_1=18,8$ ,  $J_2=5,3$ , 1H), 3,01 (d,  $J=18,5$ , 1H), 3,15 (s, 1H), 6,73 (d,  $J=8,6$ , 1H), 6,81 (s, 1H), 7,05 (d,  $J=8,6$ , 1H). **HPLC** (procedimiento: columna de 150 mm C18-RP - procedimiento de gradiente 5-95% de ACN; Longitud de onda: 254 nm): tiempo de retención: 6,74 min. **MS** (M+H<sup>+</sup>): 278,4.

20 (+)-3-*d*<sub>3</sub>-metoxi-17-metil-(9α,13α,14α)-morfinano (Compuesto 100). A un matraz de reacción equipado con una barra de agitación se añadió THF (5 ml) y LAH (91 mg, 2,4 mmol). La suspensión se enfrió a 0 °C seguido de la adición del producto **14** (R<sup>1</sup>=CD<sub>3</sub>, 397 mg, 1,2 mmol) disuelto en THF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 2 h cuyo tiempo tlc (20% de acetato de etilo/hexano) mostró que la reacción se había completado. A continuación se inactivó la mezcla mediante la adición de sulfato de magnesio heptahidrato hasta que cesó el desprendimiento de gas. Se añadió etil éter (25 ml) al matraz, se filtró la suspensión, y el filtrado orgánico se concentró en un rotavapor para obtener un aceite. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CH<sub>3</sub>OH con 1% de NH<sub>4</sub>OH / CHCl<sub>3</sub>, 0-10%), se concentró en un rotavapor, y a continuación se disolvió en una solución saturada de HBr en dioxano. La mezcla se agitó durante 10 min, se concentró en un rotavapor, y a continuación se secó al vacío durante 3 d para producir 200 mg del Compuesto de Referencia 100.

25 **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,07-1,16 (m, 1H), 1,22-1,32 (m, 1H), 1,34-1,46 (m, 4H), 1,59 (dd,  $J_1=41,0$ ,  $J_2=12,6$ , 2H), 1,94 (t,  $J=12,6$ , 1H), 2,06 (d,  $J=12,9$ , 1H), 2,26 (t,  $J=12,6$ , 1H), 2,36 (d,  $J=13,2$ , 1H), 2,53 (s, 3H), 2,67 (d,  $J=12,2$ , 1H), 2,78 (dd,  $J_1=18,8$ ;  $J_2=5,0$ ; 1H); 3,06 (d,  $J=19,2$ , 2H), 6,72 (d,  $J=8,3$ , 1H), 6,81 (s, 1H), 7,05 (d,  $J=8,6$ , 1H). **HPLC** (procedimiento: columna de 150 mm C18-RP - procedimiento de gradiente 5-95% de ACN; Longitud de onda: 254 nm): tiempo de retención: 6,86 min. **MS** (M+H<sup>+</sup>): 275,2.

35 (+)-3-metoxi-17-*d*<sub>3</sub>-metil-(9α,13α,14α)-morfinano (Compuesto 108). A un matraz de reacción equipado con una barra de agitación se añadió THF (2 ml) y LAD (99 mg, 2,4 mmol). La suspensión se enfrió a 0 °C seguido de la adición gradual del carbamato **12** (195 mg, 6,0 mmol) disuelto en THF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 10 min cuyo tiempo tlc (20% de acetato de etilo/hexano) mostró que la reacción se había completado. A continuación la mezcla se inactivó mediante la adición de sulfato de magnesio heptahidrato hasta que cesó el desprendimiento de gas. El sólido resultante se lavó con etil éter, se filtró, y el filtrado orgánico se concentró en un rotavapor para obtener un aceite. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CH<sub>3</sub>OH con 1% de NH<sub>4</sub>OH / CHCl<sub>3</sub>, 90%), se concentró en un rotavapor, y a continuación se disolvió en una solución saturada de HBr en dioxano. La mezcla se agitó durante 10 min, y a continuación se concentró en un rotavapor para producir 74 mg de producto.

40 **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,96 (ddd,  $J_1=25,4$ ,  $J_2=12,7$ ,  $J_3=3,9$ , 1H), 1,08-1,18 (m, 1H), 1,24-1,36 (m, 2H), 1,43-1,52 (m, 3H), 1,62 (d,  $J=12,7$ , 1H), 1,78 (td,  $J_1=13,7$ ,  $J_2=4,4$ , 1H), 1,96 (d,  $J=12,2$ , 1H), 2,41-2,47 (m, 2H), 2,97 (dd,  $J_1=19,5$ ,  $J_2=5,9$ , 1H), 3,10-3,18 (m, 2H), 3,60-3,63 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 6,81-6,84 (m, 2H), 7,13 (d,  $J=9,3$ , 1H), 9,60 (s, a, 1H). **HPLC** (procedimiento: columna de 150 mm C18-RP - procedimiento de gradiente 5-95% de ACN; Longitud de onda: 280 nm): tiempo de retención: 6,91 min. **MS** (M+H<sup>+</sup>): 275,7.

## Ejemplo 2. Ensayos Microsomales.

Se han descrito previamente ciertos estudios *in vitro* del metabolismo hepático en las siguientes referencias: Obach, RS Drug Metab Disp 1999,27:1350; Houston, JB y col, Drug Metab Rev 1997, 29:891; Houston, JB Biochem Pharmacol 1994, 47:1469; Iwatsubo, T y col, Pharmacol Ther 1997, 73:147; y Lave, T y col, Pharm Res 1997, 14:152.

Los objetivos del presente estudio fueron determinar la estabilidad metabólica de los compuestos del ensayo en incubaciones microsomales humanas y de chimpancé combinadas. Las muestras de los compuestos del ensayo, expuestas a microsomas de hígado humano o de chimpancé combinados se realizaron usando detección mediante

HPLC-MS (o MS/MS). Para determinar la estabilidad metabólica, se utilizó la monitorización múltiple de reacción (MRM) para medir la desaparición de los compuestos del ensayo.

*Procedimientos experimentales:* se obtuvieron microsomas de hígado de mono *Cynomolgus* e hígado humano de Xenotech, LLC (Lenexa, KS). Las mezclas de incubación se prepararon como sigue:

#### 5 Composición de la Mezcla de Reacción

Microsomas Hepáticos	0,5, 1,0 o 2,0 mg/ml
NADPH	1 mM
Fosfato Potásico, pH 7,4	100 mM
Cloruro de Magnesio	10 mM
Compuesto de Ensayo (Dextrometorfano, Compuesto 100, Compuesto 101, Compuesto 108)	0,10, 0,25, 1 $\mu$ M

10 *Incubación de los Compuestos del Ensayo con Microsomas Hepáticos:* Se preparó la mezcla de reacción excepto los cofactores. Se incubó una alícuota de la mezcla de reacción (sin cofactores) en un baño de agua con agitación a 37 °C durante tres minutos. Se preparó otra alícuota de la mezcla de reacción como control negativo. Se añadió el compuesto del ensayo tanto en la mezcla de reacción como en el control negativo en una concentración final de 0,10, 0,25 o 1  $\mu$ M. Se preparó una alícuota de la mezcla de reacción como control de blanco, mediante la adición de disolvente orgánico simple (no se añadió compuesto de ensayo). Se inició la reacción mediante la adición de cofactores (no se añadieron a los controles negativos), y a continuación se incubó en un baño de agua con agitación a 37 °C. Se retiraron alícuotas (200  $\mu$ l) por triplicado en múltiples puntos de tiempo y se combinaron con 800  $\mu$ l de una mezcla 50/50 de acetonitrilo/dH<sub>2</sub>O enfriada con hielo para terminar la reacción. Los controles positivos, 15 testosterona y propanolol, así como el dextrometorfano, se ensayaron cada uno de forma simultánea con los compuestos del ensayo en reacciones separadas.

20 Se analizaron todas las muestras usando LC-MS (o MS/MS). Se usa un procedimiento LC-MRM-MS/MS para la estabilidad metabólica. Para ensayar en los microsomas hepáticos del mono *Cynomolgus*, se utilizó una concentración final 1  $\mu$ M de cada compuesto y 0,5 mg/ml de microsomas. La Figura 1 demuestra que el Compuesto 100 y el Compuesto 101 poseen una mayor estabilidad que el dextrometorfano en los microsomas hepáticos de mono. La estabilidad del Compuesto 108 en microsomas hepáticos de mono resultó ser similar a la del dextrometorfano.

25 Se obtuvieron resultados similares usando microsomas hepáticos humanos. La Figura 2 demuestra que aproximadamente un 45% del Compuesto 101 y un 42% del Compuesto 100 permanecieron inalterados después de 30 minutos de incubación o 0,25  $\mu$ M de cada compuesto con 2 mg/ml de microsomas hepáticos humanos. Por el contrario, solamente alrededor del 33% del dextrometorfano permaneció aún inalterado después del mismo período de tiempo. El Compuesto 108 demostró una estabilidad similar a la del dextrometorfano.

30 La estabilidad relativa de los Compuestos 100 y 101 comparada con la del dextrometorfano en microsomas hepáticos humanos permaneció siendo la misma incluso a una concentración baja (0,1  $\mu$ M) del compuesto (no se muestran los datos). Al disminuir la concentración de microsomas hepáticos humanos se ralentiza el metabolismo de todos los compuestos del ensayo. Después de una exposición de 30 minutos a 0,5 mg/ml aproximadamente un 75% del Compuesto 101 y un 71% del Compuesto 100 permanecieron inalterados. El dextrometorfano mostró una mayor labilidad con solamente alrededor del 65% de permanencia después de la incubación de 30 minutos.

#### Ejemplo 3: Evaluación de la Estabilidad Metabólica en SUPERSOMES™ CYP2D6.

35 Se adquirieron SUPERSOMES™ P450 Reductasa + CYP2D6 Humanos en GenTest (Woburn, MA, USA). Se incubó a 37 °C por triplicado una mezcla de reacción de 1,0 ml que contenía 25 pmol de SUPERSOMES™, NADPH 2,0 mM, MgCl<sub>2</sub> 3,0 mM, y diversos compuestos de Fórmula I en una concentración 0,1  $\mu$ M (Compuestos 100, 101, y 108) en tampón fosfato potásico 100 mM (pH 7,4). Los controles positivos contenían dextrometorfano 0,1  $\mu$ M en lugar de un compuesto de Fórmula I. Se usaron como controles negativos Células Control de Citosol de Insecto (microsomas de células de insecto que carecían de cualquier enzima metabólica humana) adquiridas en GenTest (Woburn, MA, USA). Se retiraron alícuotas (50  $\mu$ l) de cada muestra y se colocaron en pocillos de una placa multipocillo a 0, 2, 5, 7, 12, 20, y 30 minutos y se añadió a cada uno 50  $\mu$ l de acetonitrilo enfriado en hielo con haloperidol 3  $\mu$ M como estándar interno para parar la reacción.

45 A continuación se colocaron las placas que contenían las alícuotas retiradas en un congelador a -20 °C durante 15 minutos para enfriarse. Después del periodo de refrigeración, se añadieron 100  $\mu$ l de agua desionizada a todos los pocillos en la placa. Se centrifugaron las placas durante 10 minutos a 3000 rpm. A continuación se retiró una parte del sobrenadante (100  $\mu$ l), se colocó en una nueva placa y se analizó usando Espectrometría de Masas.

La Figura 3 muestra los resultados del experimento con Supersomas. Una vez más los Compuestos 100 y 101 fueron mucho más estables al metabolismo que el dextrometorfano o el Compuesto 108. Aproximadamente el 47% del Compuesto 101 y el 40% del Compuesto 100 permanecieron inalterados después de 30 minutos de incubación con los Supersomes™ 2D6. Por el contrario, no se pudo detectar dextrometorfano inalterado en el punto de tiempo de 20 minutos.

Todos los resultados anteriores sugieren que la presencia de deuterio en la posición R<sup>1</sup> en los compuestos de la presente divulgación confiere una mayor estabilidad metabólica al compuesto comparado con el dextrometorfano.

#### Ejemplo 4: Evaluación De La Farmacocinética De Los Artículos De Ensayo C20148 Y C10003 En Monos *Cynomolgus* Tras La Administración Oral En Combinación Con Quinidina

OBJETIVO. El objetivo del presente estudio fue tomar muestras de plasma de Monos *Cynomolgus* en diversos puntos de tiempo después de la administración oral en combinación de los artículos de ensayo. Se usaron las muestras para la determinación de los niveles del fármaco en plasma mediante LC/MS/MS para la estimación de los parámetros farmacocinéticos. El presente estudio se condujo de acuerdo con los Procedimientos Operativos Estándar (SOP) de Shanghai Medicilon Inc. El Patrocinador proporcionó los compuestos de ensayo y un compuesto estándar interno.

Cría de animales. Los animales utilizados fueron monos *Cynomolgus*, que al inicio del tratamiento tenían 3-4 años de edad y pesaban entre 4-6 kg.

Entorno y aclimatación. Se establecieron controles ambientales del alojamiento de los animales para mantener una temperatura de 23 ± 2 °C, una humedad del 50 - 70%, y un ciclo de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad. Según necesidades, se interrumpió de forma temporal el ciclo de 12 horas de oscuridad para acomodar los procedimientos del estudio. Los animales se aclimataron previamente a los procedimientos del estudio antes de la administración de la dosis inicial.

Alimento y agua. Se proporcionó SL-M1 (Shanghai Shilin Biotech Incorporation) a voluntad durante todo el período *in vivo* del estudio. Se dispuso de agua a voluntad. No hubo ningún contaminante conocido en la comida ni en el agua que interfiriera con este estudio.

Selección Animal y Ayuno. Los animales que se usaron en los ensayos se seleccionaron en base a su estado de salud general y a su aclimatación al cautiverio. La sección oral ayunó durante la noche.

Justificación. Los estudios que usan animales de laboratorio mamíferos comunes tales como ratones, ratas, perros y monos son imprescindibles y se usan de forma rutinaria para la evaluación de las características farmacocinéticas de nuevas entidades químicas. El número de animales en cada grupo es el número mínimo necesario para la evaluación de la variabilidad entre los animales del ensayo.

DISEÑO EXPERIMENTAL. Se usaron cuatro monos *Cynomolgus* en el presente estudio.

Grupo	Nº de animales		Tratamiento						
	Machos	Hembras	Artículo de Ensayo	Nivel de Dosis* (mg/kg)	Conc. de Dosis* (mg/ml)	Volumen de Dosis (ml/kg)	Vehículo**	Vía de Dosificación	Muestra
1	1	0	Dex <sup>a</sup> y Compuesto 101	1 cada compuesto 4 cada compuesto	1 cada compuesto 4 cada compuesto	1 cada compuesto	H2O	PO, BID (12 H)	Plasma, orina
			Quinidina	0	0	1 (Blanco de vehículo)	DMI:ETOH:PG		
2	1	0	Dex <sup>a</sup> y Compuesto 101	1 cada compuesto	1 cada compuesto	1	H2O	PO, BID (12 H)	Plasma, orina
			Quinidina	0,5	0,5	1	DMI:ETOH:PG		
3	1	0	Dex <sup>a</sup> y Compuesto 101	1 cada compuesto	1 cada compuesto	1	H2O	PO, BID (12 H)	Plasma, orina
			Quinidina	1,5	1,5	1	DMI:ETOH:PG		

(continuación)

Grupo	Nº de animales		Tratamiento						
	Machos	Hembras	Artículo de Ensayo	Nivel de Dosis* (mg/kg)	Conc. de Dosis* (mg/ml)	Volumen de Dosis (ml/kg)	Vehículo**	Vía de Dosificación	Muestra
4	1	0	Dex <sup>a</sup> y Compuesto 101	1 cada compuesto	1 cada compuesto	1	H2O	PO, BID (12 H)	Plasma, orina
			Quinidina	6	6	1	DMI:ETOH:PG		

<sup>a</sup> "Dex" significa dextrometorfano g/ml g/kg  
\* Cada artículo de ensayo se disolverá a una concentración de 2 mg/ml y se dosificará a 1 mg/kg  
\*\* La formulación consistirá en: dimetil isosorbida al 10%, etanol al 15%, propilenglicol al 35% (v:v:v) en D5W

Preparación y Administración de la Dosificación. El Compuesto 101 y el dextrometorfano se disolvieron cada uno en agua hasta 2 mg/ml. La dosis de combinación se preparó mediante la mezcla de ambos en proporción 1:1 para conseguir una concentración de 1 mg/ml de cada compuesto. La concentración de cada compuesto en la solución de dosificación se confirmó de nuevo mediante HPLC. La Quinidina se preparó en DMI : EtOH : PG : agua (10:15:35:40, v/v/v/v) a 3 mg/ml y se dosificó de forma separada. Las dosis se administraron BID por vía oral con un intervalo de 12 horas. El volumen de dosificación de la mezcla dextrometorfano/Compuesto 100 fue de 1 ml/kg. El volumen de dosificación de Quinidina se determinó en base a la dosis que cada animal estaba recibiendo. Los volúmenes de las dosis para cada animal de ensayo se determinaron en base a su peso corporal individual. Se midieron los pesos corporales en cada día de la administración de la dosis y se registraron.

Recogida de Muestras de Sangre. La recogida de muestras de sangre tuvo lugar en el Día 6 después de la administración oral de la última dosis (Dosis 11). La sangre (aproximadamente 1 ml) se recogió a través de la vena femoral en tubos que contenían heparina sódica como anticoagulante en los periodos de tiempo de 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3,5, 6 y 8 horas. El plasma se separó mediante centrifugación y se almacenó a -20 °C antes del análisis.

Recogida de Muestras de Orina. Se recogieron las muestras de orina entre dos dosis en el Día 5 (durante 12 horas entre las dosis 9 y 10) en una placa y se cuantificaron por volumen. Después de la recogida, las muestras de orina se almacenaron a -20 °C y a continuación se enviaron de vuelta al cliente.

Intervalos de Tiempo Aceptables. Las muestras de sangre para cada punto de tiempo se recogieron en un intervalo de un 10% para los puntos de tiempo antes de la primera hora y en un intervalo de  $\pm$  5 minutos para los puntos de tiempo después de una hora.

Manejo y Almacenamiento de las Muestras. La sangre se almacenó en hielo, o a aproximadamente 5 °C antes de la centrifugación para obtener las muestras de plasma. La centrifugación tuvo lugar dentro de los 30 minutos siguientes a la recolección de la sangre para conseguir el plasma (volumen máximo). Se almacenaron las muestras de plasma en hielo seco o a aproximadamente -20 °C hasta su análisis.

Observaciones antes de la Muerte. Se observó a los animales durante la dosificación y en la recogida de sangre sobre cualquier anomalía clínicamente pertinente incluyendo el consumo de comida, peso, posición de la inyección, actividad, o heces y orina, por ejemplo.

Análisis de las Muestras. Se realizaron los análisis de las muestras de plasma por el Bioanalytical Group of Medicilon/MPI Inc. Se determinaron las concentraciones de los compuestos de partida (dextrometorfano y Compuesto 100) y dos metabolitos (Dextrorfano y Dextrorfano-D3) en plasma y orina usando el procedimiento de cromatografía líquida de alto rendimiento/espectrometría de masas (HPLC/MS/MS API 3000). La dilución usando un blanco de plasma de mono *Cynomolgus* se aplicó si la concentración a la muestra era superior al ULOQ de la curva estándar de calibración. La adquisición de datos y el sistema de control se creó usando el software Analyst 1.4 de ABI Inc.

Los resultados se resumen en las Figuras 4, 5, y 6. La Figura 4 representa los niveles de plasma del Compuesto 101 y del dextrorfano deuterado comparado con el dextrometorfano y el dextrorfano sin coadministración de quinidina. La Figura 4 demuestra que se observan niveles de concentración en plasma superiores del Compuesto 101 comparados con el dextrometorfano cuando el Compuesto 101 y el dextrometorfano se administraron a monos en la misma dosis (4 mg). La Figura 4 también muestra que el metabolismo del Compuesto 101 en isotopólogos deuterados de dextrorfano se reduce en relación con el metabolismo de dextrometorfano en dextrorfano. Como se indica en la sección Antecedentes de la presente solicitud, el potencial de abuso del dextrometorfano se puede atribuir con mayor seguridad al dextrorfano, y el potencial de abuso en seres humanos del metabolismo del dextrometorfano en dextrometorfano. De esta manera la Figura 4 sugiere que los compuestos de la presente divulgación pueden ser útiles en la reducción del metabolismo de los isotopólogos de dextrometorfano en

isotopólogos de dextrorfanano, y de esta manera en la reducción del potencial de abuso de tales compuestos.

La Figura 5 resume los datos de codosificación. Los resultados indican que los niveles en plasma del Compuesto 101 son mayores que los niveles en plasma del dextrometorfanano cuando cada compuesto se coadministra con la misma cantidad de quinidina. El efecto relativo del incremento de la dosis de quinidina tiene un mayor efecto sobre el nivel en plasma del Compuesto 101 que el que tiene sobre el dextrometorfanano.

La Figura 6 representa los niveles en orina del Compuesto 101, y del dextrometorfanano, así como de los isotopólogos deuterados de dextrometorfanano y del propio dextrometorfanano en función de la concentración de quinidina en monos. Los niveles del Compuesto 101 y del dextrometorfanano se ven afectados por el aumento de la concentración de quinidina. Para la misma concentración de quinidina, hay una menor cantidad del Compuesto 101 en la orina que del dextrometorfanano. La concentración de quinidina también afecta a los niveles de metabolito en la orina. Los datos indican que hay una menor cantidad de isotopólogos deuterados del dextrorfanano que de dextrorfanano en la orina para una concentración de quinidina determinada.

#### **Ejemplo 5: Datos del Ensayo de Medida de Unión de Radioligandos de los Compuestos a NMDA (PCP) y el Receptor Sigma-1**

Los ensayos los realizó MDS Pharma Services de acuerdo con las siguientes referencias: Siegel BW, Sreekrishna K and Baron BM (1996) Binding of the radiolabeled glycine site antagonist [3H]MDS105,519 to homomeric NMDA-NR1a receptors. Eur J Pharmacol. 312(3):357-365; Goldman ME, Jacobson AE, Rice KC y Paul SM (1985); y Differentiation of [3H] phenciclidina and (+)-[3H]SKF-10047 binding sites in rat cerebral cortex. FEBS Lett. 190:333-336. Gana-pathy ME, Prasad PD, Huang W, Seth P, Leibach FH y Ganapathy V (1999) Molecular and ligand-binding characterization of the s-receptor en the Jurkat human T lymphocyte cell line. J Pharmacol Exp Ther. 289: 251-260.

#### **Procedimientos de Ensayo:**

##### **Glutamato, NMDA, Glicina**

Fuente:	Corteza cerebral de rata Wistar
Ligando:	[3H] MDL-105519 0,33 nM
Vehículo:	DMSO al 1%
Período/Temperatura de Incubación:	30 minutos a 4 °C
Tampón de Incubación:	HEPES 50 mM, pH 7,7
Ligando No Específico:	MDL-105519 10 µM
KD:	6 nM *
BMAX:	3,7 pmol/mg Proteína *
Unión Específica:	85% *
Procedimiento de Cuantificación:	Unión de Radioligando
Criterio de Relevancia:	≥ 50% de la estimulación o inhibición máxima

---

##### **Glutamato, NMDA, Fenciclidina**

Fuente:	Corteza cerebral de rata Wistar
Ligando:	[3H] TCP 4 nM
Vehículo:	DMSO al 1%
Período/Temperatura de Incubación:	45 minutos a 25 °C
Tampón de Incubación:	Tris-HCl 10 mM, pH 7,4
Ligando No Específico:	Dizolcipina ((+)-MK-801) 1 µM
KD:	8,4 nM *
BMAX:	0,78 pmol/mg Proteína *
Unión Específica:	94% *
Procedimiento de Cuantificación:	Unión de Radioligando
Criterio de Relevancia:	≥ 50% de la estimulación o inhibición máxima

(continuación)

<b>Sigma <math>\sigma</math>1</b>	
Fuente:	Células Jurkat Humanas
Ligando:	[ <sup>3</sup> H] Haloperidol 8 nM
Vehículo:	DMSO al 1%
Período/Temperatura de Incubación:	4 horas a 25 °C
Tampón de Incubación:	Fosfato Potásico 5 mM, pH 7,5
Ligando No Específico:	Haloperidol 10 $\mu$ M
KD:	5,8 nM *
BMAX:	0,71 pmol/mg Proteína *
Unión Específica:	80% *
Procedimiento de Cuantificación:	Unión de Radioligando
Criterio de Relevancia:	$\geq$ 50% de la estimulación o inhibición máxima

\* Valor Histórico

**Resultados.**

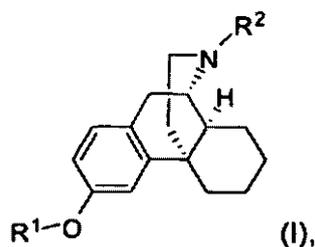
5 Los resultados de unión se resumen en la siguiente tabla para el Compuesto 101 comparados con el dextrometorfano.

	<b>Dextrometorfano</b>	<b>Compuesto 101</b>
<b>NMDA (PCP)</b>	2,79 $\pm$ 0,39 $\mu$ M	3,46 $\pm$ 0,34 $\mu$ M
<b>Sigma <math>\sigma</math>1</b>	3,55 $\pm$ 0,19 $\mu$ M	2,02 $\pm$ 0,24 $\mu$ M

10 Sin descripciones adicionales, se cree que alguien habitualmente experto en la materia puede, usando la descripción precedente y los ejemplos ilustrativos, fabricar y utilizar los compuestos de la presente divulgación y poner en práctica los procedimientos reivindicados. Se debería entender que la discusión y ejemplos anteriores presentan meramente una descripción detallada de ciertas realizaciones preferentes. Será evidente para aquellos habitualmente expertos en la materia que se pueden realizar diversas modificaciones y equivalencias sin desviarse del ámbito de las reivindicaciones anexas.

Otros Aspectos de la invención incluyen lo siguiente:

Aspecto 1. Un compuesto de Fórmula I:



15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

18  $R^1$  está seleccionado de  $CH_3$ ,  $CH_2D$ ,  $CHD_2$ ,  $CD_3$ ,  $CHF_2$ , y  $CF_3$ ; y  
 $R^2$  está seleccionado de  $CH_3$ ,  $CH_2D$ ,  $CHD_2$  y  $CD_3$ .  
 20 con la condición de que cuando  $R^1$  sea  $CH_3$ ,  $R^2$  no sea  $CH_3$  ni  $CD_3$ , y  
 adicionalmente con la condición de que cuando  $R^1$  sea  $CD_3$ , entonces  $R^2$  no sea  $CH_3$

Aspecto 2. El compuesto del Aspecto 1 en el que  $R^1$  está seleccionado de  $CH_2D$ ,  $CHD_2$ ,  $CD_3$ ,  $CHF_2$ , y  $CF_3$ .

Aspecto 3. El compuesto del Aspecto 2 en el que  $R^1$  está seleccionado de  $CH_2D$ ,  $CHD_2$ , y  $CD_3$ .

Aspecto 4. El compuesto del Aspecto 3 en el que  $R^1$  es  $CD_3$ .

Aspecto 5. El compuesto de uno cualquiera de los Aspectos 1 a 4, en el que  $R^2$  es  $CH_3$ ,  $CHD_2$  o  $CD_3$ .

Aspecto 6. El compuesto del Aspecto 5 en el que R<sup>2</sup> es CH<sub>3</sub>.

Aspecto 7. El compuesto del Aspecto 5 en el que R<sup>2</sup> es CD<sub>3</sub>.

Aspecto 8. El compuesto del Aspecto 2 en el que R<sup>1</sup> es CF<sub>3</sub>.

Aspecto 9. El compuesto del Aspecto 2 en el que R<sup>1</sup> es CHF<sub>2</sub>.

5 Aspecto 10. El compuesto del Aspecto 8 en el que R<sup>2</sup> está seleccionado de CH<sub>3</sub>, CHD<sub>2</sub>, y CD<sub>3</sub>.

Aspecto 11. Un compuesto de Fórmula I seleccionado de lo que se indica a continuación:

Compuesto N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
101	CD <sub>3</sub>	CD <sub>3</sub>
102	CD <sub>2</sub> H	CD <sub>3</sub>
103	CD <sub>3</sub>	CD <sub>2</sub> H
104	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
105	CF <sub>3</sub>	CD <sub>3</sub>
106	CHF <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
107	CHF <sub>2</sub>	CD <sub>3</sub>

Aspecto 12. El compuesto de uno cualquiera de los Aspectos 1 a 4, en el que cualquier átomo no designado como deuterio está presente según su abundancia isotópica natural.

10 Aspecto 13. Una composición que no contiene pirógenos que comprende el compuesto del Aspecto 1 y un vehículo aceptable.

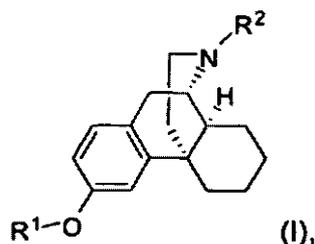
Aspecto 14. La composición del Aspecto 13 formulada para la administración farmacéutica y en la que el vehículo es un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Aspecto 15. La composición del Aspecto 13 o 14, que adicionalmente comprende un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección seleccionada de labilidad emocional; afectación pseudobulbar; autismo; trastornos neurológicos; enfermedades neurodegenerativas; lesión cerebral; alteraciones de trastornos de la consciencia; enfermedades cardiovasculares; glaucoma; discinesia tardía; neuropatía diabética; enfermedades retinopáticas; enfermedades o trastornos causados por apoptosis inducida por homocisteína; enfermedades o trastornos causados por niveles elevados de homocisteína; dolor crónico; dolor intratable; dolor neuropático; dolor mediado por el sistema nervioso simpático; dolor asociado con la disfunción gastrointestinal; ataques epilépticos; acúfenos; disfunción sexual; tos intratable; dermatitis; trastornos de adicción; síndrome de Rett (RTT); trastornos del habla debidos a espasmos musculares laríngeos incontrolados; neurotoxicidad del metotrexato; y fatiga causada por cáncer.

25 Aspecto 16. La composición del Aspecto 15, en la que el segundo agente terapéutico está seleccionado de quinidina, sulfato de quinidina, oxicodona y gabapentina.

30 Aspecto 17. Un procedimiento de tratamiento de un sujeto que padece o, es susceptible a, una enfermedad o afección seleccionada de labilidad emocional; afectación pseudobulbar; autismo; trastornos neurológicos; enfermedades neurodegenerativas; lesión cerebral; alteraciones de trastornos de la consciencia; enfermedades cardiovasculares; glaucoma; discinesia tardía; neuropatía diabética; enfermedades retinopáticas; enfermedades o trastornos causados por apoptosis inducida por homocisteína; enfermedades o trastornos causados por niveles elevados de homocisteína; dolor crónico; dolor intratable; dolor neuropático; dolor mediado por el sistema nervioso simpático; dolor asociado con la disfunción gastrointestinal; ataques epilépticos; acúfenos; disfunción sexual; tos intratable; dermatitis; trastornos de adicción; síndrome de Rett (RTT); trastornos del habla debidos a espasmos musculares laríngeos incontrolados; neurotoxicidad del metotrexato; y fatiga causada por cáncer, que comprende la etapa de administrar al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende:

a. un compuesto de Fórmula I:



40

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R<sup>1</sup> está seleccionado de CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>D, CHD<sub>2</sub>, CD<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, y CF<sub>3</sub>; y  
R<sup>2</sup> está seleccionado de CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>D, CHD<sub>2</sub> y CD<sub>3</sub>.  
con la condición de que cuando R<sup>1</sup> sea CH<sub>3</sub>, entonces R<sup>2</sup> no sea CH<sub>3</sub>; y

5            b. un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Aspecto 18. El procedimiento del Aspecto 17, en el que el sujeto padece, o es susceptible de, dolor neuropático de origen diabético.

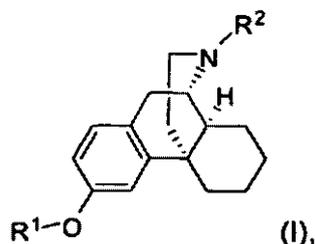
10          Aspecto 19. El procedimiento del Aspecto 17 o 18 que comprende la etapa adicional de administrar al sujeto que lo necesite un segundo agente terapéutico seleccionado de quinidina, sulfato de quinidina, oxicodona y gabapentina.

Aspecto 20. El procedimiento del Aspecto 19, en el que el sujeto padece, o es susceptible de, neuropatía diabética y el segundo agente terapéutico es sulfato de quinidina.

15          Aspecto 21. La composición del Aspecto 14, en el que dicha composición es usada para el tratamiento de dolor neuropático.

## REIVINDICACIONES

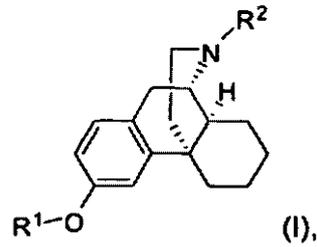
1. Un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 5         $R^1$  está seleccionado de  $CH_3$ ,  $CH_2D$ ,  $CHD_2$ ,  $CD_3$ ,  $CHF_2$ , y  $CF_3$ ; y  
 $R^2$  está seleccionado de  $CH_3$ ,  $CH_2D$ ,  $CHD_2$  y  $CD_3$ .  
con la condición de que cuando  $R^1$  sea  $CH_3$ , entonces  $R^2$  no sea  $CH_3$ ;  
para su uso en el tratamiento de un paciente que padece, o es susceptible de, dolor neuropático de origen  
diabético.
- 10      2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en el que  $R^1$  es  $CD_3$  y  $R^2$  es  
 $CH_3$ .
3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en el que  $R^1$  es  $CD_3$  y  $R^2$  no es  
 $CH_3$ .
- 15      4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el  
que cualquier átomo no designado como deuterio está presente según su abundancia isotópica natural.
5. Una composición que no contiene pirógenos que comprende el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del  
mismo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un vehículo aceptable, para su uso en el tratamiento de un  
paciente que padece, o es susceptible de, dolor neuropático de origen diabético.
- 20      6. La composición de la reivindicación 5 formulada para su administración farmacéutica y en el que el vehículo es un  
vehículo farmacéuticamente aceptable.
7. La composición de la reivindicación 5 o 6, que comprende adicionalmente un segundo agente terapéutico  
seleccionado de quinidina, sulfato de quinidina, oxicodona y gabapentina.
8. La composición de la reivindicación 7, en la que el segundo agente terapéutico es sulfato de quinidina.
9. Formas de dosificación separadas de:
- 25      (i) un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composición de acuerdo con cualquiera de las  
reivindicaciones 1-6; y  
(ii) un segundo agente terapéutico seleccionado de quinidina, sulfato de quinidina, oxicodona y gabapentina,
- en las que dicho compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composición y segundo agente  
terapéutico están mutuamente asociados.
- 30      10. Las formas de dosificación separadas de acuerdo con la reivindicación 9, en las que dicho segundo agente  
terapéutico es sulfato de quinidina.
11. Un envase que comprende formas de dosificación separadas de acuerdo con la reivindicación 9 o 10.
12. Formas de dosificación separadas o un envase de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en las  
que dicho segundo agente es para su administración simultánea.
- 35      13. Formas de dosificación separadas o un envase de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en las  
que dicho segundo agente es para su administración por separado.
14. La composición, las formas de dosificación separadas o el envase de acuerdo con cualquiera de las  
reivindicaciones 7-13, que comprenden 10-60 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente  
aceptable del mismo y 2,5-30 mg de quinidina.

15. El uso de un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 5         $R^1$  está seleccionado de  $CH_3$ ,  $CH_2D$ ,  $CHD_2$ ,  $CD_3$ ,  $CHF_2$ , y  $CF_3$ ; y  
         $R^2$  está seleccionado de  $CH_3$ ,  $CH_2D$ ,  $CHD_2$  y  $CD_3$ .

con la condición de que cuando  $R^1$  sea  $CH_3$ , entonces  $R^2$  no sea  $CH_3$ ;  
 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de dolor neuropático de origen diabético.

16. El uso de la reivindicación 15, en el que  $R^1$  es  $CD_3$  y  $R^2$  es  $CH_3$ .

17. El uso de la reivindicación 15, en el que  $R^1$  es  $CD_3$  y  $R^2$  no es  $CH_3$ .

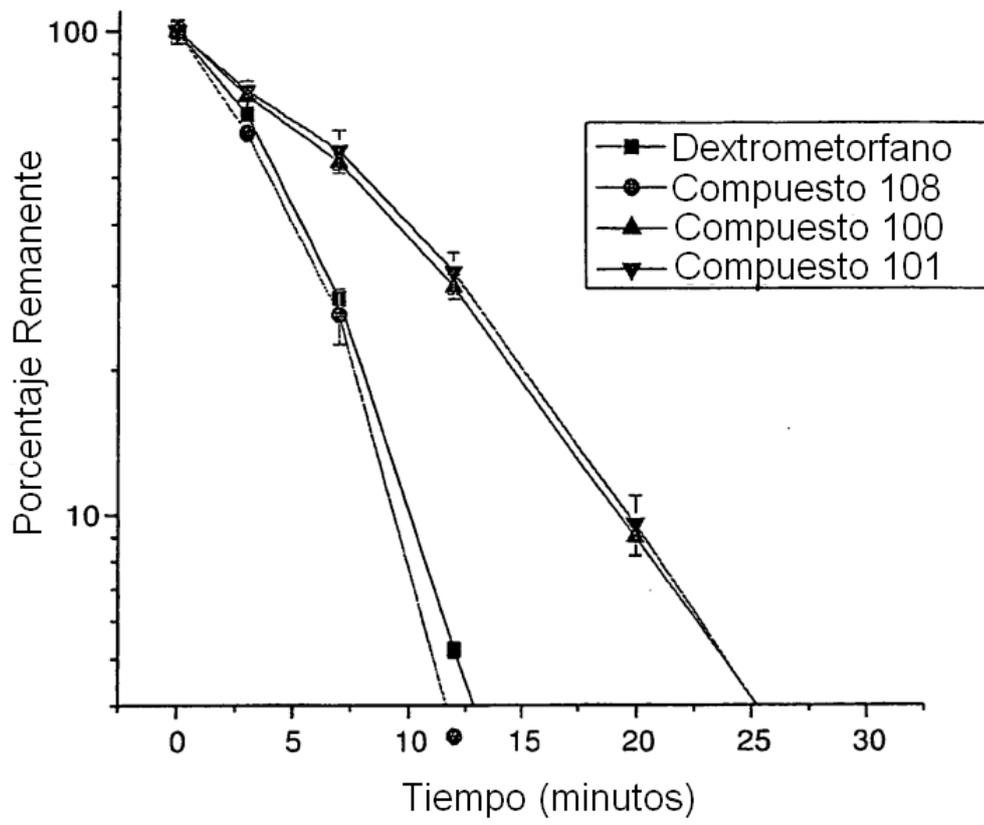
- 10    18. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 15-17 en el que cualquier átomo no designado como deuterio está presente según su abundancia isotópica natural.

19. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 15-18, junto con un segundo agente terapéutico seleccionado de quinidina, sulfato de quinidina, oxicodona y gabapentina.

20. El uso de la reivindicación 19, en el que el segundo agente terapéutico es sulfato de quinidina.

- 15    21. El uso de la reivindicación 19 o 20, en el que la cantidad de dosificación del compuesto de Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de 10-60 mg y la cantidad de dosificación de quinidina es de 2,5-30 mg.

*FIG. 1*



*FIG. 2*

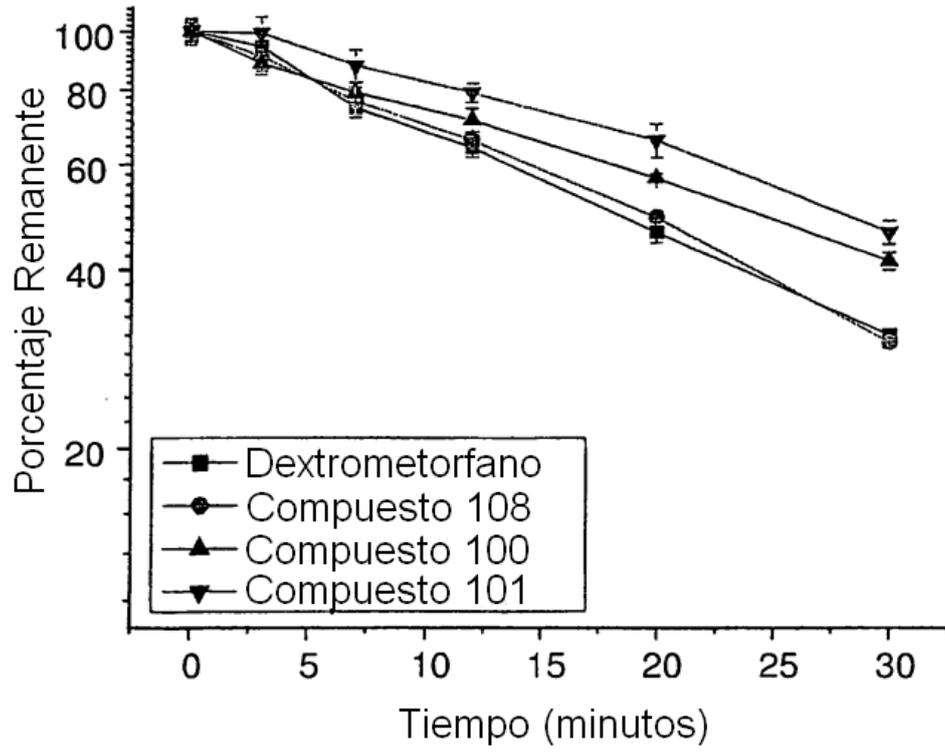


Figura 3

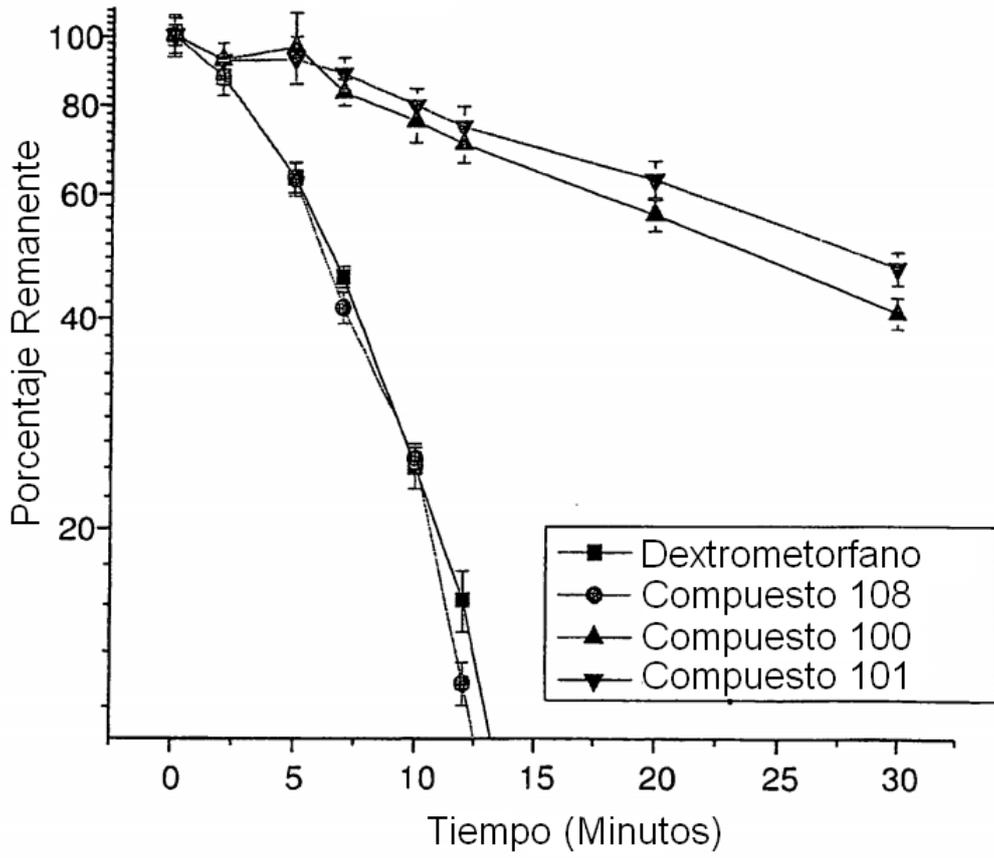
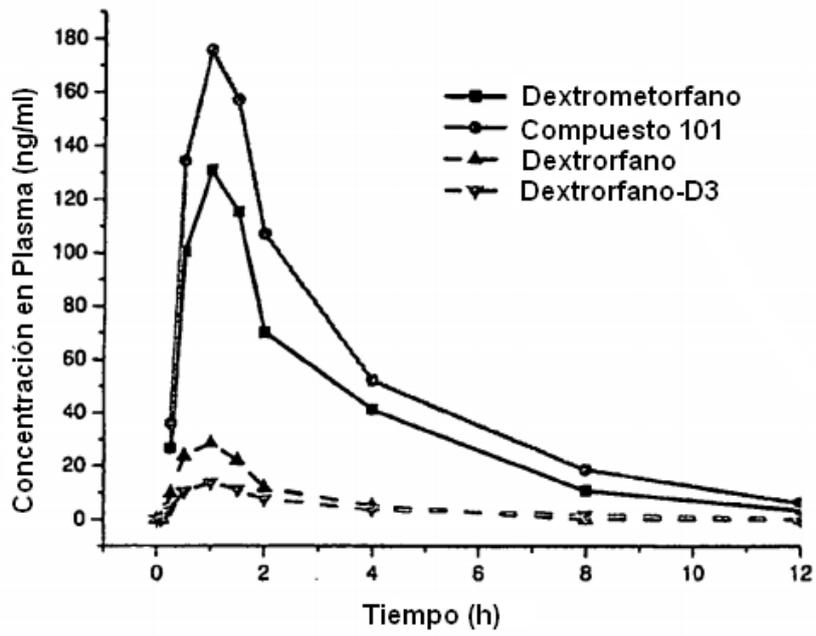
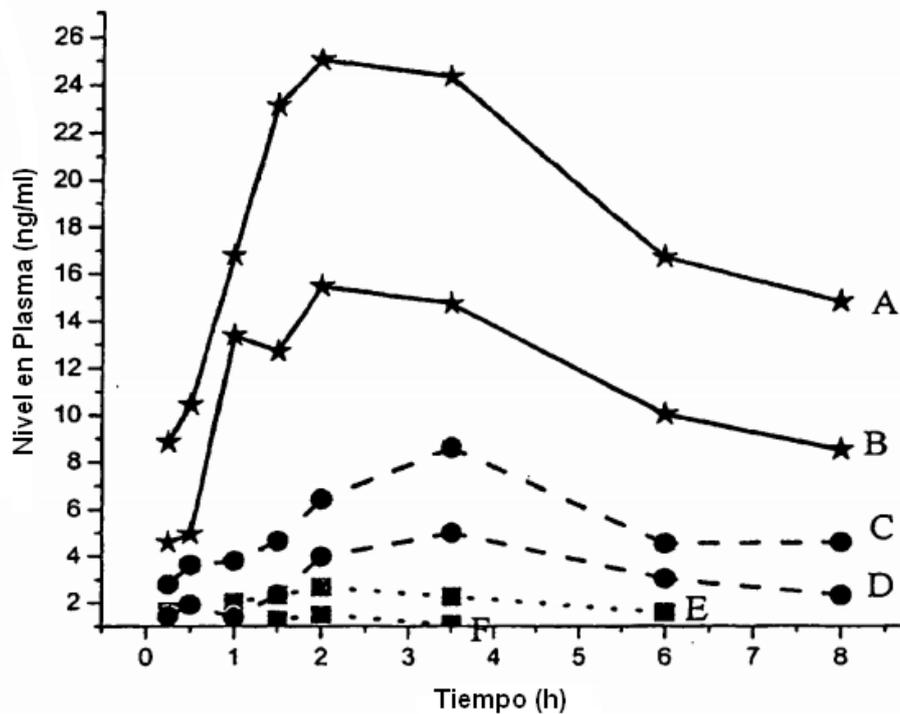


Figura 4



4 mg/kg de cada fármaco P.O.

Figura 5



- A 6 mg de quinidina, 1 mg de compuesto 101
- B 6 mg de quinidina, 1 mg de dextrometorfano
- C 1,5 mg de quinidina, 1 mg de compuesto 101
- D 1,5 mg de quinidina, 1 mg de dextrometorfano
- E 0,5 mg de quinidina, 1 mg de dextrometorfano
- F 0,5 mg de quinidina, 1 mg de compuesto 101

Figura 6

