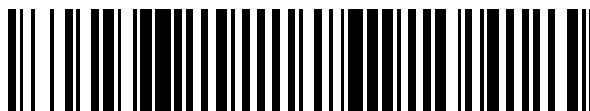


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 088**

51 Int. Cl.:

C07D 221/28 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2009** **E 09792714 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2012** **EP 2334678**

54 Título: **Compuestos de morfinano**

30 Prioridad:

19.09.2008 US 98511 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.04.2013

73 Titular/es:

CONCERT PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
99 Hayden Avenue, Suite 100
Lexington, MA 02421 , US

72 Inventor/es:

GRAHAM, PHILIP B. y
SILVERMAN, I. ROBERT

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 402 088 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 de morfina

La presente solicitud reivindica prioridad respecto de la solicitud provisional de Estados Unidos con N° de serie 61/098.511 presentada el 19 de septiembre de 2008, que se incorpora por referencia en la presente memoria en su totalidad.

Campo técnico

La presente invención se refiere a compuestos novedosos de morfina y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La presente invención también proporciona composiciones que comprenden un compuesto de la presente invención y el uso de dichas composiciones en procedimientos de tratamiento de enfermedades y afecciones que se tratan beneficiosamente mediante la administración de un agonista del receptor sigma-1 que también tenga actividad antagonista hacia NMDA.

Antecedentes

El dextrometorfano, también conocido por su nombre químico (+)-3-metoxi-17-metil-(9 α ,13 α ,14 α)-morfina, es actualmente uno de los antitusivos más ampliamente usados.

Además de la actividad fisiológica anteriormente señalada, el dextrometorfano también es un agonista del receptor σ_2 , un antagonista de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) y un antagonista del receptor nicotínico $\alpha_3\beta_4$. El dextrometorfano inhibe los neurotransmisores tales como el glutamato, impidiendo que activen receptores en el cerebro. También inhibe la absorción de la dopamina y la serotonina.

El uso del dextrometorfano está autorizado en productos supresores de la tos que no requieren receta médica. Actualmente, se encuentra en ensayos clínicos en fase I para el tratamiento de sujetos con espasmos de la voz y en estudios clínicos en fase III para el tratamiento del Síndrome de Rett (<http://www.clinicaltrials.gov/>). El dextrometorfano se encuentra en estudio con otros fármacos en un ensayo clínico en fase II que caracteriza los mecanismos de procesamiento del dolor en sujetos con síndrome de intestino irritable (<http://www.clinicaltrials.gov/>). El dextrometorfano también se encuentra en ensayos clínicos en fase I para el tratamiento de la hiperalgesia en pacientes mantenidos con metadona (<http://www.clinicaltrials.gov/>).

Además, actualmente, hay una combinación de bromhidrato de dextrometorfano y sulfato de quinidina en ensayos clínicos en fase III para el tratamiento de dolor neuropático diabético (<http://www.clinicaltrials.gov/>). Esta combinación de fármacos, también conocida como Zenvia®, se encuentra en ensayos clínicos en fase III para el tratamiento del trastorno de expresión emocional involuntaria (IEED), también conocido como afección pseudobulbar, en personas que padecen la enfermedad de Alzheimer, apoplejía, enfermedad de Parkinson y lesión cerebral traumática (<http://www.clinicaltrials.gov/>).

El dextrometorfano se metaboliza en el hígado. La degradación comienza con la *O*- y *N*-desmetilación para formar los metabolitos primarios de dextrometorfano y 3-metoxi-morfina, que se vuelven ambos a *N*- y *O*-desmetilar, respectivamente, en 3-hidroxi-morfina. Se cree que estos tres metabolitos son terapéuticamente activos. Un catalizador metabólico principal es la enzima 2D6 del citocromo P450 (CYP2D6), que es responsable de las reacciones de *O*-desmetilación del dextrometorfano y del 3-metoximorfina. Las *N*-desmetilaciones del dextrometorfano y del dextrometorfano son catalizadas por enzimas de la familia CYP3A relacionada. Los conjugados de dextrometorfano y el 3-hidroximorfina se pueden detectar en el plasma y en la orina de los seres humanos tras unas horas desde su ingestión.

El abuso del dextrometorfano se ha vinculado a su metabolito activo, el dextrometorfano. De acuerdo con fuentes fidedignas, los efectos de tipo PCP atribuidos al dextrometorfano están producidos por el dextrometorfano y, por lo tanto, el posible abuso en seres humanos puede ser atribuible al metabolismo de dextrometorfano en dextrometorfano. (Miller, S. C. y col., *Addict Biol*, 2005, 10(4): 325-7., Nicholson, K. L. y col., *Psychopharmacology* (Berl), 1 de septiembre de 1999, 146(1): 49-59., Pender, E. S. y col., *Pediatr Emerg Care*, 1991, 7: 163-7). Un estudio sobre los efectos psicotrópicos del dextrometorfano descubrió que las personas que son metabolizadoras rápidas (MR) informaron sobre un posible abuso mayor al de las personas metabolizadoras lentas (ML), aportando pruebas de que el dextrometorfano contribuye al posible abuso del dextrometorfano (Zawertailo L. A., y col., *J Clin Psychopharmacol*, agosto de 1998, 18(4): 332-7).

Una fracción significativa de la población tiene una deficiencia funcional de la enzima CYP2D6. Por lo tanto, debido a que la principal ruta metabólica para el dextrometorfano requiere CYP2D6, la disminución de la actividad produce una duración mucho mayor de la acción y mayores efectos del fármaco en los sujetos con deficiencia de CYP2D6. Además de la deficiencia funcional intrínseca, ciertos medicamentos, tales como los antidepresivos, son potentes inhibidores de la enzima CYP2D6. Con su metabolismo más lento en algunas personas, el dextrometorfano, especialmente en combinación con otro/s medicamento/s, puede dar lugar a graves efectos adversos.

Una duración más larga de la recomendada de un fármaco en el organismo puede proporcionar efectos beneficiosos continuos, pero también puede crear o prolongar los efectos secundarios no deseados. Los efectos secundarios no deseados a las dosis recomendadas de terapia de dextrometorfano incluyen náuseas, pérdida de apetito, diarrea, somnolencia, mareos e impotencia.

- 5 El dimemorfano, un análogo del dextrometorfano, también conocido por su nombre químico (+)-(9 α ,13 α ,14 α)-3,17-dimetilmorfinano, es un antitusivo no narcótico. Se cree que la actividad antitusiva del dimemorfano se debe a la acción directa sobre el centro de la tos situado en la médula (Ida, H., *Clin Ther.*, 1997, marzo-abril; 19(2): 215-31).

- Además de sus propiedades antitusivas, se ha demostrado que el dimemorfano tiene efectos anticonvulsivos y neuroprotectores posiblemente derivados del antagonismo hacia el *N*-metil-D-aspartato (NMDA) del dextrometorfano (DM) y/o los receptores σ del DM de alta afinidad (Chou, Y-C. y col., *Brain Res.*, 13 de marzo de 1999; 821(2): 516-9). Se ha descubierto que la activación del receptor σ -1 proporciona una acción anticonvulsiva en ratas y ratones, como el DM, pero sin los efectos secundarios del comportamiento producidos por el DM y su metabolito, el dextrofanano (Shin, E. J. y col., *Br J Pharmacol.*, abril de 2005; 144(7): 908-18 y Shin, E. J. y col., *Behavioural Brain Research*, 2004, 151: 267-276).

- 15 Se sabe que el metabolismo del dimemorfano en seres humanos procede a través de la *N*-desmetilación catalizada por el citocromo P450, así como a través de la oxidación de 3-metilo. Más del 98 % de una dosis de dimemorfano se metaboliza en seres humanos sanos varones, y ninguno de los metabolitos ha demostrado tener efectos antitusivos (Chou Y-C., y col., *Life Sci.*, 1 de julio de 2005; 77(7): 735-45 y Chou Y-C., y col., *J Pharm Sci.*, julio de 2009: 1-15).

- Además, dos análogos de éter de dextrometorfano, el [(+)-3-etoxi-17-metilmorfinano] también denominado en la presente memoria "dextroetorfano", y el [(+)-3-(2-propoxi)-17-metil-morfinano] también denominado en la presente memoria "dextroisoproporfano", han demostrado tener actividad anticonvulsiva (Newman, A. y col., *J Med Chem.*, 1992, 35(22): 4135-42 y Tortella, F. y col., *J Pharmacol and Exp Therap.*, 1994, 268(2): 727-733), así como efectos neuroprotectores en ratas (Tortella, F. y col., *Neurosci. Lett.*, 1995, 198(2): 79-82).

- Por consiguiente, es deseable proporcionar nuevos compuestos que tengan las actividades beneficiosas del dextrometorfano, dimemorfano, dextroetorfano y dextroisoproporfano, y que también puedan tener otros beneficios, por ejemplo, menores efectos secundarios adversos, con una menor inestabilidad metabólica para ampliar su vida eficaz farmacológica, mejorar el cumplimiento terapéutico del sujeto y, potencialmente, disminuir la variabilidad farmacocinética poblacional y/o disminuir su potencial para generar interacciones peligrosas entre fármacos o disminuir la probabilidad de abuso del dextrometorfano debido a la formación de metabolitos indeseables tales como el dextrofanano. Otras publicaciones incluyen las siguientes:

Tortella F. C., Robles L., Witkin J. M., Newman A. H. "Novel anticonvulsant analogs of dextromethorphan: improved efficacy, potency, duration and side-effect profile". *J. Pharmacol Exp Ther.* Febrero de 1994; 268(2): 727-33. PubMed PMID: 8113984.

- Belleau B., Morgan P., "Clastic binding on the opiate receptor". *J Med Chem.* Agosto de 1974; 17(8): 908-9. PubMed PMID: 4845388.

WO 95/26325

Foster A. B., "Deuterium isotope effects in the metabolism of drugs and xenobiotics". *Advances In Drug Research.* Enero de 1985; 14: 1-40.

- Blake M. I., Crespi H. L., Katz J. J., "Studies with deuterated drugs". *J. Pharm Sci.*, marzo de 1975; 64(3): 367-91. PubMed PMID: 1151621.

Kushner D. J., Baker A., Dunstall T. G., "Pharmacological uses and perspectives of heavy water and deuterated compounds". *Can J Physiol Pharmacol.* Febrero de 1999; 77(2): 79-88. Revisión. PubMed PMID: 10535697.

Hedvig Bölskei, Marianna Mák, Ferencz Dravecz y György Domány, "Synthesis of deuterated dextromethorphan derivatives". *ARKIVOC.* 2008 (iii): 182-193.

- WO 2008/137474

Resumen

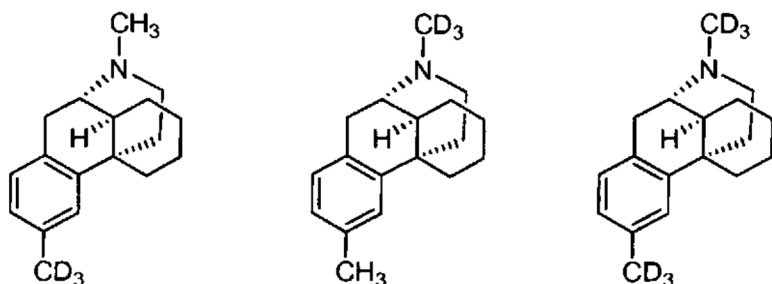
De acuerdo con la presente invención, se proporciona (i) un compuesto y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y (ii) composiciones farmacéuticas libres de pirógenos según lo definido en las reivindicaciones independientes adjuntas. En las reivindicaciones dependientes adjuntas, se definen otras características preferibles.

- En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula I se selecciona entre uno cualquiera de los compuestos de la Tabla 1 expuesta a continuación:

Compuesto N°	R ¹	R ²
100	-O-CD ₂ CD ₃	CD ₃
101	-O-CD ₂ CH ₃	CD ₃
102	-O-CD(CD ₃) ₂	CD ₃
103	-O-CD(CH ₃) ₂	CD ₃
104	-O-CD ₂ CD ₃	CH ₃
105	-O-CD ₂ CH ₃	CH ₃
106	-O-CD(CD ₃) ₂	CH ₃
107	-O-CD(CH ₃) ₂	CH ₃

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula 1, R¹ es alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de deuterio. En algunas de estas realizaciones, R² es CH₃ o CD₃. En algunas de estas realizaciones, R¹ es -CH₃, -CD₃, -CH₂CH₃, -CD₂CD₃, -CD₂CH₃, -CH₂CD₃, -CH(CH₃)₂, -CD(CD₃)₂, -CH(CD₃)₂, -CD(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CD₂CH(CH₃)₂, -CH₂CD(CH₃)₂, -CH₂CH(CD₃)₂, -CD₂CD(CH₃)₂, -CD₂CH(CD₃)₂, -CH₂CD(CD₃)₂ o -CD₂CD(CD₃)₂. En algunas de estas realizaciones, R¹ es -CD₃, -CD₂CD₃, -CD₂CH₃, -CH₂CD₃, -CD(CD₃)₂, -CH(CD₃)₂, -CD(CH₃)₂, -CD₂CH(CH₃)₂, -CH₂CD(CH₃)₂, -CH₂CH(CD₃)₂, -CD₂CD(CH₃)₂, -CD₂CH(CD₃)₂, -CH₂CD(CD₃)₂ o -CD₂CD(CD₃)₂. En algunas de estas realizaciones, R¹ es -CD₃, -CD₂CD₃ o -CD₂CD(CD₃)₂. En algunas de estas realizaciones, R¹ es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂ o -CH₂CH(CH₃)₂ y R² se selecciona de CD₃.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I se selecciona entre uno cualquiera de:



Compuesto 108, Compuesto 109 y Compuesto 110.

En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula I, cualquier átomo no designado como deuterio está presente en su abundancia isotópica natural.

También se proporciona una composición farmacéutica libre de pirógenos que comprende un compuesto de Fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición comprende además un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento de un paciente que padece o es propenso a una enfermedad o afección seleccionada entre labilidad emocional; afección pseudobulbar; autismo; trastornos neurológicos; enfermedades neurodegenerativas; lesión cerebral; alteraciones de trastornos de la conciencia; enfermedades cardiovasculares; glaucoma; discinesia tardía; neuropatía diabética; enfermedades retinopáticas; enfermedades o trastornos causados por la apoptosis inducida por la homocisteína; enfermedades o trastornos causados por niveles elevados de homocisteína; dolor, incluyendo pero sin limitación, dolor crónico; dolor intratable; dolor neuropático; dolor mediado simpáticamente; y dolor asociado con la disfunción gastrointestinal; convulsiones epilépticas; acúfenos; disfunción sexual; tos intratable; dermatitis; trastornos de adicción; síndrome de Rett (RTT); trastornos de la voz debidos a espasmos musculares incontrolados de la laringe; neurotoxicidad por metotrexato; fatiga causada por el cáncer; y las afecciones relacionadas con la exposición a agentes químicos. Dichos agentes químicos pueden incluir agentes tóxicos tales como, por ejemplo, (i) agentes usados en guerras o combates tales como, por ejemplo, gas neurotóxico o (ii) contaminantes industriales.

En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona entre quinidina, sulfato de quinidina, oxicodona y gabapentina.

También se proporciona un procedimiento de tratamiento de un sujeto que padece o es propenso a una enfermedad o afección seleccionada entre labilidad emocional; afección pseudobulbar; autismo; trastornos neurológicos; enfermedades neurodegenerativas; lesión cerebral; alteraciones de trastornos de la conciencia; enfermedades cardiovasculares; glaucoma; discinesia tardía; neuropatía diabética; enfermedades retinopáticas; enfermedades o trastornos causados por la apoptosis inducida por la homocisteína; enfermedades o trastornos causados por niveles elevados de homocisteína; dolor, incluyendo pero sin limitación, dolor crónico; dolor intratable; dolor neuropático,

dolor mediado simpáticamente y dolor asociado con disfunción gastrointestinal; ataques epilépticos; acúfenos; disfunción sexual; tos intratable; dermatitis; trastornos de adicción; síndrome de Rett (RTT); trastornos de la voz debidos a espasmos musculares incontrolados de la laringe; neurotoxicidad por metotrexato; fatiga causada por el cáncer; y afecciones relacionadas con la exposición a agentes químicos, que comprende la etapa de administrar al sujeto en necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I. En algunas realizaciones, el sujeto padece o es propenso al dolor neuropático diabético.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 representa la estabilidad metabólica de los compuestos de la presente invención en CYP2D6 SUPERSOMES™.

La Figura 2, grupos A y B, muestra la estabilidad metabólica del dextroetorfanol (grupo A), del dextroisoproporfanol (grupo B) y de los compuestos de la presente invención en microsomas de hígado humano.

La Figura 3 muestra la estabilidad metabólica del dimemorfanol y de los compuestos de la presente invención en microsomas de hígado humano.

Descripción detallada

Definiciones

Los términos "mejorar" y "tratar" se usan indistintamente e incluyen tanto el tratamiento terapéutico y/o profiláctico (que reduce la probabilidad de desarrollo). Ambos términos significan reducir, suprimir, atenuar, disminuir, detener o estabilizar el desarrollo o la progresión de una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad o un trastorno definido en la presente memoria), disminuir la gravedad de la enfermedad o mejorar los síntomas asociados con la enfermedad.

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

Se reconocerá que se produce una cierta variación de la abundancia isotópica natural en un compuesto sintetizado dependiendo del origen de las materias químicas usadas en la síntesis. Por lo tanto, una preparación de dextrometorfanol o análogos de dextrometorfanol contendrá inherentemente pequeñas cantidades de isotopólogos deuterados. A pesar de esta variación, la concentración de isótopos estables de hidrógeno y carbono abundantes de manera natural es pequeña y carece de importancia en comparación con el grado de sustitución isotópica estable de los compuestos de la presente invención. Véase, por ejemplo, Wada y col., E, Seikagaku 1994, 66:15; Gannes L. Z. y col., *Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol* 1998, 119:725. A menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. También, a menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "D" o "deuterio", se entiende que la posición tiene deuterio a una abundancia que es al menos 3.340 veces superior a la abundancia natural del deuterio, que es del 0,015 % (es decir, el término "D" o "deuterio" indica una incorporación de deuterio del al menos 50,1 %).

La expresión "factor de enriquecimiento isotópico", como se usa en la presente memoria, significa la proporción entre la abundancia isotópica de D en una posición especificada de un compuesto de la presente invención y la abundancia natural del isótopo. La abundancia natural del deuterio es del 0,015 %.

En otras realizaciones, un compuesto de la presente invención tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada deuterio presente en un sitio designado como posible sitio de deuteración del compuesto de al menos 3.500 (incorporación de deuterio del 52,5 %), de al menos 4.000 (incorporación de deuterio del 60 %), de al menos 4.500 (incorporación de deuterio del 67,5 %), de al menos 5.000 (deuterio al 75 %), de al menos 5.500 (incorporación de deuterio del 82,5 %), de al menos 6.000 (incorporación de deuterio del 90 %), de al menos 6.333,3 (incorporación de deuterio del 95 %), de al menos 6.466,7 (incorporación de deuterio del 97 %), de al menos 6.600 (incorporación de deuterio del 99 %) o de al menos 6.633,3 (incorporación de deuterio del 99,5 %). Se entiende que el factor de enriquecimiento isotópico de cada deuterio presente en un sitio designado como sitio de deuteración es independiente de otros sitios deuterados. Por ejemplo, si hay dos sitios de deuteración en un compuesto, un sitio podría estar deuterado al 52,5 %, mientras que el otro podría estar deuterado al 75 %. El compuesto resultante se consideraría un compuesto en el que el factor de enriquecimiento isotópico es de al menos 3.500 (52,5 %).

El término "isotópologo" se refiere a una especie que tiene la misma estructura química y fórmula que un compuesto específico de la presente invención, a excepción de las posiciones de sustitución isotópica y/o del nivel de enriquecimiento isotópico en una o más posiciones, por ejemplo, H frente a D.

El término "compuesto", como se usa en la presente memoria, se refiere a una colección de moléculas que tienen una estructura química idéntica, a excepción de la posible existencia de variación isotópica entre los átomos constituyentes de las moléculas. Por lo tanto, será evidente para los expertos en la técnica que un compuesto representado por una determinada estructura química que contiene átomos de deuterio indicados, también contendrá cantidades menores de isotopólogos que tengan átomos de hidrógeno en una o más de las posiciones de deuterio designadas en esa estructura. La cantidad relativa de dichos isotopólogos en un compuesto de la presente invención dependerá de una serie de factores que incluyen la pureza isotópica de los reactivos deuterados usados

para formar el compuesto y el rendimiento de incorporación del deuterio en las diversas etapas de síntesis usadas para preparar el compuesto. Sin embargo, según lo expuesto anteriormente, la cantidad relativa de dichos isotopólogos será menor del 49,9 % del compuesto.

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

10 La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente memoria, se refiere a un componente que, en el ámbito del juicio médico razonable, es adecuado para su uso en contacto con tejidos de seres humanos y otros mamíferos sin provocar las indebidas toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, en proporción con una relación beneficio/riesgo razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal adecuada que, tras su administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de la presente invención. Un "contraión farmacéuticamente aceptable" es una porción iónica de una sal que no es tóxica cuando se libera de la sal tras su administración a un receptor.

15 Los ácidos empleados comúnmente para formar sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como el bisulfuro de hidrógeno, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, así como ácidos orgánicos tales como ácido *para*-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido tartárico, 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, *para*-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico y ácido acético, así
20 como los ácidos inorgánicos y orgánicos relacionados. Así pues, dichas sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfato, piro sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, fosfato de monohidrógeno, fosfato de dihidrógeno, 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, xilenosulfonato, 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 de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las formadas con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, y especialmente las formadas con ácidos orgánicos tales como ácido maleico.

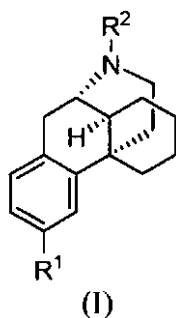
30 La expresión "compuestos estables", como se usa en la presente memoria, se refiere a compuestos que poseen suficiente estabilidad para permitir su fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un período suficiente de tiempo para ser útil para los fines detallados en la presente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

"Estereoisómero" se refiere tanto a enantiómeros como a diastereómeros. "D" se refiere a deuterio. "Terc", "h" y "t" se refieren todos a terciario. "EE.UU." se refiere a los Estados Unidos de América. "FDA" se refiere al organismo estadounidense para el control de alimentos y medicamentos. "NDA" se refiere a la solicitud de un nuevo fármaco. "t.a." y "T.A." se refieren a la temperatura ambiente. "h" se refiere a horas. "DMF" se refiere a dimetilformamida.
40 "TsOH" se refiere a ácido *p*-toluenosulfónico.

A lo largo de la presente memoria descriptiva, se puede hacer referencia a una variable de forma general (por ejemplo, "cada R") o de forma específica (por ejemplo, R¹ o R²). A menos que se indique lo contrario, cuando se hace referencia a una variable de forma general, se pretenden incluir todas las realizaciones específicas de esa variable en particular.

45 **Compuestos terapéuticos**

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

R^1 es -O-alquilo (C_2-C_4) o -alquilo (C_1-C_4), en la que R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de deuterio; y

R^2 es CH_3 , CH_2D , CHD_2 o CD_3 ;

5 con la condición de que al menos un átomo de deuterio está presente bien en R^1 o en R^2 .

La estereoquímica preferida de los presentes compuestos se basa en la estereoquímica de los compuestos de morfinano tales como el dextrometorfano, que existe en forma del enantiómero dextrorrotatorio de levorfanol.

Una realización de la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en la que R^1 es -O-alquilo (C_2-C_4) que está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de deuterio. En un aspecto de la presente realización, R^1 es -O- CH_2CH_3 , -O- CD_2CD_3 , -O- CD_2CH_3 , -O- CH_2CD_3 , -O- $CH(CH_3)_2$, -O- $CD(CD_3)_2$, -O- $CH(CD_3)_2$, -O- $CD(CH_3)_2$, -O- $CH_2CH(CH_3)_2$, -O- $CD_2CH(CH_3)_2$, -O- $CH_2CD(CH_3)_2$, -O- $CH_2CH(CD_3)_2$, -O- $CD_2CD(CH_3)_2$, -O- $CD_2CH(CD_3)_2$, -O- $CH_2CD(CD_3)_2$ o -O- $CD_2CD(CD_3)_2$.

En otro aspecto, R^1 es -O- CD_2CD_3 , -O- CD_2CH_3 , -O- CH_2CD_3 , -O- $CD(CD_3)_2$, -O- $CH(CD_3)_2$, -O- $CD(CH_3)_2$, -O- $CD_2CH(CH_3)_2$, -O- $CH_2CD(CH_3)_2$, -O- $CH_2CH(CD_3)_2$, -O- $CD_2CD(CH_3)_2$, -O- $CD_2CH(CD_3)_2$, -O- $CH_2CD(CD_3)_2$ o -O- $CD_2CD(CD_3)_2$.

En otro aspecto, R^1 es -O- CD_2CD_3 , -O- CD_2CH_3 , -O- CH_2CD_3 , -O- $CD(CD_3)_2$, -O- $CH(CD_3)_2$ o -O- $CD(CH_3)_2$.

En otro aspecto, R^1 es -O- CD_2CD_3 o -O- $CD(CD_3)_2$. En otro aspecto, R^1 es -O- CD_2CD_3 .

En otro aspecto, R^1 es -O- $CD(CD_3)_2$.

Otra realización de Fórmula I proporciona un compuesto de Fórmula I, en la que R^1 es un -O-alquilo (C_2-C_4) deuterado y R^2 es $-CD_3$ o $-CH_3$. En un aspecto de la presente realización, R^2 es $-CD_3$. En otro aspecto, R^2 es $-CH_3$.

Cada uno de los aspectos anteriores de R^1 se puede combinar con cada uno de los aspectos anteriores de R^2 para formar otras realizaciones de la presente invención.

Los ejemplos de compuestos específicos en los que R^1 es un -O-alquilo (C_2-C_4) incluyen aquéllos mostrados en la Tabla 1:

25 **Tabla 1: Compuestos ejemplares de Fórmula I (R^1 es -O-alquilo (C_2-C_4))**

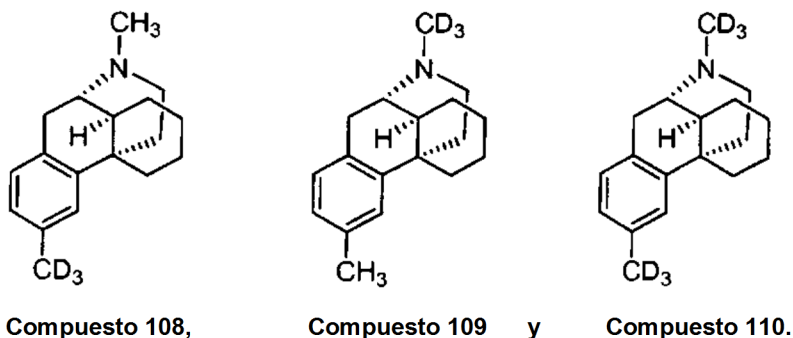
Compuesto N°	R^1	R^2
100	-O- CD_2CD_3	CD_3
101	O- CD_2CH_3	CD_3
102	-O- $CD(CD_3)_2$	CD_3
103	-O- $CD(CH_3)_2$	CD_3
104	-O- CD_2CD_3	CH_3
105	O- CD_2CH_3	CH_3
106	-O- $CD(CD_3)_2$	CH_3
107	-O- $CD(CH_3)_2$	CH_3

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otra realización de la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I, en los que R^1 es -alquilo C_1-C_4 que está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de deuterio. En un aspecto de la presente realización, R^1 es - CH_3 , - CD_3 , - CH_2CH_3 , - CD_2CD_3 , - CD_2CH_3 , - CH_2CD_3 , - $CH_2CH_2CH_3$, - $CD_2CH_2CH_3$, - $CD_2CD_2CH_3$, - $CD_2CD_2CD_3$, - $CH_2CD_2CH_3$, - $CH_2CD_2CD_3$, - $CH_2CH_2CD_3$, - $CH(CH_3)_2$, - $CD(CD_3)_2$, - $CH(CD_3)_2$, - $CD(CH_3)_2$, - $CH_2CH_2CH_2CH_3$, - $CD_2CH_2CH_2CH_3$, - $CD_2CD_2CH_2CH_3$, - $CD_2CD_2CD_2CH_3$, - $CD_2CD_2CD_2CD_3$, - $CD_2CH_2CD_2CH_3$, - $CD_2CH_2CH_2CD_3$, - $CD_2CH_2CD_2CD_3$, - $CH_2CD_2CH_2CH_3$, - $CH_2CH_2CD_2CH_3$, - $CH_2CH_2CD_2CD_3$, - $CH_2CD_2CH_2CD_3$, - $CH_2CH_2CD_2CD_3$, - $CH(CH_3)CH_2CH_3$, - $CD(CH_3)CH_2CH_3$, - $CD(CD_3)CH_2CH_3$, - $CD(CD_3)CD_2CH_3$, - $CD(CD_3)CD_2CD_3$, - $CD(CH_3)CD_2CH_3$, - $CD(CH_3)CD_2CD_3$, - $CD(CH_3)CH_2CD_3$, - $CH(CD_3)CH_2CH_3$, - $CH(CH_3)CD_2CH_3$, - $CH(CH_3)CH_2CD_3$, - $CH(CD_3)CD_2CH_3$, - $CH(CD_3)CH_2CD_3$, - $CH(CH_3)CH_2CD_3$, - $CH_2CH(CH_3)_2$, - $CD_2CH(CH_3)_2$, - $CH_2CH(CD_3)_2$, - $CD_2CH(CD_3)_2$, - $CH_2CH(CD_3)_2$ o - $CD_2CH(CD_3)_2$. En otro aspecto, R^1 es - CH_3 , - CH_2CH_3 , - $CH(CH_3)_2$ o - $CH_2CH(CH_3)_2$ y R^2 se selecciona de CD_3 . En otro aspecto, R^1 es - CD_3 , - CD_2CD_3 , - CD_2CH_3 , - CH_2CD_3 , - $CD(CD_3)_2$, - $CH(CD_3)_2$, - $CD(CH_3)_2$, - $CD_2CH(CH_3)_2$, - $CH_2CD(CH_3)_2$, - $CH_2CH(CD_3)_2$, - $CD_2CD(CH_3)_2$, - $CD_2CH(CD_3)_2$, - $CH_2CD(CD_3)_2$ o - $CD_2CD(CD_3)_2$. En otro aspecto, R^1 es - CD_3 , - CD_2CD_3 o - $CD_2CD(CD_3)_2$. En otro aspecto, R^1 es - CD_3 . Cada uno de estos aspectos de R^1 se puede combinar con los aspectos de R^2 que figuran a continuación para proporcionar otras realizaciones de la presente invención.

Otra realización de la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I, en la que R^1 es un -alquilo (C_1 - C_4) deuterado y en la que R^2 es $-CH_3$ o $-CD_3$. En un aspecto de la presente realización, R^2 es $-CH_3$. En otro aspecto, R^2 es $-CD_3$.

Los ejemplos de compuestos específicos de Fórmula I, en la que R^1 es -alquilo (C_1 - C_4) incluyen los Compuestos 108, 109 y 110 que se muestran a continuación:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

En otro conjunto de realizaciones, el compuesto de Fórmula I está purificado, por ejemplo, el compuesto de Fórmula I está presente a una pureza del al menos 50,1 % en peso (por ejemplo, al menos el 52,5 %, 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. Así pues, en algunas realizaciones, una composición que comprende un compuesto de Fórmula I puede incluir una distribución de isotopólogos del compuesto, siempre que al menos el 50,1 % de los isotopólogos en peso sean el compuesto citado.

En otro conjunto de realizaciones, los compuestos de Fórmula I se proporcionan en forma aislada, por ejemplo, el compuesto no está en una célula ni en un organismo y el compuesto se separa de algunos o de todos los componentes que normalmente lo acompañan en la naturaleza.

En algunas realizaciones, cualquier posición del compuesto de Fórmula I designada con D tiene una incorporación mínima de deuterio del al menos 50,1 % (por ejemplo, del al menos 52,5 %, al menos 60 %, al menos 67,5 %, al menos 75 %, en al menos 82,5 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 97 %, al menos 99 % o al menos 99,5 %) en la/s posición/es designada/s del compuesto de Fórmula I. Por lo tanto, en algunas realizaciones, una composición que comprende un compuesto de Fórmula I puede incluir una distribución de isotopólogos del compuesto, siempre que al menos el 50,1 % de los isotopólogos incluya un D en la/s posición/es designada/s.

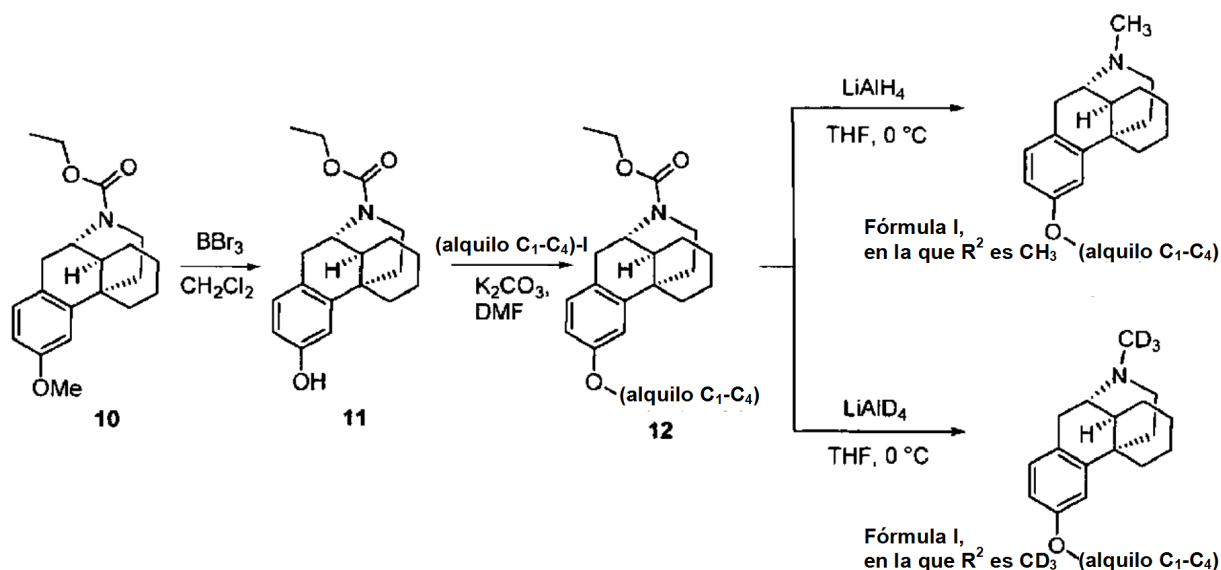
En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula I está "sustancialmente libre de" otros isotopólogos del compuesto, por ejemplo, está presente menos del 49,9 %, menos del 25 %, menos del 10 %, menos del 5 %, menos del 2 %, menos del 1 % o menos del 0,5 % de otros isotopólogos.

La síntesis de compuestos de Fórmula I se puede realizar fácilmente por referencia a las síntesis ejemplares y los ejemplos divulgados en la presente memoria, y mediante el uso de procedimientos y compuestos intermedios análogos a los descritos, por ejemplo, en Schnider, O. y Grussner, A., *Helv. Chim. Acta.*, 1951, 34: 2211; Grussner, A. y Schnider, O.; GB 713146 (1954); Toyo Pharma K. K., JP 60089474 A de Japón (1983); Newman, A. H. y col., *J. Med. Chem.*, 1992, 35: 4135. Dichos procedimientos se pueden llevar a cabo mediante la utilización de los correspondientes reactivos y/o compuestos intermedios deuterados y, opcionalmente, otros reactivos y/o compuestos intermedios que contengan isótopos para sintetizar los compuestos definidos en la presente memoria, o mediante el uso de los protocolos estándar de síntesis conocidos en la técnica para introducir átomos isotópicos en una estructura química.

Ejemplos de síntesis

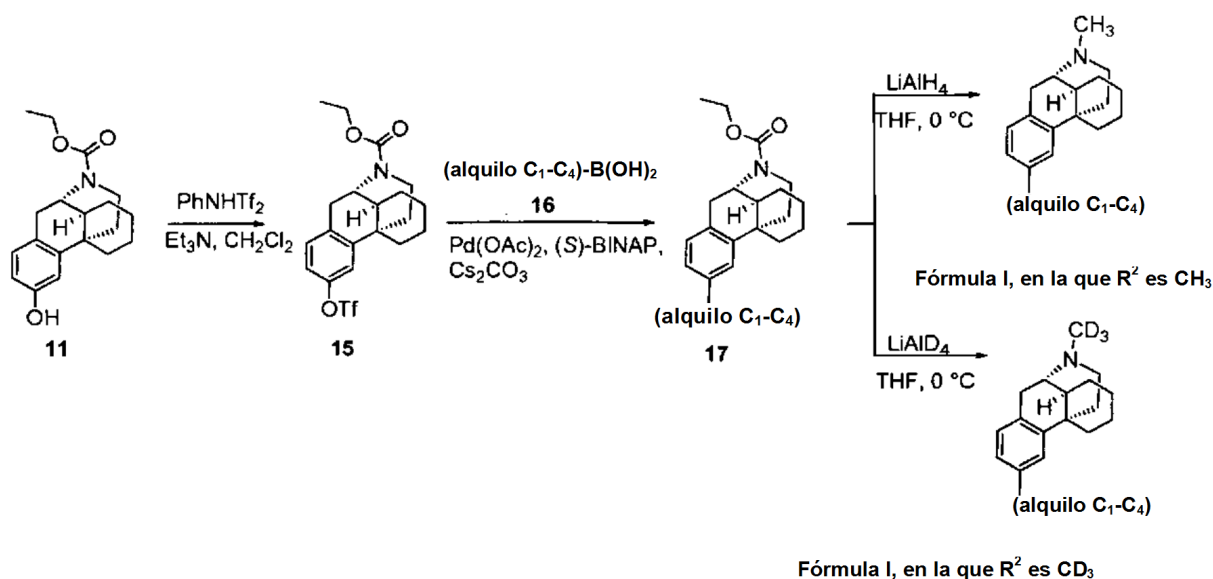
Los siguientes reactivos y elementos constitutivos deuterados que pueden ser de utilidad en la preparación de los compuestos de Fórmula I están disponibles comercialmente: yodoetano- d_5 , yoduro de etil-2,2,2- d_3 , yoduro de etil-1,1- d_2 , yoduro de isopropil- d_7 , bromuro de isopropil- d_7 , yoduro de isopropil-1,1,1,3,3,3- d_6 y bromuro de 1,1,1,3,3,3- d_6 .

En el Esquema 1, se representa un procedimiento conveniente para sintetizar los compuestos de fórmula I, en la que R^1 es -O-alquilo (C_2 - C_4).

Esquema 1. Síntesis de un Compuesto de Fórmula I (R^1 es $-O$ -alquilo (C_2-C_4))

El tratamiento del 17-etoxicarbonil-3-metoxi-morfinano (**10**) conocido (para su preparación, véase: Murdter, T. E. y col., "Journal of Labelled Compounds y Radiopharmaceuticals", 2002, 45: 1153-1158) con tribromuro de boro de acuerdo con el procedimiento descrito por Newman, A. H. y col., "Journal of Medicinal Chemistry", 1992, 35: 4135-4142, proporciona el 17-etoxicarbonil-3-hidroxi-morfinano (**11**). El tratamiento del 3-hidroxi-morfinano **11** con el alquilyoduro apropiadamente deuterado en presencia de carbonato de potasio de una manera análoga al procedimiento descrito en el documento mencionado anteriormente da los 17-etoxicarbonil-3-alcóxi-morfinanos deuterados (**12**). La reducción del carbamato del morfinano **12** bien con hidruro de litio y aluminio o con deuteriuro de litio y aluminio en THF de una manera análoga a la descrita por Newman proporciona los compuestos 3-alcóxi-17-metil-morfinano deuterado (**13**) o 3-alcóxi-17-trideuterometil-morfinano (**14**) de Fórmula I, respectivamente.

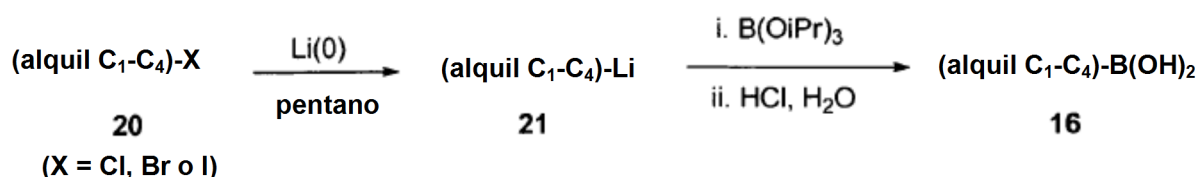
En el Esquema 2, se representa un procedimiento conveniente para sintetizar compuestos de Fórmula I, en la que R^1 es $-O$ -alquilo (C_1-C_4).

Esquema 2. Síntesis de un Compuesto de Fórmula I (R^1 es $-O$ -alquilo (C_1-C_4))

El tratamiento de 17-etoxicarbonil-3-hidroxi-morfinano (**11**) con *N*-fenil-trifluorometanosulfonimida de acuerdo con el procedimiento descrito por Kim, C. H. en el documento US 2005/0256147 A1 proporciona el triflato fenólico (**15**) correspondiente. El acoplamiento cruzado catalizado por paladio de **15** con el ácido alquil (C_1 - C_4)-borónico apropiadamente deuterado (**16**) de una manera análoga al procedimiento de la patente mencionada anteriormente da los 17-etoxicarbonil-3-alquil (C_1 - C_4)-morfinanos deuterados (**17**). La reducción del carbamato de morfinano **17** bien con hidruro de litio y aluminio o con deuteriuro de litio y aluminio en THF de una manera análoga al procedimiento descrito por Newman, A. H., y col, *Journal of Medicinal Chemistry* 1992, 35: 4135-4142 proporciona los compuestos 3-alquil (C_1 - C_4)-17-metil-morfinano deuterado o 3-alquil (C_1 - C_4)-7-trideuterometil-morfinano de Fórmula I, respectivamente.

El reactivo de ácido alquilborónico **16** usado en el Esquema 2 se prepara como se describe anteriormente en el Esquema 3.

Esquema 3. Síntesis del éster alquilborónico 16



El tratamiento del alquil (C_1 - C_4)-haluro apropiadamente deuterado (**20**) con litio elemental en pentano de una manera análoga al procedimiento descrito por Dawildowski, D. y col., en el documento WO 2005/082911 A1 proporciona el correspondiente anión de alquil (C_1 - C_4)-litio, que se puede tratar inmediatamente con triisopropilborato seguido de la hidrólisis con cloruro de hidrógeno acuoso de una manera análoga al procedimiento descrito por Brown, H. C. y col., *Organometallics* 1985, 4: 816-821, proporcionando los ácidos alquil (C_1 - C_4)-borónicos apropiadamente deuterados (**16**).

Los enfoques y compuestos específicos mostrados anteriormente no pretenden ser restrictivos. Las estructuras químicas de los esquemas de la presente memoria representan las variables que se definen en la presente memoria acordes con las definiciones de los grupos químicos (restos, átomos, etc.) de la posición correspondiente en las fórmulas de los compuestos de la presente memoria, ya estén identificadas por el mismo nombre de variable (es decir, R^1 o R^2) o no. La idoneidad de un grupo químico en una estructura de compuesto para su uso en la síntesis de otro compuesto forma parte de los conocimientos de un experto habitual en la técnica. Los procedimientos adicionales para sintetizar compuestos de Fórmula I y sus precursores sintéticos, incluyendo los de las rutas que no se muestran explícitamente en los esquemas de la presente memoria, forman parte de los procedimientos de los químicos habituales de la técnica. Las transformaciones de química sintética y las metodologías de los grupos protectores (protección y desprotección) útiles para sintetizar los compuestos aplicables se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, las descritas en Larock R., "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers (1989); Greene T. W. y col., "Protective Groups in Organic Synthesis", III Ed., John Wiley and Sons (1999); Fieser L. y col., "Reagents for Organic Synthesis" de Fieser y Fieser, John Wiley and Sons (1994); y Paquette L., ed., "Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis", John Wiley and Sons (1995) y ediciones posteriores de los mismos.

Las combinaciones de sustituyentes y variables previstas por la presente invención son sólo aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables.

Composiciones

La invención también proporciona composiciones libres de pirógenos que comprenden un compuesto de Fórmula I (incluyendo, por ejemplo, cualquiera de las fórmulas de la presente memoria) o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto; y un vehículo aceptable. En una realización, la composición comprende una cantidad eficaz del compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, una composición de la presente invención está formulada para su uso farmacéutico ("una composición farmacéutica"), en la que el vehículo es un vehículo farmacéuticamente aceptable. El o los vehículos son "aceptables" en el sentido de que son compatibles con los otros ingredientes de la formulación y, en el caso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, no son perjudiciales para el receptor de los mismos en una cantidad usada en el medicamento.

Los excipientes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero sin limitación, 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, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato de hidrógeno disódico, fosfato de hidrógeno potásico, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en

celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

Si es necesario, se puede aumentar la solubilidad y la biodisponibilidad de los compuestos de la presente invención en composiciones farmacéuticas mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. Un procedimiento incluye el uso de excipientes lipídicos 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 Examples," Kishor M. Wasan, ed. Wiley-Interscience, 2006.

Otro procedimiento conocido de mejora de la biodisponibilidad es el uso de una forma amorfa de un compuesto de la presente invención opcionalmente formulada 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 Estados Unidos N° 7.014.866; y las publicaciones de patente de Estados Unidos N° 20060094744 y 20060079502.

Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen aquéllas que son adecuadas para una administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica). En ciertas realizaciones, el compuesto de las fórmulas de la presente memoria se administra por vía transdérmica (por ejemplo, usando un parche transdérmico o técnicas iontoforéticas). Otras formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, comprimidos, cápsulas de liberación sostenida y en liposomas, y se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Véase, por ejemplo, "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD (XX ed. 2000).

Dichos procedimientos preparativos incluyen la etapa de asociar con la molécula que se va a administrar ingredientes tales como el vehículo que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las composiciones se preparan asociando uniforme e íntimamente los ingredientes activos con vehículos líquidos, liposomas o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto.

En ciertas realizaciones, el compuesto se administra por vía oral. Las composiciones de la presente invención adecuadas para una administración oral se pueden presentar como unidades diferenciadas tales como cápsulas, bolsitas o comprimido, conteniendo cada una de ellas una cantidad predeterminada del ingrediente activo; un polvo o gránulos; una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; una emulsión líquida de aceite en agua; una emulsión líquida agua en aceite; envasadas en liposomas; o en forma de bolo, etc. Las cápsulas de gelatina blanda pueden ser útiles para contener dichas suspensiones, que pueden aumentar beneficiosamente la velocidad de absorción del compuesto.

En el caso de los comprimidos de uso oral, los vehículos que se usan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. También es típico añadir agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones acuosas se administran por vía oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y agentes de suspensión. Si se desea, se pueden añadir ciertos edulcorantes y/o saborizantes y/o colorantes.

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

Composiciones adecuadas para una administración parenteral incluyen soluciones estériles acuosas y no acuosas para inyección que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que vuelven la formulación isotónica con la sangre del receptor final; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes monodosis o multidosis, por ejemplo, en ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en un estado de cri congelación (lío filización) que sólo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para las inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y las suspensiones inyectables extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

Dichas soluciones para inyección pueden estar en forma, por ejemplo, de una suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginosa. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con técnicas conocidas en la materia usando 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, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y los disolventes aceptables que se pueden emplear están manitol, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como medio disolvente o de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo mono- o diglicéridos. Los ácidos grasos tales como el ácido oleico y sus derivados de glicérido son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables tales como el aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite también

pueden contener un diluyente o un dispersante de alcohol de cadena larga.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también se pueden administrar en forma de supositorios para una administración rectal. Estas composiciones se pueden preparar mezclando un compuesto de la presente invención con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente, pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, que se funda en el recto para liberar los componentes activos. Dichos materiales incluyen, pero sin limitación, manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por aerosol o inhalación nasal. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la materia de la formulación farmacéutica y se pueden preparar en forma de 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 J. D. y Zaffaroni A. C., patente de Estados Unidos N° 6.803.031, asignada a Alexza Molecular Delivery Corporation.

La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de la presente invención es especialmente útil cuando el tratamiento deseado implica zonas u órganos de fácil acceso mediante una aplicación tópica. Para la aplicación tópica en la piel, la composición farmacéutica se debe formular con una pomada adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en un vehículo. Los vehículos para la administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, petróleo líquido, petróleo blanco, propilenglicol, compuesto de polioxietileno y polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, la composición farmacéutica se puede formular con una loción o crema adecuada que contenga el compuesto activo suspendido o disuelto en un vehículo. Los vehículos adecuados incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden aplicarse tópicamente en el tracto intestinal inferior mediante una formulación de supositorio rectal o en una formulación adecuada de enema. También se incluyen en la presente invención los parches tópicamente transdérmicos y la administración iontoforética.

La aplicación de los presentes agentes terapéuticos puede ser local, de manera que se administren en el sitio de interés. Se pueden usar diversas técnicas para proporcionar las presentes composiciones en el sitio de interés, tales como inyección, uso de catéteres, trocates, proyectiles, gel plurónico, endoprótesis vasculares, polímeros de liberación sostenida de fármacos u otro dispositivo que proporcione un acceso interno.

Así pues, de acuerdo con otra realización más, los compuestos de la presente invención pueden incorporarse en composiciones para revestir un dispositivo médico implantable tales como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, endoprótesis vasculares o catéteres. Las cubiertas adecuadas y la preparación general de los dispositivos implantables revestidos se conocen en la técnica y se ejemplifican en las patentes de Estados Unidos N° 6.099.562; 5.886.026 y 5.304.121. Las cubiertas son normalmente materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, acetato de etilvinilo y mezclas de los mismos. Las cubiertas pueden estar además opcionalmente revestidas de una capa superior adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para conferir características de liberación controlada a la composición. Las cubiertas para dispositivos invasivos se incluirán en la definición de excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable según el uso de estas expresiones en la presente memoria.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un procedimiento de revestimiento de un dispositivo médico implantable que comprende la etapa de poner en contacto dicho dispositivo con la composición de revestimiento descrita anteriormente. Será obvio para los expertos en la técnica que el revestimiento del dispositivo se producirá antes de su implantación en un mamífero.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un procedimiento de impregnación de un dispositivo de liberación de fármaco implantable que comprende la etapa de poner en contacto dicho dispositivo de liberación de fármaco con un compuesto o una composición de la presente invención. Los dispositivos implantables de liberación de fármaco incluyen, pero sin limitación, cápsulas o balas de polímero biodegradable, cápsulas de polímero no degradables difusibles y obleas de polímeros biodegradables.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un dispositivo médico implantable revestido con un compuesto o una composición que comprende un compuesto de la presente invención, de manera que dicho compuesto es terapéuticamente activo.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un dispositivo de liberación de fármaco implantable impregnado con o que contiene un compuesto o una composición que comprende un compuesto de la presente invención, de manera que dicho compuesto se libera de dicho dispositivo y es terapéuticamente activo.

Cuando se puede acceder a un órgano o tejido mediante su retirada del sujeto, se puede bañar dicho órgano o tejido en un medio que contenga una composición de la presente invención, se puede pintar el órgano con una composición de la presente invención o se puede aplicar una composición de la presente invención de cualquier

forma conveniente.

En otra realización, una composición de la presente invención comprende además un segundo agente terapéutico. El segundo agente terapéutico se puede seleccionar entre cualquier compuesto o agente terapéutico conocido por tener o que demuestre tener propiedades ventajosas cuando se administra con un compuesto que tiene el mismo mecanismo de acción que el dextrometorfano. Dichos agentes incluyen los indicados como útiles en combinación con el dextrometorfano, incluyendo pero sin limitación, los descritos en las patentes de Estados Unidos N° 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 Estados Unidos 2001/0044446; 2002/0103109; 2004/0087479; 2005/0129783; 2005/0203125; y 2007/0191411.

Preferentemente, el segundo agente terapéutico es un agente útil en el tratamiento o en la prevención de una enfermedad o afección seleccionada entre labilidad emocional; afección 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; lesiones cerebrales tales como, por ejemplo, apoplejía, lesión cerebral traumática, accidente isquémico, accidente hipóxico y muerte neuronal; alteraciones de trastornos de la conciencia; 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 la apoptosis inducida por la homocisteína; enfermedades o trastornos causados por niveles elevados de homocisteína; dolor crónico; dolor intratable; dolor neuropático dolor mediado simpáticamente tal como alodinia, hiperpatía, hiperalgesia, disestesia, parestesia, dolor por desaferentización y dolor por anestesia dolorosa; dolor asociado con disfunción gastrointestinal, incluyendo, por ejemplo, síndrome del intestino irritable; dolor de boca; ataques epilépticos; acúfenos; disfunción sexual; tos intratable; dermatitis; trastornos de adicción tales como, por ejemplo, adicción a o dependencia de estimulantes, nicotina, morfina, heroína, otros opiáceos, anfetaminas, cocaína y alcohol; síndrome de Rett (RTT); trastornos de la voz debidos a espasmos musculares incontrolados de la laringe, incluyendo, por ejemplo, disfonía espasmódica abductora, disfonía espasmódica aductora, disfonía de tensión muscular y temblor vocal; neurotoxicidad por metotrexato; y fatiga causada por cáncer.

En una realización, el segundo agente terapéutico se selecciona entre quinidina, sulfato de quinidina, LBH589 (Novartis), oxicodona y gabapentina.

En otra realización, la invención proporciona formas de dosificación separadas de un compuesto de la presente invención y uno o más de cualquiera de los segundos agentes terapéuticos anteriormente descritos, en las que el compuesto y el segundo agente terapéutico están asociados entre sí. La expresión "asociados entre sí" como se usa en la presente memoria significa que las formas de dosificación separadas están envasadas conjuntamente o unidas de otro modo entre sí de manera que sea muy evidente que las formas de dosificación separadas están destinadas a comercializarse y administrarse conjuntamente (con una diferencia de menos de 24 horas entre sí, consecutiva o simultáneamente).

En una realización de las composiciones farmacéuticas de la invención, el compuesto de la presente invención está presente en una cantidad eficaz. Como se usa en la presente memoria, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que, cuando se administra en una pauta de dosificación adecuada, es suficiente para reducir o mejorar la gravedad, duración o progresión del trastorno que se vaya tratar, prevenir el avance del trastorno que se esté tratando, causar la regresión del trastorno que se esté tratando, o mejorar o aumentar el/los efecto/s profiláctico/s o terapéutico/s de otra terapia.

La interrelación de dosis para animales y seres humanos (basada en miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) se describe en Freireich y col., (1966) *Cancer Chemother. Rep* 50: 219. La superficie corporal se puede determinar de manera aproximada a partir de la altura y del peso del sujeto. Véase, por ejemplo, Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., 1970, 537.

En una realización, una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención puede variar 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, ambos inclusive, que se puede dar una, dos o hasta tres veces al día dependiendo de diversos factores reconocidos por los expertos en la técnica.

Las dosis eficaces también variarán, como es reconocido por los expertos en la técnica, dependiendo de las enfermedades tratadas, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, el sexo, la edad y el estado de salud general del sujeto, el uso de excipientes, la posibilidad de usarlas con otros tratamientos terapéuticos tales como el uso de otros agentes y la opinión del médico en cuestión. Por ejemplo, se puede determinar una guía para seleccionar una dosis eficaz por referencia a la información de prescripción del dextrometorfano.

Para las composiciones farmacéuticas que comprenden un segundo agente terapéutico, una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico es del aproximadamente 0,01 % al 100 % de la dosis normalmente utilizada en una pauta de dosificación monoterapéutica en la que se sólo se use ese agente. Las dosis monoterapéuticas normales de estos segundos agentes terapéuticos son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Wells y col., eds., "Pharmacotherapy Handbook", II Edición, Appleton y Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR Pharmacopoeia,

Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, edición de lujo, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), cada una de las cuales se encuentra incorporada en la presente memoria por referencia en su totalidad.

Se espera que algunos de los segundos agentes terapéuticos a los que se hace referencia anteriormente actuarán de forma sinérgica con los compuestos de la presente invención. Cuando esto ocurre, se permitirá la reducción de la dosis eficaz del segundo agente terapéutico y/o del compuesto de la presente invención con respecto a la dosis necesaria en una monoterapia. Esto tiene la ventaja de minimizar los efectos secundarios tóxicos bien del segundo agente terapéutico o de un compuesto de la presente invención, mejorar de manera sinérgica la eficacia, mejorar la facilidad de administración o de uso y/o reducir el gasto global de la preparación o formulación del compuesto.

Procedimientos de tratamiento

En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para modular la actividad del receptor sigma-1 y sigma-2, *N*-metil-D-aspartato (NMDA) 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 invención proporciona un procedimiento de inhibición de neurotransmisores tales como el glutamato, impidiendo que activen receptores en el cerebro y/o de inhibición de la absorción de la dopamina y la serotonina mediante la administración de un compuesto de Fórmula I.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un procedimiento de tratamiento de un sujeto que padece o es propenso a una enfermedad o afección que se trata beneficiosamente con dextrometorfano que comprende la etapa de administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende dicho compuesto. Dichas enfermedades y afecciones son bien conocidas en la técnica y se describen en, pero sin limitación, las patentes de Estados Unidos N^o. 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 Estados Unidos N^o 2001/0044446; 2002/0103109; 2004/0087479; 2005/0129783, 2005/0203125; y 2007/0191411.

Dichas enfermedades y afecciones incluyen, pero sin limitación, labilidad emocional; afección 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 y esclerosis múltiple; alteraciones de trastornos de la conciencia; 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 la apoptosis inducida por la homocisteína; enfermedades o trastornos causados por niveles elevados de homocisteína; dolor, incluyendo, pero sin limitación, dolor crónico, dolor intratable, dolor neuropático, dolor mediado simpáticamente tal como alodinia, hiperpatía, hiperalgesia, disestesia, parestesia, dolor por desaferentización y dolor por anestesia dolorosa; dolor asociado con disfunción gastrointestinal, incluyendo, por ejemplo, síndrome del intestino irritable; y dolor de boca; ataques epilépticos; acúfenos; disfunción sexual; tos intratable; dermatitis; trastornos de adicción tales como, por ejemplo, adicción a o dependencia de estimulantes, nicotina, morfina, heroína, otros opiáceos, anfetaminas, cocaína y alcohol; síndrome de Rett (RTT); trastornos de la voz debidos a espasmos musculares incontrolados de la laringe, incluyendo, por ejemplo, disfonía espasmódica abductora, disfonía espasmódica aductora, disfonía de tensión muscular y temblor vocal; neurotoxicidad por metotrexato; fatiga causada por el cáncer; y afecciones relacionadas con la exposición a agentes químicos.

En una realización particular, el procedimiento de la presente invención se usa para tratar un sujeto que padece o es propenso a una enfermedad o afección seleccionada entre neuropatía diabética, síndrome de Rett (RTT); trastornos de la voz debidos a espasmos musculares incontrolados de la laringe, incluyendo por ejemplo, disfonía espasmódica abductora, disfonía espasmódica aductora, disfonía de tensión muscular y temblor vocal; neurotoxicidad por metotrexato; y fatiga causada por el cáncer.

En una realización particular, el procedimiento se usa para tratar un sujeto que padece o es propenso al dolor neuropático. En otra realización, el procedimiento se usa para tratar un sujeto que padece afección pseudobulbar.

En otra realización particular, el procedimiento se usa para tratar un sujeto que sufre ataques epilépticos generalizados o ataques epilépticos parciales.

Los procedimientos definidos en la presente memoria también incluyen aquellos en los que se identifica el sujeto en necesidad de un tratamiento indicado en particular. La identificación de un sujeto en necesidad de dicho tratamiento puede ser a juicio de un sujeto o un profesional de la salud y puede ser subjetiva (por ejemplo, opinión) u objetiva (por ejemplo, que se puede medir mediante un análisis o un procedimiento de diagnóstico).

En otra realización, cualquiera de los procedimientos de tratamiento anteriores comprende la etapa adicional de administrar conjuntamente al sujeto uno o más segundos agentes terapéuticos adicionales. La elección del segundo agente terapéutico se puede hacer de entre cualquier segundo agente terapéutico conocido por ser útil para su administración junto con dextrometorfano. La elección del segundo agente terapéutico también depende de la enfermedad o afección particular que se vaya a tratar. Los ejemplos de segundos agentes terapéuticos que se

pueden emplear en los procedimientos de la presente invención son los expuestos anteriormente para su uso en composiciones de combinación que comprenden un compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico.

- 5 En particular, las terapias de combinación de la presente invención incluyen la administración conjunta a un sujeto en necesidad de ello de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende dicho compuesto o sal; y sulfato de quinidina, en las que el sujeto padece o es propenso a la neuropatía diabética.

- 10 En otra realización, la invención proporciona un procedimiento de tratamiento de un sujeto que padece cáncer de pulmón de células no pequeñas o mesotelioma pleural maligno mediante la administración conjunta al sujeto en necesidad de ello de un compuesto de Fórmula I, o una composición que comprende dicho compuesto, y LBH589.

- 15 La expresión "administración conjunta" como se usa en la presente memoria significa que el segundo agente terapéutico adicional se puede administrar junto con un compuesto de la presente invención como parte de una sola forma de dosificación (por ejemplo, una composición de la presente invención que comprende un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico según lo descrito anteriormente) o como múltiples formas de dosificación separadas. Alternativamente, el agente adicional se puede administrar antes de, consecutivamente con o tras la administración de un compuesto de la presente invención. En dicho tratamiento de terapia de combinación, tanto los compuestos de la presente invención como el/los segundo/s agente/s terapéutico/s se administran mediante procedimientos convencionales. La administración de una composición de la presente invención que comprende tanto un compuesto de la invención como un segundo agente terapéutico a un sujeto no excluye la administración por separado de ese mismo agente terapéutico, cualquier otro segundo agente terapéutico o cualquier compuesto de la presente invención a dicho sujeto en otro momento en el transcurso del tratamiento.

- 20 Las cantidades eficaces de estos segundos agentes terapéuticos son bien conocidas para los expertos en la técnica y se puede encontrar orientación para su dosificación en las patentes y solicitudes de patente publicadas a las que se hace referencia en la presente memoria, así como en Wells y col., eds., "Pharmacotherapy Handbook", II edición, Appleton y Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, edición de lujo, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), y otros textos médicos. Sin embargo, es competencia del experto en la técnica determinar el intervalo óptimo de cantidades eficaces del segundo agente terapéutico.

- 25 En una realización de la invención, en la que se administra un segundo agente terapéutico a un sujeto, la cantidad eficaz del compuesto de la presente invención es menor de lo que sería su cantidad eficaz si no se administrara el segundo agente terapéutico. En otra realización, la cantidad eficaz del segundo agente terapéutico es menor de lo que sería su cantidad eficaz si no se administrara el compuesto de la presente invención. De esta manera, se pueden minimizar los efectos secundarios no deseados asociados con las dosis elevadas de cualquiera de los agentes. Otras posibles ventajas (incluyendo sin limitación mejores pautas de dosificación y/o menor coste del medicamento) serán evidentes para los expertos en la técnica.

- 30 En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I solo o junto con uno o más de los segundos agentes terapéuticos anteriormente descritos en la fabricación de un medicamento, bien como una sola composición o como formas de dosificación separadas, para el tratamiento o la prevención en un sujeto de una enfermedad, trastorno o síntoma expuesto anteriormente. Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento o la prevención en un sujeto de una enfermedad, trastorno o síntoma de los mismos definidos en la presente memoria.

Procedimientos de diagnóstico y kits

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

- 45 De acuerdo con una realización, la invención proporciona un procedimiento para determinar la concentración, en una solución o una muestra biológica, de un análogo no deuterado de un compuesto de Fórmula I, que comprende las etapas de:

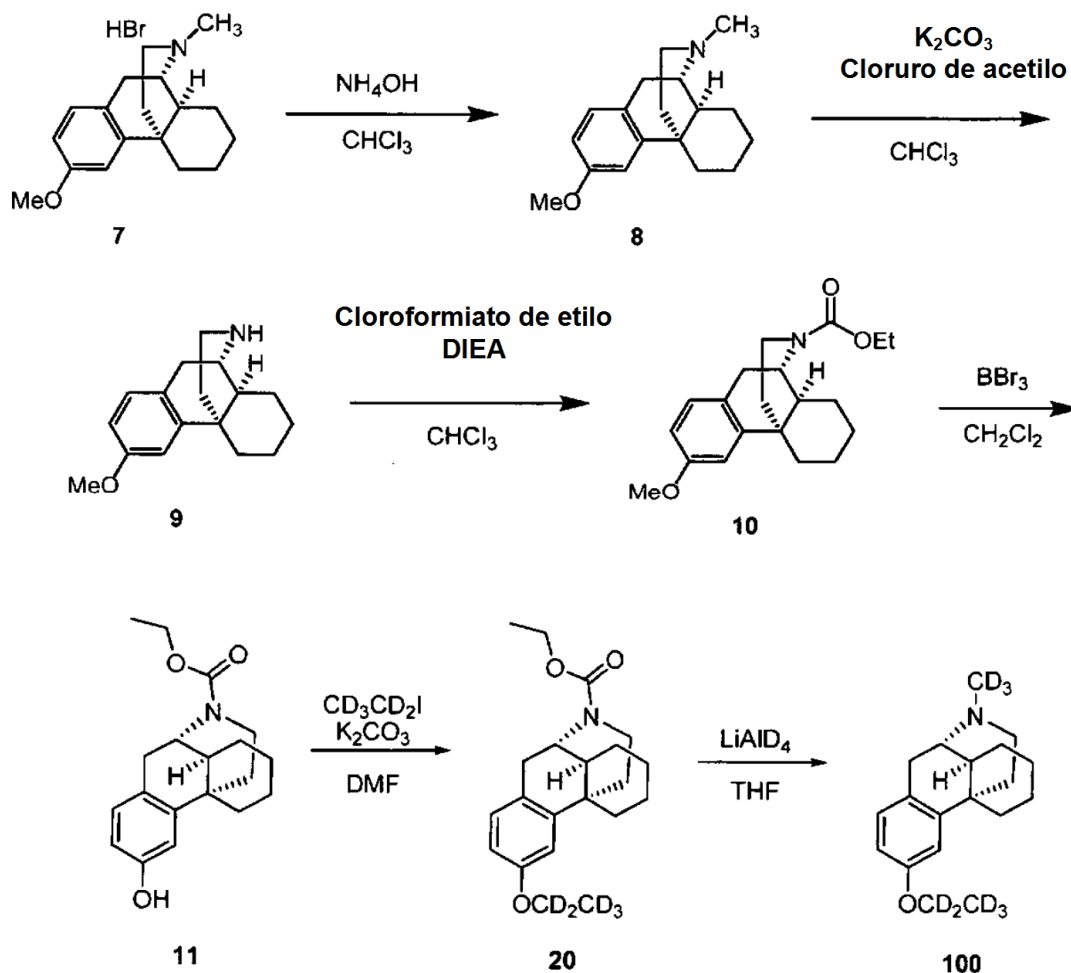
- 50 a) añadir una concentración conocida de un compuesto de Fórmula I a la solución o la muestra biológica;
b) someter la solución o la muestra biológica a un dispositivo de medición que distinga el correspondiente análogo no deuterado de un compuesto de Fórmula I;
c) calibrar el dispositivo de medición para correlacionar la cantidad detectada del compuesto de Fórmula I con la concentración conocida del compuesto de Fórmula I añadido a la muestra biológica o a la solución; y
d) medir la cantidad del correspondiente análogo no deuterado en la muestra biológica con dicho dispositivo de medición calibrado; y
55 e) determinar la concentración del correspondiente análogo no deuterado en la solución de muestra usando la correlación entre la cantidad detectada y la concentración obtenida para un compuesto de Fórmula I.

Los dispositivos de medición que pueden distinguir el correspondiente análogo no deuterado de un compuesto de Fórmula I incluyen cualquier dispositivo de medición que pueda distinguir entre dos compuestos que se diferencien entre sí en la abundancia isotópica. Los ejemplos de dispositivos de medición incluyen un espectrómetro de masas, un espectrómetro de RMN o un espectrómetro de IR.

- 5 En otra realización, se proporciona un procedimiento para determinar la cantidad de un análogo no deuterado de un compuesto de Fórmula I en una solución o en una muestra biológica, que comprende:
 - a) añadir una cantidad conocida de un compuesto de Fórmula I a la solución o la muestra biológica;
 - b) detectar al menos una señal para un compuesto de Fórmula I y al menos una señal para el correspondiente análogo no deuterado en un dispositivo de medición que es capaz de distinguir los dos compuestos;
 - 10 c) correlacionar la al menos una señal detectada para un compuesto de fórmula I con la cantidad conocida del compuesto de Fórmula I añadida a la solución o la muestra biológica; y
 - d) determinar la cantidad del correspondiente análogo no deuterado en la solución o 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 muestra biológica de un compuesto de Fórmula I.
- 15 En otra realización, la invención 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 de enzimas metabolizantes durante un período de tiempo y comparar la cantidad del compuesto de Fórmula I con los productos metabólicos del compuesto de Fórmula I tras el periodo de tiempo.
- 20 En una realización relacionada, la invención proporciona un procedimiento para evaluar la estabilidad metabólica de un compuesto de Fórmula I en un sujeto tras la administración del compuesto de Fórmula I. Este procedimiento comprende las etapas de obtener una muestra de suero, sangre, tejido, orina o heces del sujeto en un período de tiempo posterior a la administración del compuesto de Fórmula I al sujeto; y comparar la cantidad del compuesto de Fórmula I con los productos metabólicos del compuesto de Fórmula I de la muestra de suero, sangre, tejido, orina o heces.
- 25 La presente invención también proporciona kits para su uso en el tratamiento de un trastorno pseudobulbar, neuropatía diabética, síndrome de Rett (RTT); trastornos de la voz debidos a espasmos musculares incontrolados de la laringe, incluyendo, por ejemplo, disfonía espasmódica abductora, disfonía espasmódica aductora, disfonía de tensión muscular y temblor vocal; neurotoxicidad por metotrexato; y fatiga causada por el cáncer. Estos kits comprenden (a) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo, en el que dicha composición farmacéutica está en un recipiente, y (b) instrucciones que describen un procedimiento de uso de la composición farmacéutica para tratar la afección pseudobulbar; la neuropatía diabética; el síndrome de Rett (RTT); los trastornos de la voz debidos a espasmos musculares incontrolados de la laringe, incluyendo, por ejemplo, disfonía espasmódica abductora, disfonía espasmódica aductora, disfonía de tensión muscular y temblor vocal; la neurotoxicidad por metotrexato; y la fatiga causada por el cáncer.
- 30 El recipiente puede ser cualquier recipiente u otro aparato sellado o sellable que pueda contener dicha composición farmacéutica. Los ejemplos incluyen botellas, ampollas, botellas con soportes divididas o de varias cámaras, en las que cada división o cámara comprende una única dosis de dicha composición, un paquete de aluminio dividido, en el que cada división comprende una única dosis de dicha composición, o un dispensador que dispensa monodosis de dicha composición. El recipiente puede estar en cualquier forma convencional conocida en la técnica que esté fabricada de un material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una caja de papel o cartón, una botella o un tarro de vidrio o plástico, una bolsa con autocierre (por ejemplo, que contenga un "repuesto" de comprimidos para colocarlo en un recipiente diferente) o un envase de ampollas con dosis individuales para presionar cada dosis según la pauta de dosificación. El recipiente empleado puede depender de la forma de dosificación exacta en particular, por ejemplo, en general, no se usaría una caja de cartón convencional para contener una suspensión líquida. Es factible el uso conjunto de más de un recipiente en un solo envase para comercializar una sola forma de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar contenidos en una botella que, a su vez, esté contenida en una caja. En una realización, el recipiente es un paquete de ampollas.
- 35 Los kits de la presente invención también pueden comprender un dispositivo para administrar o medir una sola dosis de la composición farmacéutica. Dicho dispositivo puede 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 medición o administración adecuado para la formulación de dosificación de la composición presente en el kit.
- 40 En una realización de los kits de la presente invención, la composición que comprende el segundo agente activo puede estar en un recipiente o envase que esté separado del recipiente que contenga la composición que comprende un compuesto de Fórmula I.
- 45
- 50
- 55

Ejemplos

Ejemplo 1. Síntesis de clorhidrato de (+)-3-(etoxi-d₅)-17-(metil-d₃)-(9α,3α,14α)-morfinano (100). El compuesto 100 se preparó como se explica resumidamente a continuación. Seguidamente se describen los detalles de la síntesis.



Síntesis de (+)-3-metoxi-17-metil-(9α,13α,14α)-morfinano (base libre, 8). Se añadió a un recipiente de reacción (+)-3-metoxi-17-metil-(9α,13α,14α)-morfinano, sal de HBr (**7**; 3,00 g, 8,5 mmol), NH_3 en CH_3OH (2,0 M, 8,5 ml, 17,0 mmol) y una varilla de agitación. Se agitó la mezcla de reacción a T.A. durante 1 h. Se concentró el material resultante en un evaporador giratorio, después se diluyó con CHCl_3 (50 ml) y H_2O (50 ml). Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con CHCl_3 (50 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en un evaporador giratorio, dando 2,88 g de **8** en forma de un sólido blanco esponjoso.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 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).

Síntesis de (+)-3-metoxi-(9α,13α,14α)-morfinano (9). Se colocó el (+)-3-metoxi-17-metil-(9α,13α,14α)-morfinano sólido (**8**; 6,79 g, 25,1 mmol) en un recipiente de reacción con CHCl_3 y una varilla de agitación. Se añadió K_2CO_3 (13,85 g, 100,2 mmol) y se agitó la mezcla a T.A. bajo una atmósfera de N_2 durante 10 min antes de añadir cloruro de acetilo (7,866 g, 100,2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante, todavía bajo una atmósfera de N_2 , en condiciones de reflujo durante 7 h, y después se filtró a través de una lecho corto de celite. Se concentró el filtrado orgánico en un evaporador giratorio y se disolvió el material bruto resultante en CH_3OH , luego se agitó en condiciones de reflujo durante 1 h. Se concentró la solución en un evaporador giratorio y después se secó al vacío, produciendo 6,78 g de **9** en forma de un sólido de color blanco roto.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 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 (sa, 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).

Síntesis de (+)-17-etilcarbamato-3-metoxi-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (10). A un recipiente de reacción dotado de una varilla de agitación, se añadió **9** (6,025 g, 2,48 mmol) disuelto en CHCl₃ (100 ml). Se añadió diisopropiletilamina (DIEA; 16,32 g, 126,3 mmol) y se agitó la mezcla durante 10 min a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno antes de añadir cloroformato de etilo (13,094 g, 76,8 mmol). Se agitó la mezcla de reacción en condiciones de reflujo bajo nitrógeno durante 3 h, momento en el que una CCF (acetato de etilo al 20 %/hexano) demostró el consumo completo del material de partida. Se separó la capa orgánica y se lavó primero con HCl 1 M y después con NaHCO₃ saturado. Se combinaron las capas acuosas de cada lavado y se extrajeron de nuevo con 50 ml de CHCl₃. Se combinó la capa orgánica de la nueva extracción con la capa orgánica de las aguas de lavado, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. Entonces, se filtró la solución orgánica, se concentró en un evaporador giratorio y luego se purificó mediante cromatografía en columna por desorción súbita automatizada (acetato de etilo al 0-30 %/hexano), proporcionando 5,37 g de **10** en forma de un aceite transparente de color amarillo claro.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 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).

Síntesis de (+)-17-etilcarbamato-3-hidroxi-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (11). En un recipiente de reacción dotado de una varilla de agitación, se disolvió el carbamato **10** (2,43 g, 7,4 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) y se enfrió la solución resultante hasta 0°C. Se añadió BBr₃ (9,24 g, 36,9 mmol) y se agitó la mezcla de reacción bajo una atmósfera de N₂ a 0°C durante 20 min (en cuyo momento una CCF en acetato de etilo al 20 %/hexano demostró que la reacción se había completado). Se introdujo una solución de NH₄OH al 27 % en hielo en un vaso de precipitados con una varilla de agitación y se añadió lentamente la mezcla de reacción con agitación. Se agitó la mezcla resultante durante 20 min y después se extrajo con CHCl₃/CH₃OH (4:1) (200 ml). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y después se concentró en un evaporador giratorio. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía en columna por desorción súbita automatizada (CH₃OH con NH₄OH al 1 %/CHCl₃, 0-10 %). Se concentraron las fracciones puras en un evaporador giratorio, proporcionando 1,48 g de **11** en forma de un sólido blanco.

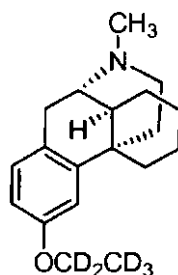
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,04-1,12 (m, 1H), 1,22-1,36 (m, 7H), 1,45-1,59 (m, 3H), 1,63-1,67 (m, 2H), 2,30-2,33 (m, 1H), 2,52-2,66 (m, 2H), 3,06 (dt, $J_1 = 18,4$, $J_2 = 5,9$, 1H), 3,84 (ddd, $J_1 = 35,8$, $J_2 = 13,8$, $J_3 = 6,1$, 1H), 4,10-4,18 (m, 2H), 4,31 (dt, $J_1 = 53,9$, $J_2 = 3,1$, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,93 (t aparente, $J = 7,8$, 1H).

Síntesis de (+)-3-(etoxi-d₅)-17-etoxicarbonil-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (20). A una solución del alcohol **11** (1,50 g, 4,8 mmol) en DMF (25 ml), se añadió K₂CO₃ (2,00 g, 14,5 mmol, 3,05 eq) y yodoetano-d₅ (1,15 g, 7,1 mmol, 1,50 eq) con agitación. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente (T.A.) en una atmósfera de N₂, se desactivó mediante la adición de H₂O y se extrajo con Et₂O (3 x 30 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío hasta obtenerse un aceite de color amarillo. La purificación mediante cromatografía en columna por desorción súbita automatizada (EtOAc al 0-40 %/hexanos) proporcionó el compuesto intermedio **20** (1,53 g, rendimiento del 91 %).

Síntesis de clorhidrato de (+)-3-(etoxi-d₅)-1-(metil-d₃)-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (100). A una suspensión de LiAlD₄ (0,184 g, 4,4 mmol, 2,0 eq) en THF (10 ml) con agitación a -78°C, se añadió una solución del carbamato **20** (0,763 g, 2,2 mmol) en THF (5 ml). Tras 1 h de agitación a temperatura ambiente, no se detectó reacción mediante CCF y se añadieron 2,0 equivalentes más de LiAlD₄ (0,184 g, 4,4 mmol, 2,0 eq). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, después se desactivó mediante la adición de sulfato de magnesio heptahidratado hasta que cesó la evolución de gas. Se filtró la mezcla, se concentró al vacío y se purificó el material bruto resultante mediante cromatografía en columna por desorción súbita automatizada (CHCl₃/CH₃OH/NH₃OH - 90/10/1), proporcionando la amina libre **100**. Se disolvió este material en HCl 1,25 M en CH₃OH, y después se concentró a presión reducida y se secó bajo un alto vacío, proporcionando 14,3 mg del producto **100** como la sal HCl.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0,94-1,63 (m, 8H), 1,72-1,80 (m, 1H), 1,94 (d, $J = 11,9$, 1H), 2,43-2,47 (m, 1H), 2,96 (dd, $J_1 = 19,2$, $J_2 = 6,1$, 2H), 3,09-3,17 (m, 2H), 3,57-3,61 (m, 1H), 6,79-6,82 (m, 2H), 7,11 (d, $J = 8,8$, 1H), 9,58 (sa, 1H). **CLAR** (procedimiento: columna de fase inversa de 18 C de 150 mm - procedimiento en gradiente de ACN al 5-95 %; Longitud de onda: 280 nm): tiempo de retención: 3,08 min, pureza: 95 %. **EM** (M+H): 294,2.

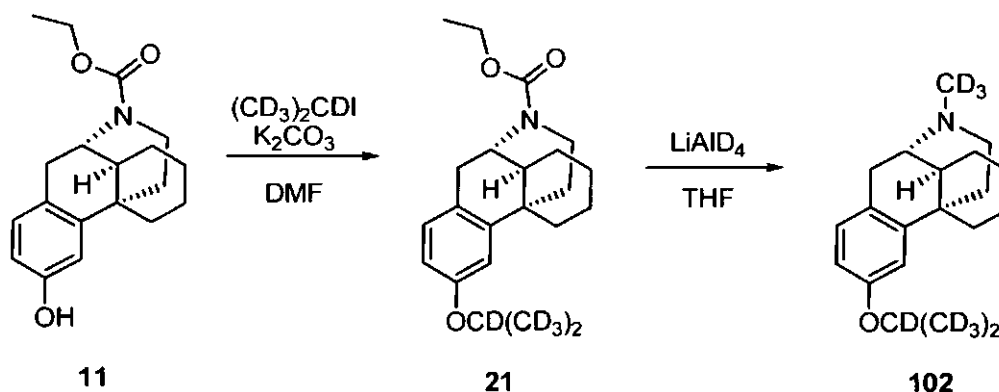
Ejemplo 2. Síntesis de clorhidrato de (+)-3-(etoxi-d₅)-17-metil-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (104). El Compuesto 104 se preparó como se describe en el Ejemplo 1 anterior con la excepción de que se usó LiAlH₄ en lugar de LiAlD₄ para la reducción del carbamato de **20** en **104**.

**104**

Síntesis de clorhidrato de (+)-3-(etoxi-d₅)-17-metil-(9α,13α,14α)-morphinano (104). A una suspensión de LiAlH₄ (0,166 g, 4,4 mmol, 2,0 eq) en THF (10 ml) con agitación a -78°C, se añadió una solución del carbamato **20** (0,763 g, 2,2 mmol) en THF (5 ml). Tras 1 h, se añadieron otros 2,0 eq de LiAlH₄ (0,184 g, 4,4 mmol, 2,0 eq). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, después se desactivó mediante la adición de sulfato de magnesio heptahidratado hasta que cesó la evolución de gas. Se filtró la mezcla, se concentró al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna por desorción súbita automatizada (CHCl₃/CH₃OH/NH₃OH - 90/10/1), proporcionando la amina libre **104**. Se disolvió este material en HCl 1,25 M en CH₃OH, y después se concentró a presión reducida y se secó bajo un alto vacío, proporcionando 31 mg del producto **104** como la sal HCl.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0,94-1,64 (m, 8H), 1,74-1,82 (m, 1H), 1,97 (d, *J* = 12,4, 1H), 2,44-2,47 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,96 (dd, *J*₁ = 20,0, *J*₂ = 5,8, 2H), 3,09-3,18 (m, 2H), 3,55-3,62 (m, 1H), 6,79-6,82 (m, 2H), 7,12 (d, *J* = 9,1, 1H), 9,68 (sa, 1H). **CLAR** (procedimiento: columna de fase inversa de 18 C de 150 mm - procedimiento en gradiente de ACN al 5-95 %; Longitud de onda: 280 nm): tiempo de retención: 3,00 min, pureza: 95 %. **EM** (M+H): 291,2.

Ejemplo 3. Síntesis de (+)-3-(isopropoxi-d₇)-17-(metil-d₃)-(9α,13α,14α)-morphinano (102). El Compuesto 102 se preparó como se explica resumidamente a continuación. Seguidamente se describen los detalles de la síntesis.



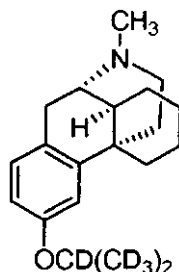
Síntesis de (+)-3-(isopropoxi-d₇)-17-etoxicarbonil-(9α,13α,14α)-morphinano (21). A una solución del alcohol **11** (1,50 g, 4,8 mmol; producido de acuerdo con el Ejemplo 1) en DMF (25 ml), se añadió K₂CO₃ (2,00 g, 14,5 mmol, 3,05 eq) y 2-yodopropano-d₇ (0,71 g, 7,1 mmol, 1,50 eq) con agitación. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente (T.A.) bajo una atmósfera de N₂, se desactivó mediante la adición de H₂O y se extrajo con Et₂O (3 x 30 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío hasta obtenerse un aceite incoloro. La purificación mediante cromatografía en columna por desorción súbita automatizada (EtOAc al 0-40 %/hexanos) proporcionó el compuesto intermedio **21** (1,48 g, rendimiento del 85 %).

Síntesis de clorhidrato de (+)-3-(isopropoxi-d₇)-17-(metil-d₃)-(9α,13α,14α)-morphinano (102). A una suspensión de LiAlD₄ (0,340 g, 8,1 mmol, 4,0 eq) en THF (10 ml) con agitación a -78°C, se añadió una solución del carbamato **21** (0,739 g, 2,0 mmol) en THF (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, después se desactivó mediante la adición de sulfato de magnesio heptahidratado hasta que cesó la evolución de gas. Se filtró la mezcla, se concentró el filtrado al vacío y se disolvió el material bruto resultante en CH₃OH. Se acidificó la solución resultante hasta un pH 4 con ácido fumárico, produciendo una precipitación de la sal. Se agitó la mezcla durante 5 min, y se añadió Et₂O para que precipitara el resto de sal de la solución. Se aisló la sal mediante filtración y se secó, produciendo 660 mg del producto final **102** en forma de sal de ácido fumárico.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,10 (cd, *J*₁ = 12,6, *J*₂ = 3,8, 1H), 1,21-1,68 (m, 7H), 2,01 (td, *J*₁ = 13,6, *J*₂ = 4,5, 1H), 2,16-2,21 (m, 1H), 2,32-2,47 (m, 2H), 2,99-3,01 (m, 2H), 3,10-3,13 (m, 1H), 3,44-3,46 (m, 1H), 6,72 (dd, *J*₁ = 8,4, *J*₂ = 2,4, 1H), 6,79 (d, *J* = 2,5, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,3, 1H). **CLAR** (procedimiento: columna de fase inversa de

18 C de 150 mm - procedimiento en gradiente de ACN al 5-95 %; Longitud de onda: 280 nm): tiempo de retención: 3,11 min, pureza: 95 %. **EM** (M+H): 310,3.

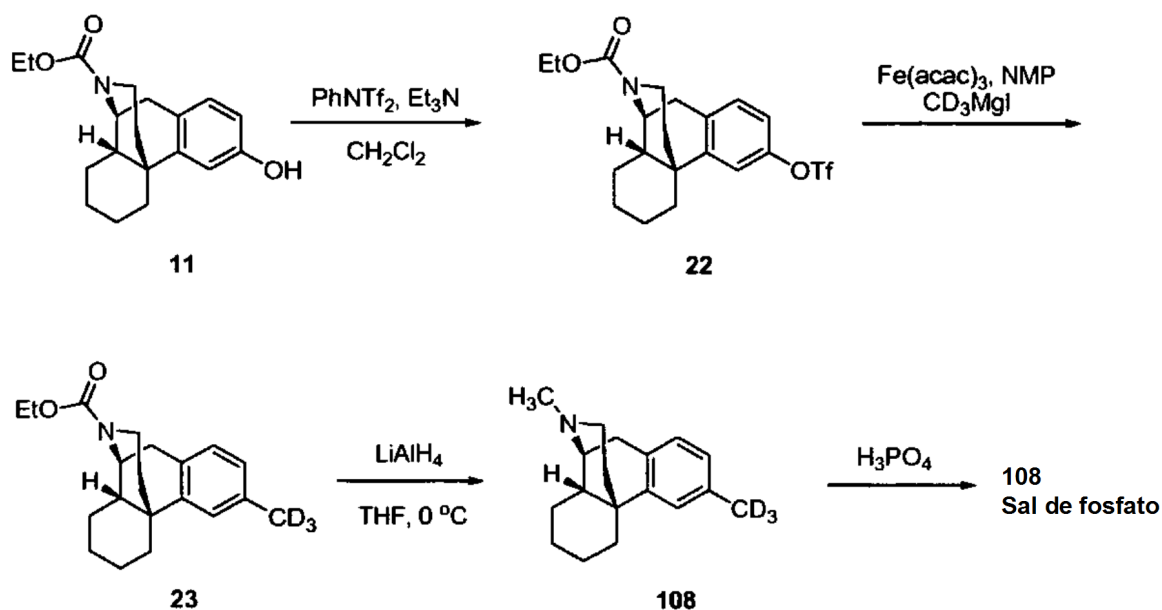
Ejemplo 4. Síntesis de (+)-3-5(isopropoxi-d₇)-17-metil-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (106). El Compuesto 106 se preparó como se describe en el Ejemplo 3 anterior con la excepción de que se usó LiAlH₄ en lugar de LiAlD₄ para la reducción del carbamato de **21** en **106**.

**106**

Síntesis de clorhidrato de (+)-3-(isopropoxi-d₇)-17-metil-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (106). A una suspensión de LiAlH₄ (0,308 g, 8,1 mmol, 4,0 eq) en THF (10 ml) con agitación a -78°C, se añadió una solución del carbamato **21** (0,739 g, 2,0 mmol) en THF (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, después se desactivó mediante la adición de sulfato de magnesio heptahidratado hasta que cesó la evolución de gas. Se filtró la mezcla, se concentró el filtrado al vacío y se disolvió el material resultante en CH₃OH. Se acidificó la solución resultante hasta un pH 4 con ácido fumárico, produciendo una precipitación de la sal. Se agitó la mezcla durante 5 min, y se añadió Et₂O para que precipitara el resto de sal de la solución. Se aisló la sal mediante filtración y se secó, produciendo 330 mg del producto final **106** en forma de sal de ácido fumárico.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,09 (cd, $J_1 = 12,6$, $J_2 = 3,8$, 1H), 1,22-1,58 (m, 6H), 1,65 (d, $J = 12,6$, 1H), 2,06 (td, $J_1 = 13,5$, $J_2 = 4,3$, 1H), 2,20 (d, $J = 12,4$, 1H), 2,35 (d, $J = 13,3$, 1H), 2,46-2,53 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,96-3,12 (m, 2H), 3,25-3,30 (m, 1H), 3,62-3,64 (m, 1H), 6,73 (dd, $J_1 = 8,3$, $J_2 = 2,5$, 1H), 6,80 (d, $J = 2,5$, 1H), 6,86 (s, 2H), 7,05 (d, $J = 8,3$, 1H). **CLAR** (procedimiento: columna de fase inversa de 18 C de 150 mm - procedimiento en gradiente de ACN al 5-95 %; Longitud de onda: 280 nm): tiempo de retención: 3,18 min, pureza: 95 %. **EM** (M+H): 307,4.

Ejemplo 5. Síntesis de (+)-3-(metil-d₃)-17-metil-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (108). El Compuesto 108 se preparó como se describe resumidamente a continuación. Seguidamente, se describen los detalles de la síntesis.



Síntesis de (+)-17-etilcarbamato-3-trifluorometilsulfoniloxi-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (22). A una solución de **11** (9 g, 28,6 mmol, véase el Ejemplo 1) y trietilamina (16 ml, 114 mmol) en CH₂Cl₂ (400 ml), se añadió *N*-fenil-trifluorometanosulfonimida "PhNTf₂" (20,7 g, 57,2 mmol) con enfriamiento en un baño de hielo. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se diluyó la mezcla con CH₂Cl₂ (500 ml) y se lavó la solución con bicarbonato sódico saturado, agua y salmuera, después se secó sobre sulfato de sodio. Tras la filtración y la concentración a presión reducida, se purificó el producto bruto mediante cromatografía

en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptanos, 0-10 %), proporcionando 12 g (94 %) de **22** en forma de un aceite transparente.

Síntesis de (+)-17-etilcarbamato-3-(metil-d₃)-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (23**).** A una solución de **22** (22 g, 43,8 mmol) en THF (500 ml), se añadió *N*-metil-2-pirrolidona "NMP" (26,2 ml, 153,1 mmol) a temperatura ambiente. Se desgasificó la mezcla de reacción purgando con N₂ durante 10 minutos. Se añadieron acetilacetato de hierro (III) "Fe(acac)₃" (1,65 g, 4,4 mmol) y CD₃MgI (1 M en Et₂O, 53 ml, 47,6 mmol, Sigma Aldrich, 99 % de átomos D), y se calentó la mezcla de reacción hasta el reflujo durante la noche. Se enfrió la reacción y se añadió agua (500 ml). Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptanos, 0-10 %), proporcionando 4 g (94 %, en base al material de partida recuperado) de **23** y 16 g de **22** recuperado.

Síntesis de (+)-3-(metil-d₃)-17-metil-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (108**).** Se trató una mezcla de **23** (1,5 g, 4,8 mmol) en THF (70 ml) con LiAlH₄ (1 M en THF, 19,2 ml) a 0°C. Se dejó calentar la mezcla hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió agua (1 ml) para detener la reacción, seguida de NaOH (24 %, 10 ml). Se agitó la mezcla durante 30 minutos, tiempo durante el cual precipitó un sólido blanco. Se filtró el sólido y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante CLAR preparativa (ver condiciones descritas a continuación), proporcionando **108**. Se disolvió la amina libre en MTBE (30 ml) y se calentó hasta el reflujo. Se añadió H₃PO₄ (en isopropanol) en gotas, dando como resultado la formación de un sólido blanco. Se continuó con la adición de H₃PO₄ hasta que dejó de precipitar sólido blanco. Se filtró el sólido y se lavó con MTBE (100 ml), proporcionando 1,2 g de sólido. Se recrystalizó el material con MeOH/MTBE, proporcionando **108** en forma de la sal fosfato (0,75 g, 47 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 1,07-1,57 (m, 8H), 1,69-1,72 (m, 1H), 1,96-2,10 (m, 2H), 2,56 (da, 1H), 2,91 (s, 3H), 3,06-3,11 (sa y m, 3H), 3,56 (ma, 1H), 7,03-7,18 (m, 3H). **CLAR** (procedimiento: columna de fase inversa de 18 C de 20 mm - procedimiento en gradiente de ACN al 2-95 %/agua/ácido fórmico al 0,1 %; Longitud de onda: 210 nm); tiempo de retención: 2,59 min, pureza: 99,4 %. **EM** (M+H): 259,2.

Condiciones de la CLAR preparativa:

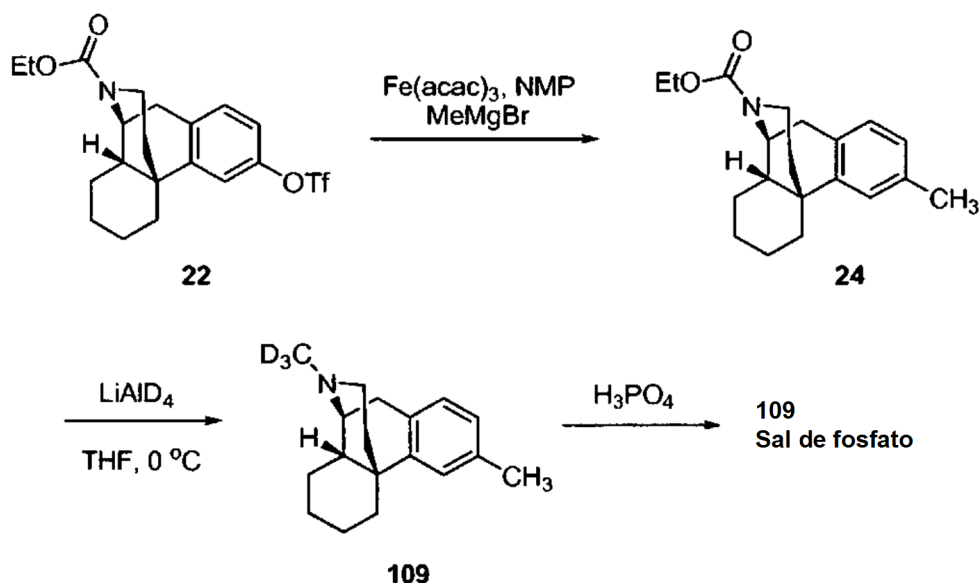
Columna Sunfire de 18 C de 5 μ m y 30 x 150 mm; Bomba GI de Waters;

Disolvente A = agua; Disolvente B = acetonitrilo.

Gradiente:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	40,00	90	10
7,00	40,00	50	50
8,00	40,00	5	95
9,00	20,00	90	10
10,00	20,00	90	10

Ejemplo 6. Síntesis de (+)-3-metil-17-(metil-d₃)-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (109). El Compuesto 109 se preparó como se resume a continuación. Seguidamente, se describen los detalles de la síntesis.

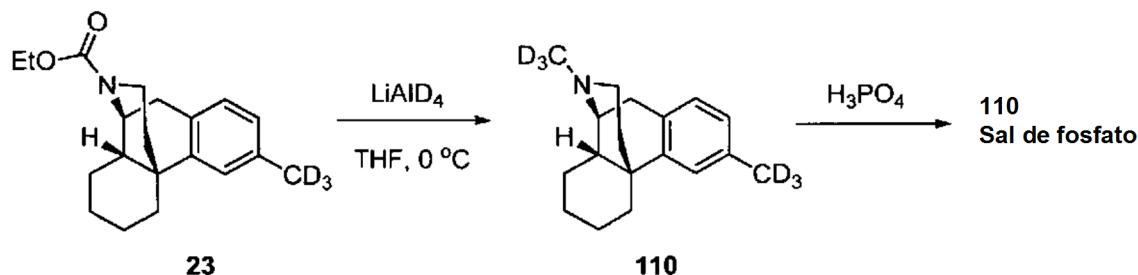


Síntesis de (+)-17-etilcarbamato-3-metil-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (24). A una solución de **22** (3,6 g, 7,16 mmol, véase el Ejemplo 5) en THF (100 ml), se añadió *N*-metil-2-pirrolidona "NMP" (4,3 ml, 25,1 mmol) a temperatura ambiente. Se desgasificó la mezcla de reacción purgando con N₂ durante 10 minutos. Se añadió acetilacetato de hierro (III) "Fe(acac)₃" (270 mg, 0,72 mmol) y MeMgBr (3 M en Et₂O, 2,9 ml, 7,8 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta el reflujo durante la noche. Se enfrió la reacción y se añadió agua (50 ml). Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptanos, 0-10 %), dando 0,84 g de **24** (75 % basado en el material de partida recuperado) y 2 g de **22** recuperado.

Síntesis de (+)-3-metil-17-(metil-d₃)-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (109). Se trató una mezcla de **24** (1 g, 6,2 mmol) en THF (30 ml) con LiAlD₄ (0,9 g, 24,8 mmol, isótopos de Cambridge, 98 % de átomos D) a 0°C, y se dejó calentar la reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió agua (1 ml) para detener la reacción, seguida de NaOH (24 %, 5 ml). Se agitó la mezcla durante 30 minutos, tiempo durante el cual precipitó un sólido blanco. Se filtró el sólido y se concentró el filtrado bajo una presión reducida. Se disolvió el producto bruto en EtOAc (30 ml) y se extrajo con HCl al 10 % (3 x 30 ml). Se lavó la capa acuosa combinada con CH₂Cl₂ (30 ml) y se neutralizó con NaOH al 10 %. Se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml), se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, dando **109**. Se disolvió la amina libre en MTBE (30 ml) y se calentó a reflujo. Se añadió H₃PO₄ (en isopropanol) en gotas, dando como resultado la formación de un sólido blanco. Se continuó la adición de H₃PO₄ hasta que dejó de precipitar más sólido blanco. Se filtró el sólido y se lavó con MTBE (100 ml). Se recrystalizó el producto con MeOH/MTBE, proporcionando **109** como la sal de fosfato (0,4 g, 36 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 1,09-1,60 (m, 7H), 1,68-1,71 (m, 1H), 1,98-2,02 (m, 1H), 2,04-2,15 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,50-2,55 (m, 1H), 2,64-2,65 (m, 1H), 3,06-3,07 (m, 1H), 3,16 (sa, 2H), 3,54-3,55 (m, 1H), 7,02-7,17 (m, 3H). **RMN de ¹³C** (75 MHz, CD₃OD): δ 20,2; 21,7; 25,8; 35,0; 35,8; 60,3; 125,8; 127,4; 128,0; 130,8; 137,2; 137,4. **CLAR** (procedimiento: columna de fase inversa de 18 C de 20 mm – procedimiento en gradiente de ACN al 2-95 %/agua/ácido fórmico al 0,1 %; longitud de onda: 210 nm): tiempo de retención: 2,51 min. Pureza: 97,7 %. **EM** (M+H): 259,2.

Ejemplo 7. Síntesis de (+)-3-(metil-d₃)-17-(metil-d₃)-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (110). El Compuesto **110** se preparó como se resume a continuación. Seguidamente, se describen los detalles de la síntesis.



Síntesis de (+)-3-(metil-d₃)-17-(metil-d₃)-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (110). Se trató una mezcla de **23** (2,5 g, 8 mmol, véase el Ejemplo 5) en THF (70 ml) con LiAlD₄ (1,7 g, 32 mmol, isótopos de Cambridge, 98 % de átomos D) a 0°C. Se dejó calentar la reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió agua (1 ml) para detener la reacción, seguida de NaOH (24 %, 10 ml). Se agitó la mezcla durante 30 minutos, tiempo durante el cual precipitó un sólido blanco. Se filtró el sólido y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante CLAR preparativa (véanse las condiciones descritas en el Ejemplo 5), proporcionando **110**. Se disolvió la amina libre en MTBE (50 ml) y se calentó hasta el reflujo. Se añadió H₃PO₄ (en isopropanol) en gotas, dando como resultado la formación de un sólido blanco. Se continuó la adición de H₃PO₄ hasta que dejó de precipitar más sólido blanco. Se filtró el sólido y se lavó con MTBE (100 ml), proporcionando 1,2 g de sólido. Se recrystalizó el producto con MeOH/MTBE, proporcionando **110** como la sal de fosfato (1 g, 36 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 1,09-1,13 (m, 1H), 1,24-1,33 (m, 1H), 1,39-1,72 (m, 6H), 1,95-2,04 (m, 1H), 2,16-2,18 (m, 1H), 2,50-2,54 (m, 1H), 2,60-2,68 (m, 1H), 3,07-3,16 (m y s, 3H), 3,54-3,55 (m, 1H), 7,02-7,17 (m, 3H). **RMN de ¹³C** (75 MHz, D₂O): δ 21,4; 23,2; 25,5; 25,6; 34,7; 39,3; 43,0; 47,8; 60,4; 126,4; 127,5; 128,3; 131,2; 138,0; **CLAR** (procedimiento: columna de fase inversa de 18 C de 20 mm – procedimiento en gradiente de ACN al 2-95 %/agua/ácido fórmico al 0,1 %; longitud de onda: 210 nm): tiempo de retención: 2,61 min. Pureza: >99,9 %. **EM** (M+H): 262,2.

Ejemplo 8. Evaluación de la estabilidad metabólica en SUPERSOMES™ de CYP2D6. Los SUPERSOMES™ de CYP2D6 humanos se adquirieron en Gentest (Woburn, MA, EE.UU.). Se prepararon en DMSO soluciones madre 7,5 mM de los compuestos de prueba (Compuestos **100**, **102**, **104**, **106**, dextrometorfano, un análogo deuterado de dextrometorfano en el que se reemplazó cada grupo metilo por CD₃ ("d₆-dextrometorfano", nombre químico (+)-3-d₃-metoxi-17-d₃-metil-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano, también denominado Compuesto 101 en el documento de Estados Unidos con N° de serie 12/112.936, y "Compuesto de prueba" en la Figura 1 y la Tabla 2 que figura continuación), el análogo de éter etílico de dextrometorfano ("dextroetorfano") o el análogo de éter isopropílico de dextrometorfano ("dextroisoproporfano"). Se diluyeron las soluciones madre 7,5 mM hasta 50 μ M en acetonitrilo (ACN). Se diluyeron los 1.000 pmol/ml de SUPERSOMES™ de CYP2D6 hasta 62,5 pmol/ml en tampón de fosfato de potasio 0,1 M, pH 7,4, que contenía MgCl₂ 3 mM. Se añadieron los SUPERSOMES™ diluidos a pocillos de una placa de polipropileno de 96 pocillos profundos por triplicado. Se añadieron 10 μ l del compuesto de prueba 50 μ M a los SUPERSOMES™ y se precalentó la mezcla durante 10 minutos. Se iniciaron las reacciones mediante la adición de solución de NADPH previamente calentada. El volumen de reacción final fue de 0,5 ml y contenía 50 pmol/ml de SUPERSOMES™ de CYP2D6, compuesto de ensayo 1 μ M y NADPH 2 mM en tampón de fosfato de potasio 0,1 M, pH 7,4 y MgCl₂ 3 mM. Se incubaron las mezclas de reacción a 37°C y se retiraron alícuotas de 50 μ l a los 0, 5, 10, 20 y 30 minutos, y se añadieron a placas de 96 pocillos poco profundos que contenían 50 μ l de ACN enfriado con hielo con patrón interno para detener las reacciones. Se almacenaron las placas a 4°C durante 20 minutos, tras lo que se añadieron 100 μ l de agua a los pocillos de la placa antes de la centrifugación para suspender las proteínas precipitadas. Se transfirieron los sobrenadantes a otra placa de 96 pocillos y se analizaron las cantidades de precursor restante mediante CL-EM/EM usando un espectrómetro de masas API 4000 de Applied Bio-systems.

Se calculó la semivida *in vitro* ($t_{1/2}$) para cada uno de los compuestos de prueba a partir de las pendientes de la regresión lineal del % de precursor restante (ln) frente al tiempo de incubación: $t_{1/2}$ *in vitro* = 0,693/k, en la que k = -[pendiente de la regresión lineal del % de precursor restante (ln) frente al tiempo de incubación]. El análisis de datos se realizó con el programa informático Microsoft Excel.

La Figura 1 y la Tabla 2 que figura a continuación muestran los resultados del experimento con SUPERSOMES™. Cabe señalar que en la Figura 1, las curvas para los Compuestos **100** y **104** se superponen entre sí. El "Compuesto de prueba" de la Figura 1 y la Tabla 2 se refiere al dextrometorfano deuterado ("d₆-dextrometorfano", (+)-3-d₃-metoxi-17-d₃-metil-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano, al que también se hace referencia como Compuesto **101** en el documento de Estados Unidos con N° de serie 12/112.936, incorporado en la presente memoria por referencia).

Tabla 2. Semivida calculada en SUPERSOMES™

Compuesto	$t_{1/2} \pm \text{DE (min)}$
Dextrometorfano	$1,7 \pm 0,3$
Compuesto de prueba	$5,6 \pm 1,5$
Dextroetorfano	$10,3 \pm 2,1$
Dextroisoproporfano	$21,7 \pm 1,6$
Compuesto 106	$36,0 \pm 2,8$
Compuesto 102	$39,0 \pm 1,9$
Compuesto 104	$49,1 \pm 4,1$
Compuesto 100	$51,3 \pm 3,7$

Cada uno de los compuestos deuterados analizados presentaron una semivida más larga cuando se incubaron con SUPERSOMES™ de CYP2D6 que cualquiera de los respectivos compuestos de prueba no deuterados o una versión deuterada de dextrometorfano (Compuesto de prueba). Así pues, en este ensayo, los compuestos de la presente invención fueron más resistentes al metabolismo que el dextrometorfano o el dextrometorfano deuterado (Compuesto de prueba).

Ejemplo 9. Determinación de la estabilidad metabólica de los compuestos de prueba con el uso de microsomas de hígado humano. Los microsomas de hígado humano (20 mg/ml) se obtuvieron en Xenotech, LLC (Lenexa, KS). La β -nicotinamida adenina dinucleótido fosfato, la forma reducida (NADPH), el cloruro de magnesio (MgCl_2) y el dimetilsulfóxido (DMSO) se adquirieron en Sigma-Aldrich.

Se prepararon en DMSO soluciones madre 7,5 mM de los compuestos de prueba. Se diluyeron las soluciones madre 7,5 mM hasta 50 μM en acetonitrilo (ACN). Se diluyeron los 20 mg/ml de microsomas de hígado humano hasta 1,25 mg/ml (1 mg/ml final) en tampón de fosfato de potasio 0,1 M, pH 7,4, que contenía MgCl_2 3 mM. Se añadieron los microsomas diluidos (375 μl) a pocillos de una placa de polipropileno de 96 pocillos por triplicado. Se añadieron 10 μl de compuesto de prueba 50 μM a los microsomas y se precalentó la mezcla durante 10 minutos. Se iniciaron las reacciones mediante la adición de 125 μl de solución de NADPH previamente calentada. El volumen de reacción final fue de 0,5 ml y contenía 1,0 mg/ml de microsomas de hígado humano, compuesto de prueba 1 μM y NADPH 2 mM en tampón de fosfato de potasio 0,1 M, pH 7,4 y MgCl_2 3 mM. Se incubaron las mezclas de reacción a 37°C y se retiraron alícuotas de 50 μl a los 0, 5, 10, 20 y 30 minutos, y se añadieron a placas de 96 pocillos poco profundos que contenían 50 μl de ACN enfriado con hielo con patrón interno para detener las reacciones. Se almacenaron las placas a 4°C durante 20 minutos, tras lo que se añadieron 100 μl de agua a los pocillos de la placa antes de la centrifugación para suspender las proteínas precipitadas. Se transfirieron los sobrenadantes a otra placa de 96 pocillos y se analizaron las cantidades de precursor restante mediante CL-EM/EM usando un espectrómetro de masas API 4000 de Applied Bio-systems. Se usó 7-etoxi-cumarina como control positivo.

Las $t_{1/2}$ *in vitro* de los compuestos de prueba se calcularon a partir de las pendientes de la regresión lineal del % de precursor restante (ln) frente al tiempo de incubación:

$t_{1/2}$ *in vitro* = $0,693/k$, en la que k = -[pendiente de la regresión lineal del % de precursor restante (ln) frente al tiempo de incubación].

El análisis de datos se realizó con el programa informático Microsoft Excel.

La Figura 2 (grupos A y B), la Figura 3, la Tabla 3 y la Tabla 4 muestran los resultados de este experimento.

Tabla 3. Semivida calculada en microsomas de hígado humano

Compuesto	$t_{1/2} \pm \text{DE (min)}$	Cambio frente al compuesto no deuterado
Dextroetorfano	$28,3 \pm 0,6$	nd
Compuesto 104	$59,1 \pm 2,2$	109 %
Compuesto 100	$59,2 \pm 1,7$	109 %
Dextroisoproporfano	$36,1 \pm 1,6$	nd
Compuesto 106	$68,8 \pm 0,9$	91 %
Compuesto 102	$61,0 \pm 0,4$	69 %

En el caso tanto del dextroetorfano como del dextroisoproporfano, la deuteración del alquiléter (R^1) resultó en un aumento significativo de la semivida ($t_{1/2}$) en los microsomas de hígado humano en comparación con el homólogo no deuterado.

Tabla 4. Semivida calculada en microsomas de hígado humano

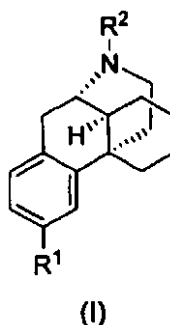
Compuesto	$t_{1/2}$ media (n = 2)	Cambio frente al compuesto no deuterado
Dimemorfano	23,1	nd
Compuesto 108	28,0	21 %
Compuesto 110	31,6	37 %

- 5 En el caso del dimemorfano, la deuteración de R^1 resultó en un aumento significativo en la semivida ($t_{1/2}$) en los microsomas de hígado humano en comparación con el homólogo no deuterado. La deuteración del resto *N*-metilo (R^2) produjo un aumento significativo de $t_{1/2}$.

- 10 Sin una mayor descripción, se cree que cualquier experto en la técnica puede, con la descripción y los ejemplos ilustrativos anteriores, preparar y utilizar los compuestos de la presente invención y poner en práctica los procedimientos reivindicados. Se ha de entender que la descripción y los ejemplos anteriores presentan simplemente una descripción detallada de ciertas realizaciones preferidas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



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

- 5 R^1 está seleccionado entre $-O-CD_2CD_3$ y $-O-CD(CD_3)_2$; y
 R^2 está seleccionado entre CH_3 y CD_3 .

2. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en el que R^1 es $-O-CD(CD_3)_2$.

- 10 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto está seleccionado entre uno cualquiera de los compuestos expuestos en la siguiente tabla:

Compuesto Nº:	R^1	R^2
100	$-O-CD_2CD_3$	CD_3
102	$-O-CD(CD_3)_2$	CD_3
104	$-O-CD_2CD_3$	CH_3
106	$-O-CD(CD_3)_2$	CH_3

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cualquier átomo no designado como deuterio está presente en su abundancia isotópica natural.

4. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1 o 2, en el que cualquier átomo no designado como deuterio está presente en su abundancia isotópica natural.

- 15 5. Una composición farmacéutica libre de pirógenos que comprende el compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 20 6. La composición de la reivindicación 5 que comprende además un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento de un paciente que padece o es propenso a una enfermedad o una afección seleccionadas entre labilidad emocional; afección pseudobulbar; autismo; trastornos neurológicos y enfermedades neurodegenerativas; lesiones cerebrales; alteraciones de trastornos de la conciencia; enfermedades cardiovasculares; glaucoma; discinesia tardía; cáncer; artritis reumatoide; neuropatía diabética; enfermedades retinopáticas; enfermedades o trastornos causados por la apoptosis inducida por la homocisteína; enfermedades o trastornos causados por niveles elevados de homocisteína; dolor crónico; dolor intratable; dolor neuropático; dolor mediado simpáticamente; dolor asociado con disfunción gastrointestinal; dolor de boca; dolor de espalda; síndrome de dolor central; síndrome de dolor regional complejo; ataques epilépticos; hemiplejía epiléptica; afasia epileptiforme adquirida (síndrome de Landau-Kleffner); epilepsia mioclónica grave de la infancia (EMGI); encefalopatía epiléptica infantil temprana; convulsiones postapopléjicas; convulsiones febriles; convulsiones post-traumáticas; acúfenos; disfunción sexual; tos intratable; dermatitis; trastornos de adicción; síndrome de Rett (RTT); trastornos de la voz debidos a espasmos musculares incontrolados de la laringe; neurotoxicidad por metotrexato; y fatiga causada por cáncer.

- 30 7. La composición de la reivindicación 6, en la que el segundo agente terapéutico está seleccionado entre quinidina, sulfato de quinidina, oxicodona y gabapentina.

- 35 8. La composición de acuerdo con la reivindicación 5 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o una afección seleccionadas entre labilidad emocional; afección pseudobulbar; autismo; trastornos neurológicos y enfermedades neurodegenerativas; lesiones cerebrales; alteraciones de trastornos de la conciencia; enfermedades cardiovasculares; glaucoma; discinesia tardía; cáncer; artritis reumatoide; neuropatía diabética; enfermedades retinopáticas; enfermedades o trastornos causados por la apoptosis inducida por la homocisteína; enfermedades o trastornos causados por niveles elevados de homocisteína; dolor crónico; dolor intratable; dolor neuropático; dolor

- mediado simpáticamente; dolor asociado con disfunción gastrointestinal; dolor de boca; dolor de espalda; síndrome de dolor central; síndrome de dolor regional complejo; ataques epilépticos; hemiplejia epiléptica; afasia epileptiforme adquirida (síndrome de Landau-Kleffner); epilepsia mioclónica grave de la infancia (EMGI); encefalopatía epiléptica infantil temprana; convulsiones postapopléjicas; convulsiones febriles; convulsiones post-traumáticas; acúfenos; disfunción sexual; tos intratable; dermatitis; trastornos de adicción; síndrome de Rett (RTT); trastornos de la voz debidos a espasmos musculares incontrolados de la laringe; neurotoxicidad por metotrexato; y fatiga causada por cáncer.
- 5 9. La composición de la reivindicación 8, en la que la afección es dolor neuropático diabético.
10. La composición de la reivindicación 8, en la que la afección es ataques epilépticos.
- 10 11. La composición según la reivindicación 5 para su uso en el tratamiento de afecciones relacionadas con la exposición a agentes químicos.
12. La composición de acuerdo con la reivindicación 5 para su uso en el tratamiento del dolor.
13. La composición de la reivindicación 5 que comprende además un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento de un paciente que padece o es propenso al dolor.
- 15 14. La composición de la reivindicación 5 que comprende además un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento de un paciente que padece o es propenso a afecciones relacionadas con la exposición a agentes químicos.

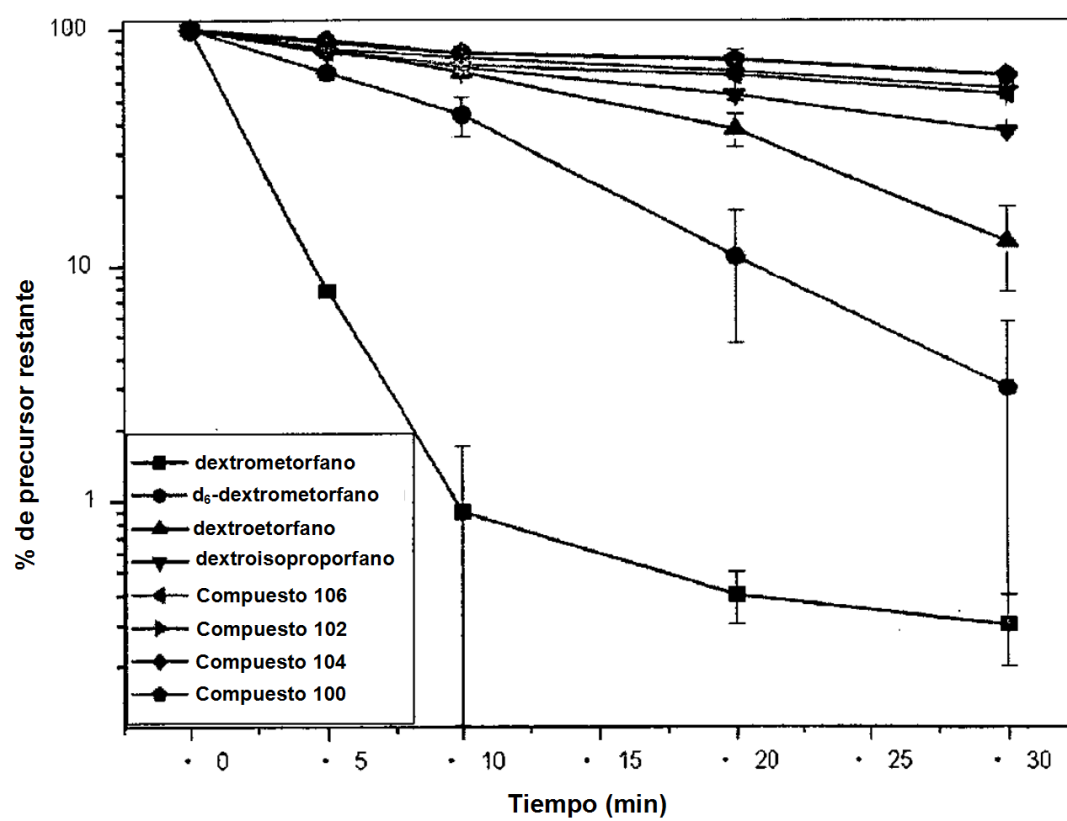
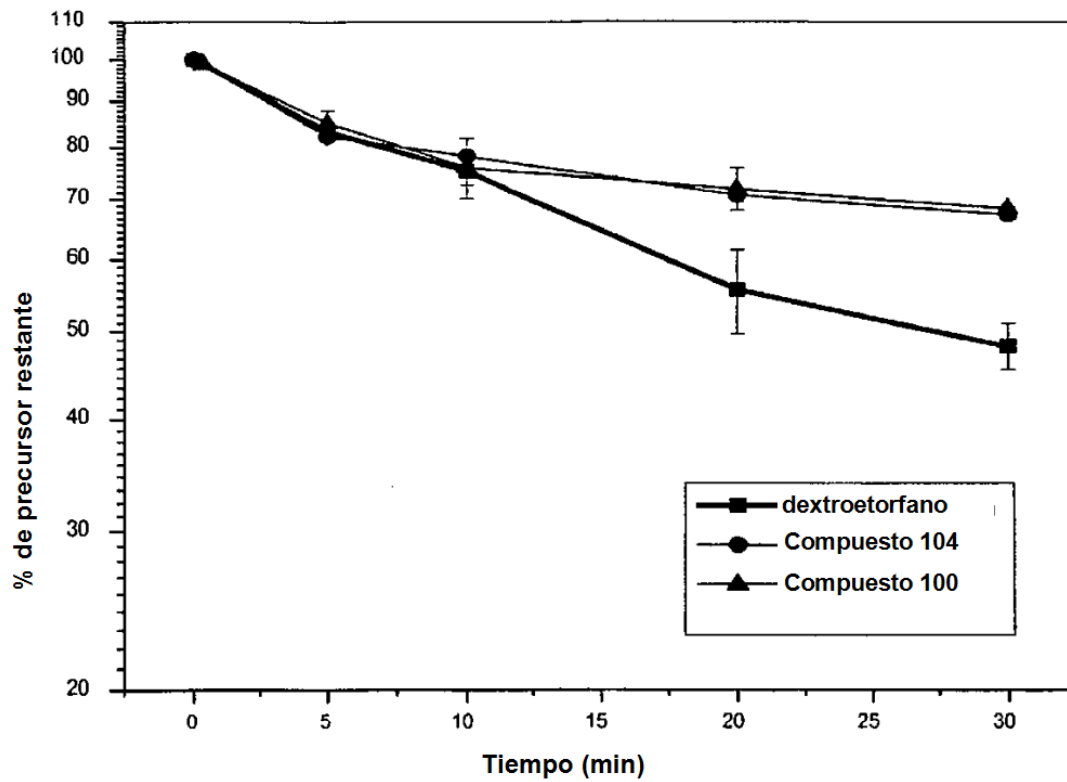
FIG. 1

FIG. 2

A



B

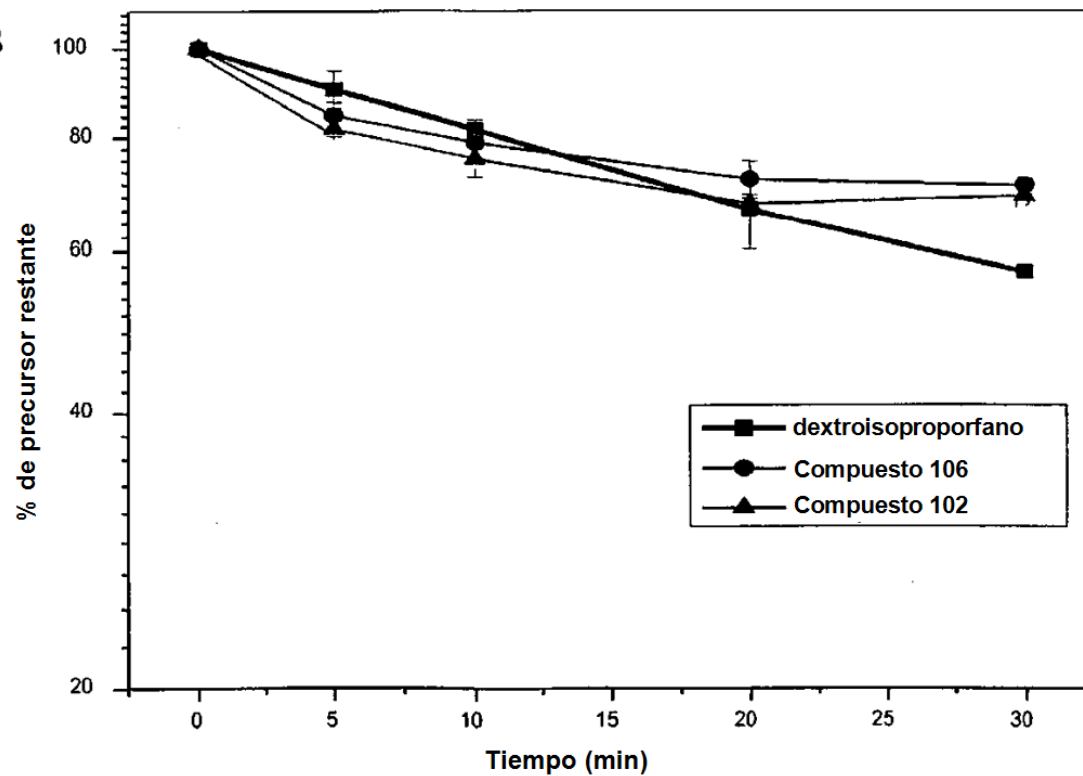


FIG.3