



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 928 396**

⑮ Int. Cl.:

A61K 31/395 (2006.01)
A61K 31/535 (2006.01)
A61K 31/536 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.03.2016** PCT/US2016/023231

⑯ Fecha y número de publicación internacional: **29.09.2016** WO16154039

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.03.2016** E 16769437 (1)

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.07.2022** EP 3347006

⑮ Título: **Análogos deuterados de etifoxina, sus derivados y usos de los mismos**

⑯ Prioridad:

20.03.2015 US 201562135979 P

⑯ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.11.2022

⑯ Titular/es:

GABA THERAPEUTICS INC. (100.0%)
5000 Birch Street West Tower, Suite 3000
Newport Beach, CA 92660, US

⑯ Inventor/es:

DASSE, OLIVIER

⑯ Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

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

ES 2 928 396 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

Análogos deuterados de etifoxina, sus derivados y usos de los mismos

5 Referencia cruzada y solicitud relacionada

Esta solicitud reivindica la prioridad para la solicitud provisional de EE. UU. No. de serie 62/135,979, presentada el 20 de marzo de 2015.

10 Antecedentes de la invención

Las propiedades de adsorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) de los fármacos son características críticas de cualquier fármaco y pueden marcar la diferencia entre un fármaco seguro y eficaz, por un lado, y un fracaso clínico y comercial, por el otro. Si bien los avances recientes en las tecnologías de formulación de fármacos (y conjugados de fármacos o profármacos) han ofrecido cierta capacidad para mejorar la ADME en casos limitados, los problemas subyacentes de ADME siguen siendo una causa importante del fracaso de los fármacos en los ensayos clínicos. Un problema común de ADME con los fármacos actualmente aprobados y los candidatos a fármacos es el metabolismo rápido. Un candidato a fármaco que, por lo demás, es altamente eficaz en pruebas *in vitro* y *preclínicas*, se pueden metabolizar demasiado rápido y eliminarse del cuerpo, lo que produce poco o ningún efecto farmacológico. Los esfuerzos de "curita" para superar el metabolismo rápido incluyen la dosificación a niveles muy altos o la dosificación con mucha frecuencia. Ambas soluciones para el metabolismo rápido están plagadas de problemas, que incluyen el aumento de los efectos secundarios de los fármacos, el aumento de la exposición a metabolitos tóxicos y la disminución del cumplimiento de la dosis del paciente debido a la frecuencia.

25 En casos limitados, los inhibidores metabólicos se han utilizado para mejorar las características de un fármaco particular (véase Kempf, D. et al. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 41(3), p.654 (1997); Wang, L. et al. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 56(6 Pt.1), p.659 (1994). Sin embargo, esta estrategia no se utiliza ampliamente y puede provocar efectos secundarios no deseados graves e interacciones farmacológicas no deseadas.

30 La optimización de la estructura del fármaco por parte de los químicos suele implicar un proceso iterativo de modificación de la estructura para mejorar la actividad biológica y/o las propiedades metabólicas. Sin embargo, un mejor perfil metabólico a menudo se produce a expensas de la potencia y la eficacia biológicas, debido a las importantes modificaciones estructurales de una estructura de farmacóforo deseada necesarias para detener o retardar los procesos de degradación biológica. Una estrategia potencial para mejorar el perfil metabólico de un fármaco, sin alterar sustancialmente la potencia biológica y la eficacia, es reemplazar (sustituir) uno o más átomos de hidrógeno con deuterio, ralentizando de esta manera el metabolismo mediado por el citocromo P450. El deuterio es un isótopo de hidrógeno que contiene un neutrón adicional en su núcleo y es seguro, estable y no radiactivo. Debido a la mayor masa de deuterio en comparación con el hidrógeno, el enlace entre el carbono y el deuterio tiene una energía más alta (más fuerte) en comparación con el enlace entre el hidrógeno y el carbono, y puede reducir las tasas de reacciones metabólicas. La tasa 35 de reacción metabólica reducida puede impactar favorablemente las propiedades ADME de una molécula, brindando potencia, eficacia, seguridad y tolerabilidad mejoradas. Otras características físicas del deuterio son esencialmente idénticas al hidrógeno y no se esperaría que tuvieran un impacto biológico sobre una molécula con reemplazo de deuterio.

40 En casi cuatro décadas, solo se ha aprobado una pequeña cantidad de fármacos que emplean sustitución de deuterio para mejorar el metabolismo (véase Blake, M. et al. *J.Pharm. Sci.*, 64, p.367 (1975); Foster, A. *Adv. Drug Res.*, 14, p.1 (1985); Kushner, D. et al. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, p.79 (1999); Fisher M. et al. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.*, 9, p.101 (2006)). Sin embargo, el resultado del reemplazo del hidrógeno por deuterio en la tasa metabólica no ha sido predecible y ha dado lugar a resultados variables. En algunos casos, los compuestos deuterados tenían una depuración metabólica disminuida, *in vivo*, sin embargo, para otros, no hubo cambios en la tasa de depuración, y otros 45 inesperadamente mostraron un aumento en la tasa de depuración metabólica. Esta variabilidad ha llevado a aquellos expertos de ADME a cuestionar o rechazar el reemplazo de deuterio como una modificación estratégica del diseño de fármacos para reducir la tasa metabólica (véase Foster and Fisher).

50 Incluso cuando se conoce el sitio y posición del metabolismo, el reemplazo de deuterio no tiene un efecto predecible sobre la tasa metabólica. Solo mediante la preparación del fármaco específico sustituido con deuterio (candidato) y la prueba se puede determinar la magnitud del cambio en la tasa metabólica. Véase Fukuto, J. et al. *J. Med. Chem.*, 34(9), p.2871 (1991). Muchos candidatos a fármacos, si no la mayoría, tienen múltiples sitios donde el metabolismo es posible; sin embargo, esto es único para cada molécula de fármaco, lo que hace que el reemplazo de deuterio sea un estudio diferente para su efecto en cada candidato. Véase Harbeson, L. and Tung, R. *Medchem News*, 2, p.8 (2014) y referencias en el mismo. Hay varios ejemplos de fármacos candidatos en los que la sustitución de hidrógeno por deuterio ha llevado a una tasa metabólica mejorada y/o un cambio metabólico, o ningún cambio *in vivo* del perfil de la molécula incluso después de la ralentización metabólica. Harbeson et al. revelan que la deuteración selectiva de paroxetina en posiciones metabólicamente lábiles predichas en realidad produjo análogos que demostraron un aumento del metabolismo *in vivo* (Scott L. Harbeson and Roger D. Tung, *Deuterium in Drug Discovery and Development*, 46 annual report in medicinal chemistry, 403-417 (2011)). Además, Miwa informa que la deuteración de sitios metabólicamente lábiles puede conducir a la potenciación (o cambio) de rutas metabólicas alternativas, con consecuencias indeterminadas (Miwa, G., Lu, A., 55

5 Kinetic Isotope Effects and 'Metabolic Switching' in Cytochrome P450-Catalyzed Reactions, 7 Bioessays, 215-19 (1987)). La fentermina ha sido deuterada para disminuir su tasa metabólica, sin embargo, el reemplazo de los hidrógenos N,N-dimetil con deuterio no produjo cambios observados (Allan B. Foster, "Deuterium Isotope Effects in the Metabolism of Drugs and Xenobiotics: Implications for Drug Design", Advances in Drug Research, (14), 1-40 (1985)). De manera similar, la deuteración de los sitios metabólicamente activos de tramadol no aumentó la duración del efecto (Shao et. al., "Derivatives of Tramadol for Increased Duration of Effect", Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (16), 691-94 (2006)).

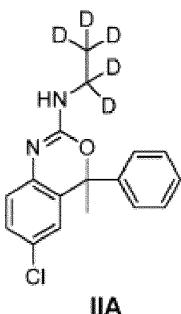
10 10 La etifoxina [6-cloro-2-(etilamino)-4-metil-4-fenil-4H-3,1-benzoxazina] se divulgó originalmente en la Patente de EE. UU. 3,725,404 por Hoffmann, I et al. Se ha demostrado que la etifoxina es un agente ansiolítico eficaz de acción aguda en humanos con efectos secundarios sedantes y atáxicos míimos. Stein, D., Adv. Ther. 32(1), p.57 (2015); Nguyen, N. et al., Hum. Psychopharm. 21, p.139 (2006); Micallef, J., Fundam. Clin. Pharmacol., 15(3), p.209 (2001).

15 15 La sal clorhidrato de etifoxina [6-cloro-2-(etilamino)-4-metil-4-fenil-4H-3,1-benzoxazina] se conoce como Stresam™ y se vende principalmente en Francia y en un número limitado de otros mercados en todo el mundo para el tratamiento de la ansiedad (específicamente, la ansiedad con manifestaciones somáticas). La vida media corta de la etifoxina en humanos (4-6 horas) es una limitación significativa en su uso. El programa de dosificación recomendado para la etifoxina es tres veces al día (o una dosis más alta, dos veces al día). Este programa puede ser bastante inconveniente para el paciente y puede contribuir al incumplimiento de la dosificación. Véase Santana, L. et al, Patient Preference and Adherence, 5, p.427 (2011). Los estudios también muestran una variabilidad individual significativa de los parámetros farmacocinéticos, especialmente en la relación $C_{máx}$ de dosis (véase información del prospecto de etifoxina, Lundbeck Argentina SA). La variabilidad entre pacientes e intrapacientes se basa en gran medida en las diferencias en la capacidad metabólica de los fármacos. Es deseable reducir la variabilidad inter e intrapaciente, ya que dificulta la terapia óptima. Los metabolizadores lentos pueden tener un mayor riesgo de efectos secundarios no deseados debido a los niveles de fármaco más altos. Es 20 25 posible que los metabolizadores excesivos no obtengan alivio de la eficacia insuficiente debido a niveles de fármaco excesivamente reducidos. (Véase Wilkinson, G. The New England Journal of Medicine (352), 2211-21 (2005). Mejorar la estabilidad metabólica de la etifoxina reducirá la variabilidad entre pacientes e intrapacientes, ya que la capacidad metabólica deja de ser un factor determinante.

30 30 De acuerdo con lo anterior, a pesar de los efectos deseables y beneficiosos de la etifoxina, los requisitos de dosificación diaria múltiple y la variabilidad significativa del nivel del fármaco en el paciente limitan sus ventajas. Por lo tanto, existe una necesidad continua de nuevos compuestos para tratar las enfermedades y afecciones anteriormente mencionadas.

35 Resumen de la invención

35 35 Brevemente, esta invención se refiere generalmente a análogos deuterados de etifoxina como se define en la reivindicación 1, así como a métodos para su preparación y uso, y a composiciones farmacéuticas que los contienen. Más específicamente, los análogos deuterados de etifoxina de esta invención son compuestos representados por la estructura general:



que incluye sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

45 45 La presente invención también se dirige a formulaciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de Fórmula IIA, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, y uno o más excipientes, portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Dichas formulaciones contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula IIA, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, y uno o más excipientes, portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

50 50 La presente invención también se dirige a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de afecciones susceptibles de modulación del complejo receptor GABA_A; o aumento de los niveles de esteroides neuroactivos y neuroesteroides endógenos; trastornos del SNC; trastornos del SNP; o afecciones inflamatorias que comprenden administrar a un sujeto en necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula IIA, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

La presente invención también se dirige al uso de compuestos de Fórmula IIA, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos para tratar afecciones susceptibles de modulación del complejo receptor GABA_A; o aumento de los niveles de esteroides neuroactivos y neuroesteroídes endógenos; trastornos del SNC; trastornos del SNP; o afecciones inflamatorias como se describe más completamente a continuación en sujetos que necesitan de dicha terapia que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de dichos compuestos.

En otro aspecto, también se proporciona un kit (que no forma parte de la invención) que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula IIA, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, e instrucciones para tratar a un paciente humano que padece afecciones susceptibles de modulación del complejo receptor GABA_A; o aumento de los niveles de esteroides neuroactivos y neuroesteroídes endógenos; trastornos del SNC; trastornos del SNP; o afecciones inflamatorias como se describe más completamente a continuación.

Las realizaciones y ventajas adicionales de la invención se establecerán en parte en la descripción que sigue, y en parte serán evidentes a partir de la descripción, o pueden aprenderse mediante la práctica de la invención. Las realizaciones y ventajas de la invención se realizarán y conseguirán mediante los elementos y combinaciones particularmente señalados en las reivindicaciones adjuntas. Se debe entender que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son solo de ejemplo e ilustrativas y no son restrictivas de la invención, como se reivindica.

20 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 representa los perfiles medios de concentración de plasma-tiempo de etifoxina y el compuesto del Ejemplo 1 después de una dosis oral de 50 mg/kg en ratas macho Sprague-Dawley.

25 Descripción detallada

La presente invención se dirige a análogos deuterados de etifoxina que tienen los efectos terapéuticos de etifoxina pero con propiedades ADME sorprendentemente superiores.

30 La etifoxina se ha estudiado extensamente de forma preclínica y ha demostrado eficacia en muchos modelos animales de trastornos mentales y del SNC, tal como ansiedad, dolor, dolor inflamatorio, daño nervioso, esclerosis múltiple, abstinencia de alcohol, epilepsia y lesiones de la retina inducidas por la luz Verleye, M. et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 82(4), p.712 (2005); Ugale, R. et al., *Brain Res.*, 12, p.193 (2007); Verleye, M. et al., *Alcohol*, 43(3), p.197 (2009); Aouad, M. et al., *Pain*, 147(1-3), p.54 (2009); Girard, C. et al., *J. Neuroendocrinol.*, 24(1), p.71 (2012); Zhou, X. et al., *Mol. Med. Rep.*, 8(1), p.75 (2013); Aouad, M. et al., *Eur. J. Pain*, 18(2), p.258 (2014); Aouad, M. et al., *Pain*, 155(2), p.408 (2014); Zhou, X. et al., *Muscle Nerve*, 50(2), p.235 (2014); Dai, T. et al., *J. Reconstr. Microsurg.*, 30(6), p.381 (2014); Juif, P. et al., *Neuropharmacology*, 91, p.117 (2015), Verleye, M et al. WO 2015113991.

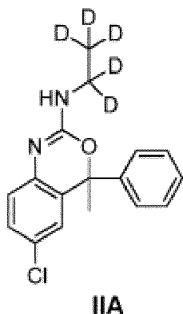
40 La etifoxina ha sido descrita en la literatura científica por actuar a través de la modulación alostérica del complejo de canales de iones de GABA_A, así como el aumento de los niveles de neuroesteroídes endógenos y esteroides neuroactivos. Verleye, M. et al., *Neuroreport*, 10(15), p.3207 (1999); Verleye, M. et al., *Neurosci. Lett.*, 301(3), p. 191 (2001); Hamon, A. et al., *Neuropharmacology*, 45(3), p.293 (2003); Ugale, R. et al., *Brain Res.*, 12, p.193 (2007); Verleye, M. et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 82(4), p.712 (2005).

45 Los neuroesteroídes y los esteroides neuroactivos han demostrado actividad antiinflamatoria, por ejemplo, la progesterona y la alopregnanolona reducen las citoquinas IL-1 β y TNF- α en un modelo de TBI (véase He, J. et al. *Experimental Neurology*, 189, p.404 (2004)). Además, la dehidroepiandrosterona (DHEA), que se sintetiza principalmente en las glándulas suprarrenales, inhibe la síntesis de las citoquinas IL-6 y TNF (véase Straub, R. *Rheumatology*, 39, p.624 (1999)). 50 Al aumentar los niveles de neuroesteroídes y/o esteroides neuroactivos, se considera que la etifoxina puede ser eficaz en el tratamiento de la neuroinflamación, la inflamación periférica y una variedad de afecciones inflamatorias.

55 Se ha mostrado que los neuroesteroídes y los esteroides neuroactivos son neuroregenerativos y neuroprotectores en modelos preclínicos, véase Brinton, R. *Nature Reviews Endocrinology* 9, 241-250 (2013) and Borowicz, K. et.al. *Frontiers in Endocrinology* 2(50), P.1 (2011). Asimismo, la etifoxina también ha demostrado efectos neuroregenerativos y neuroprotectores de forma preclínica (Girard et.al. *Journal of Neuroendocrinology* 24, 71-81 (2011), Girard et.al. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 36, 655-661(2009), Zhou et.al. *Muscle Nerve*. 50(2):235-43 (2014)).

60 Si bien la presente invención no se limita a un mecanismo de acción preciso, los análogos deuterados de la etifoxina se pueden utilizar en el tratamiento de afecciones asociadas con la necesidad de neuroprotección, que incluyen la neurodegeneración y la neuroregeneración, y afecciones asociadas con la degeneración nerviosa y la disfunción nerviosa, así como afecciones inflamatorias.

En un aspecto, la presente invención se dirige a un compuesto de Fórmula IIA:



y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 Definiciones

A menos que se indique específicamente lo contrario en el presente documento, las definiciones de los términos utilizados son definiciones estándar utilizadas en la técnica de la síntesis orgánica y las ciencias farmacéuticas.

10 Los artículos “un” y “una” se utilizan en el presente documento para referirse a uno o más de uno (es decir, al menos a uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, “un elemento” significa un elemento o más de un elemento.

Como se utiliza en el presente documento, el término “o” se emplea generalmente en el sentido de incluir “y/o” a menos que el contexto del uso indique claramente lo contrario.

15 Cuando se utiliza la forma plural para compuestos, sales y similares, esto significa también un único compuesto, sal o similar.

20 Como se utiliza en el presente documento, “solvato” se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (por ejemplo, un compuesto de formula (AII) o una sal o éster del mismo) y un solvente. Dichos solventes para los fines de la invención no pueden interferir con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de solventes adecuados incluyen agua, metanol, etanol y ácido acético. Generalmente, el solvente utilizado es un solvente farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de solventes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen agua, etanol y ácido acético. Generalmente el solvente utilizado es agua.

25 “Isómeros” significa cualquier compuesto con una fórmula molecular idéntica pero que tiene una diferencia en la naturaleza o secuencia de enlace o disposición de los átomos en el espacio. Ejemplos de dichos isómeros incluyen, por ejemplo, isómeros E y Z de dobles enlaces, enantiómeros y diastereoisómeros. Los compuestos de la presente invención que representan un enlace con una línea recta, a menos que se indique específicamente lo contrario, pretenden abarcar un solo isómero y/o ambos isómeros y significa cualquier compuesto con una fórmula molecular idéntica pero que tiene una diferencia en la naturaleza o secuencia de enlace o disposición de los átomos en el espacio.

35 El término “receptor GABA_A” se refiere a un complejo proteico que se une de manera detectable al GABA y media una alteración dependiente de dosis en la conductancia del cloruro y la polarización de la membrana. En general se prefieren los receptores que comprenden subunidades del receptor GABA_A de mamíferos de origen natural (especialmente humanos o ratas), aunque las subunidades se pueden modificar siempre que cualquier modificación no inhiba sustancialmente la capacidad del receptor para unirse a GABA (es decir, se retiene al menos el 50% de la afinidad de unión del receptor para GABA). La afinidad de unión de receptor GABA_A candidato para GABA se puede evaluar utilizando un ensayo de unión a ligando estándar conocido en la técnica. Existe una variedad de subtipos del receptor GABA_A que caen dentro del alcance del término “receptor GABA_A”. Estos subtipos incluyen, pero no se limitan a, los subtipos de receptores α_{1-6} , β_{1-3} , γ_{1-3} , π , θ , ϵ , δ y σ_{1-3} . Los receptores GABA_A se pueden obtener de una variedad de fuentes, tales como preparaciones de corteza de rata o de células que expresan receptores GABA_A humanos clonados. Los subtipos particulares se pueden preparar fácilmente utilizando técnicas estándar (por ejemplo, al introducir ARNm que codifica las subunidades deseadas en una célula huésped).

45 Como se utiliza en el presente documento, un “trastorno del SNC” es una enfermedad o afección del sistema nervioso central que se puede tratar, prevenir, controlar o mejorar con un compuesto o una composición proporcionados en el presente documento. Ciertos trastornos del SNC son sensibles a la modulación del receptor GABA_A en un sujeto y algunos trastornos del SNC son sensibles al aumento de los neuroesteroideos endógenos y los esteroides neuroactivos. Algunos trastornos del SNC incluyen componentes en los que también está comprometido el Sistema Nervioso Periférico (“SNP”). Trastornos del SNC de ejemplo incluyen esclerosis múltiple, atrofia muscular espinal (que se considera que se debe a la pérdida de la función de las células neuronales en el asta anterior de la médula espinal), relajación muscular en la espasticidad espinal, parálisis cerebral, neuralgia del trigémino, migraña, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Friedreich, degeneraciones retinianas y daño fotoinducido a la retina, que incluyen fotorretinitis, retinitis pigmentosa, degeneración macular relacionada con la

- edad (AMD) y degeneración macular, delirio, demencia y otros trastornos cognitivos y amnésicos (delirio; demencia, tal como demencia de tipo Alzheimer, demencia vascular, demencia debida a la enfermedad del VIH, demencia debida a traumatismo craneoencefálico, demencia debida a la enfermedad de Parkinson, demencia debida a la enfermedad de Huntington, demencia debida a la enfermedad de Pick, demencia debida a la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia debida a una afección médica general, demencia inducida por sustancias, demencia debida a múltiples etiologías, demencia NOS (en lo sucesivo, "no especificado de otra manera" se abrevia NOS); trastornos amnésicos (tales como trastorno amnésico debido a una afección médica general, trastorno amnésico inducido por sustancias, trastorno amnésico NOS; trastorno cognitivo NOS); incidentes vasculares cerebrales isquémicos o hemorrágicos que incluyen apoplejía y lesión cerebral traumática (TBI), facomatosis (particularmente neurofibromatosis), esclerosis lateral amiotrófica, esquizofrenia, trastornos del estado de ánimo (tales como trastorno depresivo, que incluye el trastorno depresivo mayor de episodio único o recurrente, trastorno distímico, trastorno depresivo NOS, trastorno bipolar, que incluye trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno bipolar NOS, trastorno del estado de ánimo debido a una afección médica general, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno del estado de ánimo NOS), síntomas de abstinencia de drogas, tartamudeo, autismo, trastornos del espectro autista y trastornos convulsivos tales como la epilepsia. Los trastornos del SNC también incluyen los trastornos mentales descritos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría, 5.^a edición (DSM-V) e incluyen los trastornos de ansiedad (trastorno de pánico sin agorafobia, trastorno de pánico con agorafobia, agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico, fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad debido a una afección médica, trastorno de ansiedad inducido por sustancias, trastorno de ansiedad no especificado (NOS)), trastornos del estado de ánimo, trastornos del sueño (trastorno primario del sueño, por ejemplo, insomnio primario, hipersomnia primaria, narcolepsia, trastorno del sueño relacionado con la respiración, trastorno del sueño del ritmo circadiano, disomnias NOS) parasomnia, que incluye trastorno de pesadilla, trastorno de terror nocturno, trastorno de sonambulismo, parasomnia NOS, trastorno del sueño secundario a otro trastorno mental, por ejemplo, trastorno del sueño secundario a ansiedad, trastorno del estado de ánimo y/u otro trastorno mental, trastorno del sueño debido a una afección médica general y trastorno del sueño inducido por sustancias), déficit de atención, déficit de atención con hiperactividad, y trastornos del comportamiento disruptivo (trastorno por déficit de atención/hiperactividad -tipo combinado, tipo predominantemente inatento y tipo predominantemente hiperactivo-impulsivo; trastorno por déficit de atención/hiperactividad NOS; trastorno de conducta, trastorno negativista desafiante y trastorno de conducta disruptiva NOS) y trastornos relacionados con sustancias. Los trastornos mentales también incluyen trastornos alimentarios tales como la anorexia y la bulimia. Trastornos mentales adicionales y los criterios para esos trastornos se describen en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría, 5.^a edición (DSM-V).
- Como se utiliza en el presente documento, un "trastorno del SNP" es una enfermedad o afección del sistema nervioso periférico que se puede tratar, prevenir, controlar o mejorar con un compuesto o una composición proporcionados en el presente documento. Ciertos trastornos del SNP son sensibles al aumento de esteroides neuroactivos endógenos. Algunos trastornos del SNP involucran disfunción de los nervios motores y/o nervios sensoriales y pueden incluir componentes donde la médula espinal y/o el cerebro también están comprometidos. Trastornos del SNP de ejemplo incluyen trastornos neuropáticos (los trastornos neuropáticos incluyen neuropatías asociadas con una alteración metabólica tal como neuropatía diabética, neuropatías inducidas por fármacos tales como neuropatía inducida por alcohol y neuropatía inducida por vincristina, neuropatías asociadas con un proceso inflamatorio como en el síndrome de Guillain-Barré, neuropatías asociadas con deficiencia enzimática como en la enfermedad de Fabry y la enfermedad de Krabbe, neuropatía periférica, afecciones neuropáticas infecciosas tales como la neuralgia posherpética e inducida por VIH, neuropatías motoras y sensoriales hereditarias tales como la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth) y enfermedades radiculoneuropáticas.
- Como se utiliza en el presente documento, un "proceso neurodegenerativo" se caracteriza por la disfunción y muerte de las neuronas que conduce a la pérdida de las funciones neurológicas mediadas por el cerebro (SNC), la médula espinal y el SNP. Pueden resultar, entre otros, de situaciones patológicas conocidas colectivamente bajo el término de enfermedades o afecciones neurodegenerativas, traumatismos o exposición a toxinas.
- Como se utiliza en el presente documento, una "propiedad neuroprotectora" es la capacidad de un compuesto de la invención para tratar un proceso neurodegenerativo.
- Como se utiliza en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, los términos "neuroesteroides" y "esteroides neuroactivos" se refieren a esteroides producidos naturalmente en un sujeto y alteran la excitabilidad neuronal a través de la interacción con canales iónicos activados por ligando y otros receptores de superficie celular. Los neuroesteroides se producen en el cerebro. Los esteroides neuroactivos se producen mediante la conversión de esteroides suprarrenales derivados de la periferia o esteroides gonadales. Ejemplos de neuroesteroides y esteroides neuroactivos son: pregnenolona, pregnanolona, alopregnanolona, tetrahidrodesoxicorticosterona, dehidroepiandrosterona y progesterona. Los esteroides neuroactivos pueden tener efectos en el SNC y en la periferia.
- El término "tratar" como se utiliza en el presente documento significa reducir, revertir, suprimir, atenuar, disminuir, detener o estabilizar el desarrollo o la progresión de una enfermedad (que incluye una enfermedad o trastorno descrito en el

presente documento), minimizar la gravedad de la enfermedad o mejorar los síntomas asociados a la enfermedad. En un aspecto, el tratamiento no incluye la prevención.

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

Como se utiliza en el presente documento, "sujeto" es un animal, normalmente un mamífero, que incluye un humano, tal como un paciente.

10 Como se utiliza en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "cantidad terapéuticamente efectiva" y "cantidad efectiva" de un compuesto se refieren a una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento, prevención y/o manejo de una enfermedad, para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno que se va a tratar. Los términos "cantidad terapéuticamente eficaz" y "cantidad eficaz" pueden abarcar una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita síntomas o causas de 15 enfermedad o trastorno, o mejora la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

Los términos "coadministración" y "en combinación con" incluyen la administración de dos agentes terapéuticos (por ejemplo, compuestos de esta invención y lorazepam) ya sea simultáneamente, concurrente o secuencialmente sin límites de tiempo específicos. En una realización, ambos agentes están presentes en un sujeto al mismo tiempo o ejercen su efecto biológico o terapéutico al mismo tiempo. En una realización, los dos agentes terapéuticos están en la misma 20 composición o forma de dosificación unitaria. En otra realización, los dos agentes terapéuticos están en composiciones separadas o formas de dosificación unitaria.

25 Se reconocerá que alguna variación de la abundancia isotópica natural ocurre en un compuesto sintetizado dependiendo del origen de los materiales químicos utilizados en la síntesis. Por lo tanto, una preparación de etifoxina contendrá inherentemente pequeñas cantidades de isotopólogos deuterados. La concentración de isotopos de carbono e hidrógeno estables naturalmente abundantes, a pesar de esta variación, es pequeña e insignificante en comparación con el grado de sustitución isotópica estable de los compuestos de esta invención. Véase, por ejemplo, Wada, E et al., Seikagaku, 1994, 66:15; Gannes, L Z et al., Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol, 1998, 119:725.

30 30 En los compuestos de esta invención, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular pretende representar cualquier isótopo estable de ese átomo. 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 una abundancia de deuterio que es al menos 3340 veces mayor que la 35 abundancia natural de deuterio, que es 0.015% (es decir, al menos 50.1% de incorporación de deuterio).

40 40 El término "factor de enriquecimiento isotópico", como se utiliza en el presente documento, significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. En algunas realizaciones, un compuesto de esta invención tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de deuterio), al menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333.3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6533 (98% incorporación de deuterio), al 45 menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio).

45 El término "isotopólogo" se refiere a una especie que difiere de un compuesto específico de esta invención solo en la composición isotópica del mismo.

50 50 El término "compuesto", cuando se refiere a un compuesto de esta invención, se refiere a una colección de moléculas que tienen una estructura química idéntica, excepto que puede haber una variación isotópica entre los átomos constituyentes de las moléculas. Por lo tanto, estará claro para aquellos expertos en la técnica que un compuesto representado por una estructura química particular que contiene los átomos de deuterio indicados, también contendrá cantidades menores de isotopólogos que tienen átomos de hidrógeno en una o más de las posiciones de deuterio designadas en esa estructura.

55 55 La cantidad relativa de dichos isotopólogos en un compuesto de esta invención dependerá de una serie de factores que incluyen la pureza isotópica de los reactivos deuterados utilizados para hacer el compuesto y la eficiencia de incorporación de deuterio en las diversas etapas de síntesis utilizadas para preparar el compuesto. Sin embargo, como se estableció anteriormente, la cantidad relativa de dichos isotopólogos en total será inferior al 49,9% del compuesto. En otras realizaciones, la cantidad relativa de dichos isotopólogos en total será menos del 47.5%, menos del 40%, menos del 32.5%, menos del 25%, menos del 17.5%, menos del 10%, menos del 5%, menos del 3%, menos del 1%, o menos del 0.5% del compuesto.

60 60 El término "farmacéuticamente aceptable", como se utiliza en el presente documento, se refiere a un componente que, dentro del alcance del buen juicio médico, es adecuado para uso en contacto con los tejidos de humanos y otros mamíferos sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebida y similares, y están en consonancia con una relación beneficio/riesgo razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica que, tras la administración a un

receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de esta invención. Un "contraión farmacéuticamente aceptable" es una porción iónica de una sal que no es tóxica cuando se libera de la sal tras la administración a un receptor. Los ácidos comúnmente empleados para formar sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como bisulfuro de hidrógeno, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, 5 ácido sulfúrico y ácido fosfórico, así como ácidos orgánicos tales como ácido paratoluenosulfónico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido bitartárico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido besílico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido fórmico, ácido glutámico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido parabromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico y ácido acético, así como ácidos inorgánicos y orgánicos relacionados. Dichas sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfato, pirosulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, 10 cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexina-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, tereftalato, sulfonato, sulfonato de xileno, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β -hidroxibutirato, glicolato, maleato, tartrato, 15 metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato y otras sales. En una realización, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas con ácidos minerales tales como el ácido clorhídrico y el ácido bromhídrico, y especialmente aquellas formadas con ácidos orgánicos tales como el ácido maleico. Los métodos estándar para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables y sus formulaciones son bien conocidos en la técnica y se describen en varias referencias, que incluyen, por ejemplo, 20 "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", A. Gennaro, ed., 20th edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.

El compuesto de la presente invención (es decir, el compuesto de Fórmula IIA), puede contener un átomo de carbono asimétrico, por ejemplo, como resultado de la sustitución de deuterio o de otra manera. Como tales, los compuestos de 25 esta invención pueden existir como enantiómeros individuales o como mezclas de los dos enantiómeros. De acuerdo con lo anterior, un compuesto de la presente invención puede existir como una mezcla racémica o una mezcla escalemática, o como estereoisómeros respectivos individuales que están sustancialmente libres de otro posible estereoisómero. El término "sustancialmente libre de otros estereoisómeros" como se utiliza en el presente documento significa que están presentes menos del 25% de otros estereoisómeros, preferiblemente menos del 10% de otros estereoisómeros, más 30 preferiblemente menos del 5% de otros estereoisómeros y lo más preferiblemente menos del 2 % de otros estereoisómeros o menos de "X%" de otros estereoisómeros (en los que X es un número entre 0 y 100, inclusive). Los métodos para obtener o sintetizar un enantiómero individual para un compuesto dado son conocidos en la técnica y pueden aplicarse en la medida de lo posible a los compuestos finales o al material de partida o intermedios.

35 A menos que se indique lo contrario, cuando un compuesto divulgado se nombra o representa mediante una estructura sin especificar la estereoquímica y tiene uno o más centros quirales, se entiende que representa todos los estereoisómeros posibles del compuesto.

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

45 Tanto "D" como "d" se refieren al deuterio. A menos que se indique lo contrario, "estereoisómero" se refiere tanto a enantiómeros como a diastereómeros.

El término "opcionalmente sustituido con deuterio" significa que uno o más átomos de hidrógeno en la fracción a la que 50 se hace referencia se pueden reemplazar con un número correspondiente de átomos de deuterio.

55 Los siguientes profármacos del compuesto de fórmula IIA no están de acuerdo con la invención y están presentes únicamente con fines ilustrativos. La presente invención divulga profármacos de los compuestos de Fórmula IIA anterior. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos de Fórmula IIA que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto requerido de Fórmula IIA. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en *Design of Prodrugs*, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985. Dichos profármacos incluyen pero no se limitan a profármacos de éster de alcoholes y ácidos y profármacos de fosfato de alcoholes. El profármaco se puede formular para lograr un objetivo de estabilidad química mejorada, aceptación y cumplimiento mejorados por parte del paciente, biodisponibilidad mejorada, duración de acción prolongada, selectividad orgánica mejorada, formulación mejorada (que incluye, hidrosolubilidad aumentada) y/o efectos 60 secundarios reducidos (que incluye, toxicidad).

65 Cuando los compuestos de la presente invención tienen al menos un centro asimétrico, de acuerdo con lo anterior pueden existir como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros asimétricos, pueden existir adicionalmente como diastereoisómeros. Específicamente, la etifoxina existe como una mezcla racémica y se han preparado R-Etifoxina y S-Etifoxina. Patente de EE. UU. No. 8,110,569. La presente invención incluye análogos deuterados de R-Etifoxina y análogos deuterados de S-Etifoxina. Se debe entender que todos estos estereoisómeros y mezclas de los mismos en

cualquier proporción están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Cuando los compuestos poseen isómeros geométricos, todos estos isómeros y mezclas de los mismos en cualquier proporción están abarcados dentro del alcance de la presente invención. Los tautómeros de los compuestos de la invención están abarcados por la presente solicitud. Así, por ejemplo, un carbonilo incluye su tautómero enol.

5

Como se utiliza en el presente documento, "S-etifoxina pura" son análogos deuterados que están sustancialmente libres de análogos de R-etifoxina deuterados (es decir, en exceso enantiomérico). En otras palabras, la forma "S" de la etifoxina deuterada está sustancialmente libre de la forma "R" del compuesto y, por lo tanto, se encuentra en un exceso enantiomérico de la forma "R".

10

El término "enantioméricamente puro" o "enantiómero puro" indica que el compuesto comprende más del 75% en peso, más del 80% en peso, más del 85% en peso, más del 90% en peso, más del 91% en peso, más del 92% en peso, más del 93% en peso, más del 94% en peso, más del 95% en peso, más del 96% en peso, más del 97% en peso, más del 98% en peso, más del 98.5% en peso, más del 99% en peso, más del 99.2% en peso, más del 99.5% en peso, más del 99.6% en peso, más del 99.7% en peso, más del 99.8% en peso o más del 99.9% en peso del enantiómero. En ciertas realizaciones, los pesos se basan en el peso total del análogo de etifoxina deuterado.

15

Como se utiliza en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término "R-etifoxina enantioméricamente pura" se refiere al análogo deuterado de al menos aproximadamente 80% en peso de R-etifoxina deuterada y como máximo aproximadamente 20% en peso de S-etifoxina deuterada, al menos aproximadamente 90% en peso de R-etifoxina deuterada y como máximo aproximadamente 10% en peso de S-etifoxina deuterada, al menos aproximadamente 95% en peso de R-etifoxina deuterada y como máximo aproximadamente 5% en peso de S-etifoxina deuterada, al menos aproximadamente 99% en peso de R-etifoxina deuterada y como máximo aproximadamente 1% en peso de S-etifoxina deuterada, al menos aproximadamente 99.9% en peso de R-etifoxina deuterada o como máximo aproximadamente 0.1% en peso de S-etifoxina deuterada. En ciertas realizaciones, los pesos se basan en el peso total del análogo de etifoxina deuterado.

20

Como se utiliza en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término "S-etifoxina enantioméricamente pura" se refiere a al menos aproximadamente 80% en peso de S-etifoxina deuterada y como máximo aproximadamente 20% en peso de R-etifoxina deuterada, al menos aproximadamente 90% en peso de S-etifoxina deuterada y como máximo aproximadamente 10% en peso de R-etifoxina deuterada, al menos aproximadamente 95% en peso de S-etifoxina deuterada y como máximo aproximadamente 5% en peso de R-etifoxina deuterada, al menos aproximadamente 99% en peso de S-etifoxina deuterada y como máximo aproximadamente 1% en peso de R-etifoxina deuterada o al menos aproximadamente 99.9% en peso de S-etifoxina deuterada y como máximo aproximadamente 0.1% en peso de R-etifoxina deuterada. En ciertas realizaciones, los pesos se basan en el peso total del análogo de etifoxina deuterada.

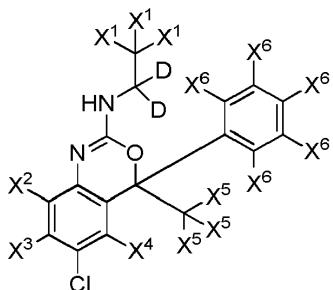
25

Compuestos Terapéuticos

30

40 Los siguientes compuestos de fórmulas I, IA, IIIA - VIIA no están de acuerdo con la invención y están presentes únicamente con fines ilustrativos.

En un aspecto, la presente solicitud divulga compuestos de Fórmula IA:



IA

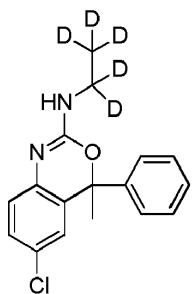
45

y sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

50

cada X¹, X², X³, X⁴, X⁵ y X⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno y deuterio. En una realización, en dichos compuestos cada X¹ es deuterio.

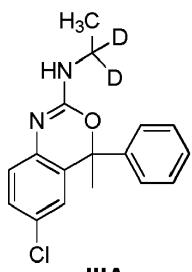
En una realización de IA, X², X³, X⁴, X⁵ y X⁶ son hidrógeno de tal manera que el análogo deuterado de etifoxina es un compuesto que tiene la estructura de Fórmula IIA (que es idéntico al compuesto de la reivindicación 1):



IIA

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 5 En una realización, los compuestos de fórmula IA tienen cada uno X^1 que es hidrógeno. En una de dichas realizaciones de esta invención, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 y X^6 son hidrógeno de tal manera que el análogo deuterado de etifoxina es un compuesto que tiene la estructura de Fórmula IIIA:

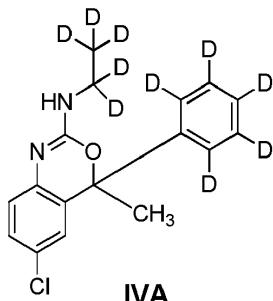


IIIA

10

y sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo.

- En una realización, los compuestos de fórmula IA tienen cada uno X^1 y cada X^6 como deuterio. En una de dichas realizaciones de esta invención, X^2 , X^3 , X^4 y X^5 son hidrógeno de tal manera que el análogo deuterado de etifoxina es un compuesto que tiene la estructura de Fórmula IVA:

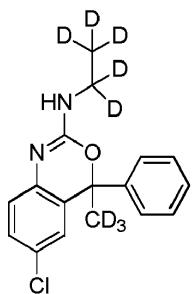


IVA

y sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo.

20

- En una realización, los compuestos de Fórmula IA tienen cada X^1 y cada X^5 que son deuterio. En una de dichas realizaciones, X^2 , X^3 , X^4 y X^6 son hidrógeno de tal manera que el análogo deuterado de etifoxina es un compuesto que tiene la estructura de Fórmula VA:

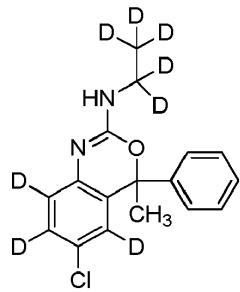


VA

25

y sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 En una realización, los compuestos de Fórmula IA tienen cada uno X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , y X^6 que son deuterio. En una de dichas realizaciones de esta invención, X^5 y X^6 son hidrógeno de tal manera que el análogo deuterado de etifoxina es un compuesto que tiene la estructura de Fórmula VIA:

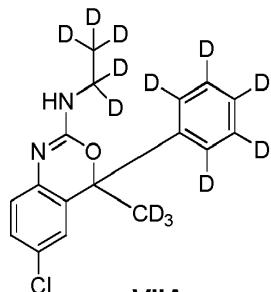


VIA

10 y sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo.

En una realización, los compuestos de Fórmula IA tienen cada uno X^1 , X^5 , y X^6 que son deuterio. En una de dichas realizaciones de esta invención, X^2 , X^3 y X^4 son hidrógeno de tal manera que el análogo deuterado de etifoxina es un compuesto que tiene la estructura de Fórmula VIIA:

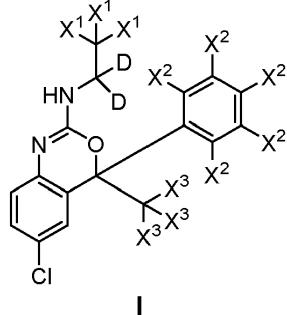
15



VIIA

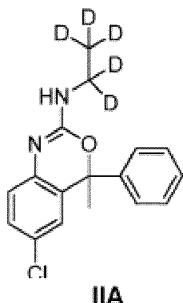
y sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo.

20 En un aspecto, la presente solicitud divulga compuestos de Fórmula I:



25 y sus sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables, en los que: cada uno de X^1 , X^2 y X^3 se seleccionan independientemente de hidrógeno y deuterio. En una realización, en dichos compuestos cada X^1 es deuterio.

De acuerdo con esta invención, cada X^2 y X^3 son hidrógeno de tal manera que el análogo deuterado de etifoxina es un compuesto que tiene la estructura de Fórmula IIA:



y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 5 En esta invención, el análogo deuterado de etifoxina es 6-cloro-N-(etil-d₅)-4-metil-4-fenil-4H-3,1-benzoxazin-2-amina y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

En un ejemplo divulgado (que no forma parte de la invención), el análogo deuterado de etifoxina es 6-cloro-N-(etil-d₅)-4-metil-4-(fenil-d₅)-4H-3,1-benzoxazin-2-amina y sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo.

10

En otro ejemplo divulgado (que no forma parte de la invención), el análogo deuterado de etifoxina es 6-cloro-N-(etil-d₅)-4-(metil-d₃)-4-(fenil-d₅)-4H-3,1-benzoxazin-2-amina y sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo.

15

En aún otro ejemplo divulgado (que no forma parte de la invención), el análogo deuterado de etifoxina es 6-cloro-N-(etil-1,1-d₂)-4-metil-4-fenil-4H-3,1-benzoxazin-2-amina y sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo.

20

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula IIA; 6-cloro-N-(etil-d₅)-4-metil-4-fenil-4H-3,1-benzoxazin-2-amina; tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de deuterio), al menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333.3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6533 (98% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio).

25

En un aspecto, el compuesto de Fórmula IIA, es un isómero de S-etifoxina deuterado enantioméricamente puro. En las composiciones proporcionadas en el presente documento, el análogo de S-etifoxina enantioméricamente puro deuterado o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo puede estar presente con otros ingredientes activos o inactivos. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un análogo de S-etifoxina deuterado enantioméricamente puro puede comprender, por ejemplo, aproximadamente 90% de excipiente y aproximadamente 10% de un análogo de S-etifoxina deuterado enantioméricamente puro. En ciertas realizaciones, el análogo deuterado de S-etifoxina enantioméricamente puro en dichas composiciones puede comprender, por ejemplo, al menos aproximadamente 99.9% en peso de análogo deuterado de S-etifoxina y como máximo aproximadamente 0.1% en peso de análogo deuterado de R-etifoxina. En ciertas realizaciones, el ingrediente activo se puede formular con poco o ningún excipiente o portador.

30

En un aspecto, el compuesto de Fórmula IIA, es un isómero de R-etifoxina deuterado enantioméricamente puro. En las composiciones proporcionadas en el presente documento, el análogo de R-etifoxina enantioméricamente puro deuterado o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo puede estar presente con otros ingredientes activos o inactivos. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un análogo de R-etifoxina enantioméricamente puro deuterado puede comprender, por ejemplo, aproximadamente 90% de excipiente y aproximadamente 10% de análogo de R-etifoxina deuterado enantioméricamente puro. En ciertas realizaciones, el análogo deuterado de R-etifoxina enantioméricamente puro en dichas composiciones puede comprender, por ejemplo, al menos aproximadamente 99.9% en peso de análogo deuterado de R-etifoxina y como máximo aproximadamente 0.1% en peso de análogo deuterado de R-etifoxina. En ciertas realizaciones, el ingrediente activo se puede formular con poco o ningún excipiente o portador.

35

En otro aspecto, los compuestos de la invención en los que cualquier átomo no designado como deuterio está presente en su abundancia isotópica natural.

40

En otro aspecto, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmulas IIA, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

45

Métodos de tratamiento

Las referencias a métodos de tratamiento en los párrafos siguientes de esta descripción se deben interpretar como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

- 5 En una realización, un compuesto de la invención de Fórmula IIA, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra a un sujeto en una cantidad eficaz para modular el receptor GABA_A.

En una realización, un compuesto de la invención de Fórmula IIA, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra a un sujeto en una cantidad eficaz para aumentar los neuroesteroides y/o los esteroides 10 neuroactivos.

En una realización, los compuestos o la composición de esta invención actúan como moduladores del complejo receptor GABA_A e incrementa los esteroides neuroactivos endógenos y tiene propiedades ansiolíticas, y/o anticonvulsivantes, y/o sedantes/hipnóticas, y/o anestésicas, y/o propiedades neuroprotectoras.

15 En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar o prevenir una afección sensible a etifoxina que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula IIA, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

20 En una realización, los compuestos de Fórmula IIA, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos se utilizan para tratar trastornos del SNC, trastornos del SNP y/o afecciones inflamatorias al administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz.

25 En una realización, el compuesto de Fórmula IIA, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo se utilizan para tratar trastornos del SNC. En dichas realizaciones, los trastornos del SNC incluyen esclerosis múltiple, relajación muscular en espasticidad espinal, degeneraciones retinales y daño fotoinducido a la retina que incluye fotorretinitis, retinitis pigmentosa, degeneración macular relacionada con la edad (AMD) y degeneración macular, parálisis cerebral, neuralgia del trigémino, migraña, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, polineuritis paraneoplásica, enfermedad de Friedreich, delirio, demencia y otros trastornos cognitivos 30 y amnésicos (delirio; demencia, tal como la demencia de tipo Alzheimer, demencia vascular, demencia debida a Enfermedad por VIH, demencia debida a traumatismo craneoencefálico, demencia debida a la enfermedad de Parkinson, demencia debida a la enfermedad de Huntington, demencia debida a la enfermedad de Pick, demencia debida a la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia debida a una afección médica general, demencia inducida por sustancias, demencia debida a múltiples etiologías, demencia NOS (en lo sucesivo, "no especificado de otro modo" se abrevia NOS); 35 trastornos amnésicos (tales como trastorno amnésico debido a una afección médica general, trastorno amnésico inducido por sustancias, trastorno amnésico NOS; trastorno cognitivo NOS); incidentes vasculares cerebrales isquémicos o hemorrágicos que incluyen apoplejía y lesión cerebral traumática (TBI), facomatosis (particularmente neurofibromatosis), esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal, esquizofrenia, trastornos del estado de ánimo (tales como trastorno depresivo, que incluye el trastorno depresivo mayor de episodio único o recurrente, trastorno distímico, trastorno depresivo 40 NOS; trastorno bipolar, que incluye trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno bipolar NOS, trastorno del estado de ánimo debido a una afección médica general, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno del estado de ánimo NOS), síntomas de abstinencia de drogas, tartamudeo, autismo, trastornos del espectro autista, trastornos convulsivos tal como la epilepsia; trastornos de ansiedad (trastorno de pánico sin agorafobia, trastorno de pánico con agorafobia, agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico, fobia específica, fobia social, 45 trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad debido a una afección médica, trastorno de ansiedad inducido por sustancias, trastorno de ansiedad no especificado (NOS)), trastornos del estado de ánimo, trastornos del sueño (trastorno primario del sueño, que incluye insomnio primario, hipersomnolencia primaria, narcolepsia, trastorno del sueño relacionado con la respiración, trastorno del sueño del ritmo circadiano, disomnias NOS; parasomnias, que incluye trastorno de pesadillas, 50 trastorno de terror nocturno, trastorno de sonambulismo, parasomnias NOS; trastorno del sueño secundario a otro trastorno mental, incluido trastorno del sueño secundario a ansiedad, trastorno del estado de ánimo y/u otro trastorno mental; trastorno del sueño debido a una afección médica general y trastorno del sueño inducido por sustancias), déficit de atención, déficit de atención con hiperactividad, y trastornos del comportamiento disruptivo (trastorno por déficit de atención/hiperactividad -tipo combinado, tipo predominantemente inatento y tipo predominantemente hiperactivo-impulsivo; trastorno por déficit de atención/hiperactividad NOS; trastorno de conducta, trastorno negativista desafiante y 55 trastorno de conducta disruptiva NOS), trastornos relacionados con sustancias, trastornos alimentarios tales como la anorexia y la bulimia.

60 En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula IIA y sales farmacéuticamente aceptables del mismo son útiles en el tratamiento, prevención, mejora o manejo de enfermedades o trastornos, que incluyen, pero no se limitan a, trastornos del sistema nervioso central, tales como epilepsia, accidentes vasculares cerebrales isquémicos o hemorrágicos, enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Charcot-Marie-Tooth o enfermedad de Friedreich, facomatosis, en particular neurofibromatosis, enfermedades neuropáticas, tales como neuropatía por deficiencia, en particular de tipo alcohólico, neuropatía tóxica o inducida por fármacos, en particular por vincristina, neuropatía asociada con una alteración metabólica tal como diabetes, neuropatía asociada a un proceso inflamatorio, en particular síndrome de Guillain-Barré, enfermedades neuropáticas infecciosas, en particular herpes zoster y enfermedades 65

radiculoneuropáticas, polineuritis paraneoplásica, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal, esquizofrenia, depresión, tumores cerebrales, enfermedad de Parkinson, y demencias, tal como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick o demencia vascular, esclerosis múltiple, regeneración nerviosa, enfermedades neurodegenerativas, relajación muscular en espasticidad espinal, parálisis cerebral, neuralgia del trigémino, migraña, 5 enfermedad de Alzheimer, dolor, síntomas de abstinencia de drogas y trastornos convulsivos tales como epilepsia.

En ciertas realizaciones, los compuestos o composiciones de esta invención son útiles en el tratamiento de trastornos mentales, tales como ansiedad, depresión, epilepsia, trastornos obsesivo-compulsivos, trastorno por déficit de atención (ADD), trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), trastornos del sueño, trastornos alimentarios trastornos 10 tales como la anorexia y la bulimia, ataques de pánico y otros trastornos mentales.

En algunas realizaciones, el trastorno del sistema central se selecciona de esclerosis múltiple, relajación muscular en espasticidad espinal, parálisis cerebral, neuralgia del trigémino, migraña, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedades neurodegenerativas, delirio, demencia, 15 trastornos amnésicos, trastornos cognitivos; incidentes vasculares cerebrales isquémicos o hemorrágicos que incluyen apoplejía y lesión cerebral traumática (TBI), facomatosis, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal, esquizofrenia, trastornos del estado de ánimo, depresión, abstinencia de drogas, síntomas, tartamudeo, autismo, trastornos del espectro autista, trastornos convulsivos, epilepsia, trastornos de ansiedad, trastornos del sueño, trastorno 20 por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastornos del comportamiento disruptivo y trastornos relacionados con sustancias.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula IIA se utiliza para tratar trastornos neuropáticos seleccionados de neuropatía diabética, neuropatía inducida por fármacos, neuropatía inflamatoria, neuropatía periférica, neuralgia inducida por VIH y neuralgia posherpética, neuropatías asociadas con deficiencia enzimática como en la enfermedad de Fabry y 25 la enfermedad de Krabbe, neuropatías motoras y sensoriales hereditarias tales como la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula IIA se utiliza para tratar trastornos del sistema nervioso central seleccionados de trastornos cognitivos, delirio; demencia, demencia de tipo Alzheimer, demencia vascular, demencia debida a la enfermedad del VIH, demencia debida a un traumatismo craneal, demencia debida a la enfermedad de Parkinson, demencia debida a la enfermedad de Huntington, demencia debida a la enfermedad de Pick, demencia debida a la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, y trastornos amnésicos. 30

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula IIA se utiliza para tratar la esclerosis múltiple.

35 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula IIA se utiliza para tratar la epilepsia.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula IIA se utiliza para tratar trastornos del sistema nervioso central seleccionados de trastornos de ansiedad, trastorno de pánico sin agorafobia, trastorno de pánico con agorafobia, 40 agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico, fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad debido a una afección médica, trastorno de ansiedad inducido por sustancias y trastorno de ansiedad no especificado (NOS).

45 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula IIA se utiliza para tratar la esclerosis lateral amiotrófica.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula IIA se utiliza para tratar la atrofia muscular espinal.

50 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula IIA se utiliza para tratar trastornos del sistema nervioso central seleccionados de los trastornos del estado de ánimo, trastorno depresivo que incluye trastorno depresivo mayor de episodio único o recurrente, trastorno distímico, trastorno depresivo NOS; trastorno bipolar, que incluye el trastorno bipolar I, el trastorno bipolar II, el trastorno ciclotímico, el trastorno bipolar NOS, el trastorno del estado de ánimo debido a una afección médica general, el trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias y el trastorno del estado de ánimo NOS.

55 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula IIA se utiliza para tratar trastornos inflamatorios. En un aspecto, el trastorno inflamatorio es la artritis reumatoide.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula IIA se utiliza para tratar trastornos de la motilidad intestinal. En un aspecto, el trastorno de motilidad intestinal es el síndrome del intestino irritable.

60 En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula IIA es útil en el tratamiento de enfermedades o trastornos, que incluyen, pero no se limitan a, trastornos cardiovasculares tales como hipertensión.

En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula IIA es útil como analgésico o antidepresivo.

En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula IIA es útil en el tratamiento o prevención de degeneraciones retinales y daño fotoinducido a la retina que incluyen fotorretinitis, retinitis pigmentosa, degeneración macular relacionada con la edad (AMD) y degeneración macular.

5 Terapia de combinación

En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula IIA proporcionado en el presente documento se administra en combinación con uno o más de otros ingredientes activos, tales como otros agentes efectivos para trastornos del SNC o trastornos mentales. Dichos agentes incluyen, pero no se limitan a los siguientes: agonistas y antagonistas del receptor de serotonina (que incluyen, 5-HT1A); antagonistas del receptor de neuroquinina o antagonistas del receptor del factor liberador de corticotropina (CRF1); agonistas del receptor de melatonina; y agonistas nicotínicos, agentes muscarínicos, inhibidores de acetilcolinesterasa y agonistas de receptores de dopamina.

10 En ciertas realizaciones, los otros agentes activos son arilpiperazinas, por ejemplo, buspirona, gepirona, ipsapirona y tondospirona; derivados de benzodiacepinas tales como alprazolam, bromazepam, camazepam, clordiazepóxido, clobazam, clorazepato, chotiazepam, cloxazolam, diazepam, loflazepato de etilo, etizolam, fluidazepam, flutazolam, flutoprazepam, halazepam, ketazolam, lorazepam, loxapina, medazepam, metaclazepam, mexazolam, nordazepam, oxazepam, oxazolam, pinazepam, prazepam y tofisopam; carbamatos tales como ciclcarbamato, emilcamato, hidroxifenamato, meprobamato, fenprobamato y tibamato; y otros tales como alpidem, benzoctamina, captodiamina, 20 clormezanona, flesinoxano, fluoresona, ácido glutámico, hidroxizina, lesopitron, mecloralurea, mefenoxalona, mirtazepina, oxanamida, fenaglicodol, suriclona y zatosetron.

15 En ciertas realizaciones, el otro agente activo es fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, orfluvoxamina, venlafaxina, mirtazapina, nefazodona, trazodona, bupropión, litio, ácido valproico, carbamazepina, neurontina, lamictal, ziprasidona, 25 risperidona, quetiapina, fenelzina, tranielcipromina, amitriptilina., protriptilina, desipramina, nortriptilina, trimipramina, perfenazina, maprotilina, mirtazapina, metilfenidato o dextroanfetamina.

30 En ciertas realizaciones, el otro agente activo es un antidepresivo, tal como un antidepresivo tricíclico ("TCA"), un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina ("SSRI"), un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina ("SNRI"), un inhibidor de la recaptación de dopamina ("DRI"), un inhibidor de la recaptación de noradrenalina ("NRI"), un inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina ("DNRI"), un inhibidor de la monoaminooxidasa ("MAOI"), un bloqueador del receptor alfa-2 u otro antidepresivo.

35 Los TCA de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, nortriptilina, protriptilina y trimipramina.

40 Los SSRI de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, sertralina, metabolito desmetilsertralina de sertralina, fluoxetina, norfluoxetina (metabolito desmetilado de fluoxetina), fluvoxamina, paroxetina, citalopram, metabolito desmetil-citalopram de citalopram, escitalopram, d,1-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, cericlamina y dapoxetina.

45 Los NRI de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, reboxetina y todos los isómeros de reboxetina, es decir, (R/R,S/S,R/S,S/R), desipramina, maprotilina, lofepramina, oxaprotilina, fezolamina, atomoxetina, nomifensina, viloxazina o mianserina.

50 Los SNRI de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, venlafaxina, metabolito de venlafaxina O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, metabolito de clomipramina desmetilclomipramina, duloxetina, milnacipran, imipramina y nefazaodona.

55 Los MAOI de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, fenelzina, tranielcipromina, isocarboxazida y selegilina.

50 Los bloqueadores de los receptores alfa-2 de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, mirtazapina.

60 Otros antidepresivos útiles incluyen bupropión, metabolito de bupropión, hidroxibupropión y trazodona.

65 En una realización, en los métodos proporcionados en el presente documento, "los compuestos o composiciones de esta invención se utilizan como un compuesto libre o sin solvatar.

En otra realización, en los métodos proporcionados en el presente documento, los compuestos o composiciones de esta invención se utilizan como una sal, tal como una sal de clorhidrato.

70 En otra realización, en los métodos proporcionados en el presente documento, los compuestos o composiciones de esta invención se utilizan como solvatos.

Formulaciones

75 Los compuestos de la invención se administran por vía oral en una dosis diaria total de aproximadamente 0.01 mg/kg/dosis a aproximadamente 100 mg/kg/dosis, alternativamente desde aproximadamente 0.1 mg/kg/dosis hasta aproximadamente

10 mg/kg/dosis. Se puede emplear el uso de preparaciones de liberación prolongada para controlar la tasa de liberación del ingrediente activo. La dosis se puede administrar en tantas dosis divididas como sea conveniente. Cuando se utilizan otros métodos (que incluyen la administración intravenosa), los compuestos se administran al tejido afectado a una tasa desde 0.05 hasta 10 mg/kg/hora, alternativamente desde 0.1 hasta 1 mg/kg/hora. Dichas tasas se mantienen fácilmente 5 cuando estos compuestos se administran por vía intravenosa como se analiza a continuación.

Para los fines de esta invención, los compuestos se pueden administrar por una variedad de medios que incluyen por vía oral, parenteral, por pulverización de inhalación, tópica o rectal en formulaciones que contienen portadores, adyuvantes y 10 vehículos farmacéuticamente aceptables. El término parenteral como se utiliza en el presente documento incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares e intraarteriales con una variedad de técnicas de infusión. La inyección intraarterial e intravenosa como se utiliza en el presente documento incluye la administración a través de catéteres. Generalmente se emplea la administración oral.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el 15 método de administración pretendido. Cuando se utiliza para uso oral, por ejemplo, se pueden preparar comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas al uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier 20 método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes que incluyen agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación apetecible. Son aceptables los comprimidos que contienen el 25 ingrediente activo en mezcla con un excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable que es adecuado para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o sodio, lactosa, fosfato de calcio o sodio; agentes de granulación y disgregación, tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, tal como almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como esteárate de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o se pueden recubrir mediante técnicas 30 conocidas que incluyen la microencapsulación para retardar la desintegración y la adsorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material retardador de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

30 Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en la que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, tal como aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

35 Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma acacia, y agentes dispersantes o humectantes tales como un fosfátilo de origen natural (que incluye lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquíleno con un ácido graso (que incluye esteárate de 40 polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (que incluye heptadecaetilenoxietanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (que incluye monooleato de sorbitán polioxietilenado). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tal como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más aromatizantes y uno o más edulcorantes, como sacarosa o sacarina.

45 Las suspensiones de aceite se pueden formular al suspender el ingrediente activo en un aceite vegetal, como aceite de cacahuate, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden agregar agentes edulcorantes, tales como aquellos expuestos anteriormente, y agentes aromatizantes para 50 proporcionar una preparación oral apetecible. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como el ácido ascórbico.

55 Los polvos y gránulos dispersables de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados se exemplifican mediante aquellos divulgados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

60 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como el aceite de oliva o el aceite de cacahuate, un aceite mineral, tal como la parafina líquida, o una mezcla de estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, tales como goma arábiga y goma tragacanto, fosfátidos naturales, como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tal como monooleato de sorbitán polioxietilenado. La emulsión también puede contener 65 agentes edulcorantes y aromatizantes.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante, un aromatizante o un agente colorante.

- 5 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida utilizando los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico aceptable por vía parenteral, tal como una solución en 1,3-butanodiol o preparado como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear están el agua, la 10 solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se pueden emplear convencionalmente como solvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, que incluye los monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos como el ácido oleico también pueden utilizarse en la preparación de inyectables.
- 15 La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con el material portador para producir una única forma de dosificación variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación prolongada destinada a la administración oral a humanos puede contener aproximadamente de 1 a 1000 mg de material activo combinado con una cantidad apropiada y conveniente de material portador que puede variar de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95% de las composiciones totales. La composición farmacéutica 20 se puede preparar para proporcionar cantidades fácilmente medibles para la administración. Por ejemplo, una solución acuosa prevista para infusión intravenosa debe contener desde aproximadamente 3 hasta 330 µg del ingrediente activo por mililitro de solución para que pueda ocurrir la infusión de un volumen adecuado a una tasa de aproximadamente 30 ml/h.
- 25 Como se indicó anteriormente, las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también se puede administrar como bolo, electuario o pasta.
- 30 30 Un comprimido se puede elaborar por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos prensados se pueden preparar al comprimir en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre, como un polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con un aglutinante (que incluye povidona, gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, desintegrante (que incluye, glicolato de almidón de sodio, povidona reticulada, carboximetilcelulosa de sodio reticulada) agente de superficie activa o dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar al moldear en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos se pueden recubrir o ranurar opcionalmente y se pueden formular para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo utilizando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado. Los comprimidos 40 se pueden proporcionar opcionalmente con un recubrimiento entérico, para proporcionar liberación en partes del intestino distintas del estómago. Esto es particularmente ventajoso con los compuestos de Fórmula IIA cuando dicho compuesto es susceptible de hidrólisis ácida.
- 45 Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que comprenden el ingrediente activo en una base aromatizada, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.
- 50 50 Las formulaciones para administración rectal se pueden presentar como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.
- 55 Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol que contienen, además del ingrediente activo, se sabe que dichos portadores son apropiados en la técnica.
- 60 60 Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles isotónicas acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en envases sellados de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales, y se pueden almacenar en condiciones de secado por congelación (liofilizado) que solo requiere la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito anteriormente.
- 65 65 Las formulaciones de dosificación unitaria adecuadas son aquellas que contienen una dosis diaria o unitaria, subdosis diaria, o una fracción apropiada de la misma, de un compuesto de Fórmula IIA.

Las formulaciones de la presente invención incluyen el compuesto de Fórmula IIA o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo como el único agente farmacéuticamente activo. Alternativamente, las formulaciones pueden incluir uno o más agentes activos adicionales, que incluyen aquellos descritos bajo la sección Terapia combinada.

5 Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del individuo que está siendo tratado; hora y ruta de administración; la tasa de excreción; otros fármacos que se hayan administrado previamente; y la gravedad de la enfermedad particular que se somete a terapia, como es bien entendido por aquellos expertos en la técnica.

10 La invención también proporciona un kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula IIA, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, e instrucciones para el tratamiento de un paciente humano que padece afecciones susceptibles de modulación del complejo receptor de GABA_A; o aumento de los 15 niveles de esteroideos neuroactivos y neuroesterooides endógenos; trastornos del SNC; trastornos del SNP; o estados inflamatorios como se describió anteriormente. El kit también puede incluir uno o más agentes activos adicionales, que incluyen aquellos descritos en la sección Terapia combinada.

20 Ejemplos de química sintética

25 Los procedimientos estándar y la transformación química y los métodos relacionados son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica, y dichos métodos y procedimientos se han descrito, por ejemplo, en referencias estándar tales como Fiesers' Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, New York, NY, 2002; Organic Reactions, vols. 1-83, John Wiley and Sons, New York, NY, 2006; March J. and Smith M.: Advanced Organic Chemistry, 6th ed., John Wiley and Sons, 35 New York, NY; and Larock R.C.: Comprehensive Organic Transformations, Wiley-VCH Publishers, New York, 1999.

30 Las reacciones que utilizan compuestos que tienen grupos funcionales se pueden realizar sobre compuestos con grupos funcionales que se pueden proteger. Un compuesto o derivados "protegidos" significa derivados de un compuesto donde uno o más sitios reactivos o grupos funcionales están bloqueados con grupos protectores. Los derivados protegidos son útiles en la preparación de los compuestos de la presente invención o en sí mismos; los derivados protegidos pueden ser el agente biológicamente activo. Un ejemplo de un texto completo que enumera los grupos protectores adecuados se 35 puede encontrar en T. W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999

40 Un compuesto de fórmula IIA se puede sintetizar como se muestra en el esquema 1:

45

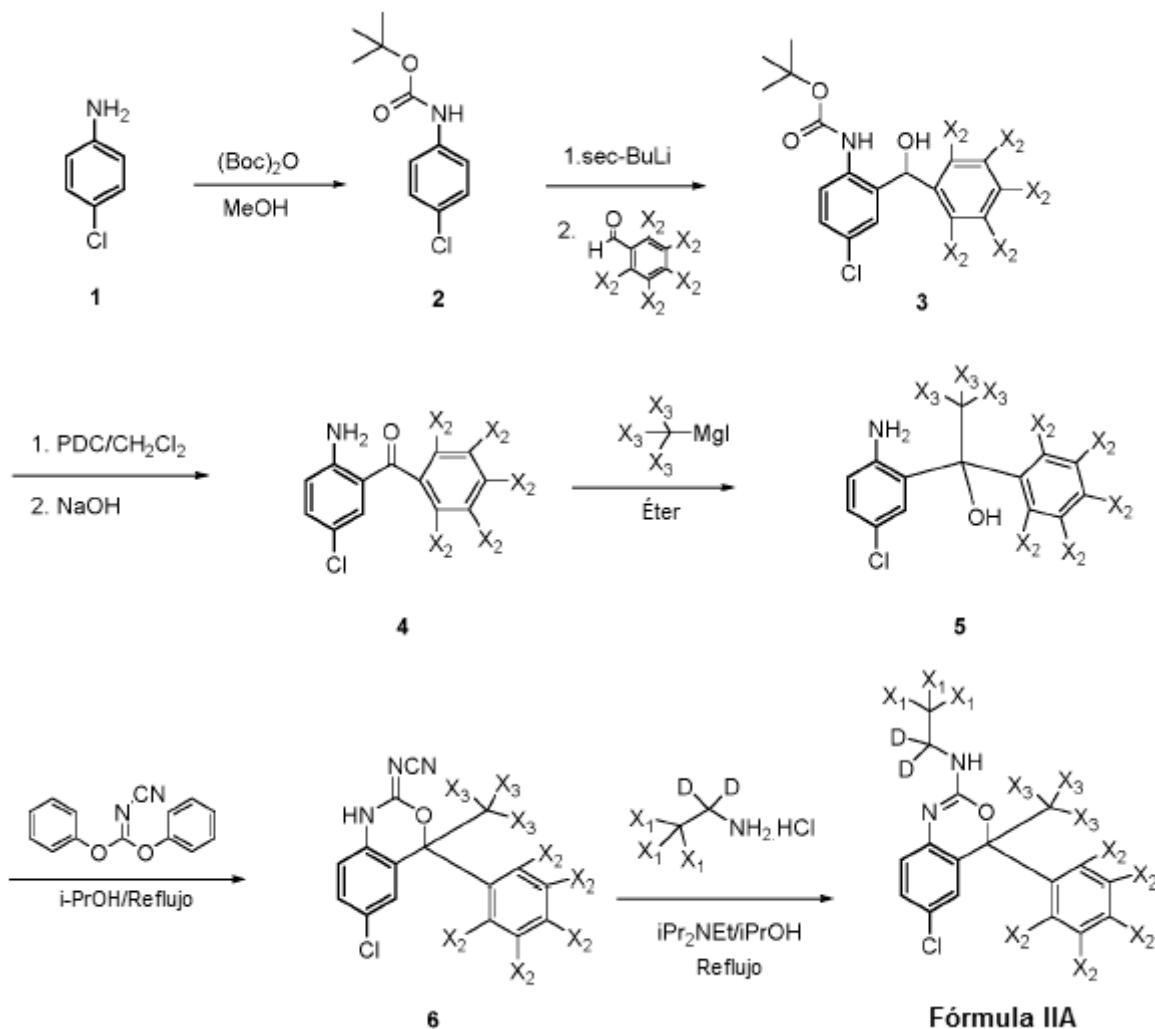
50

55

60

65

Esquema 1



5 X₁ es deuterio, mientras que X₂ y X₃ son hidrógeno

La protección del grupo amino de la p-cloroanilina 1 por medios conocidos en la técnica se logra al tratar la amina 1 con dicarbonato de di-t-butilo. Como se describe por E. Azim et al. en J. Label.Compds. Radiofarmacia. XXXIX:907, 1997 E. Azim et al. in J. Label.Compds. Radiopharm. XXXIX:907, 1997, la litación en orto de 2 seguida de la adición de benzaldehído produce el alcohol terciario 3. La oxidación bencílica adicional de 3 seguido de la escisión hidrolítica del grupo protector amino proporciona el compuesto 4. La adición de metil Grignard en éter de dietilo produce el alcohol terciario 5. Como se describe por Garratt, P.J. et al. in Tetrahedron, 45 (3), 829, 1989, el Alcohol 5 se hace reaccionar con cianocarbonimidato de difenilo para dar el compuesto 6. La reacción adicional con etilamina deuterada en alcohol isopropílico a reflujo produce compuestos de Fórmula IIA.

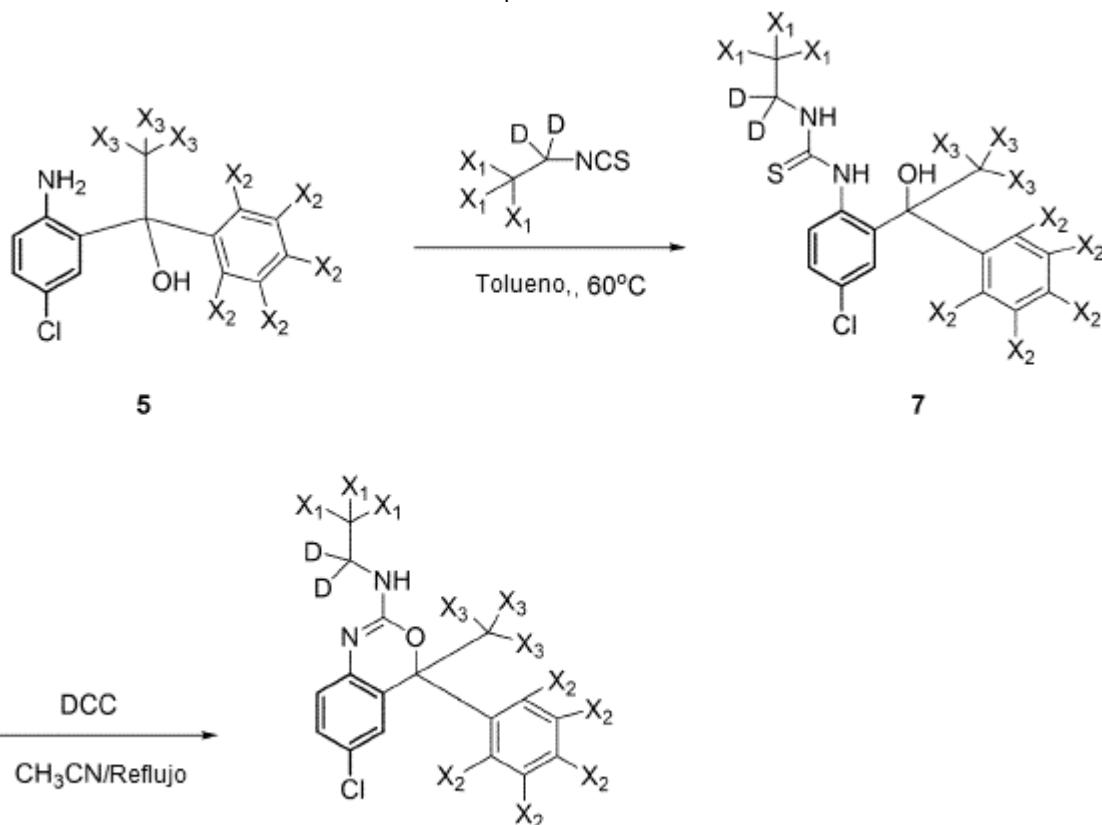
15

Un compuesto de fórmula IIA también se puede sintetizar a partir del intermedio 5 como se muestra en el esquema 2:

20

25

Esquema 2



X₁ es deuterio, mientras que X₂ y X₃ son hidrógeno

5

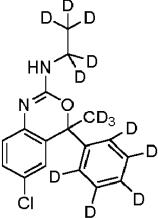
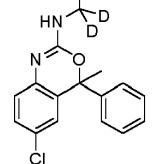
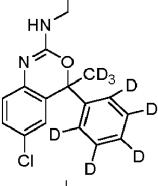
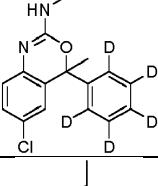
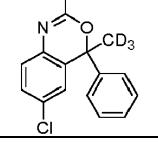
Como se describe en E. Azim et al. in J. Label. Compds. Radiopharm. XXXIX:907, 1997, el tratamiento del intermedio 5 con isiotiocianato de etilo deuterado a 60°C en tolueno produce la tiourea 7. Como se describe por S-W You et al. in Bull. Korean Chem. Soc. 2001, (22), 11, 1270, la tiourea 7 se hace reaccionar con diciclohexilcarbodiimida en acetonitrilo a reflujo para producir los compuestos de Fórmula IIA.

10

Los siguientes ejemplos 2 - 7 no están de acuerdo con la invención y están presentes únicamente con fines ilustrativos.

Tabla 1.

Número de ejemplo	Nombre de ejemplo	Estructura de ejemplo
1	6-cloro-N-(etil-d ₅)-4-metil-4-fenil-4H-3,1-benzoxazin-2-amina	
2	6-cloro-N-(etil-d ₅)-4-metil-4-(fenil-d ₅)-4H-3,1-benzoxazin-2-amina	

3	6-cloro-N-(etil-d ₅)-4-(metil-d ₃)-4-(fenil-d ₅)-4H-3,1-benzoxazin-2-amina	
4	6-cloro-N-(etil-1,1-d2)-4-metil-4-fenil-4H-3,1-benzoxazin-2-amina	
5	6-cloro-N-etil-4-(metil-d3)-4-(fenil-d5)-4H-3,1-benzoxazin-2-amina	
6	6-cloro-N-etil-4-metil-4-(fenil-d5)-4H-3,1-benzoxazin-2-amina	
7	6-cloro-N-etil-4-(metil-d3)-4-fenil-4H-3,1-benzoxazin-2-amina	

Ejemplo 1

Síntesis de 6-cloro-N-(etil-d₅)-4-metil-4-fenil-4H-3,1-benzoxazin-2-amina

5 Síntesis de 1-(2-amino-5-clorofenil)-1-fenietano-1-ol: A 2-amino-5-clorobenzofenona (2.34 mmol, 541 mg) en éter de dietilo (10 ml) bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C se agregó en forma de gotas yoduro de metilmagnesio (3.12 ml, 3.0 M en éter de dietilo). La mezcla de reacción se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 5 horas, la mezcla se enfrió a 0 °C y se agregaron cuidadosamente trocitos de hielo seguidos de agua fría. Se agregó solución salina para separar las fases. La capa de éter se separó. La capa acuosa se extrajo con una cantidad igual de éter. Las capas de éter combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo vacío para producir el alcohol terciario (2.14 mmol, 530 mg). MS: (M+H) 248.

10 15 Síntesis de N-(6-cloro-4-metil-4-fenil-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-2-ilideno)cianamida: Se agregaron cianocarbonimidato de difenilo (10.3 mmol, 2.53 g) y 1-(2-amino-5-clorofenil)-1-fenietan-1-ol (9.36 mmol, 2.32 g) a isopropanol (40 ml) y la mezcla de reacción se sometió a refljo durante 24 horas bajo atmósfera de nitrógeno. El solvente se eliminó bajo vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice) (Eluyente 2% de MeOH/CH₂Cl₂) para producir N-(6-cloro-4-metil-4-fenil-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-2-ilideno)cianamida como un sólido blanco (2.7 mmol, 800 mg). MS: (M-) 296.

20 25 Síntesis de 6-cloro-N-(etil-d₅)-4-metil-4-fenil-4H-3,1-benzoxazin-2-amina: Se agregó clorhidrato de ds-etilamina (0.69 mmol, 59 mg) (99% de incorporación de deuterio) a un matraz que contenía N-(6-cloro-4-metil-4-fenil-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-2-ilideno)cianamida (100 mg, 0.35 mmol) y base de Hunig (0.7 mmol, 0.12 ml) en isopropanol (1 ml). La mezcla se agitó a refljo durante 12 horas. Se agregaron clorhidrato de ds-etilamina adicional (0.69 mmol, 59 mg) y base de Hunig (0.7 mmol, 0.12 ml) y la mezcla de reacción se agitó a refljo durante otras 12 horas. A continuación, el solvente se eliminó bajo vacío y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna Agilent C18 eclipse plus) para producir 6-cloro-N-(etil-d₅)-4-metil-4-fenil-4H-3,1-benzoxazin-2-amina (0.11 mmol, 33 mg) como un sólido ceroso. MS: (M+H) 306.

Ejemplo 2

Síntesis de 6-cloro-N-(etil-d₅)-4-metil-4-(fenil-d₅)-4H-3,1-benzoxazin-2-amina

- 5 Síntesis de (4-cloro-2-(hidroxi(fenil-d₅)metil)fenil)carbamato de tert-butilo: Una solución de (4-clorofenil) carbamato de tert-butilo (2.03 g, 8.92 mmol) disuelta en 52 ml de THF seco a -78 °C se trató con 16 ml (22.4 mmol, 2.5 eq.) de una solución 1.4 M de sec-butillitio en ciclohexano agregado mediante jeringa durante 25 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a -25 °C y se trató con d₆-benzaldehído (900 µl) (98% de incorporación de deuterio). Tras la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se inactivó con 26 ml de solución de NH₄Cl acuosa saturada y 50 ml de agua. La capa acuosa se lavó con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución salina, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar 3.4 g de un aceite amarillo. El aceite residual se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc 4:1) para producir (4-cloro-2-(hidroxi(fenil-d₅)metil)fenil)carbamato de tert-butilo como un aceite amarillo (2.45 g, 7.24 mmol). MS: (M+H) 339.
- 10 15 Síntesis de (2-(benzoil-2,3,4,5,6-d₅)-4-clorofenil)carbamato de tert-butilo: Se disolvió una solución de (4-cloro-2-(hidroxi(fenil-d₅)metil)fenil)carbamato de tert-butilo (1.5 g, 4.41 mmol) en 40 ml de CH₂Cl₂ y se trató con NaOAc (1.14 g), Celita (1.82 g) y PCC (1.48 g) agregados en porciones. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se agregaron 500 mg adicionales de PCC y se agitaron durante una hora adicional. La mezcla de reacción se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con CH₂Cl₂. Las fracciones recolectadas se evaporaron para dar (2-(benzoil-2,3,4,5,6-d₅)-4-clorofenil)carbamato de tert-butilo (1.12 g, 3.33 mmol). MS: (M+H) 337.
- 20 25 Síntesis de (2-amino-5-clorofenil)(fenil-d₅)metanona: Una solución de (2-(benzoil-2,3,4,5,6-d₅)-4-clorofenil)carbamato de tert-butilo (1.05 g, 3.12 mmol) en EtOH (17 ml) se trató con solución acuosa de NaOH al 10% (2.5 M; 3.4 ml) agregada en forma de gotas. A continuación, la mezcla se sometió a reflujo durante 24 horas. Se agregaron 3 ml adicionales de NaOH 2.5 N y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 7 horas adicionales. Despues de enfriar a temperatura ambiente, el solvente orgánico se eliminó bajo vacío. El residuo se diluyó con agua helada. Se extrajo con 75 ml de EtOAc. Las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml, solución salina agregada a las fases separadas) y solución salina. Despues del secado (MgSO₄), la mezcla se filtró y se concentró bajo vacío. Para producir un aceite de color rojo anaranjado que se solidificó al reposar (730 mg). 30 La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂ al 100%. El producto se obtuvo como un sólido de color amarillo anaranjado (610 mg, 2.58 mmol). MS: (M+H) 237
- 35 40 Síntesis de 1-(2-amino-5-clorofenil)-1-(fenil-d₅)etano-1-ol: A 2-amino-5-clorobenzofenona (1.7 mmol, 402 mg) en éter de dietilo (10 ml) bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C se agregó en forma de gotas yoduro de metilmagnesio (6.8 ml, 3.0 M en éter de dietilo). La mezcla de reacción se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente. Despues de 1.5 horas, la mezcla se enfrió a 0 °C y se agregaron cuidadosamente trocitos de hielo seguidos de agua fría. Se agregó solución salina para separar las fases. La capa de éter se separó. La capa acuosa se extrajo con una cantidad igual de éter. Las capas de éter combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron bajo vacío para producir el alcohol terciario (1.33 mmol, 335 mg). MS: (M+H) 253.
- 45 Síntesis de 1-(4-cloro-2-(1-hidroxi-1-(fenil-d₅)etil)fenil)-3-(etil-d₅)tiourea: A 1-(2-amino-5-clorofenil)-1-(fenil-d₅)etan-1-ol (167 mg, 0.67 mmol) en tolueno (3 ml) se agregó isotiocianato de d₅-etilo (0.99 mmol, 88 µl). La mezcla se agitó a 60°C durante 24 horas. El solvente se eliminó bajo vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc 3/1 para producir el producto (0.6 mmol, 204 mg) MS: (M+H) 340.
- 50 Síntesis de d₅-isotiocianato de etilo:
- d₅-etilditiocarbamato de etilo: Se suspendió la sal de clorhidrato de ds-etilamina (1.27 g, 14.7 mmol) (99% de incorporación de deuterio) en CHCl₃ libre de EtOH (8 ml) y se enfrió en un baño de agua con hielo y se trató con Et₃N puro (4.1 ml, 29.4 mmol) agregado en forma de gotas con una jeringa. Se agregó CS₂ puro (969 µl, 16.2 mmol) en forma de gotas con una jeringa y se retiró el baño frío. La mezcla espesa se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se enfrió en un baño de hielo y sal a -10°C. Se agregó yodoetano puro (1.2 ml, 15.0 mmol) a la mezcla de reacción fría en forma de gotas mediante una jeringa. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La solución resultante se concentró en vacío y el residuo se trató con 60 ml de EtOAc y una solución de HCl 1M. La capa orgánica se lavó con agua (40 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo vacío, proporcionando 2.07 g de un aceite marrón.
- 55 60 d₅-Isotiocianato de etilo: Se colocó un matraz equipado con un cabezal de destilación que contenía ds-etilditiocarbamato de etilo en un baño de arena a 150°C y se calentó a 230°C. Se recolectó un líquido amarillo claro a medida que se separaba por destilación. Este líquido se calentó a 80°C para eliminar el etanotiol dejando d₅-isotiocianato de etilo como un líquido amarillo claro.
- 65 Síntesis de (6-cloro-N-(etil-d₅)-4-metil-4-(fenil-d₅)-4H-3,1-benzoxazin-2-amina: A una solución agitada de 1-(4-cloro-2-(1-hidroxi-1-(fenil-d₅)etil)fenil)-3-(etil-d₅)tiourea (100 mg, 0.29 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se agregó diciclohexilcarbodiimida (0.45 mmol, 91 mg). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con 85/15 de hexanos/EtOAc para producir (6-cloro-N-(etil-d₅)-4-metil-4-(fenil-d₅)-4H-3,1-benzoxazin-2-amina. MS: (M+H) 311.

Ejemplo 3

5 Síntesis de -6-cloro-N-(etil-d₅)-4-(metil-d₃)-4-(fenil-d₅)-4H-3,1 benzoxazin-2-amina: Siguiendo las mismas etapas descritas en el ejemplo 2 y sustituyendo el yoduro de metilmagnesio por yoduro de d₃-metilmagnesio (preparado a partir de d₃-yodometano 99.5% de incorporación de deuterio) se proporciona 6-cloro-N-(etil-d₅)-4-(metil-d₃)-4-(fenil-d₅)-4H-3,1-benzoxazin-2-amina. MS: (M+H) 314.

Ejemplo 4

10 Síntesis de 6-cloro-N-(etil-1,1-d₂)-4-metil-4-fenil-4H-3,1-benzoxazin-2-amina: Siguiendo las mismas etapas descritas en el ejemplo 1 y sustituyendo clorhidrato de d₅-etilamina con clorhidrato de 1,1-d₂-etilamina (98% de incorporación de deuterio) se proporciona 6-cloro-N-(etil-1,1-d₂)-4-metil-4-fenil-4H-3,1-benzoxazin-2-amina. MS: (M+H) 303.

Ejemplo 5

15 Síntesis de 6-cloro-N-ethyl-4-(metil-d₃)-4-(fenil-d₅)-4H-3,1-benzoxazin-2-amina: Siguiendo las mismas etapas descritas en el ejemplo 2 y sustituyendo d₅-isotiocianato de etilo con isotiocianato de etilo y sustituyendo el yoduro de metilmagnesio por yoduro de d₃-metilmagnesio se proporciona 6-cloro-N-ethyl-4-(metil-d₃)-4-(fenil-d₅)-4H-3,1-benzoxazin-2-amina. MS: (M+H) 309.

Ejemplo 6

20 Síntesis de 6-cloro-N-ethyl-4-metil-4-(fenil-d₅)-4H-3,1-benzoxazin-2-amina: Siguiendo las mismas etapas descritas en el ejemplo 2 y sustituyendo d₅-isotiocianato de etilo con isotiocianato de etilo se proporciona 6-cloro-N-ethyl-4-metil-4-(fenil-d₅)-4H-3,1-benzoxazin-2-amina. MS: (M+H) 306.

Ejemplo 7

25 Síntesis de 6-cloro-N-ethyl-4-(metil-d₃)-4-fenil-4H-3,1-benzoxazin-2-amina: Siguiendo las mismas etapas descritas en el ejemplo 2 y sustituyendo d₅-isotiocianato de etilo por isotiocianato de etilo y sustituyendo el yoduro de metilmagnesio por d₃-yoduro de metilmagnesio y sustituyendo d₆-benzaldehído con benzaldehído proporciona 6-cloro-N-ethyl-4-(metil-d₃)-4-fenil-4H-3,1-benzoxazin-2-amina. MS: (M+H) 304.

Ejemplo 8

30 Síntesis de 6-cloro-N-(etil-d₅)-4-(metil-d₃)-4-fenil-4H-3,1-benzoxazin-2-amina: Siguiendo las mismas etapas descritas en el ejemplo 1 y sustituyendo el yoduro de metilmagnesio por yoduro de d₃-metilmagnesio se proporciona 6-cloro-N-(etil-d₅)-4-(metil-d₃)-4-fenil-4H-3,1-benzoxazin-2-amina.

Ejemplo 9

35 Síntesis de 6-cloro-N-(etil-1,1-d₂)-4-metil-4-(fenil-d₅)-4H-3,1-benzoxazin-2-amina: Siguiendo las mismas etapas descritas en el ejemplo 2 y sustituyendo d₅-isotiocianato de etilo con 1,1-d₂-isotiocianato de etilo (preparado a partir de clorhidrato de 1,1-d₂-etilamina (98% de incorporación de deuterio)) se proporciona 6-cloro-N-(etil-1,1-d₂)-4-metil-4-(fenil-d₅)-4H-3,1-benzoxazin-2-amina.

Ejemplo 10

40 Síntesis de 6-cloro-N-(etil-1,1-d₂)-4-(metil-d₃)-4-(fenil-2-d)-4H-3,1-benzoxazin-2-amina: Siguiendo las mismas etapas descritas en el ejemplo 1 y sustituyendo el yoduro de metilmagnesio por yoduro de d₃-metilmagnesio y clorhidrato de d₅-etilamina con clorhidrato de 1,1-d₂-etilamina (preparado a partir de 1,1-d₂-yodoetano (98% de incorporación de deuterio)) se proporciona 6-cloro-N-(etil-1,1-d₂)-4-(metil-d₃)-4-(fenil-d₂)-4H-3,1-benzoxazin-2-amina.

Ejemplo 11

45 Síntesis de -6-cloro-N-(etil-d₂)-4-(metil-d₃)-4-(fenil-d₅)-4H-3,1 benzoxazin-2-amina: Siguiendo las mismas etapas descritas en el ejemplo 3 y sustituyendo el isotiocianato de d₅-etilo por 1,1-d₂-isotiocianato de etilo se proporciona 6-cloro-N-(etil-1,1-d₂)-4-(metil-d₃)-4-(fenil-d₅)-4H-3,1-benzoxazin-2-amina.

60 Ejemplos biológicos

A. Evaluación de la estabilidad metabólica

55 Los compuestos se evaluaron para la estabilidad metabólica de los microsomas de hígado en Eurofins/Cerep (St. Charles, MO). Se utilizaron condiciones estándar para el ensayo de estabilidad de microsomas de hígado de Cerep según lo

descrito por Obach et al in J. Pharmacol. Exp. Ther. 283, 46, 1997. Los compuestos de prueba a una concentración de 0.1 μ M se incubaron durante un máximo de 60 minutos por duplicado. La concentración de proteína microsomal fue de 0.1 mg/ml. El compuesto original se detectó mediante análisis HPLC-MS/MS. El porcentaje de compuesto restante se calculó al comparar el área del pico del compuesto original en cada punto de tiempo con el tiempo cero. La vida media se estimó a partir de la pendiente del rango lineal inicial de la curva logarítmica del compuesto original restante frente al tiempo, asumiendo una cinética de primer orden. La depuración intrínseca aparente se calculó adicionalmente a partir del valor de vida media para ensayos con microsomas.

Los resultados del estudio de estabilidad de microsomas de hígado humano se muestran en la Tabla 2 a continuación:

10

Tabla 2

Compuesto	Vida media (minutos)		
	Experimento 1	Experimento 2	Promedio
Etifoxina	23	21.9	22
Ejemplo 1	39.7	41.8	41

15 Los compuestos descritos como ejemplos 6 y 7 se probaron bajo las mismas condiciones, pero con un lote diferente de microsomas de hígado humano. Ambos mostraron una vida media promedio de 18 minutos.

Los resultados del estudio de estabilidad de microsomas de hígado de rata se muestran en la Tabla 3 a continuación:

Tabla 3

Compuesto	Vida media (minutos)		
	Experimento 1	Experimento 2	Promedio
Etifoxina	7.7	7.4	8
Ejemplo 1	13.8	13.8	14

20

Los resultados del estudio de estabilidad del microsoma de hígado humano revelan que la semivida del Ejemplo 1 es aproximadamente un 86% más larga que la de la etifoxina.

25

Los resultados del estudio de estabilidad de los microsomas de hígado de rata revelan que la semivida del Ejemplo 1 es aproximadamente un 75% más larga que la de la etifoxina.

B. Evaluación de la farmacocinética en ratas para el compuesto del ejemplo 1

30

Se evaluaron los compuestos para los perfiles farmacocinéticos en ratas macho Sprague-Dawley en Shanghai Chempartner, Shanghai, China. El clorhidrato de etifoxina y la sal de clorhidrato del compuesto descrito en el ejemplo 1 se dosificaron a ratas Sprague-Dawley mediante sonda oral (PO). Cada compuesto se administró a una dosis de 50 mg/kg a tres ratas (N=3 ratas/compuesto; total de 6 ratas en el estudio). Cada compuesto se formuló en solución salina 70/30/PEG400 a una concentración de 5 mg/ml (10 ml/kg de volumen de inyección/rata). Se recolectaron muestras de sangre de cada rata a los 10, 20, 30, 45 minutos y 1, 2, 4 y 12 horas después de la dosis. Las muestras de sangre se pusieron en hielo y se centrifugaron para obtener plasma. Las muestras de plasma se analizaron para determinar las concentraciones del compuesto dosificado en cada punto de tiempo mediante LC-MS/MS utilizando un espectrómetro de masas AB-Sciex API-400. El límite inferior de cuantificación de cada compuesto fue de 1 ng/ml. Los parámetros farmacocinéticos se determinaron mediante análisis no compartimental utilizando el software WinNonlin 6.2.

40

FIGURA 1. Muestra los datos promediados para el clorhidrato de etifoxina administrado y la sal de clorhidrato del compuesto descrito en el ejemplo 1. La Tabla 4, a continuación, muestra el AUC_{0-12} y $C_{\text{máx}}$ promedio observado para el clorhidrato de etifoxina y la sal de clorhidrato del compuesto descrito en el ejemplo 1.

Tabla 4

Compuesto	AUC_{0-12} (h*ng/mL)	$C_{\text{máx}}$ (ng/mL)
Clorhidrato de etifoxina	3380	1140
Clorhidrato del ejemplo 1	8337	1930

45

Como se puede ver en la tabla 4, las AUC_{0-12} y $C_{\text{máx}}$ de la sal clorhidrato del compuesto descrito en el ejemplo 1 son 2.5 veces y 1.7 veces mayores que el clorhidrato de etifoxina. Estos resultados indican una disminución del metabolismo presistémico que da como resultado una mayor biodisponibilidad del fármaco no metabolizado. La disminución del metabolismo presistémico puede resultar en una menor variabilidad inter e intra. El aumento de la exposición al fármaco puede dar lugar a una reducción de la frecuencia de dosificación, ya que se puede lograr un nivel terapéutico mínimo del fármaco durante períodos de tiempo más largos. El aumento de la exposición al fármaco también permite reducir la dosis, lo que da como resultado menos eventos adversos potenciales, ya que se pueden lograr niveles de plasma en fármaco similares con una dosis más baja. Los datos sobre la concentración de plasma media en función del tiempo se muestran en la Figura 1.

Las diversas características y realizaciones de la presente invención, a las que se hace referencia en las secciones individuales anteriores, se aplican, según corresponda, a otras secciones, mutatis mutandis. En consecuencia, las características especificadas en una sección se pueden combinar con las características especificadas en otras secciones, según corresponda.

Al describir las realizaciones de la presente solicitud, se emplea terminología específica en aras de la claridad. Sin embargo, no se pretende que la invención se limite a la terminología específica seleccionada de esta manera. Todos los ejemplos presentados son representativos y no limitantes. Sin descripción adicional, se considera que un experto normal en la técnica puede, utilizando la descripción anterior y los ejemplos ilustrativos, preparar y utilizar los compuestos de la presente invención y poner en práctica los métodos reivindicados. Por lo tanto, se debe entender que, dentro del alcance de las reivindicaciones, la invención se puede practicar de forma diferente a como se describe específicamente.

REIVINDICACIONES

1. El compuesto 6-cloro-N-(etil-d₅)-4-metil-4-fenil-4H-3,1-benzoxazin-2-amina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que el deuterio está presente en una abundancia que es al menos 3340 veces mayor que la abundancia natural de deuterio.
5
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es el análogo de S-etifoxina enantioméricamente puro, o el análogo de R-etifoxina enantioméricamente puro o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que cualquier átomo no designado como deuterio está presente en su abundancia isotópica natural.
- 15 4. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o la sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
5. El compuesto de la reivindicación 1-3 o la composición de la Reivindicación 4 para uso en el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central, trastorno del sistema nervioso periférico o afección inflamatoria.
10
6. El compuesto para uso de la reivindicación 5, en el que el uso es para el tratamiento de un trastorno del sistema central tal como esclerosis múltiple, degeneraciones retinianas y daño fotoinducido a la retina, relajación muscular en espasticidad espinal, atrofia muscular espinal, parálisis cerebral, neuralgia del trigémino, migraña, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Friedreich, delirio, demencia, trastorno amnésico, trastorno cognitivo; incidente vascular cerebral isquémico o hemorrágico que incluye apoplejía y lesión cerebral traumática (TBI), facomatosis, esclerosis lateral amiotrófica, esquizofrenia, trastorno del estado de ánimo, depresión, síntoma de abstinencia de drogas, tartamudeo, trastorno del espectro autista, trastorno convulsivo, epilepsia, trastorno de ansiedad, trastorno del sueño, trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno de comportamiento disruptivo, trastorno relacionado con fármacos, demencia de tipo Alzheimer, demencia vascular, demencia debida a la enfermedad del VIH, demencia debida a traumatismo craneoencefálico, demencia debida a la enfermedad de Parkinson, demencia debida a la enfermedad de Huntington, demencia debida a la enfermedad de Pick, demencia debida a la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, ansiedad, trastorno de pánico sin agorafobia, trastorno de pánico con agorafobia, agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico, fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad debido a una afección médica, trastorno de ansiedad inducido por sustancias, trastorno de ansiedad no especificado (NOS), trastorno del estado de ánimo, trastorno depresivo, que incluye el trastorno depresivo mayor de episodio único o recurrente, trastorno distímico, trastorno depresivo NOS, trastorno bipolar, que incluye el trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno bipolar NOS, trastorno del estado de ánimo debido a una afección médica general, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias o trastorno del estado de ánimo NOS.
15
7. El compuesto para uso de la reivindicación 5, en el que el uso es para el tratamiento de un trastorno nervioso periférico tal como neuropatía diabética, neuropatía inducida por fármacos, neuropatía inflamatoria, neuropatía inducida por deficiencia enzimática, neuropatía motora hereditaria, neuropatía sensorial, neuropatía periférica, neuralgia inducida por VIH o neuralgia posherpética.
20
8. El compuesto para uso de la reivindicación 5, en el que el uso es para el tratamiento de una afección inflamatoria tal como artritis reumatoide o un trastorno de la motilidad intestinal tal como el síndrome del intestino irritable.
25
- 30
- 35
- 40
- 45

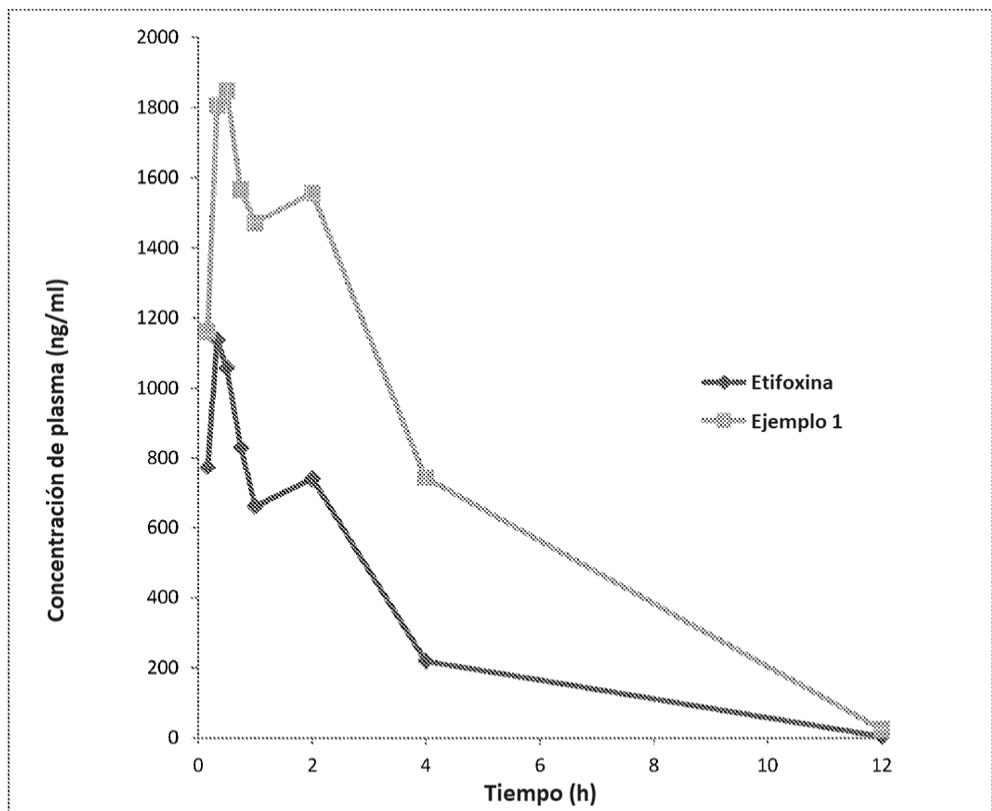


Figura 1: Perfiles medios de concentración de plasma-tiempo de etifoxina y ejemplo 1 después de una dosis PO de 50 mg/kg en ratas macho Dawley-Sprague