



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) BR 112017020081-3 B1**



**(22) Data do Depósito:** 18/03/2016

**(45) Data de Concessão:** 30/11/2021

---

**(54) Título:** COMPOSTO ANÁLOGO DEUTERADO DE ETIFOXINA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE O COMPREENDE E USOS DO REFERIDO COMPOSTO

**(51) Int.Cl.:** A61K 31/395; A61K 31/535; A61K 31/536.

**(30) Prioridade Unionista:** 20/03/2015 US 62/135,979.

**(73) Titular(es):** GABA THERAPEUTICS, INC.

**(72) Inventor(es):** OLIVIER DASSE.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2016023231 de 18/03/2016

**(87) Publicação PCT:** WO 2016/154039 de 29/09/2016

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 19/09/2017

**(57) Resumo:** ANÁLOGOS DEUTERADOS DE ETIFOXINA, SEUS DERIVADOS E USOS DOS MESMOS. Esta invenção se refere a análogos deuterados de etifoxina de Fórmula 1, solvatos, pró-fármacos e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, bem como a métodos para sua preparação e uso, e a composições farmacêuticas. Resumidamente, esta invenção é geralmente dirigida a análogos deuterados de etifoxina, bem como a métodos para sua preparação e uso, e a composições farmacêuticas contendo o mesmo.

**COMPOSTO ANÁLOGO DEUTERADO DE ETIFOXINA, COMPOSIÇÃO  
FARMACÊUTICA QUE O COMPREENDE E USOS DO REFERIDO COMPOSTO**

*Referência cruzada e pedido relacionado*

[001] Este pedido reivindica prioridade ao Pedido Provisório US No. de Série 62/135.979, depositado em 20 de março de 2015, que é incorporado por referência na sua totalidade.

**ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

[002] As propriedades de adsorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) de fármacos são características críticas de qualquer fármaco e podem significar a diferença entre um fármaco seguro e eficaz por um lado, e uma falha clínica e comercial por outro lado. Embora os avanços recentes em tecnologias de formulação de fármacos (e conjugados de fármacos ou pró-fármacos) tenham oferecido alguma habilidade para melhorar a ADME em casos limitados, os problemas de ADME subjacentes ainda são uma das principais causas da falha de fármacos em ensaios clínicos. Um problema comum de ADME com fármacos aprovados atualmente e fármacos candidatos é o metabolismo rápido. Um fármaco candidato que, de outro modo, é altamente eficaz em testes *in vitro* e pré-clínicos, pode ser metabolizado muito rapidamente e depurado do corpo, dando pouco ou nenhum efeito farmacológico. Os esforços "Band Aid" para superar o metabolismo rápido incluem a dosagem em níveis muito altos ou a dosagem com muita frequência. Ambas as soluções para o metabolismo rápido estão repletas de problemas, incluindo o aumento dos efeitos colaterais dos fármacos, o aumento da exposição a metabólitos tóxicos e a diminuição da adesão do paciente à dosagem devido à frequência.

[003] Em casos limitados, os inibidores metabólicos foram utilizados para melhorar as características de um fármaco particular (ver 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). No entanto, esta estratégia não é amplamente utilizada e pode levar a efeitos colaterais indesejáveis graves e a interações fármaco-fármaco indesejadas.

[004] A otimização da estrutura de fármaco por químicos geralmente envolve um processo iterativo de modificação de estrutura para melhorar a atividade biológica e/ou propriedades metabólicas. No entanto, um melhor perfil metabólico geralmente vem em detrimento da potência biológica e da eficácia, devido às modificações estruturais significativas de uma estrutura farmacofórica desejada necessária para parar ou retardar os processos de degradação biológica. Uma estratégia potencial para melhorar o perfil metabólico de um fármaco, sem alterar substancialmente a potência biológica e a eficácia, é substituir (trocar) um ou mais átomos de hidrogênio com deutério, retardando assim o metabolismo mediado pelo citocromo P450. O deutério é um isótopo de hidrogênio que contém um nêutron adicional em seu núcleo e é seguro, estável e não radioativo. Devido ao aumento da massa de deutério em comparação com o hidrogênio, a ligação entre o carbono e o deutério tem maior energia (mais forte) em relação à ligação entre o hidrogênio e o carbono e pode reduzir as taxas de reações metabólicas. A taxa de reação metabólica reduzida pode afetar de forma favorável as propriedades de ADME de uma molécula, proporcionando maior potência, eficácia, segurança e tolerabilidade. Outras características físicas do deutério são essencialmente idênticas ao hidrogênio, e não se espera que tenham um impacto biológico sobre uma molécula com substituição por deutério.

[005] Em quase quatro décadas, apenas um pequeno número de fármacos foram aprovados que empregam a substituição por deutério para melhorar o metabolismo (ver 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)). O resultado da substituição por deutério do hidrogênio na taxa metabólica, no entanto, não foi previsível e levou a resultados variáveis. Em alguns casos, os compostos deuterados tiveram uma diminuição da depuração metabólica *in vivo*, no entanto, para outros, não houve alteração na taxa de depuração, e outros, de forma inesperada, mostraram um aumento na taxa de depuração metabólica. Essa variabilidade levou os especialistas de ADME a questionar ou rejeitar a substituição por deutério como uma modificação estratégica do projeto de fármaco para reduzir a taxa metabólica (ver Foster e Fisher).

[006] Mesmo quando um local e posição do metabolismo são conhecidos, a substituição por deutério não tem um efeito previsível na taxa metabólica. É somente mediante a preparação do fármaco específico substituído com deutério (candidato) e teste que pode determinar a extensão da mudança na taxa metabólica. Ver Fukuto, J. *et al.* J. Med. Chem., 34 (9), p. 2871 (1991). Muitos, se não a maioria, dos candidatos a fármacos têm vários locais onde o metabolismo é possível, no entanto, isso é exclusivo de cada molécula de fármaco, fazendo com que a substituição por deutério seja um diferente estudo para seu efeito em cada candidato. Ver Harbeson, L. e Tung, R. Medchem News, 2, p. 8 (2014) e referências nele contidas. Existem vários exemplos de candidatos a fármacos em que a substituição do hidrogênio pelo deutério levou a uma maior taxa metabólica e/ou mudança metabólica, ou nenhuma mudança *in vivo* do perfil da molécula, mesmo após a desaceleração metabólica. Harbeson *et al.* revelam que a deuteração seletiva da paroxetina em posições metabolicamente lábeis esperadas produziu análogos que demonstraram aumento do metabolismo *in vivo* (Scott L. Harbeson e Roger D. Tung, Deuterium in Drug Discovery and Development, 46 annual report in medicinal chemistry, 403 a 417 (2011)). Além

disso, Miwa relata que a deuteração de sítios metabólicos lábeis pode levar à potencialização (ou mudança) de caminhos metabólicos alternativos, com consequências indeterminadas (Miwa, G., Lu, A., Kinetic isotope effects and “metabolic switching” in cytochrome P450-catalyzed reactions, 7 Bioessays, 215 a 219 (1987)). A fentermina foi deuterada para diminuir a sua taxa metabólica, no entanto, a substituição dos hidrogênios de N,N-dimetila por deutério resultou em nenhuma alteração observada (Allan B. Foster, "Deuterium isotope effects in the metabolism of drugs and xenobiotics: implications for drug design", Advances in Drug Research, (14), 1 a 40 (1985)). Da mesma forma, a deuteração de locais metabolicamente ativos de tramadol não levou a aumento da duração do efeito (Shao *et al.*, "Derivatives of tramadol for increased duration of effect", Biorganic and Medicinal Chemistry Letters (16), 691-94 (2006)).

[007] A etifoxina [6-cloro-2-(etilamino)-4-metil-4-fenil-4*H*-3,1-benzoxazina] foi originalmente descrita na Patente US 3.725.404 de Hoffmann, *et al.* A etifoxina demonstrou ser um agente ansiolítico de ação aguda e eficaz em seres humanos com efeitos colaterais sedativos e atáxicos mínimos. 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).

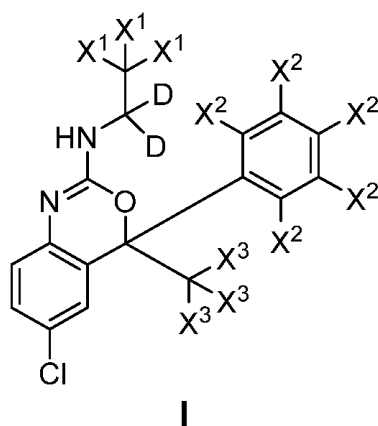
[008] O sal de cloridrato de etifoxina [6-cloro-2-(etilamino)-4-metil-4-fenil-4*H*-3,1-benzoxazina] é conhecido como Stresam™ e é vendido principalmente na França e em um limitado número de outros mercados ao redor do mundo para o tratamento da ansiedade (especificamente, ansiedade com manifestações somáticas). A meia-vida curta da etifoxina em humanos (4 a 6 horas) é uma limitação significativa em seu uso. O esquema de dosagem recomendada para etifoxina é três vezes por dia (ou uma dose mais alta, duas vezes por dia). Este esquema pode ser bastante inconveniente para o paciente e pode contribuir para a não adesão à dosagem. Ver Santana, L. *et al.*, Patient

Preference and adherence, 5, p. 427 (2011). Os estudos também mostram uma variabilidade individual significativa dos parâmetros farmacocinéticos, especialmente na relação dose  $C_{max}$ . (ver informações da inserção de embalagem de etifoxina, Lundbeck Argentina SA). A variabilidade inter e intra-paciente é amplamente baseada em diferenças na capacidade metabólica de fármacos. A redução da variabilidade inter e intra-paciente é desejável, pois dificulta a terapia ideal. Os metabolizadores lentos podem estar em maior risco de efeitos colaterais secundários devido a maiores concentrações de fármacos. Os metabolizadores excessivos podem não obter alívio por eficácia insuficiente devido a níveis excessivamente diminuídos de fármaco (ver Wilkinson, G. The New England Journal of Medicine (352), 2211 a 2221 (2005). O aumento da estabilidade metabólica da etifoxina reduzirá a interação e a variabilidade inter- e intra-paciente conforme a capacidade metabólica se torna menos um fator determinante.

[009] Consequentemente, apesar dos efeitos desejáveis e benéficos da etifoxina, os requisitos para a dosagem diária múltipla e a variabilidade significativa do paciente do nível de fármaco limitam as suas vantagens. Assim, existe uma necessidade contínua de novos compostos para tratar as doenças e condições acima mencionadas.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0010] Em resumo, esta invenção é geralmente dirigida a análogos deuterados de etifoxina, bem como a métodos para a sua preparação e uso, e a composições farmacêuticas contendo os mesmos. Mais especificamente, os análogos deuterados de etifoxina desta invenção são compostos representados pela estrutura geral:



incluindo sais, solvatos e pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis, em que cada  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio e deutério.

[0011] A presente invenção também é direcionada a formulações farmacêuticas que incluem um composto de Fórmula I, sais, solvatos e pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis, e um ou mais excipientes, veículos ou diluentes farmacologicamente aceitáveis. Tais formulações contêm uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da Fórmula I, sais, solvatos e pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos e um ou mais excipientes, veículos ou diluentes farmacologicamente aceitáveis.

[0012] A presente invenção também é direcionada a composições farmacêuticas para o tratamento de condições passíveis de modulação do complexo do receptor  $GABA_A$ ; ou aumento dos níveis de neuroesteroides endógenos e esteroides neuroativos; distúrbios do SNC; distúrbios do SNP; ou condições inflamatórias compreendendo administrar a um indivíduo que necessite de tal tratamento uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula I, e sais, solvatos e pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

[0013] A presente invenção também é direcionada ao uso de compostos de Fórmula I, sais, solvatos e pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis dos

mesmos para tratar condições passíveis à modulação do complexo do receptor GABA<sub>A</sub>; ou aumento dos níveis de neuroesteroides endógenos e esteroides neuroativos; distúrbios do SNC; distúrbios do SNP; ou condições inflamatórias como descrito mais completamente abaixo em indivíduos que necessitam de tal terapia, compreendendo a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de tais compostos.

[0014] Em outro aspecto, a invenção também proporciona um kit compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula I, ou um sal, solvato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, e instruções para tratar um paciente humano que sofre de condições passíveis de modulação do complexo receptor GABA<sub>A</sub>; ou aumento dos níveis de neuroesteroides endógenos e esteroides neuroativos; distúrbios do SNC; distúrbios do SNP; ou condições inflamatórias como descrito mais completamente abaixo.

[0015] As modalidades e vantagens adicionais da invenção serão apresentadas em parte na descrição que se segue, e em parte serão evidentes a partir da descrição, ou podem ser aprendidas pela prática da invenção. As modalidades e vantagens da invenção serão realizadas e alcançadas por meio dos elementos e combinações particularmente apontados nas reivindicações anexas. Deve ser entendido que tanto a descrição geral anterior como a descrição detalhada a seguir são exemplificativas e apenas explicativas e não são restritivas da invenção, conforme reivindicado. Todos os textos e referências aqui citados são incorporados por referência na sua totalidade.

#### BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0016] A Figura 1 representa os perfis de concentração plasmática média-tempo de etifoxina e do composto do exemplo 1 após uma dose oral de 50 mg/Kg em ratos Sprague-Dawley machos.

## DESCRIÇÃO DETALHADA

[0017] A presente invenção é dirigida a análogos deuterados de etifoxina que têm os efeitos terapêuticos de etifoxina mas com propriedades ADME surpreendentemente superiores.

[0018] A etifoxina tem sido amplamente estudada e demonstrou eficácia em muitos modelos animais de SNC e distúrbios mentais, tais como ansiedade, dor, dor inflamatória, dano nervoso, esclerose múltipla, abstinência alcoólica, epilepsia e lesões da retina induzidas pela 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.

[0019] A etifoxina foi descrita na literatura científica para atuar através da modulação alostérica do complexo do canal iônico GABA<sub>A</sub>, além de aumentar os níveis de neuroesteroides endógenos e esteroides neuroativos. 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).

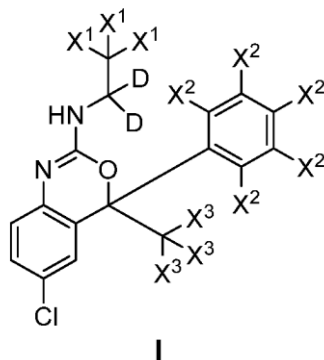
[0020] Os neuroesteroides e os esteroides neuroativos demonstraram atividade anti-inflamatória, por exemplo, a progesterona e a alopregnanolona reduzem ambas as citocinas IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  em um modelo de TBI (ver He, J. *et al.*, *Experimental Neurology*, 189, p. 404 (2004)). Além disso, a

desidroepiandrosterona (DHEA), que é principalmente sintetizada nas glândulas suprarrenais, inibe a síntese de citocinas IL-6 e TNF (ver Straub, R. *Rheumatology*, 39, p. 624 (1999)). Ao aumentar os níveis de neuroesteroides e/ou esteroides neuroativos, pensa-se que a etifoxina pode ser eficaz no tratamento da neuroinflamação, inflamação periférica e uma variedade de condições inflamatórias.

[0021] Os neuroesteroides e os esteroides neuroativos demonstraram ser neuroregenerativos e neuroprotetores em modelos pré-clínicos, ver Brinton, R. *Nature Reviews Endocrinology* 9, 241 a 250 (2013) e Borowicz, K. *et al. Frontiers in Endocrinology* 2 (50), p. 1 (2011). Do mesmo modo, a etifoxina também demonstrou efeitos neuroregenerativos e neuroprotetores pré-clinicamente (Girard *et al. Journal of Neuroendocrinology* 24, 71 a 81 (2011), Girard *et al. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 36, 655 a 661 (2009), Zhou *et al. Muscle Nerve*. 50 (2): 235 a 243 (2014)).

[0022] Enquanto a presente invenção não se limita a um mecanismo de ação preciso, podem ser utilizados análogos deuterados de etifoxina no tratamento de condições associadas à necessidade de neuroproteção incluindo neurodegeneração e neuroregeneração e condições associadas à degeneração nervosa e disfunção nervosa, bem como condições inflamatórias.

[0023] Em um aspecto, a presente invenção é dirigida a um composto de Fórmula I:



e sais, solvatos e pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em que: cada um de  $X^1$ ,  $X^2$  e  $X^3$  é selecionado independentemente do grupo que consiste em hidrogênio e deutério.

#### DEFINIÇÕES

[0024] A menos que especificamente apontado o contrário, as definições dos termos utilizados são definições padrão utilizadas na técnica de síntese orgânica e ciências farmacêuticas.

[0025] Os artigos "um" e "uma" são aqui utilizados para se referir a um ou mais de um (isto é, a pelo menos um) do objeto gramatical do artigo. A título de exemplo, "um elemento" significa um elemento ou mais do que um elemento.

[0026] Tal como aqui utilizado, o termo "ou" é geralmente empregado no sentido como incluindo "e/ou" a menos que o contexto do uso indique claramente o contrário.

[0027] Quando a forma plural é utilizada para compostos, sais e semelhantes, entende-se significar também um único composto, sal ou semelhante.

[0028] Tal como aqui utilizado, "solvato" se refere a um complexo de estequiometria variável formado por um soluto (por exemplo, um composto de fórmula (I) ou um sal, éster ou pró-fármaco do mesmo) e um solvente. Tais solventes para a finalidade da invenção podem não interferir com a atividade biológica do soluto. Exemplos de solventes adequados incluem água, metanol, etanol e ácido acético. Geralmente, o solvente utilizado é um solvente farmaceuticamente aceitável. Exemplos de solventes farmaceuticamente aceitáveis adequados incluem água, etanol e ácido acético. Geralmente o solvente usado é água.

[0029] Os "isômeros" significam qualquer composto com uma fórmula molecular idêntica, mas tendo uma diferença na natureza ou sequência de

ligação ou disposição dos átomos no espaço. Exemplos de tais isômeros incluem, por exemplo, os isômeros *E*- e *Z*- de duplas ligações, enantiômeros e diastereômeros. Os compostos da presente invenção que descrevem uma ligação com uma linha reta, a não ser que seja especificamente indicado de outro modo, destinam-se a abranger um único isômero e/ou ambos os isômeros e significa qualquer composto com uma fórmula molecular idêntica, mas tendo uma diferença na natureza ou sequência de ligação ou arranjo dos átomos no espaço.

[0030] O termo "receptor GABA<sub>A</sub>" se refere a um complexo de proteína que se liga de forma detectável a GABA e medeia uma alteração dependente da dose na condutância de cloreto e na polarização da membrana. Os receptores que compreendem subunidades de receptores GABA<sub>A</sub> naturais de mamíferos (especialmente humanos ou de ratos) são geralmente preferidos, embora as subunidades possam ser modificadas desde que quaisquer modificações não inibam substancialmente a capacidade do receptor de se ligar a GABA (isto é, pelo menos 50% da afinidade de ligação do receptor de GABA é retida). A afinidade de ligação de um receptor candidato de GABA<sub>A</sub> para GABA pode ser avaliada utilizando um ensaio de ligação de ligando padrão conhecido na técnica. Há uma variedade de subtipos de receptores GABA<sub>A</sub> que se enquadram no âmbito do termo "receptor GABA<sub>A</sub>". Estes subtipos incluem, mas não estão limitados aos subtipos de receptores  $\alpha_{1-6}$ ,  $\beta_{1-3}$ ,  $\gamma_{1-3}$ ,  $\pi$ ,  $\theta$ ,  $\epsilon$ ,  $\delta$  e  $\sigma_{1-3}$ . Os receptores GABA<sub>A</sub> podem ser obtidos a partir de uma variedade de fontes, tais como de preparações de córtex de rato ou de células que expressam receptores GABA<sub>A</sub> humanos clonados. Os subtipos particulares podem ser prontamente preparados usando técnicas padrão (por exemplo, introduzindo mRNA que codifica as subunidades desejadas em uma célula hospedeira).

[0031] Tal como aqui utilizado, um "distúrbio do SNC" é uma doença ou condição do sistema nervoso central que pode ser tratada, prevenida, administrada ou melhorada com um composto ou composição aqui fornecidos. Certos distúrbios do SNC são sensíveis à modulação do receptor de GABA<sub>A</sub> em um indivíduo e alguns distúrbios do SNC são sensíveis ao aumento de neuroesteroides endógenos e esteroides neuroativos. Alguns distúrbios do SNC incluem componentes onde o Sistema Nervoso Periférico ("SNP") também está comprometido. Distúrbios do SNC exemplares incluem esclerose múltipla, atrofia muscular espinhal (que se acredita ser devido à perda de função de células neuronais no nervo anterior da medula espinhal), relaxamento muscular na espasticidade espinhal, paralisia cerebral, neuralgia trigeminal, enxaqueca, doença de Alzheimer, coreia de Huntington, doença de Parkinson, doença de Creutzfeldt-Jakob, doença de Friedreich, degeneração da retina e dano à retina foto-induzido, incluindo fotoretinite, retinite pigmentosa, degeneração macular relacionada à idade (AMD) e degeneração macular, delírio, demência e distúrbios cognitivos amnésicos e outros (delírio, demência, como demência de tipo Alzheimer, demência vascular, demência devido à doença do HIV, demência devido a traumatismo craniano, demência devido à doença de Parkinson, demência devido à doença de Huntington, demência devido à doença de Pick, demência devido à doença de Creutzfeldt-Jakob, demência devido à condição médica geral, demência induzida por substâncias, demência devido a múltiplas etiologias, demência NOS (a seguir "não especificado de outra forma" é abreviado NOS); distúrbios amnésicos (tais como distúrbio amnésico devido à condição médica geral, distúrbio amnésico induzido por substância, distúrbio amnésico NOS, distúrbio cognitivo NOS); incidentes vasculares cerebrais isquêmicos ou hemorrágicos, incluindo acidente vascular cerebral e lesão cerebral traumática (TBI), facomatoses (particularmente neurofibromatose),

esclerose lateral amiotrófica, esquizofrenia, distúrbios do humor (como distúrbio depressivo, incluindo distúrbio depressivo maior - episódio único ou recorrente, distúrbio distímico, distúrbio depressivo NOS, distúrbio bipolar, incluindo distúrbio bipolar I, distúrbio bipolar II, distúrbio ciclotímico, desordem bipolar NOS, distúrbio de humor devido à condição médica geral, distúrbio de humor induzido por substâncias, desordem de humor NOS), sintomas de abstinência de drogas, gagueira, autismo, distúrbios do espectro do autismo e distúrbios convulsivos, como a epilepsia. Os distúrbios do SNC também incluem distúrbios mentais descritos no Manual de Diagnóstico e Estatística de Distúrbios Mentais da Associação Americana de Psiquiatria, 5ª edição (DSM-V) e incluem distúrbios de ansiedade (distúrbio de pânico sem agorafobia, distúrbio de pânico com agorafobia, agorafobia sem histórico de distúrbio de pânico, fobia específica, fobia social, distúrbio obsessivo-compulsivo, distúrbio de estresse pós-traumático, distúrbio de estresse agudo, distúrbio de ansiedade generalizada, distúrbio de ansiedade devido a uma condição médica, distúrbio de ansiedade induzido por substância, distúrbio de ansiedade não especificado (NOS)), distúrbios do humor, distúrbios do sono (distúrbio do sono primário, por exemplo, insônia primária, hipersomia primária, narcolepsia, distúrbio do sono relacionado à respiração, distúrbio do sono do ritmo circadiano, disomnia NOS, parasomnia, incluindo, distúrbio do pesadelo, distúrbio do terror noturno, sonambulismo, parasomnia NOS, distúrbio do sono secundário para outro distúrbio mental, por exemplo, distúrbio do sono secundário à ansiedade, distúrbio do humor e/ou outro distúrbio mental; perturbação do sono devido à condição médica geral e distúrbio do sono induzido por substância), déficit de atenção, déficit de atenção e hiperatividade e distúrbios do comportamento disruptivo (déficit de atenção/hiperatividade - tipo combinado, tipo predominantemente desatento e predominantemente hiperativo-impulsivo,

distúrbio de déficit de atenção/hiperatividade NOS, distúrbio de conduta, distúrbio desafiador de oposição e distúrbio de comportamento disruptivo NOS) e distúrbios relacionados a substâncias. Distúrbios mentais também incluem distúrbios alimentares, como anorexia e bulimia. Outros distúrbios mentais e critérios para esses distúrbios são descritos no Manual de Diagnóstico e Estatística de Distúrbios Mentais da Associação de Psiquiatria Americana, 5ª edição (DSM-V), cujo conteúdo é incorporado por referência na sua totalidade.

[0032] Tal como aqui utilizado, um "distúrbio de SNP" é uma doença ou condição do sistema nervoso periférico que pode ser tratada, prevenida, administrada ou melhorada com um composto ou composição aqui fornecidos. Certos distúrbios de SNP respondem ao aumento dos esteroides neuroativos endógenos. Alguns distúrbios de SNP envolvem distúrbios do nervo motor e/ou nervo sensorial e podem incluir componentes onde a medula espinal e/ou o cérebro também estão comprometidos. Distúrbios de SNP exemplares incluem distúrbios neuropáticos (doenças neuropáticas incluem neuropatias associadas a um distúrbio metabólico, tal como neuropatia diabética, neuropatias induzidas por fármacos/drogas, tais como neuropatia induzida por álcool e neuropatia induzida por vincristina, neuropatias associadas a um processo inflamatório como na síndrome de Guillain-Barré, neuropatias associadas à deficiência enzimática como na doença de Fabry e doença de Krabbe, neuropatia periférica, doenças neuropáticas infecciosas, como neuralgia pós-herpética e induzida pelo HIV, neuropatias motoras e neuropatias sensoriais hereditárias, como a doença de Charcot-Marie-Tooth) e doenças radiculoneuropáticas.

[0033] Tal como aqui utilizado, um "processo neurodegenerativo" é caracterizado pela disfunção e morte dos neurônios que conduzem à perda das funções neurológicas mediadas pelo cérebro (SNC), a medula espinal e o SNP. Podem resultar, entre outros, de situações patológicas conhecidas

coletivamente sob o termo de doenças ou afecções neurodegenerativas, traumatismo ou exposição a toxinas.

[0034] Tal como aqui utilizado, uma "propriedade neuroprotetora" é a capacidade de um composto da invenção para tratar um processo neurodegenerativo.

[0035] Tal como aqui utilizado e a menos que indicado de outra forma, os termos "neuroesteroides" e "esteroides neuroativos" se referem a esteroides produzidos naturalmente em um indivíduo e alteram a excitabilidade neuronal através da interação com canais de íons mediados por ligantes e outros receptores de superfície celular. Os neuroesteroides são produzidos no cérebro. Os esteroides neuroativos são produzidos por conversão de esteroides adrenais derivados de periferia ou esteroides gonadais. Exemplos de neuroesteroides e esteroides neuroativos são: pregnenolona, pregnanolona, alopregnanolona, tetrahydrodesoxicorticosterona, desidroepiandrosterona e progesterona. Os esteroides neuroativos podem ter efeitos no SNC e periféricamente.

[0036] O termo "tratar" tal como aqui utilizado significa reduzir, reverter, suprimir, atenuar, diminuir, prender ou estabilizar o desenvolvimento ou a progressão de uma doença (incluindo uma doença ou distúrbio delineados aqui), diminuir a gravidade da doença ou melhorar os sintomas associados à doença. Em um aspecto, o tratamento não inclui prevenção.

[0037] "Doença" significa qualquer condição ou distúrbio que danifica ou interfere com a função normal de uma célula, tecido ou órgão.

[0038] Tal como aqui utilizado, "indivíduo" é um animal, tipicamente um mamífero, incluindo humanos, tal como um paciente.

[0039] Tal como aqui utilizado, e a menos que especificado de outro modo, os termos "quantidade terapeuticamente eficaz" e "quantidade eficaz" de um composto se referem a uma quantidade suficiente para proporcionar um

benefício terapêutico no tratamento, prevenção e/ou tratamento de uma doença, para atrasar ou minimizar um ou mais sintomas associados à doença ou distúrbio a serem tratados. Os termos "quantidade terapeuticamente eficaz" e "quantidade eficaz" podem abranger uma quantidade que melhora a terapia geral, reduz ou evita sintomas ou causas de doença ou distúrbio, ou melhora a eficácia terapêutica de outro agente terapêutico.

[0040] Os termos "co-administração" e "em combinação com" incluem a administração de dois agentes terapêuticos (por exemplo, compostos desta invenção e lorazepam) simultaneamente, concomitantemente ou sequencialmente, sem limites de tempo específicos. Em uma modalidade, ambos os agentes estão presentes em um indivíduo ao mesmo tempo ou exercem o seu efeito biológico ou terapêutico ao mesmo tempo. Em uma modalidade, os dois agentes terapêuticos estão na mesma composição ou forma de dosagem unitária. Em outra modalidade, os dois agentes terapêuticos estão em composições ou formas de dosagem unitária separadas.

[0041] Será reconhecido que alguma variação da abundância isotópica natural ocorre em um composto sintetizado dependendo da origem dos materiais químicos utilizados na síntese. Assim, uma preparação de etifoxina conterá inerentemente pequenas quantidades de isotopólogos deuterados. A concentração de isótopos de hidrogênio e carbono estáveis, naturalmente abundantes, não obstante esta variação, é pequena e imaterial em comparação com o grau de substituição isotópica estável dos compostos desta invenção. Veja, por exemplo, Wada, E *et al.*, Seikagaku, 1994, 66: 15; Gannes, L Z *et al.*, Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol, 1998, 119: 725.

[0042] Nos compostos desta invenção, qualquer átomo não designado especificamente como um isótopo particular pretende representar qualquer isótopo estável desse átomo. Salvo indicação em contrário, quando uma posição

é designada especificamente como "H" ou "hidrogênio", entendem-se que a posição possui hidrogênio na sua composição isotópica de abundância natural. Além disso, a menos que seja indicado de outra forma, quando uma posição é designada especificamente como "D" ou "deutério", a posição é entendida como deutério em uma abundância que é pelo menos 3340 vezes maior do que a abundância natural de deutério, que é de 0,015% (isto é, pelo menos 50,1% de incorporação de deutério).

[0043] O termo "fator de enriquecimento isotópico", tal como aqui utilizado, significa a razão entre a abundância isotópica e a abundância natural de um isótopo especificado. Em algumas modalidades, um composto desta invenção tem um fator de enriquecimento isotópico para cada átomo de deutério designado de pelo menos 3500 (52,5% de incorporação de deutério em cada átomo de deutério designado), pelo menos 4000 (60% de incorporação de deutério), pelo menos 4500 (67,5% de incorporação de deutério), pelo menos 5000 (75% de deutério), pelo menos 5500 (82,5% de incorporação de deutério), pelo menos 6000 (90% de incorporação de deutério), pelo menos 6333,3 (95% de incorporação de deutério), pelo menos 6466,7 (97% incorporação de deutério), pelo menos 6533 (98% de incorporação de deutério), pelo menos 6600 (99% de incorporação de deutério), ou pelo menos 6633,3 (99,5% de incorporação de deutério).

[0044] O termo "isotopólogo" se refere a uma espécie que difere de um composto específico desta invenção apenas na sua composição isotópica.

[0045] O termo "composto", quando se refere a um composto desta invenção, refere-se a uma coleção de moléculas com uma estrutura química idêntica, exceto que pode haver variação isotópica entre os átomos constituintes das moléculas. Assim, será claro para os especialistas na técnica que um composto representado por uma estrutura química particular contendo átomos

de deutério indicados, também conterà quantidades menores de isotopólogos possuindo átomos de hidrogênio em uma ou mais das posições de deutério designadas nessa estrutura. A quantidade relativa de tais isotopólogos em um composto desta invenção dependerá de uma série de fatores incluindo a pureza isotópica de reagentes deuterados utilizados para produzir o composto e a eficiência da incorporação de deutério nas várias etapas de síntese utilizadas para preparar o composto. No entanto, conforme estabelecido acima, a quantidade relativa de tais isotopólogos no total será inferior a 49,9% do composto. Em outras modalidades, a quantidade relativa de tais isotopólogos no total será inferior a 47,5%, inferior a 40%, inferior a 32,5%, inferior a 25%, inferior a 17,5%, inferior a 10%, inferior a 5%, inferior a 3%, inferior a 1% ou inferior a 0,5% do composto.

[0046] O termo "farmaceuticamente aceitável", tal como aqui utilizado, refere-se a um componente que é, no âmbito do julgamento sadio médico, adequado para utilização em contato com os tecidos de seres humanos e outros mamíferos sem toxicidade, irritação, resposta alérgica indevida e similares, e são proporcionais a uma relação benefício/risco razoável. Um "sal farmaceuticamente aceitável" significa qualquer sal não tóxico que, após administração a um receptor, é capaz de proporcionar, direta ou indiretamente, um composto desta invenção. Um "contraíon farmaceuticamente aceitável" é uma porção iônica de um sal que não é tóxico quando liberado do sal após administração ao receptor. Os ácidos vulgarmente utilizados para formar sais farmaceuticamente aceitáveis incluem ácidos inorgânicos, tais como bissulfeto de hidrogênio, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido sulfúrico e ácido fosfórico, bem como ácidos orgânicos, tais como ácido paratoluenossulfônico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido bitartárico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido besílico, ácido fumárico, ácido glucônico, ácido

glucurônico, ácido fórmico, ácido glutâmico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido lático, ácido oxálico, ácido para-bromofenilsulfônico, ácido carbônico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico e ácido acético, bem como ácidos inorgânicos e orgânicos relacionados. Tais sais farmacologicamente aceitáveis incluem assim sulfato, pirossulfato, bissulfato, sulfito, bissulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloreto, brometo, iodeto, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formato, isobutirato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butano-1,4-dioato, hexano-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, tereftalato, sulfonato, sulfonato de xileno, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato,  $\beta$ -hidroxibutirato, glicolato, maleato, tartarato, metanossulfonato, propanossulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato e outros sais. Em uma modalidade, sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis incluem aqueles formados com ácidos minerais, tais como ácido clorídrico e ácido bromídrico, e especialmente aqueles formados com ácidos orgânicos, tais como ácido maleico. Os métodos padrão para a preparação de sais farmacologicamente aceitáveis e suas formulações são bem conhecidos na técnica e são divulgados em várias referências, incluindo, por exemplo, "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", A. Gennaro, ed., 20ª edição, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.

[0047] Os compostos da presente invenção (incluindo os compostos de Fórmula I) podem conter um átomo de carbono assimétrico, por exemplo, como resultado da substituição por deutério ou de outro modo. Como tal, os compostos desta invenção podem existir como enantiômeros individuais, ou

misturas dos dois enantiômeros. Conseqüentemente, um composto da presente invenção pode existir como uma mistura racêmica ou uma mistura escalêmica, ou como respectivos estereoisômeros individuais que são substancialmente isentos de outro estereoisômero possível. O termo "substancialmente livre de outros estereoisômeros", tal como aqui utilizado, significa menos de 25% de outros estereoisômeros, preferencialmente menos de 10% de outros estereoisômeros, mais preferencialmente menos de 5% de outros estereoisômeros e mais preferencialmente menos de 2% de outros estereoisômeros, ou menos de "X"% de outros estereoisômeros (em que X é um número entre 0 e 100, inclusive) estão presentes. Os métodos de obtenção ou síntese de um enantiômero individual para um determinado composto são conhecidos na técnica e podem ser aplicados como praticável para compostos finais ou para material de partida ou intermediários.

[0048] Salvo indicação em contrário, quando um composto descrito é designado ou representado por uma estrutura sem especificar a estereoquímica e tem um ou mais centros quirais, entende-se que representa todos os estereoisômeros possíveis do composto.

[0049] O termo "compostos estáveis", tal como aqui utilizado, refere-se a compostos que possuem estabilidade suficiente para permitir a sua fabricação e que mantêm a integridade do composto durante um período de tempo suficiente para ser útil para os fins aqui detalhados (incluindo formulação em produtos terapêuticos, intermediários para utilização na produção de compostos terapêuticos, compostos intermediários isoláveis ou armazenáveis, tratando uma doença ou condição responsiva a agentes terapêuticos).

[0050] "D" e "d" ambos se referem ao deutério. Salvo indicação em contrário, "estereoisômero" se refere a enantiômeros e diastereômeros.

[0051] O termo "opcionalmente substituído por deutério" significa que um ou mais átomos de hidrogênio na fração referenciada podem ser substituídos por um número correspondente de átomos de deutério.

[0052] A presente invenção inclui pró-fármacos dos compostos de Fórmula I acima. Em geral, tais pró-fármacos serão derivados funcionais dos compostos de Fórmula I que são facilmente conversíveis *in vivo* no composto requerido de Fórmula I. Procedimentos convencionais para a seleção e preparação de pró-fármacos derivados adequados são descritos, por exemplo, em Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985. Tais pró-fármacos incluem, mas não estão limitados a, pró-fármacos ésteres de álcoois e ácidos e pró-fármacos fosfatos de álcoois. O pró-fármaco pode ser uma formulação para atingir um objetivo de estabilidade química melhorada, melhor aceitação e adesão do paciente, biodisponibilidade melhorada, duração prolongada da ação, seletividade melhorada dos órgãos, formulação melhorada (incluindo aumento da hidrossolubilidade) e/ou efeitos secundários diminuídos (incluindo toxicidade).

[0053] Quando os compostos da presente invenção têm pelo menos um centro assimétrico, podem, conseqüentemente, existir como enantiômeros. Onde os compostos possuem dois ou mais centros assimétricos, eles podem, adicionalmente, existir como diastereoisômeros. Especificamente, a etifoxina existe como uma mistura racêmica e foram preparadas R-Etifoxina e S-Etifoxina. Patente US No. 8.110.569. A presente invenção inclui análogos deuterados de R-Etifoxina e análogos deuterados de S-Etifoxina. Deve ser entendido que todos esses estereoisômeros e suas misturas em qualquer proporção estão abrangidos no âmbito da presente invenção. Onde os compostos possuem isômeros geométricos, todos esses isômeros e suas misturas em qualquer proporção estão abrangidos no âmbito da presente invenção. Os tautômeros dos compostos da

invenção são abrangidos pelo presente pedido. Assim, por exemplo, uma carbonila inclui o seu tautômero enol.

[0054] Tal como aqui utilizado, "S-Etifoxina pura" são análogos deuterados que são substancialmente isentos de análogos de R-Etifoxina deuterados (isto é, em excesso enantiomérico). Em outras palavras, a forma "S" da etifoxina deuterada é substancialmente isenta da forma "R" do composto e, portanto, está em excesso enantiomérico da forma "R".

[0055] O termo "enantiomericamente puro" ou "enantiômero puro" denota que o composto compreende mais de 75% em peso, mais de 80% em peso, mais de 85% em peso, mais de 90% em peso, mais de 91% em peso, mais de 92% em peso, mais de 93% em peso, mais de 94% em peso, mais de 95% em peso, mais de 96% em peso, mais de 97% em peso, mais de 98% em peso em peso, mais de 98,5% em peso, mais de 99% em peso, mais de 99,2% em peso, mais de 99,5% em peso, mais de 99,6% em peso, mais de 99,7% em peso, mais de 99,8% em peso ou mais de 99,9% em peso, do enantiômero. Em certas modalidades, os pesos são baseados no peso total do análogo de etifoxina deuterado.

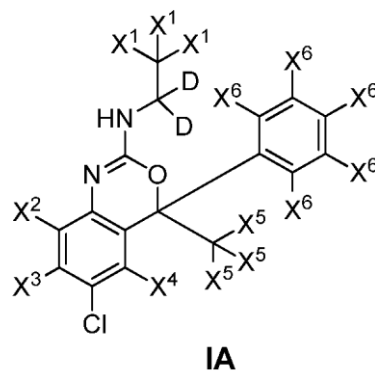
[0056] Tal como aqui utilizado e salvo indicação em contrário, o termo "R-etifoxina enantiomericamente pura" se refere ao análogo deuterado que pelo menos cerca de 80% em peso de R-etifoxina deuterada e, no máximo, cerca de 20% em peso de S-etifoxina deuterada, pelo menos cerca de 90% em peso de R-etifoxina deuterada e no máximo cerca de 10% em peso de S-etifoxina deuterada, pelo menos cerca de 95% em peso de R-etifoxina deuterada e, no máximo, cerca de 5% em peso de S-etifoxina deuterada, pelo menos cerca de 99% em peso de R-etifoxina deuterada e no máximo cerca de 1% em peso de S-etifoxina deuterada, pelo menos cerca de 99,9% em peso de R-etifoxina deuterada ou, no máximo, cerca de 0,1% em peso de S-etifoxina deuterada. Em

certas modalidades, os pesos são baseados no peso total do análogo de etifoxina deuterado.

[0057] Tal como aqui utilizado e salvo indicação em contrário, o termo "S-etifoxina enantiomericamente pura" se refere a pelo menos cerca de 80% em peso de S-etifoxina deuterada e, no máximo, cerca de 20% em peso de R-etifoxina deuterada, pelo menos cerca de 90% em peso de S-etifoxina deuterada e no máximo cerca de 10% em peso de R-etifoxina deuterada, pelo menos cerca de 95% em peso de S-etifoxina deuterada e, no máximo, cerca de 5% em peso de R-etifoxina deuterada, pelo menos cerca de 99% por peso de S-etifoxina deuterada e no máximo cerca de 1% em peso de R-etifoxina deuterada ou pelo menos cerca de 99,9% em peso de S-etifoxina deuterada e, no máximo, cerca de 0,1% em peso de R-etifoxina deuterada. Em certas modalidades, os pesos são baseados no peso total do análogo de etifoxina deuterado.

#### COMPOSTOS TERAPÊUTICOS

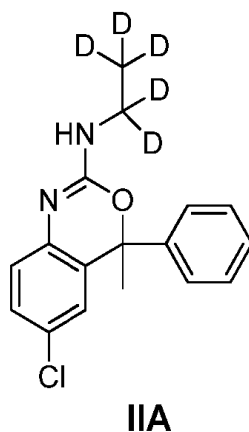
[0058] Em um aspecto, a presente invenção é dirigida a compostos de Fórmula IA:



e sais, solvatos e pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, em que:

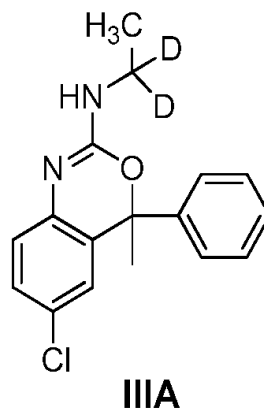
cada  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$  e  $X^6$  são selecionados independentemente de hidrogênio e deutério. Em uma modalidade, em tais compostos cada  $X^1$  é deutério.

[0059] Em uma modalidade desta invenção,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$  e  $X^6$  são hidrogênio de tal modo que o análogo deuterado de etifoxina é um composto possuindo a estrutura de Fórmula IIA:



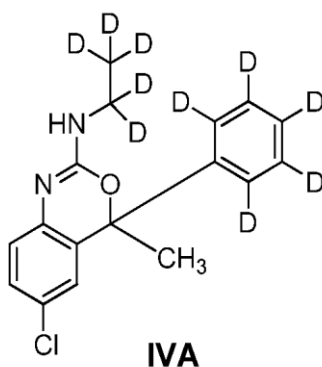
e sais, solvatos e pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

[0060] Em uma modalidade, os compostos de Fórmula IA têm cada  $X^1$  como hidrogênio. Em uma modalidade desta invenção,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$  e  $X^6$  são hidrogênio de tal modo que o análogo deuterado de etifoxina é um composto possuindo a estrutura da Fórmula IIIA:



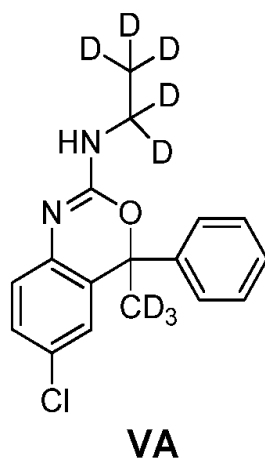
e sais, solvatos e pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

[0061] Em uma modalidade, os compostos de Fórmula IA têm cada  $X^1$  e cada  $X^6$  como deutério. Em tal modalidade desta invenção,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  e  $X^5$  são hidrogênio de tal modo que o análogo deuterado de etifoxina é um composto possuindo a estrutura da Fórmula IVA:



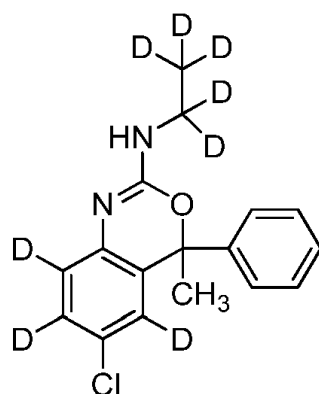
e sais, solvatos e pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

[0062] Em uma modalidade, os compostos de Fórmula IA têm cada  $X^1$  e cada  $X^5$  como deutério. Em tal modalidade,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  e  $X^6$  são hidrogênio de tal modo que o análogo deuterado de etifoxina é um composto com a estrutura da Fórmula VA:



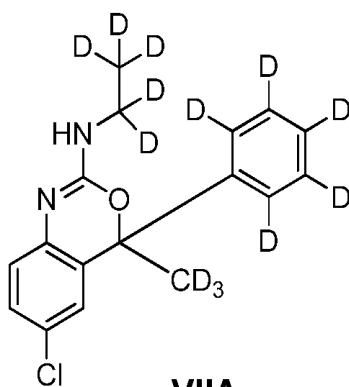
e sais, solvatos e pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

[0063] Em uma modalidade, os compostos de Fórmula IA têm cada  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  e  $X^6$  como deutério. Em tal modalidade desta invenção,  $X^5$  e  $X^6$  são hidrogênio de tal modo que o análogo deuterado de etifoxina é um composto possuindo a estrutura de Fórmula VIA:

**VIA**

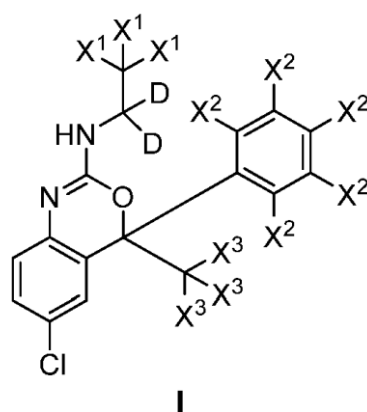
e sais, solvatos e pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

[0064] Em uma modalidade da invenção, os compostos de Fórmula IA têm cada  $X^1$ ,  $X^5$  e  $X^6$  como deutério. Em tal modalidade desta invenção,  $X^2$ ,  $X^3$  e  $X^4$  são hidrogênio de tal modo que o análogo deuterado de etifoxina é um composto possuindo a estrutura de Fórmula VIIA:

**VIIA**

e sais, solvatos e pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

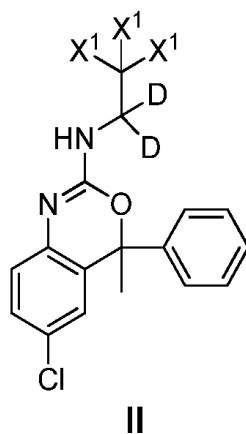
[0065] Em um aspecto, a presente invenção é dirigida a compostos de Fórmula I:



sais, solvatos e pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, em que:

cada um de  $X^1$ ,  $X^2$  e  $X^3$  são independentemente selecionados de hidrogênio e deutério. Em uma modalidade, em tais compostos cada  $X^1$  é deutério.

[0066] Em uma modalidade desta invenção, cada  $X^2$  e  $X^3$  são hidrogênio de tal modo que o análogo deuterado de etifoxina é um composto tendo a estrutura de Fórmula II:



e sais, solvatos e pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

[0067] Em uma modalidade desta invenção, o análogo deuterado de etifoxina é 6-cloro-*N*-(etil- $d_5$ )-4-metil-4-fenil-4*H*-3,1-benzoxazin-2-amina e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos e pró-fármacos do mesmo.

[0068] Em outra modalidade desta invenção, o análogo deuterado de etifoxina é 6-cloro-*N*-(etil-d<sub>5</sub>)-4-metil-4-(fenil-d<sub>5</sub>)-4*H*-3,1-benzoxazin-2-amina e sais, solvatos e pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis do mesmo.

[0069] Ainda em outra modalidade desta invenção, o análogo deuterado de etifoxina é 6-cloro-*N*-(etil-d<sub>5</sub>)-4-(metil-d<sub>3</sub>)-4-(fenil-d<sub>5</sub>)-4*H*-3,1-benzoxazin-2-amina e sais, solvatos e pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis do mesmo.

[0070] Ainda em outra modalidade desta invenção, o análogo deuterado de etifoxina é 6-cloro-*N*-(etil-1,1-d<sub>2</sub>)-4-metil-4-fenil-4*H*-3,1-benzoxazin-2-amina e sais, solvatos e pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis do mesmo.

[0071] Em algumas modalidades, um composto das Fórmulas I a II; 6-cloro-*N*-(etil-d<sub>5</sub>)-4-metil-4-fenil-4*H*-3,1-benzoxazin-2-amina; 6-cloro-*N*-(etil-d<sub>5</sub>)-4-metil-4-(fenil-d<sub>5</sub>)-4*H*-3,1-benzoxazin-2-amina; 6-cloro-*N*-(etil-d<sub>5</sub>)-4-(metil-d<sub>3</sub>)-4-(fenil-d<sub>5</sub>)-4*H*-3,1-benzoxazin-2-amina; ou 6-cloro-*N*-(etil-1,1-d<sub>2</sub>)-4-metil-4-fenil-4*H*-3,1-benzoxazin-2-amina tem um fator de enriquecimento isotópico para cada átomo de deutério designado de pelo menos 3500 (52,5% de incorporação de deutério em cada átomo de deutério designado), pelo menos 4000 (60% de incorporação de deutério), pelo menos 4500 (67,5% de incorporação de deutério), pelo menos 5000 (75% de deutério), pelo menos 5500 (82,5% de incorporação de deutério), pelo menos 6000 (90% de incorporação de deutério), pelo menos 6333,3 (95% de incorporação de deutério), pelo menos 6466,7 (97% de incorporação de deutério), pelo menos 6533 (98% de incorporação de deutério), pelo menos 6600 (99% de incorporação de deutério) ou pelo menos 6633,3 (99,5% de incorporação de deutério).

[0072] Em um aspecto, os compostos de Fórmulas I a II são isômeros de *S*-etifoxina deuterada enantiomericamente puros. Nas composições aqui proporcionadas, o análogo de *S*-etifoxina deuterado enantiomericamente puro ou um sal, solvato ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável do mesmo pode

estar presente com outros ingredientes ativos ou inativos. Por exemplo, uma composição farmacêutica que compreende o análogo de S-etifoxina deuterado enantiomericamente puro pode compreender, por exemplo, cerca de 90% de excipiente e cerca de 10% de análogo de S-etifoxina deuterado enantiomericamente puro. Em certas modalidades, o análogo de S-etifoxina deuterado enantiomericamente puro em tais composições pode, por exemplo, compreender, pelo menos, cerca de 99,9% em peso de análogo de S-etifoxina deuterado e, no máximo, cerca de 0,1% em peso de análogo de R-etifoxina deuterado. Em certas modalidades, o ingrediente ativo pode ser formulado com pouco ou nenhum excipiente ou veículo.

[0073] Em um aspecto, os compostos das Fórmulas I a II são isômeros de R-etifoxina deuterada enantiomericamente puros. Nas composições aqui fornecidas, o análogo de R-etifoxina deuterado enantiomericamente puro ou um sal, solvato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo pode estar presente com outros ingredientes ativos ou inativos. Por exemplo, uma composição farmacêutica compreendendo análogo de R-etifoxina deuterado enantiomericamente puro pode compreender, por exemplo, cerca de 90% de excipiente e cerca de 10% de análogo de R-etifoxina deuterado enantiomericamente puro. Em certas modalidades, o análogo de R-etifoxina deuterado enantiomericamente puro em tais composições pode, por exemplo, compreender, pelo menos, cerca de 99,9% em peso de análogo R-etifoxina deuterado e, no máximo, cerca de 0,1% em peso de análogo de R-etifoxina deuterado. Em certas modalidades, o ingrediente ativo pode ser formulado com pouco ou nenhum excipiente ou veículo.

[0074] Em outro aspecto, os compostos da invenção em que qualquer átomo não designado como deutério está presente na sua abundância isotópica natural.

[0075] Em outro aspecto, são fornecidas composições farmacêuticas compreendendo um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto de Fórmulas I a II, e sais, solvatos e pró-fármacos farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

#### MÉTODOS DE TRATAMENTO

[0076] Em uma modalidade, um composto da invenção das Fórmulas I a II e sais, solvatos e pró-fármacos farmacêuticamente aceitáveis do mesmo é administrado a um indivíduo em uma quantidade eficaz para modular o receptor GABA<sub>A</sub>.

[0077] Em uma modalidade, um composto da invenção das Fórmulas I a II e sais, solvatos e pró-fármacos farmacêuticamente aceitáveis do mesmo é administrado a um indivíduo em uma quantidade eficaz para aumentar os neuroesteroides e/ou os esteroides neuroativos.

[0078] Em uma modalidade, os compostos ou a composição desta invenção atuam como um modulador do complexo do receptor GABA<sub>A</sub> e aumentam os esteroides neuroativos endógenos e possuem propriedades ansiolíticas e/ou anticonvulsivantes e/ou sedativas/hipnóticas e/ou anestésicas e/ou propriedades neuroprotetoras.

[0079] Em certas modalidades, são fornecidos aqui métodos de tratamento ou prevenção de uma condição responsiva à etifoxina compreendendo a administração a um indivíduo com a necessidade de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmulas I a II e sais, solvatos e pró-fármacos farmacêuticamente aceitáveis do mesmo.

[0080] Em uma modalidade, os compostos de Fórmulas I a II e os sais, solvatos e pró-fármacos farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos são utilizados para tratar distúrbios do SNC, distúrbios do SNP e/ou condições

inflamatórias administrando a um indivíduo que deles necessite uma quantidade terapêuticamente eficaz.

[0081] Em uma modalidade, os compostos das Fórmulas I a II e os sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos são utilizados para tratar distúrbios do SNC. Em tais modalidades, os distúrbios do SNC incluem esclerose múltipla, relaxamento muscular na espasticidade espinhal, degenerações da retina e dano à retina foto-induzido, incluindo fotorretinite, retinite pigmentosa, degeneração macular relacionada à idade (AMD) e degeneração macular, paralisia cerebral, neuralgia trigeminal, enxaqueca, doença de Alzheimer, coreia de Huntington, doença de Parkinson, doença de Creutzfeldt-Jakob, polineurite paraneoplásica, doença de Friedreich, delírio, demência e amnésica e outros distúrbios cognitivos (delírio, demência, como demência de tipo Alzheimer, demência vascular, demência devido à doença do HIV, demência devido a traumatismo craniano, demência devido à doença de Parkinson, demência devido à doença de Huntington, demência devido à doença de Pick, demência devido à doença de Creutzfeldt-Jakob, demência devido a condição médica geral, demência induzida por substâncias, demência devido a etiologias múltiplas, demência NOS (a seguir "não especificado de outra forma" é abreviado NOS); distúrbios amnésicos (tais como distúrbio amnésico devido a condição médica geral, distúrbio amnésico induzido por substância, distúrbio amnésico NOS; distúrbio cognitivo NOS); incidentes vasculares cerebrais isquêmicos ou hemorrágicos, incluindo acidente vascular cerebral e lesões cerebrais traumáticas (TBI), facomatoses (particularmente neurofibromatoses), esclerose lateral amiotrófica, atrofia muscular espinhal, esquizofrenia, distúrbios do humor (como distúrbio depressivo, incluindo distúrbio depressivo maior, episódio único ou recorrente, distúrbio distímico, distúrbio depressivo NOS, distúrbio bipolar, incluindo distúrbio bipolar I, distúrbio bipolar II, distúrbio ciclotímico, distúrbio

bipolar NOS, distúrbio de humor devido a condição médica geral, distúrbio de humor induzido por substância, distúrbio de humor NOS), sintomas de abstinência de drogas, gagueira, autismo, distúrbios do espectro do autismo, distúrbios convulsivos como epilepsia; distúrbios de ansiedade (distúrbio de pânico sem agorafobia, distúrbio de pânico com agorafobia, agorafobia sem histórico de distúrbio de pânico, fobia específica, fobia social, distúrbio obsessivo compulsivo, distúrbio de estresse pós-traumático, distúrbio de estresse agudo, distúrbio de ansiedade generalizada, distúrbio de ansiedade devido a uma condição médica, distúrbio de ansiedade induzido por substância, distúrbio de ansiedade não especificado de outra forma (NOS)), distúrbios do humor, distúrbios do sono (distúrbio do sono primário, incluindo insônia primária, hipersomnias primárias, narcolepsia, distúrbios do sono relacionados à respiração, distúrbio do sono do ritmo circadiano, dissomnias NOS, parasomnias incluindo distúrbio de pesadelo, distúrbio do terror noturno, sonambulismo, parasomnias NOS, distúrbio do sono secundário a outro distúrbio mental, incluindo distúrbio do sono secundário à ansiedade, distúrbio do humor e/ou outro distúrbio mental, distúrbios do sono por condição médica geral e distúrbio do sono induzido por substância), déficit de atenção, hiperatividade com déficit de atenção, e distúrbios do comportamento disruptivo (déficit de atenção/hiperatividade - tipo combinado, predominantemente desatento e predominantemente hiperativo-impulsivo; déficit de atenção/hiperatividade NOS; distúrbio de conduta, distúrbio desafiador de oposição e distúrbio de comportamento disruptivo NOS), distúrbios relacionados a substâncias, distúrbios alimentares, como anorexia e bulimia.

[0082] Em certas modalidades, os compostos de Fórmulas I a II e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos são úteis no tratamento, prevenção, melhoria ou tratamento de doenças ou distúrbios, incluindo, mas não se

limitando a distúrbios do sistema nervoso central, tais como epilepsia, isquemia ou acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos, doenças neurodegenerativas, como a doença de Charcot-Marie-Tooth ou a doença de Friedreich, as facomatoses, em particular neurofibromatoses, doenças neuropáticas, como neuropatia de deficiência, em particular do tipo alcoólico, neuropatia tóxica ou induzida por fármacos, particularmente por vincristina, neuropatia associada a um distúrbio metabólico, como diabetes, neuropatia associada a um processo inflamatório, em particular síndrome de Guillain-Barré, doenças neuropáticas infecciosas, em particular Herpes zoster e doenças radiculoneuropáticas, polineurite paraneoplásica, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, atrofia muscular espinhal, esquizofrenia, depressão, tumores cerebrais, doença de Parkinson e demências, como doença de Alzheimer, doença de Pick ou demência vascular, esclerose múltipla, regeneração nervosa, doenças neurodegenerativas, relaxamento muscular na espasticidade espinhal, paralisia cerebral, neuralgia trigeminal, enxaqueca, doença de Alzheimer, dor, sintomas de abstinência de drogas e distúrbios convulsivos como epilepsia.

[0083] Em certas modalidades, os compostos ou composições desta invenção são úteis no tratamento de distúrbios mentais, tais como ansiedade, depressão, epilepsia, distúrbios obsessivos compulsivos, distúrbio de déficit de atenção (DDA), distúrbio de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH), distúrbios do sono, distúrbios alimentares, como anorexia e bulimia, ataques de pânico e outros distúrbios mentais.

[0084] Em algumas modalidades, o distúrbio do sistema central é selecionado de esclerose múltipla, relaxamento muscular em espasticidade espinhal, paralisia cerebral, neuralgia trigeminal, enxaqueca, doença de Alzheimer, coreia de Huntington, doença de Parkinson, doença de Creutzfeldt-Jakob, doenças neurodegenerativas, delírio, demência, distúrbios amnésicos,

distúrbios cognitivos; incidentes vasculares cerebrais isquêmicos ou hemorrágicos, incluindo acidente vascular cerebral e lesão cerebral traumática (TBI), facomatoses, esclerose lateral amiotrófica, atrofia muscular espinhal, esquizofrenia, distúrbios do humor, depressão, abstinência de drogas, sintomas, gagueira, autismo, distúrbios do espectro do autismo, distúrbios convulsivos, epilepsia, distúrbios de ansiedade, distúrbios do sono, distúrbio do déficit de atenção, distúrbio de déficit de atenção e hiperatividade, distúrbios do comportamento disruptivo e distúrbios relacionados à substância.

[0085] Em algumas modalidades, os compostos das Fórmulas I a II são utilizados para tratar distúrbios neuropáticos é selecionado a partir de neuropatia diabética, neuropatia induzida por fármaco/droga, neuropatia inflamatória, neuropatia periférica, neuralgia induzida pelo HIV e neuralgia pós-herpética, neuropatias associadas à deficiência enzimática como na doença de Fabry e na doença de Krabbe, neuropatias motoras hereditárias e sensoriais, como a doença de Charcot-Marie-Tooth.

[0086] Em algumas modalidades, os compostos das Fórmulas I a II são usados para tratar doenças do sistema nervoso central selecionadas de distúrbios cognitivos, delírio; demência, demência do tipo de Alzheimer, demência vascular, demência devido à doença do HIV, demência devido a traumatismo craniano, demência devido à doença de Parkinson, demência devido à doença de Huntington, demência devido à doença de Pick, demência devido à doença de Creutzfeldt-Jakob, e distúrbios amnésicos.

[0087] Em algumas modalidades, os compostos das Fórmulas I a II são utilizados para tratar a esclerose múltipla.

[0088] Em algumas modalidades, os compostos das Fórmulas I a II são utilizados para tratar epilepsia.

[0089] Em algumas modalidades, os compostos das Fórmulas I a II são utilizados para tratar distúrbios do sistema nervoso central selecionados de distúrbios de ansiedade, distúrbio de pânico sem agorafobia, distúrbio de pânico com agorafobia, agorafobia sem histórico de distúrbio de pânico, fobia específica, fobia social, distúrbio obsessivo-compulsivo, distúrbio de estresse pós-traumático, distúrbio de estresse agudo, distúrbio de ansiedade generalizada, distúrbio de ansiedade devido a uma condição médica, distúrbio de ansiedade induzido por substância e distúrbio de ansiedade não especificado de outra forma (NOS).

[0090] Em algumas modalidades, os compostos das Fórmulas I a II são utilizados para tratar a esclerose lateral amiotrófica.

[0091] Em algumas modalidades, os compostos das Fórmulas I a II são utilizados para tratar a atrofia muscular espinhal.

[0092] Em algumas modalidades, os compostos das Fórmulas I a II são utilizados para tratar distúrbios do sistema nervoso central selecionados de distúrbios do humor, distúrbio depressivo, incluindo distúrbio depressivo maior, episódio único ou recorrente, distúrbio distímico, distúrbio depressivo NOS; distúrbio bipolar, incluindo distúrbio bipolar I, distúrbio bipolar II, distúrbio ciclotímico, distúrbio bipolar NOS, distúrbio de humor devido a condição médica geral, distúrbio de humor induzido por substância e distúrbio de humor NOS.

[0093] Em algumas modalidades, os compostos de Fórmulas I a II são utilizados para tratar distúrbios inflamatórios. Em um aspecto, o distúrbio inflamatório é artrite reumatóide.

[0094] Em algumas modalidades, os compostos das Fórmulas I a II são utilizados para tratar distúrbios de motilidade intestinal. Em um aspecto, o distúrbio de motilidade intestinal é síndrome do intestino irritável.

[0095] Em certas modalidades, os compostos de Fórmulas I a II são úteis no tratamento de doenças ou distúrbios, incluindo, mas não se limitando a, doenças cardiovasculares, tais como hipertensão.

[0096] Em certas modalidades, os compostos de Fórmulas I a II são úteis como um analgésico ou antidepressivo.

[0097] Em certas modalidades, os compostos de Fórmulas I a II são úteis no tratamento ou prevenção de degenerações retinianas e danos à retina foto-induzidos, incluindo fotoretinite, retinite pigmentosa, degeneração macular relacionada à idade (AMD) e degeneração macular.

#### TERAPIA COMBINADA

[0098] Em certas modalidades, os compostos de Fórmulas I a II fornecidos aqui são administrados em combinação com um ou mais outros ingredientes ativos, tais como outros agentes eficazes para distúrbios do SNC ou distúrbios mentais. Tais agentes incluem, mas não estão limitados aos seguintes: agonistas e antagonistas do receptor de serotonina (incluindo, 5-HT<sub>1A</sub>); antagonistas dos receptores de neuroquinina ou antagonistas do receptor de fator de liberação de corticotropina (CRF<sub>1</sub>); agonistas de receptores de melatonina; e agonistas nicotínicos, agentes muscarínicos, inibidores de acetilcolinesterase e agonistas de receptores de dopamina.

[0099] Em certas modalidades, os outros agentes ativos são arilpiperazinas, por exemplo, buspirona, gepirona, ipsapirona e tondospirona; derivados de benzodiazepina, tais como alprazolam, bromazepam, camazepam, clordiazepóxido, clobazam, clorazepato, cotiazepam, cloxazolam, diazepam, loflazepato de etila, etizolam, fluidazepam, flutazolam, flutoprazepam, halazepam, ketazolam, lorazepam, loxapina, medazepam, metaclazepam, mexazolam, nordazepam, oxazepam, oxazolam, pinazepam, prazepam e tofisopam; carbamatos, tais como ciclarbamato, emilcamato, hidroxifenamato,

meprobamato, fenprobamato e tibamato; e outros como alpidem, benzoctamina, captodiamina, clomezanona, flesinoxano, fluoresona, ácido glutâmico, hidroxizina, lesopitron, mecloralureia, mefenoxalona, mirtazepina, oxanamida, fenaglicodol, suriclona e zatoseptrona.

[00100] Em certas modalidades, o outro agente ativo é fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, ou fluvoxamina, venlafaxina, mirtazapina, nefazodona, trazodona, bupropiona, lítio, ácido valproico carbamazepina, neurontina, lamictal, ziprasidona, risperidona, quetiapina, fenelzina, tranilcipromina, amitriptilina, protriptilina, desipramina, nortriptilina, trimipramina, perfenazina, maprotilina, mirtazapina, metilfenidato ou dextroanfetamina.

[00101] Em certas modalidades, o outro agente ativo é um antidepressivo, tal como um antidepressivo tricíclico ("TCA"), um inibidor seletivo da recaptção de serotonina ("SSRI"), um inibidor da recaptção de serotonina e de noradrenalina ("SNRI"), um inibidor da recaptção de dopamina ("DRI"), um inibidor da recaptção de noradrenalina ("NRI"), um inibidor da recaptção de dopamina e de noradrenalina ("DNRI"), um inibidor da monoaminaoxidase ("MAOI"), um bloqueador dos receptores alfa-2 ou outro antidepressivo.

[00102] Os TCA exemplares incluem, mas não estão limitados a amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, nortriptilina, protriptilina e trimipramina.

[00103] SSRIs exemplares incluem, mas não estão limitados a, sertralina, metabólito de sertralina desmetilsertralina, fluoxetina, norfluoxetina (metabólito de fluoxetina desmetil), fluvoxamina, paroxetina, citalopram, metabólito de citalopram desmetilcitalopram, escitalopram, d,1-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, cericlamina e dapoxetina.

[00104] Os NRIs exemplificativos incluem, mas não estão limitados a, reboxetina e todos os isômeros de reboxetina, isto é, (R/R, S/S, R/S, S/R), desipramina, maprotilina, lofepramina, oxaprotilina, fezolamina, atomoxetina, nomifensina, viloxazina ou mianserina.

[00105] Os SNRIs exemplares incluem, mas não estão limitados a, venlafaxina, metabólito de venlafaxina O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, metabólito de clomipramina desmetilclomipramina, duloxetina, milnaciprano, imipramina e nefazodona.

[00106] Os MAOIs exemplares incluem, mas não estão limitados a, fenzina, traniliclina, isocarboxazida e selegilina.

[00107] Os bloqueadores exemplificativos do receptor alfa-2 incluem, mas não estão limitados a, mirtazapina.

[00108] Outros antidepressivos úteis incluem bupropiona, metabólito de bupropiona, hidroxibapion e trazodona.

[00109] Em uma modalidade, nos métodos aqui fornecidos, compostos ou composições desta invenção são utilizados como um composto não solvatado ou livre.

[00110] Em outra modalidade, nos métodos aqui fornecidos, os compostos ou composições desta invenção são utilizados como um sal, tal como um sal de cloridrato.

[00111] Em outra modalidade, nos métodos aqui fornecidos, os compostos ou composições desta invenção são utilizados como um solvato.

## FORMULAÇÕES

[00112] Os compostos da invenção são administrados por via oral em uma dose diária total de cerca de 0,01 mg/kg/dose a cerca de 100 mg/kg/dose, alternativamente de cerca de 0,1 mg/kg/dose a cerca de 10 mg/kg/dose. Pode ser empregada a utilização de preparações de liberação temporal para controlar

a taxa de liberação do ingrediente ativo. A dose pode ser administrada em tantas doses divididas quanto conveniente. Quando outros métodos são utilizados (incluindo administração intravenosa), os compostos são administrados ao tecido afetado a uma taxa de 0,05 a 10 mg/kg/hora, alternativamente de 0,1 a 1 mg/kg/hora. Tais taxas são facilmente mantidas quando estes compostos são administrados por via intravenosa conforme discutido abaixo.

[00113] Para os propósitos desta invenção, os compostos podem ser administrados por uma variedade de meios incluindo oralmente, parenteralmente, por inalação por spray, tópica ou retalmente em formulações contendo veículos, adjuvantes e carreadores farmacologicamente aceitáveis. O termo parenteral, tal como aqui utilizado, inclui injeções subcutâneas, intravenosas, intramusculares e intra-arteriais com uma variedade de técnicas de infusão. A injeção intra-arterial e intravenosa tal como aqui utilizada inclui a administração através de cateteres. A administração oral é geralmente empregada.

[00114] As composições farmacêuticas que contêm o ingrediente ativo podem ser de qualquer forma adequada para o método de administração pretendido. Quando utilizados para uso oral, por exemplo, podem ser preparados comprimidos, trocisco, pastilhas, suspensões aquosas ou oleosas, pós dispersíveis ou grânulos, emulsões, cápsulas duras ou macias, xaropes ou elixires. As composições destinadas à utilização oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido na técnica para a fabricação de composições farmacêuticas e tais composições podem conter um ou mais agentes incluindo agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes corantes e agentes conservantes, de modo a proporcionar uma preparação saborosa. Os comprimidos contendo o ingrediente ativo em mistura com um excipiente não tóxico farmacologicamente aceitável que são adequados para a

fabricação de comprimidos são aceitáveis. Estes excipientes podem ser, por exemplo, diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio ou sódio, lactose, fosfato de cálcio ou de sódio; agentes de granulação e desintegração, tais como amido de milho ou ácido algínico; agentes de aglutinação, tais como amido, gelatina ou acácia; e agentes lubrificantes, tais como estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Os comprimidos podem ser não revestidos ou podem ser revestidos por técnicas conhecidas, incluindo a microencapsulação para retardar a desintegração e adsorção no trato gastrointestinal e assim proporcionar uma ação sustentada durante um período mais longo. Por exemplo, um material de atraso de tempo, tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila, sozinho ou com uma cera, pode ser empregado.

[00115] As formulações para uso oral podem também ser apresentadas como cápsulas de gelatina dura em que o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, fosfato de cálcio ou caulim, ou como cápsulas de gelatina moles em que o ingrediente ativo é misturado com água ou um óleo médio, como óleo de amendoim, parafina líquida ou azeite de oliva.

[00116] As suspensões aquosas da invenção contêm os materiais ativos em mistura com excipientes adequados para a fabricação de suspensões aquosas. Tais excipientes incluem um agente de suspensão, tal como carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto e goma acácia, e agentes dispersantes ou umectantes, tais como um fosfatídeos de ocorrência natural (incluindo a lecitina), um produto de condensação de um óxido de alquilenos com um ácido graxo (incluindo o estearato de polioxietileno), um produto de condensação de óxido de etileno com um álcool alifático de cadeia longa (incluindo heptadecaetilenoxicetanol), um produto de condensação de óxido de

etileno com um éster parcial derivado de um ácido graxo e um anidrido de hexitol (incluindo monooleato de polioxietileno sorbitano). A suspensão aquosa também pode conter um ou mais conservantes tais como p-hidroxibenzoato de etila ou n-propila, um ou mais agentes corantes, um ou mais agentes aromatizantes e um ou mais agentes edulcorantes, tais como sacarose ou sacarina.

[00117] As suspensões de óleo podem ser formuladas por suspensão do ingrediente ativo em um óleo vegetal, tal como óleo de amendoim, azeite de oliva, óleo de gergelim ou óleo de coco, ou em um óleo mineral, tal como parafina líquida. As suspensões orais podem conter um agente espessante, tal como cera de abelha, parafina dura ou álcool cetílico. Os agentes edulcorantes, tais como os expostos acima, e agentes aromatizantes podem ser adicionados para proporcionar uma preparação oral palatável. Estas composições podem ser preservadas pela adição de um antioxidante como o ácido ascórbico.

[00118] Os pós e grânulos dispersíveis da invenção adequados para a preparação de uma suspensão aquosa pela adição de água proporcionam o ingrediente ativo em mistura com um agente dispersante ou umectante, um agente de suspensão e um ou mais conservantes. Os agentes de dispersão ou umectantes adequados e os agentes de suspensão são exemplificados pelos descritos acima. Excipientes adicionais, por exemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes e corantes, também podem estar presentes.

[00119] As composições farmacêuticas da invenção também podem estar na forma de emulsões óleo em água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, como óleo de oliva ou óleo de amendoim, um óleo mineral, como a parafina líquida, ou uma mistura dos mesmos. Os agentes emulsionantes adequados incluem gomas de ocorrência natural, tais como goma acácia e goma tragacanto, fosfatídeos de ocorrência natural, tais como lecitina de soja, ésteres

ou ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol, tais como monooleato de sorbitano e produtos de condensação destes ésteres parciais com óxido de etileno, tal como monooleato de polioxietileno sorbitano. A emulsão também pode conter agentes edulcorantes e aromatizantes.

[00120] Os xaropes e os elixires podem ser formulados com agentes edulcorantes, tais como glicerol, sorbitol ou sacarose. Tais formulações também podem conter um demulcente, um conservante, um aromatizante ou um agente corante.

[00121] As composições farmacêuticas da invenção podem estar na forma de uma preparação injetável estéril, tal como uma suspensão aquosa ou oleaginosa injetável estéril. Esta suspensão pode ser formulada de acordo com a técnica conhecida utilizando os agentes dispersantes ou umectantes adequados e os agentes de suspensão que foram mencionados acima. A preparação injetável estéril também pode ser uma solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvente não tóxico parenteralmente aceitável, tal como uma solução em 1,3-butanodiol ou preparado como um pó liofilizado. Entre os veículos aceitáveis e solventes que podem ser utilizados estão água, solução de Ringer e solução isotônica de cloreto de sódio. Além disso, os óleos fixos estéreis podem convencionalmente ser utilizados como um solvente ou meio de suspensão. Para este propósito, qualquer óleo fixo fraco pode ser utilizado, incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, ácidos graxos, como o ácido oleico, podem ser utilizados na preparação de injetáveis.

[00122] A quantidade de ingrediente ativo que pode ser combinada com o material de suporte para produzir uma forma de dosagem única variará dependendo do hospedeiro tratado e do modo particular de administração. Por exemplo, uma formulação de liberação de tempo destinada à administração oral

a seres humanos pode conter aproximadamente 1 a 1000 mg de material ativo combinado com uma quantidade apropriada e conveniente de material veículo que pode variar de cerca de 5 a cerca de 95% da composição total. A composição farmacêutica pode ser preparada para fornecer quantidades facilmente mensuráveis para administração. Por exemplo, uma solução aquosa destinada à infusão intravenosa deve conter de cerca de 3 a 330 µg do ingrediente ativo por mililitro de solução de modo que possa ocorrer infusão de um volume adequado a uma velocidade de cerca de 30 mL/h.

[00123] Como observado acima, as formulações da presente invenção adequadas para administração oral podem ser apresentadas como unidades separadas, tais como cápsulas, hóstias ou comprimidos contendo cada um uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo; como um pó ou grânulos; como uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou não aquoso; ou como uma emulsão líquida de óleo em água ou uma emulsão líquida de água em óleo. O ingrediente ativo também pode ser administrado em bolus ou pasta.

[00124] Um comprimido pode ser feito por compressão ou moldagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Os comprimidos podem ser preparados comprimindo em uma máquina adequada o ingrediente ativo em uma forma de fluxo livre, tal como um pó ou grânulos, opcionalmente misturado com um aglutinante (incluindo, povidona, gelatina, hidroxipropilmetilcelulose), lubrificante, diluente inerte, conservante, desintegrante (incluindo glicolato de amido e sódio, povidona reticulada, carboximetilcelulose sódica reticulada) agente tensoativo ou dispersante. Os comprimidos moldados podem ser feitos por moldagem em uma máquina adequada, uma mistura do composto em pó umedecida com um diluente líquido inerte. Os comprimidos podem opcionalmente ser revestidos ou marcados e

podem ser formulados de modo a proporcionar uma liberação lenta ou controlada do ingrediente ativo no mesmo utilizando, por exemplo, hidroxipropilmetilcelulose em proporções variáveis para proporcionar o perfil de liberação desejado. Os comprimidos podem opcionalmente ser fornecidos com um revestimento entérico, para proporcionar liberação em partes do intestino que não o estômago. Isto é particularmente vantajoso com os compostos de Fórmula I quando tais compostos são susceptíveis a hidrólise ácida.

[00125] As formulações adequadas para administração tópica na boca incluem pastilhas compreendendo o ingrediente ativo em uma base aromatizada, usualmente sacarose e acácia ou tragacanto; pastilhas compreendendo o ingrediente ativo em uma base inerte, tal como gelatina e glicerina, ou sacarose e acácia; e enxaguatórios bucais compreendendo o ingrediente ativo em um veículo líquido adequado.

[00126] As formulações para administração retal podem ser apresentadas como um supositório com uma base adequada que compreende, por exemplo, manteiga de cacau ou um salicilato.

[00127] As formulações adequadas para administração vaginal podem ser apresentadas como pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou formulações de pulverização contendo, além do ingrediente ativo, veículos como os conhecidos na técnica como sendo apropriados.

[00128] As formulações adequadas para administração parenteral incluem soluções de injeção estéril isotônicas aquosas e não aquosas que podem conter antioxidantes, tampões, bacteriostáticos e solutos que tornam a formulação isotônica com o sangue do receptor pretendido; e suspensões estéreis aquosas e não aquosas que podem incluir agentes de suspensão e agentes espessantes. As formulações podem ser apresentadas em recipientes selados de doses unitárias ou multi-doses, por exemplo, ampolas e frascos, e

podem ser armazenados em uma condição congelada (liofilizada) que requer apenas a adição do veículo líquido estéril, por exemplo, água para injeções, imediatamente antes do uso. As soluções e suspensões de injeção podem ser preparadas a partir de pós esterilizados, grânulos e comprimidos do tipo anteriormente descrito.

[00129] As formulações de dosagem unitária adequadas são aquelas que contêm uma dose ou unidade diária, uma subdosagem diária ou uma fração apropriada do mesmo, de um composto de Fórmula I.

[00130] As formulações da presente invenção podem incluir qualquer um dos compostos de Fórmula I ou sais, solvatos ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos como o único agente farmacologicamente ativo. Alternativamente, as formulações podem incluir um ou mais outros agentes ativos incluindo os descritos na seção Terapia de Combinação.

[00131] Contudo, entender-se-á que o nível de dose específico para qualquer paciente particular dependerá de uma variedade de fatores incluindo a atividade do composto específico utilizado; idade, peso corporal, saúde geral, sexo e dieta do indivíduo a ser tratado; o tempo e a via de administração; a taxa de excreção; outros fármacos que foram previamente administrados; e a gravidade da doença particular submetida à terapia, como é bem compreendido por aqueles versados na técnica.

[00132] A invenção também proporciona um kit que compreende uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula I, ou um sal, solvato ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, e instruções para o tratamento de um paciente humano que sofre de condições passíveis de modulação do complexo receptor GABA<sub>A</sub>; ou aumento dos níveis de neuroesteroides endógenos e esteroides neuroativos; distúrbios do SNC;

distúrbios do SNP; ou condições inflamatórias como descrito acima. O kit também pode incluir um ou mais agentes ativos adicionais, incluindo os descritos na seção Terapia de Combinação.

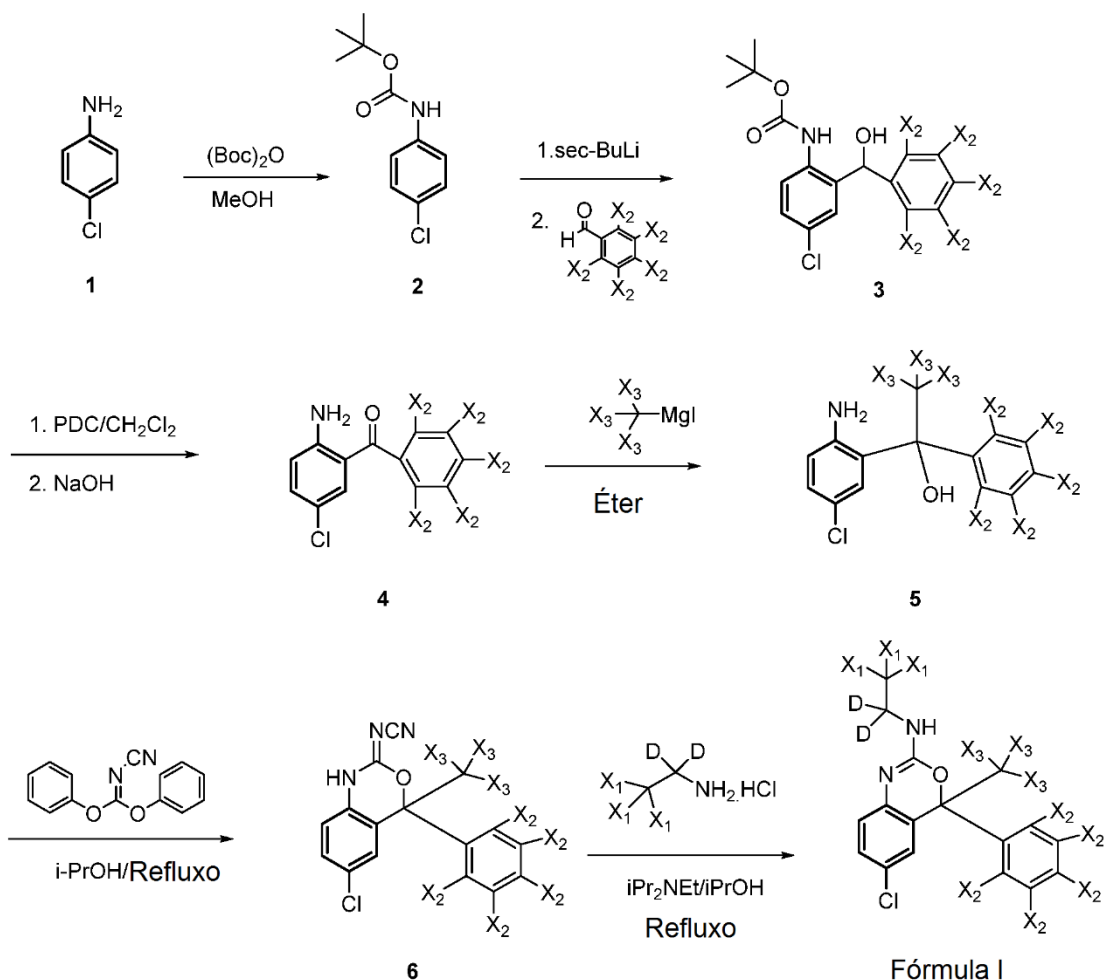
#### EXEMPLOS DE QUÍMICA SINTÉTICA

[00133] Os procedimentos padrão e a transformação química e os métodos relacionados são bem conhecidos de uma pessoa versada na técnica e tais métodos e procedimentos foram descritos, por exemplo, em referências padrão, tais como Fiesers' Reagents for Organic Synthesis, John Wiley e Sons, Nova York, NY, 2002; Organic Reactions, vols. 1-83, John Wiley and Sons, Nova York, NY, 2006; March J. and Smith M. : Advanced Organic Chemistry, 6ª edição, John Wiley and Sons, Nova York, NY; e Larock R.C.: Comprehensive Organic Transformations, Wiley- VCH Publishers, Nova York, 1999.

[00134] As reações que utilizam compostos com grupos funcionais podem ser realizadas em compostos com grupos funcionais que podem ser protegidos. Um composto ou derivado "protegido" significa derivados de um composto em que um ou mais locais reativos ou locais ou grupos funcionais estão bloqueados com grupos protetores. Os derivados protegidos são úteis na preparação dos compostos da presente invenção ou em si mesmos; os derivados protegidos podem ser o agente biologicamente ativo. Um exemplo de um texto abrangente que lista grupos de proteção adequados pode ser encontrado em TW Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª edição, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

[00135] Um composto das Fórmulas I a II pode ser sintetizado como representado no esquema 1:

## Esquema 1



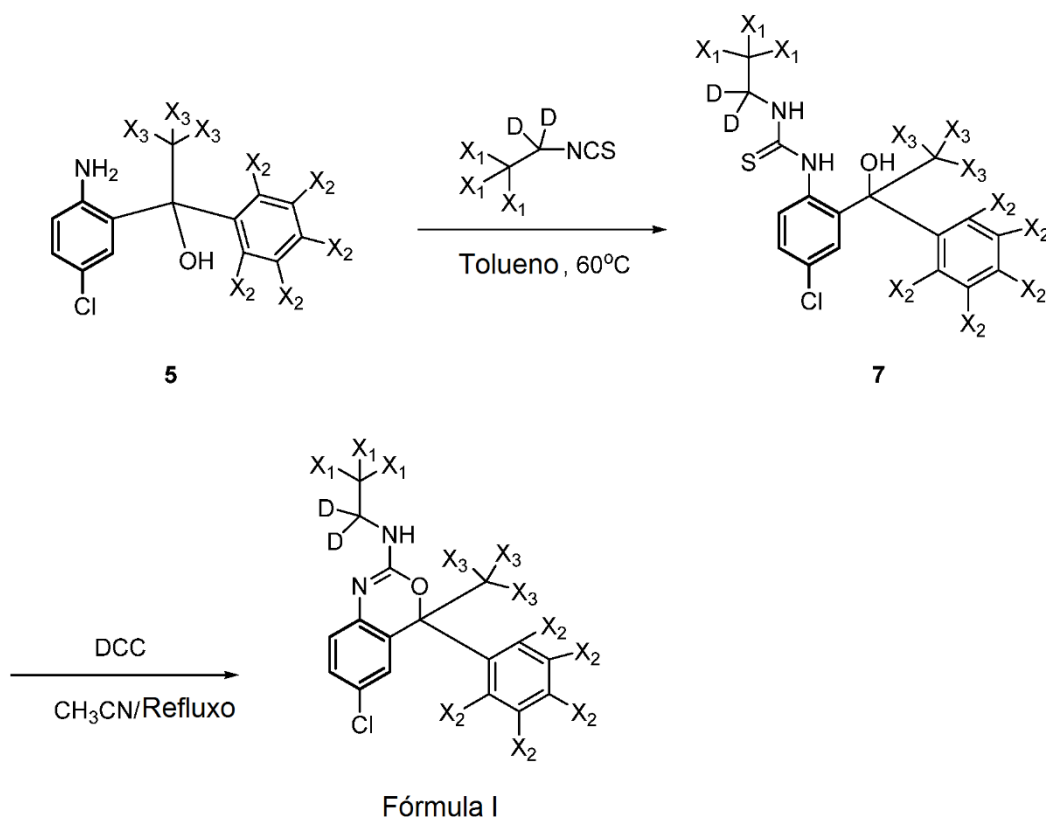
$\text{X}_1, \text{X}_2, \text{X}_3$  são independentemente selecionados dentre deutério ou hidrogênio

[00136] A proteção do grupo amino de p-Cloro anilina **1** pelos meios conhecidos na técnica é conseguida por tratamento da amina **1** com dicarbonato de di-t-butila. Conforme descrito por E. Azim *et al.* em J. Label. Compds. Radiopharm. XXXIX: 907, 1997, a orto-litiação de **2**, seguida de adição de benzaldeído, produz o álcool terciário **3**. Além da oxidação benzílica de **3** seguida de clivagem hidrolítica do grupo protetor de amino, proporciona o composto **4**. A adição de Grignard de metil no éter dietílico produz o álcool terciário **5**. Conforme descrito por Garratt, PJ *et al.* em Tetrahedron, 45 (3), 829, 1989, o

álcool **5** é reagido com cianocarbonimidato de difenila para dar o composto **6**. Uma reação adicional com etilamina deuterada em álcool isopropílico a refluxo produz compostos de Fórmula I.

[00137] Um composto das Fórmulas I a II também pode ser sintetizado a partir do intermediário **5** como representado no esquema 2:

### Esquema 2

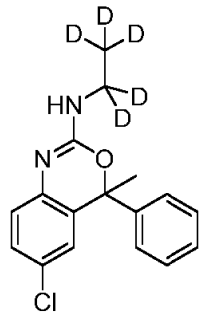
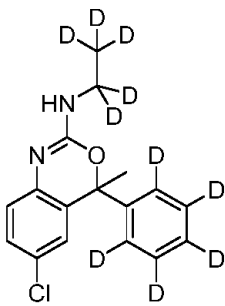
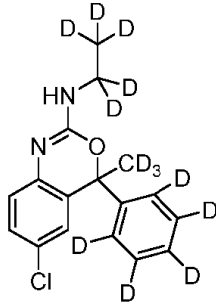
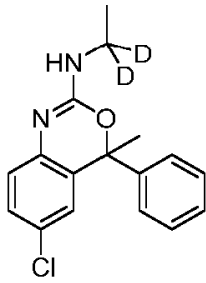
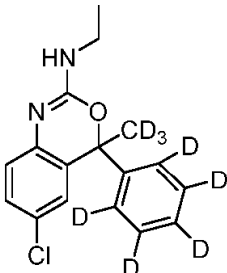


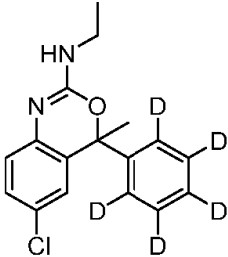
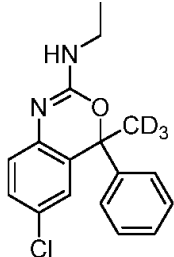
X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> são independentemente selecionados dentre deutério ou hidrogênio

[00138] Conforme descrito por E. Azim *et al.* em J. Label. Compds. Radiopharm. XXXIX: 907, 1997, tratando o intermediário **5** com isotiocianato de etila deuterado a 60 °C em tolueno produz a tioureia **7**. Conforme descrito por S-W You *et al.* em Bull. Korean Chem. Soc. 2001, (22), 11, 1270, a tioureia **7** é reagida com diciclo-hexilcarbodiimida em acetonitrila a refluxo para produzir compostos de Fórmula I.

[00139] Os números dos compostos correspondem aos números do exemplo fornecidos na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1

Número do exemplo	Nome do exemplo	Estrutura do exemplo
1	6-cloro- <i>N</i> -(etil-d <sub>5</sub> )-4-metil-4-fenil-4 <i>H</i> -3,1-benzoxazin-2-amina	
2	6-cloro- <i>N</i> -(etil-d <sub>5</sub> )-4-metil-4-(fenil-d <sub>5</sub> )-4 <i>H</i> -3,1-benzoxazin-2-amina	
3	6-cloro- <i>N</i> -(etil-d <sub>5</sub> )-4-(metil-d <sub>3</sub> )-4-(fenil-d <sub>5</sub> )-4 <i>H</i> -3,1-benzoxazin-2-amina	
4	6-cloro- <i>N</i> -(etil-1,1-d <sub>2</sub> )-4-metil-4-fenil-4 <i>H</i> -3,1-benzoxazin-2-amina	
5	6-cloro- <i>N</i> -etil-4-(metil-d <sub>3</sub> )-4-(fenil-d <sub>5</sub> )-4 <i>H</i> -3,1-benzoxazin-2-amina	

6	6-cloro-N-etil-4-metil-4-(fenil-d <sub>5</sub> )-4H-3,1-benzoxazin-2-amina	
7	6-cloro-N-etil-4-(metil-d <sub>3</sub> )-4-fenil-4H-3,1-benzoxazin-2-amina	

## Exemplo 1

*Síntese de 6-cloro-N-(etil-d<sub>5</sub>)-4-metil-4-fenil-4H-3,1-benzoxazin-2-amina*

[00140] **Síntese de 1-(2-amino-5-clorofenil)-1-feniletano-1-ol:** A 2-amino-5-clorobenzofenona (2,34 mmoles, 541 mg) em éter dietílico (10 mL) sob atmosfera de nitrogênio a 0 °C adicionou-se gota a gota iodeto de metilmagnésio (3,12 mL, 3,0 M em éter dietílico). A mistura reacional foi agitada e deixada a aquecer até à temperatura ambiente. Após 5 horas, a mistura foi arrefecida até 0 °C e pastilhas de gelo foram cuidadosamente adicionadas seguidas de água fria. Foi adicionada salmoura para separar as fases. A camada de éter foi separada. A camada aquosa foi extraída com uma quantidade igual de éter. As camadas de éter combinadas foram secas com sulfato de magnésio, filtradas e concentradas sob vácuo para produzir o álcool terciário (2,14 mmoles, 530 mg). **MS:** (M + H) 248.

[00141] **Síntese de N-(6-cloro-4-metil-4-fenil-1,4-di-hidro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-2-ilideno)cianamida:** cianocarbonimidato de difenila (10,3 mmoles, 2,53 g) e 1-(2-amino-5-clorofenil)-1-feniletano-1-ol (9,36 mmoles, 2,32 g) foram adicionados a isopropanol (40 mL) e a mistura reacional foi submetida a refluxo durante 24 horas sob atmosfera de nitrogênio. O solvente foi removido

sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (gel de sílica) (Eluente MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 2%) para se obter N-(6-cloro-4-metil-4-fenil-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-2-ilideno)cianamida como um sólido branco (2,7 mmol, 800 mg). MS: (M-) 296.

[00142] **Síntese de 6-cloro-N-(etil-d<sub>5</sub>)-4-metil-4-fenil-4H-3,1-benzoxazin-2-amina**: cloridrato de d<sub>5</sub>-etilamina (0,69 mmoles, 59 mg) (99% de incorporação de deutério) foi adicionado a um balão contendo N-(6-cloro-4-metil-4-fenil-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-2-ilideno)cianamida (100 mg, 0,35 mmol) e base de Hunig (0,7 mmol, 0,12 mL) em isopropanol (1 mL). A mistura foi agitada a refluxo durante 12 horas. Adicionou-se cloridrato de d<sub>5</sub>-etilamina adicional (0,69 mmol, 59 mg) e a base de Hunig (0,7 mmol, 0,12 mL) e a mistura reacional foi agitada a refluxo durante mais 12 horas. O solvente foi então removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa (coluna Agilent C18 eclipse plus) para produzir 6-cloro-N-(etil-d<sub>5</sub>)-4-metil-4-fenil-4H-3,1-benzoxazin-2-amina (0,11 mmoles, 33 mg) como um sólido ceroso. MS: (M + H) 306.

#### Exemplo 2

##### *Síntese de 6-cloro-N-(etil-d<sub>5</sub>)-4-metil-4-(fenil-d<sub>5</sub>)-4H-3,1-benzoxazin-2-amina*

[00143] **Síntese de (4-cloro-2-(hidroxi(fenil-d<sub>5</sub>)metil)fenil)carbamato de terc-butila**: Uma solução de (4-clorofenil)carbamato de terc-butila (2,03 g, 8,92 mmoles) dissolvido em 52 mL de THF seco a -78 °C foi tratada com 16 mL (22,4 mmol, 2,5 eq.) de uma solução 1,4M de sec-butil-lítio em ciclohexano adicionado através de seringa ao longo de 25 min. A mistura reacional foi deixada aquecer até -25 °C e foi tratada com d<sub>6</sub>-benzaldeído (900 µL) (98% de incorporação de deutério). Após a adição, deixou-se a mistura reacional aquecer até à temperatura ambiente. A mistura reacional foi então arrefecida a 0 °C, extinta com 26 mL de uma solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl e 50 mL de água.

A camada aquosa foi lavada com EtOAc (50 mL). As camadas orgânicas reunidas foram lavadas com salmoura, secas com  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e concentradas para dar 3,4 g de um óleo amarelo. O óleo residual foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (hexanos/EtOAc a 4:1) para produzir o (4-cloro-2-(hidroxi(fenil- $\text{d}_5$ )metil)fenil)carbamato como um óleo amarelo (2,45 g, 7,24 mmoles). MS: (M + H) 339.

[00144] **Síntese de (2-(benzoil-2,3,4,5,6- $\text{d}_5$ )-4-clorofenil)carbamato de terc-butila:** Uma solução de (4-cloro-2-(hidroxi(fenil- $\text{d}_5$ )metil)fenil)carbamato de terc-butila (1,5 g, 4,41 mmol) foi dissolvida em 40 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e tratada com NaOAc (1,14 g), Celite (1,82 g) e PCC (1,48 g) adicionados em porções. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 90 minutos. Adicionou-se mais 500 mg de PCC e agitou-se durante uma hora adicional. A mistura de reação foi carregada em uma coluna de gel de sílica e eluída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . As frações recolhidas foram evaporadas para dar (2-(benzoil-2,3,4,5,6- $\text{d}_5$ )-4-clorofenil)carbamato de tert-butila (1,12 g, 3,33 mmoles). MS: (M + H) 337.

[00145] **Síntese de (2-amino-5-clorofenil)(fenil- $\text{d}_5$ )metanona:** Uma solução de (2-(benzoil-2,3,4,5,6- $\text{d}_5$ )-4-clorofenil)carbamato de terc-butila (1,05 g, 3,12 mmol) em EtOH (17 mL) foi tratada com uma solução aquosa a 10% de NaOH (2,5 M, 3,4 mL) adicionada gota a gota. A mistura foi então submetida a refluxo durante 24 horas. Adicionou-se mais 3 mL de NaOH 2,5 N e a mistura reacional foi submetida a refluxo durante mais 7 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, o solvente orgânico foi removido sob vácuo. O resíduo foi diluído com água com gelo. Foi extraído com 75 mL de EtOAc. As fases foram separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 40 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (50 mL, salmoura adicionada a fases separadas) e salmoura. Após a secagem ( $\text{MgSO}_4$ ), a mistura foi filtrada e concentrada à vácuo. Para produzir um óleo vermelho-laranja que solidificou em

repouso (730 mg). A mistura de reação bruta foi purificada por cromatografia flash em gel de sílica eluindo com 100% de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. O produto foi obtido como um sólido amarelo-laranja (610 mg, 2,58 mmol). EM: (M + H) 237

[00146] **Síntese de 1-(2-amino-5-clorofenil)-1-(fenil-d<sub>5</sub>)etan-1-ol:** A 2-amino-5-clorobenzofenona (1,7 mmoles, 402 mg) em éter dietílico (10 mL) sob atmosfera de nitrogênio a 0 °C foi adicionado gota a gota iodeto de metilmagnésio (6,8 mL, 3,0 M em éter dietílico). A mistura reacional foi agitada e deixada a aquecer até à temperatura ambiente. Após 1,5 horas, a mistura foi arrefecida a 0 °C e pastilhas de gelo foram cuidadosamente adicionadas seguidas de água fria. Foi adicionada salmoura para separar as fases. A camada de éter foi separada. A camada aquosa foi extraída com uma quantidade igual de éter. As camadas de éter combinadas foram secas com sulfato de magnésio, filtradas e concentradas sob vácuo para produzir o álcool terciário (1,33 mmoles, 335 mg). MS: (M + H) 253.

[00147] **Síntese de 1-(4-cloro-2-(1-hidroxi-1-(fenil-d<sub>5</sub>)etil)fenil)-3-(etil-d<sub>5</sub>)tiourea:** A 1-(2-amino-5-clorofenil)-1-(fenil-d<sub>5</sub>)etan-1-ol (167 mg, 0,67 mmoles) em tolueno (3 mL) com isotiocianato de d<sub>5</sub>-etila (0,99 mmoles, 88 mL). A mistura foi agitada a 60 °C durante 24 horas. O solvente foi removido à vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel eluindo com 3/1 hexanos/EtOAc para produzir o produto (0,6 mmoles, 204 mg) MS: (M + H) 340.

*Síntese de isotiocianato de d<sub>5</sub>-etila:*

[00148] **D<sub>5</sub>-etilditiocarbonato de etila:** sal de cloridrato de d<sub>5</sub>-etilamina (1,27 g, 14,7 mmoles) (99% de incorporação de deutério) foi suspenso em CHCl<sub>3</sub> isento de EtOH (8 mL) e arrefecido em um banho de água gelada e tratado com Et<sub>3</sub>N puro (4,1 mL, 29,4 mmoles) adicionados gota a gota através da seringa. CS<sub>2</sub> puro (969 µL, 16,2 mmoles) foi adicionado gota a gota através de uma seringa e o banho frio foi removido. A mistura grossa foi agitada à

temperatura ambiente durante 3 h e arrefecida em um banho de gelo-sal a -10 °C. Adicionou-se iodoetano puro (1,2 mL, 15,0 mmoles) à mistura reacional a frio gota a gota através de uma seringa. A mistura reacional foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante a noite. A solução resultante foi concentrada à vácuo e o resíduo foi tratado com 60 mL cada de EtOAc e uma solução de HCl 1M. A camada orgânica foi lavada com água (40 mL), seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada à vácuo, proporcionando 2,07 g de um óleo castanho.

**Isotiocianato de d<sub>5</sub>-etila:** um balão equipado com uma cabeça de destilação contendo d<sub>5</sub>-etil-ditiocarbamato de etila foi colocado em um banho de areia a 150 °C e aquecido a 230 °C. Um líquido amarelo claro foi coletado quando ele destilou. Este líquido foi aquecido a 80 °C para remover o etanotiol que deixou o isotiocianato de d<sub>5</sub>-etila como um líquido amarelo claro.

[00149] **Síntese de (6-cloro-N-(etil-d<sub>5</sub>)-4-metil-4-(fenil-d<sub>5</sub>)-4H-3,1-benzoxazin-2-amina:** A uma solução agitada de 1-(4-cloro-2-(1-hidroxi-1-(fenil-d<sub>5</sub>)etil)fenil)-3-(etil-d<sub>5</sub>)tioureia (100 mg, 02,9 mmol) em acetonitrila (2 mL) foi adicionada diciclohexilcarbodiimida (0,45 mmol, 91 mg). A mistura reacional foi aquecida a refluxo durante 3 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica eluindo com 85/15 hexanos/EtOAc para produzir (6-cloro-N-(etil-d<sub>5</sub>)-4-metil-4-(fenil-d<sub>5</sub>)-4H-3,1-benzoxazin-2-amina. MS: (M + H) 311.

Exemplo 3

[00150] **Síntese de 6-cloro-N-(etil-d<sub>5</sub>)-4-(metil-d<sub>3</sub>)-4-(fenil-d<sub>5</sub>)-4H-3,1-benzoxazin-2-amina:** Seguindo as mesmas etapas descritas no exemplo 2 e substituindo o iodeto de metilmagnésio com iodeto de d<sub>3</sub>-metilmagnésio (preparado a partir de d<sub>3</sub>-iodometano 99,5% de incorporação de deutério)

fornece 6-cloro-*N*-(etil-d<sub>5</sub>)-4-(metil-d<sub>3</sub>)-4-(fenil-d<sub>5</sub>)-4*H*-3,1-benzoxazin-2-amina. MS: (M + H) 314.

#### Exemplo 4

[00151] **Síntese de 6-cloro-*N*-(etil-1,1-d<sub>2</sub>)-4-metil-4-fenil-4*H*-3,1-benzoxazin-2-amina:** Seguindo as mesmas etapas descritas no exemplo 1 e substituindo o cloridrato de d<sub>5</sub>-etilamina por cloridrato de 1,1-d<sub>2</sub>-etilamina (98% de incorporação de deutério) fornece 6-cloro-*N*-(etil-1,1-d<sub>2</sub>)-4-metil-4-fenil-4*H*-3,1-benzoxazin-2-amina. MS: (M + H) 303.

#### Exemplo 5

[00152] **Síntese de 6-cloro-*N*-etil-4-(metil-d<sub>3</sub>)-4-(fenil-d<sub>5</sub>)-4*H*-3,1-benzoxazin-2-amina:** Seguindo as mesmas etapas descritas no exemplo 2 e substituindo d<sub>5</sub>-etilisotiocianato por etilisotiocianato e substituindo iodeto de metilmagnésio por iodeto de d<sub>3</sub>-metilmagnésio fornece 6-cloro-*N*-etil-4-(metil-d<sub>3</sub>)-4-(fenil-d<sub>5</sub>)-4*H*-3,1-benzoxazin-2-amina. MS: (M + H) 309.

#### Exemplo 6

[00153] **Síntese de 6-cloro-*N*-etil-4-metil-4-(fenil-d<sub>5</sub>)-4*H*-3,1-benzoxazin-2-amina:** Seguindo as mesmas etapas descritas no exemplo 2 e substituindo o d<sub>5</sub>-etilisotiociano por etilisotiocianato fornece 6-cloro-*N*-etil-4-metil-4-(fenil-d<sub>5</sub>)-4*H*-3,1-benzoxazin-2-amina. MS: (M + H) 306.

#### Exemplo 7

[00154] **Síntese de 6-cloro-*N*-etil-4-(metil-d<sub>3</sub>)-4-fenil-4*H*-3,1-benzoxazin-2-amina:** Seguindo as mesmas etapas descritas no exemplo 2 e substituindo d<sub>5</sub>-etilisotiocianato por etilisotiocianato e substituindo iodeto de metilmagnésio por iodeto de d<sub>3</sub>-metilmagnésio e substituindo d<sub>6</sub>-benzaldeído por benzaldeído fornece 6-cloro-*N*-etil-4-(metil-d<sub>3</sub>)-4-fenil-4*H*-3,1-benzoxazin-2-amina. MS: (M + H) 304.

#### Exemplo 8

[00155] **Síntese de 6-cloro-N-(etil-d<sub>5</sub>)-4-(metil-d<sub>3</sub>)-4-fenil-4H-3,1-benzoxazin-2-amina:** Seguindo as mesmas etapas descritas no exemplo 1 e substituindo iodeto de metilmagnésio por iodeto de d<sub>3</sub>-metilmagnésio fornece 6-cloro-N-(etil-d<sub>5</sub>)-4-(metil-d<sub>3</sub>)-4-fenil-4H-3,1-benzoxazin-2-amina.

Exemplo 9

[00156] **Síntese de 6-cloro-N-(etil-1,1-d<sub>2</sub>)-4-metil-4-(fenil-d<sub>5</sub>)-4H-3,1-benzoxazin-2-amina:** Seguindo as mesmas etapas descritas no exemplo 2 e substituindo d<sub>5</sub>-etilisotiocianato por 1,1-d<sub>2</sub>-etilisotiocianato (preparado a partir de cloridrato de 1,1-d<sub>2</sub>-etilamina (98% de incorporação de deutério)) fornece 6-cloro-N-(etil-1,1-d<sub>2</sub>)-4-metil-4-(fenil-d<sub>5</sub>)-4H-3,1-benzoxazin-2-amina.

Exemplo 10

[00157] **Síntese de 6-cloro-N-(etil-1,1-d<sub>2</sub>)-4-(metil-d<sub>3</sub>)-4-(fenil-2-d)-4H-3,1-benzoxazin-2-amina:** Seguindo as mesmas etapas descritas no exemplo 1 e substituindo iodeto de metilmagnésio por iodeto de d<sub>3</sub>-metilmagnésio e cloridrato de d<sub>5</sub>-etilamina por cloridrato de 1,1-d<sub>2</sub>-etilamina (preparado a partir de 1,1-d<sub>2</sub>-iodoetano (98% de incorporação de deutério)) fornece 6-cloro-N-(etil-1,1-d<sub>2</sub>)-4-(metil-d<sub>3</sub>)-4-(fenil-d<sub>2</sub>)-4H-3,1-benzoxazin-2-amina.

Exemplo 11

[00158] **Síntese de 6-cloro-N-(etil-d<sub>2</sub>)-4-(metil-d<sub>3</sub>)-4-(fenil-d<sub>5</sub>)-4H-3,1-benzoxazin-2-amina:** Seguindo as mesmas etapas descritas no exemplo 3 e substituindo d<sub>5</sub>-etil-isotiocianato por 1,1-d<sub>2</sub>-etilisotiocianato fornece 6-cloro-N-(etil-1,1-d<sub>2</sub>)-4-(metil-d<sub>3</sub>)-4-(fenil-d<sub>5</sub>)-4H-3,1-benzoxazin-2-amina.

Exemplos biológicos

#### A. Avaliação da estabilidade metabólica

[00159] Os compostos foram avaliados quanto à estabilidade metabólica dos microsomas hepáticos em Eurofins/Cerep (St. Charles, MO). Condições padrão para o ensaio de estabilidade ao microsomo hepático de

Cerep como descrito por Obach *et al* em J. Pharmacol. Exp. Ther. 283, 46, 1997, foram utilizadas. Os compostos de teste a uma concentração de 0,1  $\mu$ M foram incubados durante até 60 minutos em duplicata. A concentração de proteína microsomal foi de 0,1 mg/mL. O composto original foi detectado por análise de HPLC-MS/MS. A percentagem de composto restante foi calculada comparando a área do pico do composto original em cada ponto do tempo com o tempo zero. A meia-vida foi estimada a partir da inclinação do intervalo linear inicial da curva logarítmica do composto original remanescente versus tempo, assumindo a cinética de primeira ordem. A depuração intrínseca aparente foi ainda calculada a partir do valor de meia-vida para ensaios com microsomas.

[00160] Os resultados do estudo de estabilidade dos microsomas de fígado humano são apresentados na Tabela 2 abaixo:

**Tabela 2**

Composto	Meia-vida (minutos)		
	Experimento 1	Experimento 2	Média
Etifoxina	23	21,9	22
Exemplo 1	39,7	41,8	41

[00161] Os compostos descritos como exemplos 6 e 7 foram testados nas mesmas condições, mas com um lote diferente de microsomas hepáticos humanos. Ambos exibiram uma meia-vida média de 18 minutos.

[00162] Os resultados do estudo de estabilidade dos microsomas de fígado de rato são apresentados na Tabela 3 abaixo:

**Tabela 3**

Composto	Meia-vida (minutos)		
	Experimento 1	Experimento 2	Média
Etifoxina	7,7	7,4	8
Exemplo 1	13,8	13,8	14

[00163] Os resultados do estudo de estabilidade do microsossoma de fígado humano revelam que a meia-vida do exemplo 1 é cerca de 86% mais longa do que a da etifoxina.

[00164] Os resultados do estudo de estabilidade do microsossoma de fígado de ratos revelam que a meia-vida do exemplo 1 é cerca de 75% mais longa do que a da etifoxina.

#### B. Avaliação da Farmacocinética em Ratos para o Composto do Exemplo 1

[00165] Os compostos foram avaliados para perfis farmacocinéticos em ratos Sprague-Dawley machos de Shanghai Chempartner, Xangai, China. O cloridrato de etifoxina e o sal de cloridrato do composto descrito no exemplo 1 foram administrados a ratos Sprague-Dawley por gavagem oral (PO). Cada composto foi administrado em uma dose de 50 mg/kg a três ratos (N = 3 ratos/composto, no total 6 ratos no estudo). Cada composto foi formulado em 70/30 de solução salina/PEG400 a uma concentração de 5 mg/mL (10 mL/kg de volume de injeção/rato). Foram coletadas amostras de sangue de cada rato às 10, 20, 30, 45 minutos e 1, 2, 4 e 12 horas pós-dose. Amostras de sangue foram colocadas em gelo e centrifugadas para obter plasma. As amostras de plasma foram analisadas quanto a concentrações do composto administrado em cada ponto do tempo por LC-MS/MS usando um espectrômetro de massa AB-Sciex API-400. O limite inferior de quantificação de cada composto foi de 1 ng/mL. Os parâmetros farmacocinéticos foram determinados por análise não compartimental usando o software WinNonlin 6.2.

[00166] A Fig. 1 mostra dados médios para o cloridrato de etifoxina administrado e o sal de cloridrato do composto descrito no exemplo 1. A Tabela 4, abaixo, mostra a AUC<sub>0-12</sub> média e C<sub>max</sub> observada para o cloridrato de etifoxina e o cloridrato do composto descrito no exemplo 1.

#### **Tabela 4**

<b>Composto</b>	<b>AUC<sub>0-12</sub> (h*ng/mL)</b>	<b>C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>
Cloridrato de etifoxina	3380	1140
Cloridrato do exemplo 1	8337	1930

[00167] Como pode ser visto a partir da Tabela 4, o AUC<sub>0-12</sub> e C<sub>max</sub> do sal de cloridrato do composto descrito no exemplo 1 são 2,5 vezes e 1,7 vezes maiores que o cloridrato de etifoxina. Estes resultados indicam diminuição do metabolismo pré-sistêmico, resultando em maior biodisponibilidade do fármaco não metabolizado. A diminuição do metabolismo pré-sistêmico pode resultar em menor inter e intra-variabilidade. O aumento da exposição ao fármaco pode resultar em uma menor frequência de dosagem, uma vez que o nível terapêutico mínimo de fármaco pode ser alcançado por um período de tempo mais longo. O aumento da exposição ao fármaco também permite uma redução da dose, resultando em menos potenciais eventos adversos, pois níveis plasmáticos de fármaco similares podem ser alcançados com uma dose menor. Os dados sobre a concentração plasmática média versus o tempo são mostrados na Figura 1.

[00168] As várias características e modalidades da presente invenção, referidas em seções individuais acima, se aplicam, conforme apropriado, a outras seções, *mutatis mutandis*. Conseqüentemente, os recursos especificados em uma seção podem ser combinados com os recursos especificados em outras seções, conforme apropriado.

[00169] As patentes e publicações aqui mencionadas descrevem a habilidade geral na técnica e são aqui incorporadas por referência na sua totalidade para todos os fins e na mesma extensão que se cada uma especificamente e individualmente indicada fosse incorporada por referência. No caso de qualquer conflito entre uma referência citada e este relatório descritivo, o relatório descritivo deve comandar. Ao descrever as modalidades do presente pedido, a terminologia específica é empregada por razões de

clareza. No entanto, a invenção não se destina a ser limitada à terminologia específica assim selecionada. Nada neste relatório descritivo deve ser considerado como limitativo do escopo da presente invenção. Todos os exemplos apresentados são representativos e não limitativos. Sem descrição adicional, acredita-se que uma pessoa versada na técnica pode, utilizando a descrição anterior e os exemplos ilustrativos, criar e utilizar os compostos da presente invenção e praticar os métodos reivindicados. Por conseguinte, deve ser entendido que, no escopo das reivindicações e seus equivalentes, a invenção pode ser praticada de outro modo que como descrito especificamente.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto, **caracterizado** pelo fato de ser 6-cloro-*N*-(etil-d<sub>5</sub>)-4-metil-4-fenil-4*H*-3,1-benzoxazin-2-amina ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de ser um análogo de *S*-etifoxina enantiomericamente puro, ou um análogo de *R*-etifoxina enantiomericamente puro, ou um sal farmacêuticamente aceitável dos mesmos.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que qualquer átomo não designado como deutério está presente na sua abundância isotópica natural.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado** pelo fato de que um deutério está presente a uma abundância que é pelo menos 3340 vezes maior do que a abundância natural de deutério.

5. Composição farmacêutica, **caracterizada** pelo fato de que compreende o composto definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

6. Uso do composto definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado** pelo fato de ser para a preparação de uma composição farmacêutica para a modulação do complexo do receptor GABA<sub>A</sub>.

7. Uso do composto definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado** pelo fato de ser para a preparação de uma composição farmacêutica para aumentar os níveis de neuroesteroides endógenos e/ou esteroides neuroativos.

8. Uso do composto definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado** pelo fato de ser para a preparação de uma composição

farmacêutica para tratar um distúrbio do sistema nervoso central, distúrbio do sistema nervoso periférico ou uma condição inflamatória.

9. Uso de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado** pelo fato de que o distúrbio do sistema nervoso central é selecionado dentre esclerose múltipla, degenerações da retina e dano foto-induzido à retina, relaxamento muscular na espasticidade espinhal, atrofia muscular espinhal, paralisia cerebral, neuralgia trigeminal, enxaqueca, doença de Alzheimer, coreia de Huntington, doença de Parkinson, doença de Creutzfeldt-Jakob, doença de Friedreich, delírio, demência, distúrbio amnésico, distúrbio cognitivo, incidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico, incluindo acidente vascular cerebral e lesão cerebral traumática (TBI), facomatoses, esclerose lateral amiotrófica, esquizofrenia, distúrbio do humor, depressão, sintoma por abstinência de drogas, gagueira, distúrbio do espectro do autismo, distúrbio convulsivo, epilepsia, distúrbio de ansiedade, distúrbio do sono, distúrbio do déficit de atenção, distúrbio de déficit de atenção por hiperatividade, distúrbio do comportamento disruptivo, distúrbio relacionado à drogas, demência de tipo Alzheimer, demência vascular, demência devido à doença do HIV, demência devido a traumatismo craniano, demência devido à doença de Parkinson, demência devido à doença de Huntington, demência devido à doença de Pick, demência devido à doença de Creutzfeldt-Jakob, ansiedade, distúrbio de pânico sem agorafobia, distúrbio de pânico com agorafobia, agorafobia sem histórico de distúrbio de pânico, fobia específica, fobia social, distúrbio obsessivo-compulsivo, distúrbio de estresse pós-traumático, distúrbio de estresse agudo, distúrbio de ansiedade generalizada, distúrbio de ansiedade devido a uma condição médica, distúrbio de ansiedade induzido por substância, distúrbio de ansiedade não especificado (NOS), distúrbio depressivo, incluindo distúrbio depressivo maior - episódio único ou recorrente, distúrbio distímico, distúrbio depressivo NOS, distúrbio bipolar,

incluindo distúrbio bipolar I, distúrbio bipolar II, distúrbio ciclotímico, distúrbio bipolar NOS, distúrbio de humor devido à condição médica geral, distúrbio de humor induzido por substância e distúrbio de humor NOS.

10. Uso de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado** pelo fato de que o distúrbio do sistema nervoso periférico é selecionado dentre neuropatia diabética, neuropatia induzida por drogas, neuropatia inflamatória, neuropatia induzida por deficiência enzimática, neuropatia motora hereditária, neuropatia sensorial, neuropatia periférica, neuralgia induzida pelo HIV e neuralgia pós-herpética.

11. Uso de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado** pelo fato de que a condição inflamatória é selecionada dentre artrite reumatoide e distúrbio de motilidade intestinal, em que o distúrbio de motilidade intestinal é síndrome do intestino irritável.

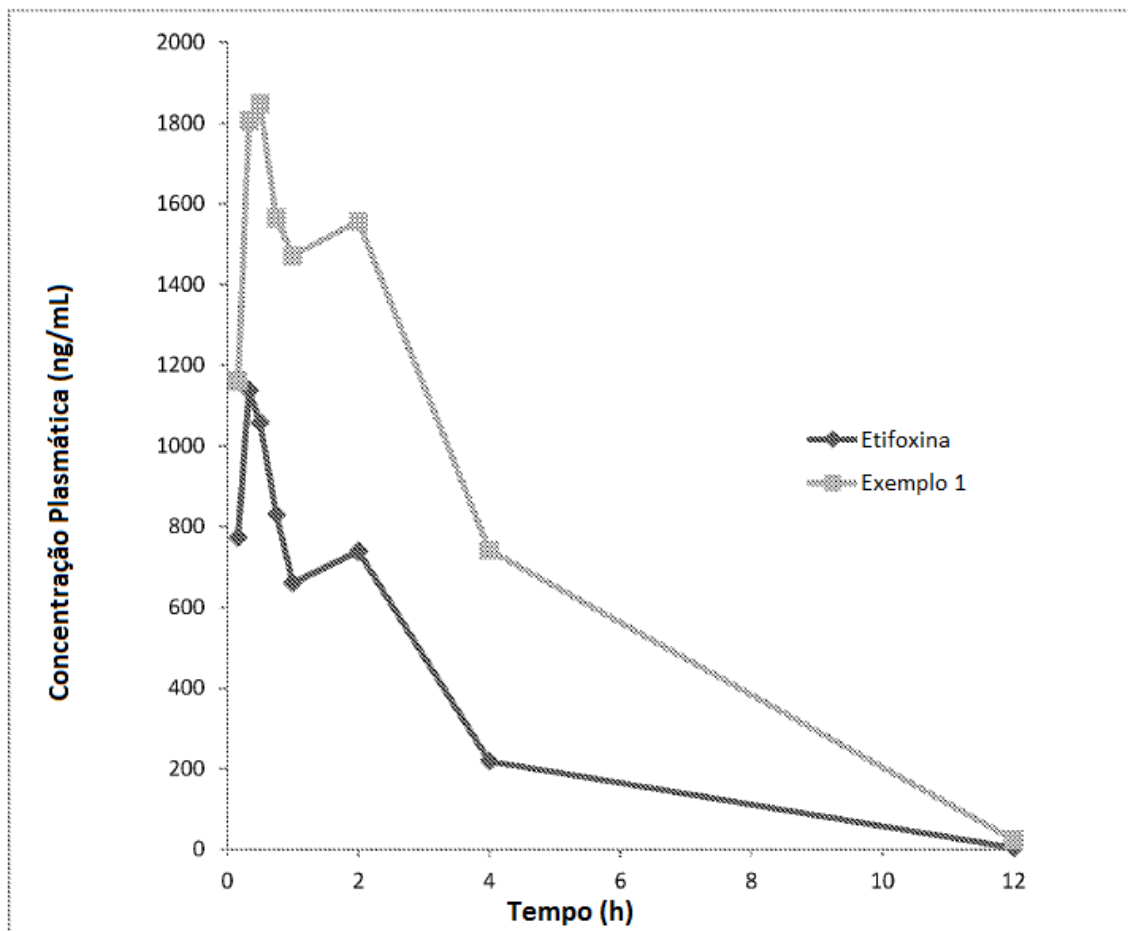


Figura 1: Perfis de concentração plasmática média-tempo de etifoxina e exemplo 1 após uma dose PO de 50 mg/kg em ratos Sprague-Dawley machos

Fig. 1