



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) PI 0711491-5 A2



(22) Data de Depósito: 30/05/2007
(43) Data da Publicação: 10/07/2012
(RPI 2166)

(51) Int.CI.:
C07D 471/02
C07D 491/02
C07D 498/02
C07D 513/02
A61K 31/44

(54) Título: COMPOSIÇÃO, MÉTODO DE TRATAMENTO DE UM MAMÍFERO QUE SOFRE UMA DOENÇA OU DE UMA CONDIÇÃO QUE ENVOLVE UM RECEPTOR DE BENZODIAZEPINA E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA"

(30) Prioridade Unionista: 05/06/2006 US 60/810,935

(73) Titular(es): Auspex Pharmaceuticals, Inc

(72) Inventor(es): Sepehr Sarshar, Thomas G. Gant

(74) Procurador(es): David do Nascimento Advogados Associados

(86) Pedido Internacional: PCT US07069953 de 30/05/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/143468de
13/12/2007

(57) Resumo: COMPOSTO, MÉTODO DE TRATAMENTO DE UM MAMÍFERO QUE SOFRE DE UMA DOENÇA OU DE UMA CONDIÇÃO QUE ENVOLVE UM RECEPTOR DE BENZODIAZEPINA E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA. A presente descrição é dirigida aos moduladores de receptores de GABAa e, sais e pró-drogas farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, a síntese química dos mesmos e o uso médico de tais compostos para o tratamento e/ou para fornecer a um paciente em necessidade com um efeito hipnótico, ansiolítico ou anticonvulsivante são descritos.

COMPOSTO, MÉTODO DE TRATAMENTO DE UM MAMÍFERO QUE
SOFRE DE UMA DOENÇA OU DE UMA CONDIÇÃO QUE ENVOLVE UM
RECEPTOR DE BENZODIAZEPINA E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

PEDIDOS RELACIONADOS

5. Este pedido de patente reivindica o benefício do Pedido de Patente Provisional U.S. N° 60/810.935 depositado em 5 de Junho de 2006, e é incorporado por referência em sua totalidade.

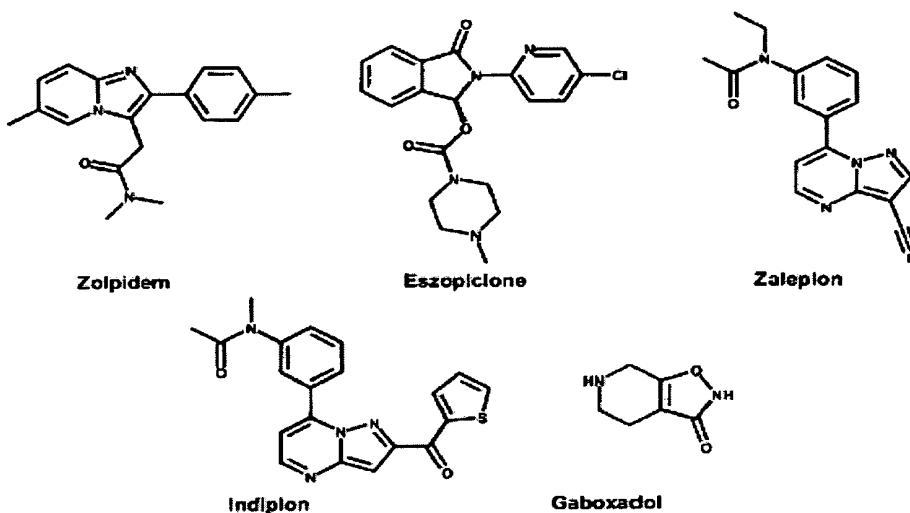
CAMPO

10 A presente descrição é dirigida aos moduladores de receptores de GABA_A e sais e pró-drogas farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, síntese química dos mesmos, e uso médico de tais compostos para o tratamento e/ou a gerência de desordens do sono e/ou para fornecer um paciente em necessidade com um efeito hipnótico, ansiolítico ou anticonvulsivante.

15

FUNDAMENTOS

Zolpidem (Ambien®) é um agente terapêutico pensado para interagir com o receptor de benzodiazepina dentro do complexo receptor de GABA_A. Como tal, Zolpidem compartilha muito de sua farmacologia com as benzodiazepinas. Zolpidem, entretanto, é mais seletivo, interagindo primeiramente com o receptor ω_1 , que explica o grau inferior dos efeitos miorrelaxante e anticonvulsivante observados em estudos animais, relativo às benzodiazepinas. Eszopiclone (Lunesta®, Sepracor), indiplon (Pfizer), gaboxadol (Merck), e zaleplon (Sonata®, King) são igualmente membros importantes desta classe de moduladores de GABA_A expressados.



Ambien® é convertido *in vivo* pela degradação oxidativa e conjugativa aos metabólitos múltiplos. Os metabólitos principais incluem metabolismo de fase I que conduz à demetilação no centro do nitrogênio e benzílico e hidroxilação de imidazopiridila, tão bem quanto o metabolismo de fase II significante incluindo glucuronidação dos metabólitos hidroxilados. Zolpidem é metabolizado em parte por isozimas expressadas polimorficamente de citocromo P₄₅₀, incluindo CYP2C9. A atividade de Zolpidem é cortada brevemente primeiramente pela oxidação do grupo metil benzílico. A oxidação deste grupo considera aproximadamente 84% da liberação intrínseca líquida. A oxidação do grupo metil imidazopiridila considera aproximadamente outros 12% da liberação intrínseca líquida. Como tal, Zolpidem não fornece a duração adequada da ação para muitos pacientes. Conseqüentemente, sua aplicação em polifarmácia é necessariamente complexa, tem o potencial para eventos adversos, e aumenta a variabilidade interpaciente em resposta à polifarmácia.

Há, conseqüentemente, uma necessidade para os agentes hipnóticos que podem fornecer a duração adequada da ação a pacientes em necessidade.

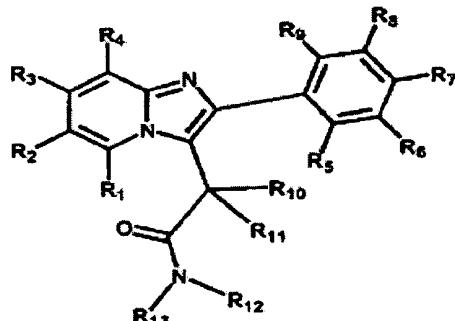
SUMÁRIO DA INVENÇÃO

São descritos aqui os moduladores deuterados de receptores de GABA_A. Em uma incorporação, o enriquecimento de deutério ocorre em uma posição específica sobre o modulador. Em outra incorporação, o enriquecimento de deutério não é menos que aproximadamente 1%. Em uma incorporação adicional, o enriquecimento de deutério não é menos que aproximadamente 10%. Em ainda uma incorporação adicional, o enriquecimento de deutério não é menos que aproximadamente 20%. Em uma incorporação, o enriquecimento de deutério não é menos que aproximadamente 50%. Em uma incorporação adicional, o enriquecimento de deutério não é menos que aproximadamente 70%. Em uma incorporação adicional, o enriquecimento de deutério não é menos que aproximadamente 80%. Em ainda uma incorporação adicional, o enriquecimento de deutério não é menos que aproximadamente 90%. Em uma incorporação adicional, o enriquecimento de deutério não é menos que aproximadamente 95%. Em uma incorporação, o modulador deuterado tem uma taxa de metabolismo mais lenta do que o inibidor protonado correspondente.

Ainda descritos aqui são os análogos deuterados de Zolpidem, eszopiclone, indiplon, gaboxadol, e zaleplon, incluindo, para cada um dos compostos acima mencionados, um único enantiômero, uma mistura de um (+)-enantiômero e um (-)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais em peso do (-)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos em peso do (+)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais em peso do (+)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos em peso do (-)-enantiômero, um diastereômero individual, ou uma mistura de diastereômeros dos mesmos, ou um sal, solvato, ou pró-droga farmaceuticamente aceitável. Em uma incorporação, o enriquecimento de deutério ocorre em uma posição específica sobre o análogo. Em outra incorporação, o enriquecimento de deutério é menor do que aproximadamente 1%.

Em uma incorporação adicional, o enriquecimento de deutério é menor do que aproximadamente 10%. Em ainda uma incorporação adicional, o enriquecimento de deutério é menor do que aproximadamente 20%. Em outra incorporação, o enriquecimento de deutério é menor do que aproximadamente 50%. Em ainda outra incorporação, o enriquecimento de deutério é menor do que aproximadamente 70%. Em uma incorporação adicional, o enriquecimento de deutério é menor do que aproximadamente 80%. Em ainda uma incorporação adicional, o enriquecimento de deutério é menor do que aproximadamente 90%. Em uma incorporação adicional, o enriquecimento de deutério é menor do que aproximadamente 95%. Em uma incorporação, o composto deuterado tem uma taxa de metabolismo mais lenta do que o composto protonado correspondente.

15 Desde aqui são os compostos da fórmula 1



Fórmula 1

ou um único enantiômero, uma mistura de (+)-enantiômero e (-)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais em peso do (-)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos em peso do (+)-enantiômero, uma mistura de 20 aproximadamente 90% ou mais em peso do (+)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos em peso do (-)-enantiômero, um diastereômero individual, ou uma mistura de diastereômero do mesmo; ou um sal, solvato, ou pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde:

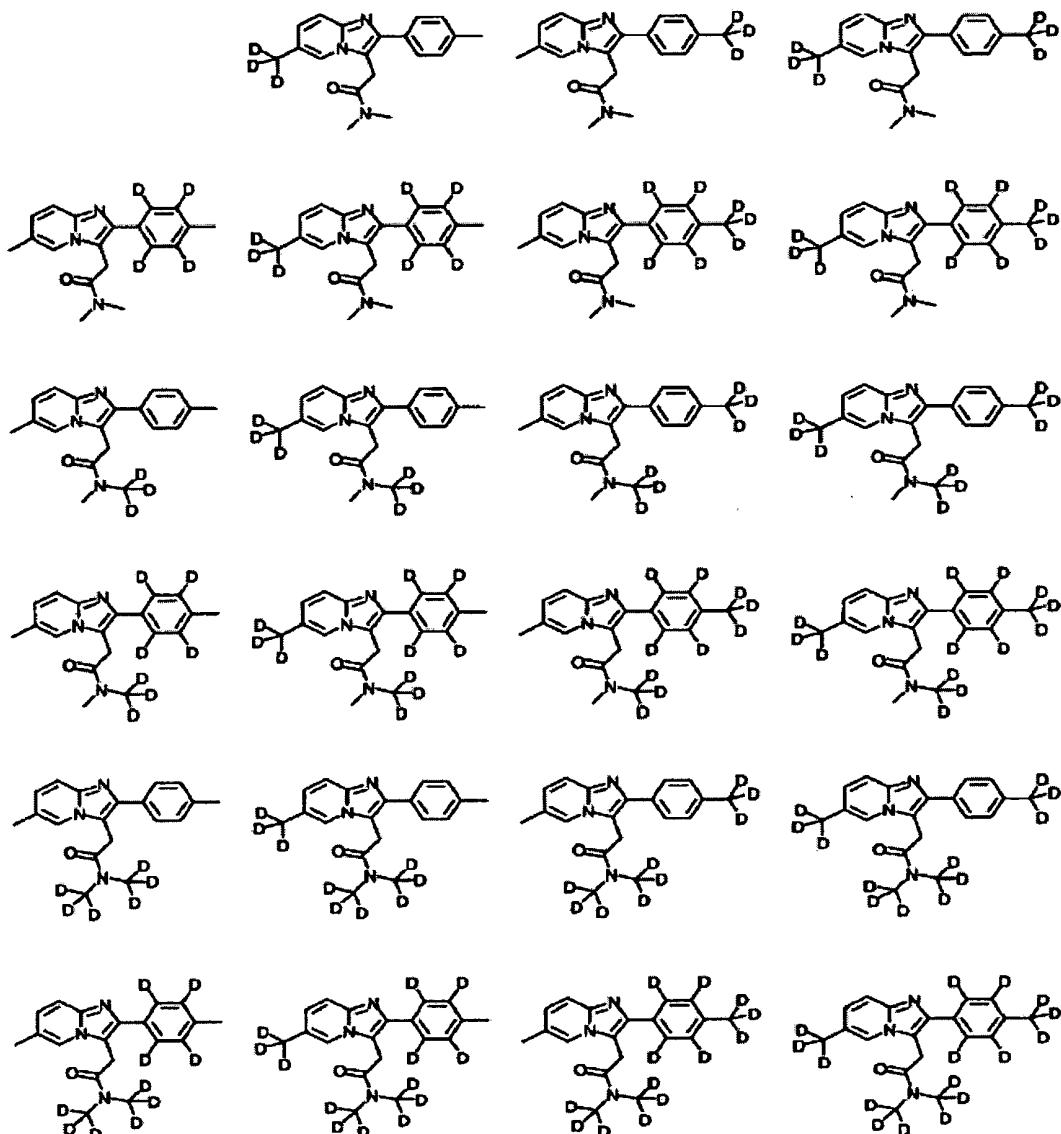
25 R₁; R₃; R₄; R₅; R₆; R₈; R₉; R₁₀; e R₁₁ são selecionados independentemente do grupo consistindo em

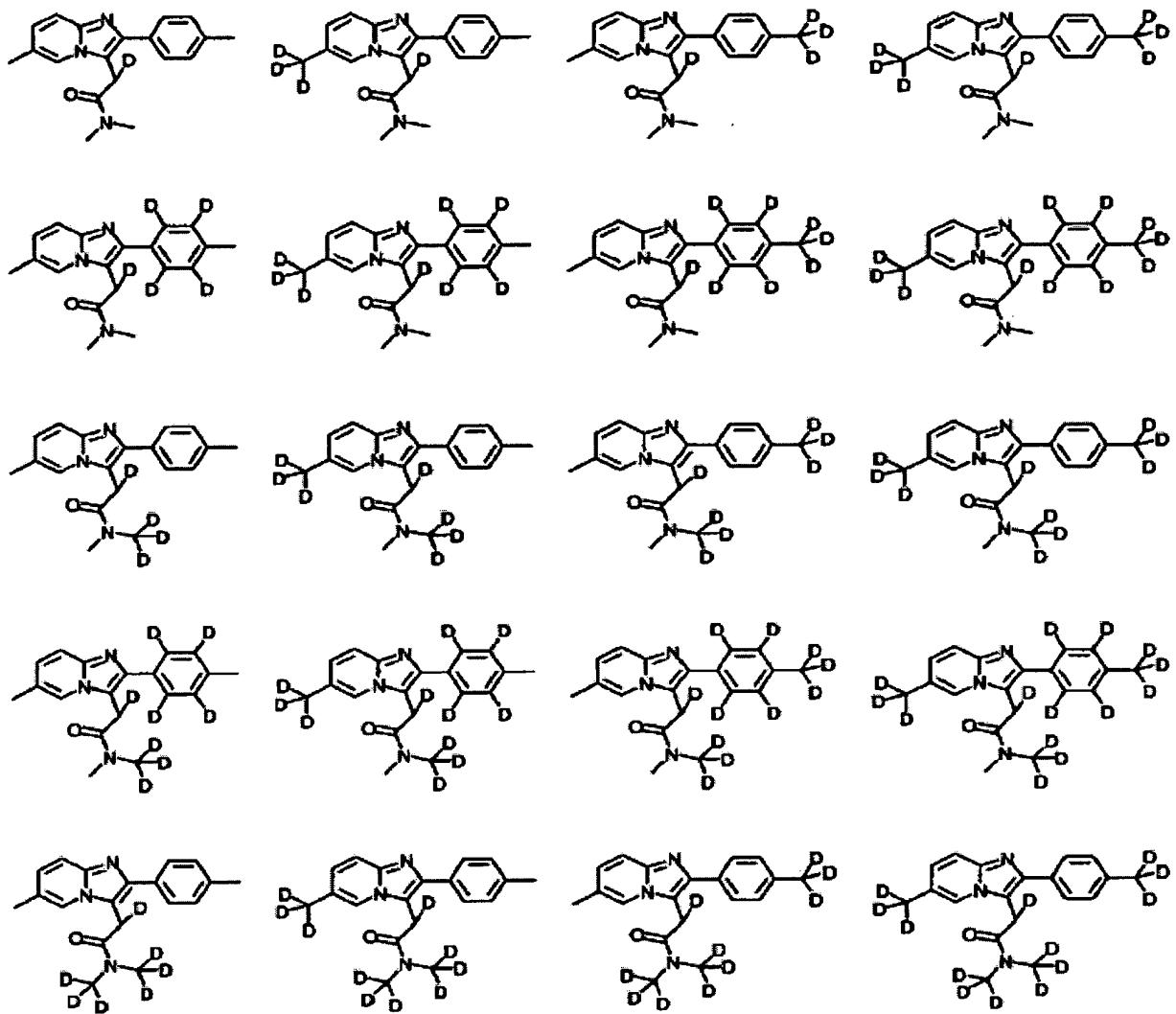
hidrogênio e deutério;

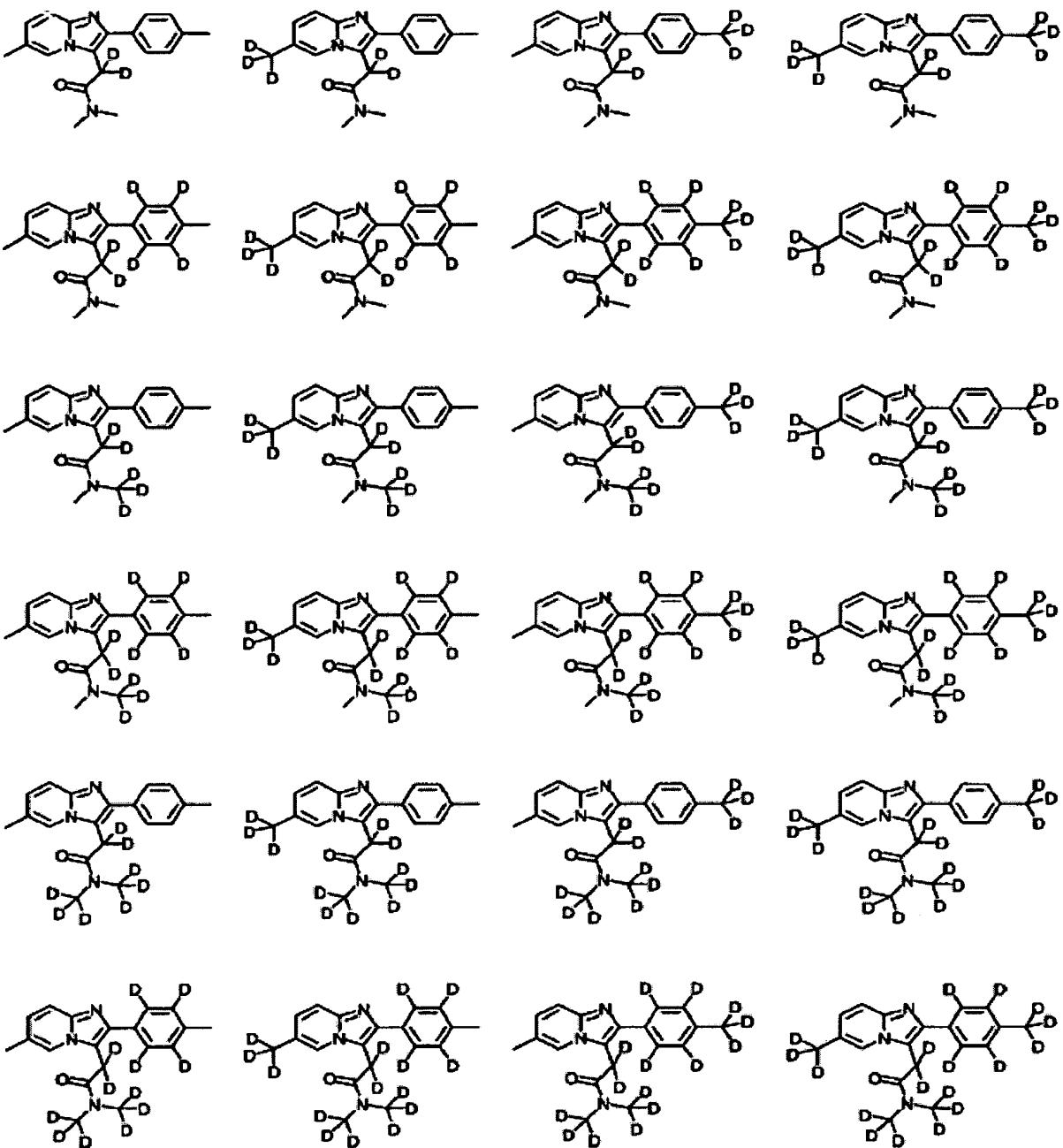
R_2 ; R_7 ; R_{12} e R_{13} são selecionados independentemente do grupo consistindo em $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$, e $-CD_3$;

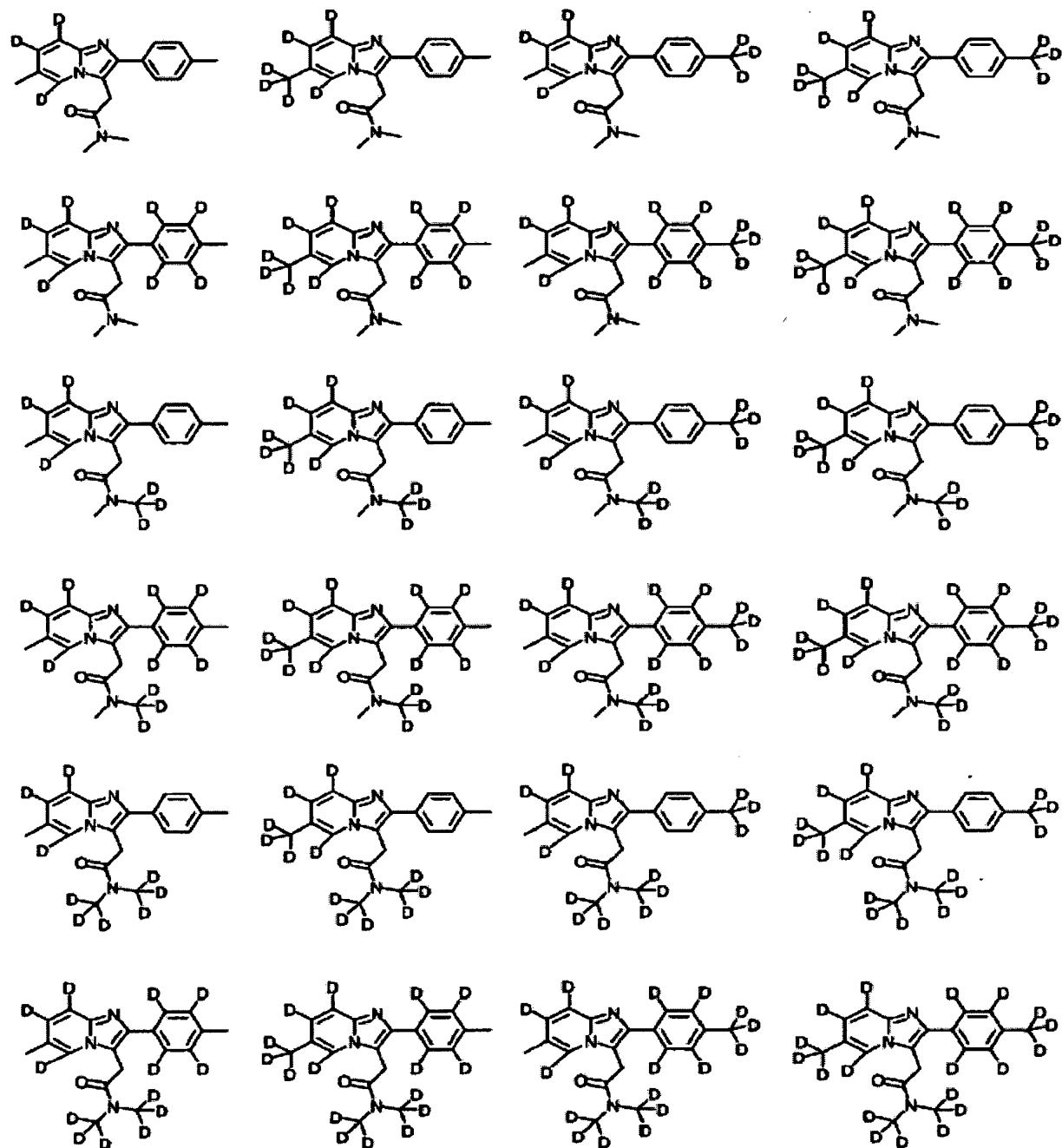
- contanto que os compostos da fórmula 1 contenham 5. pelo menos um átomo de deutério; e contanto que o enriquecimento de deutério nos compostos da fórmula 1 é pelo menos aproximadamente 1%.

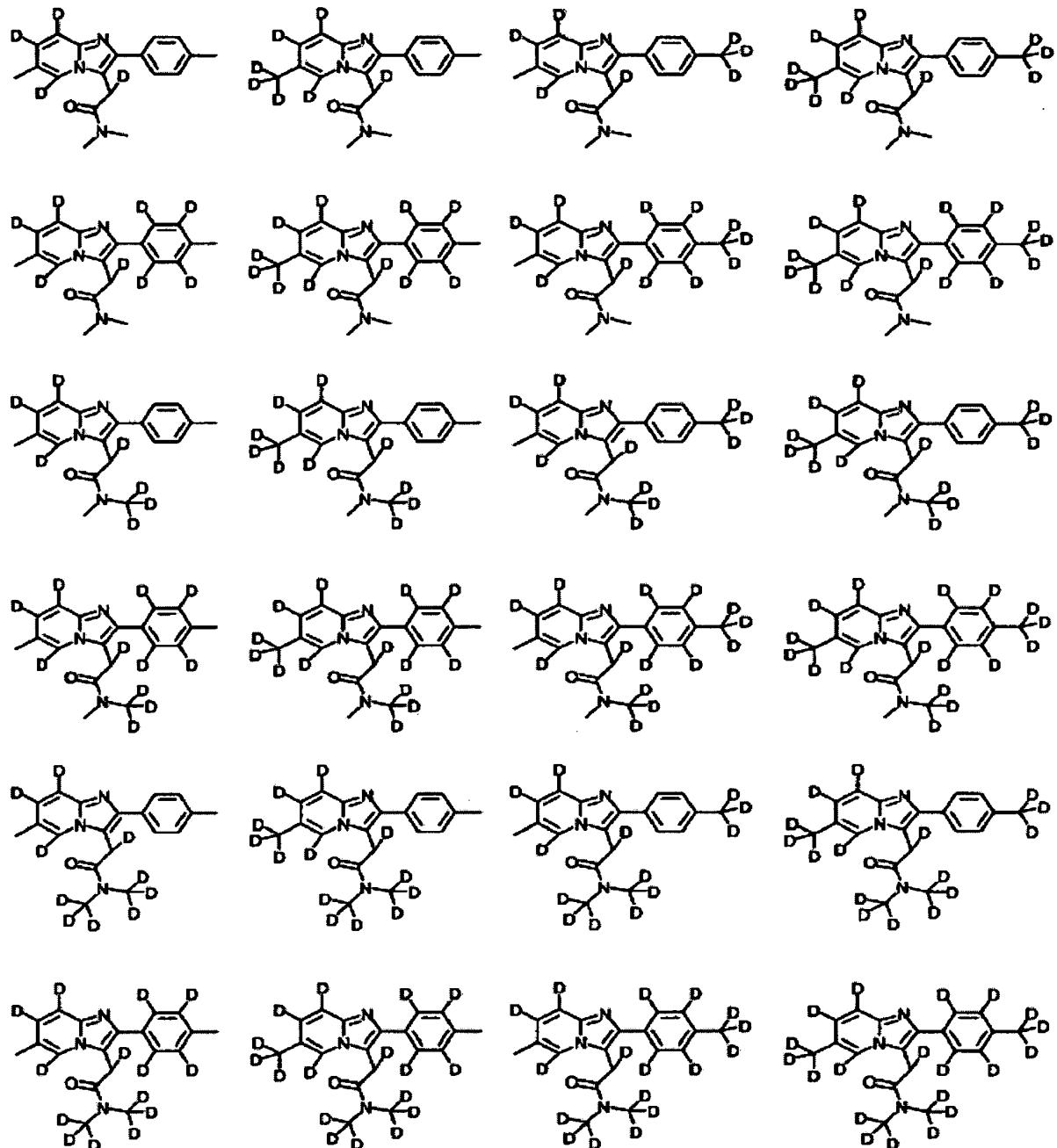
Em uma incorporação é um composto selecionado do grupo consistindo em:

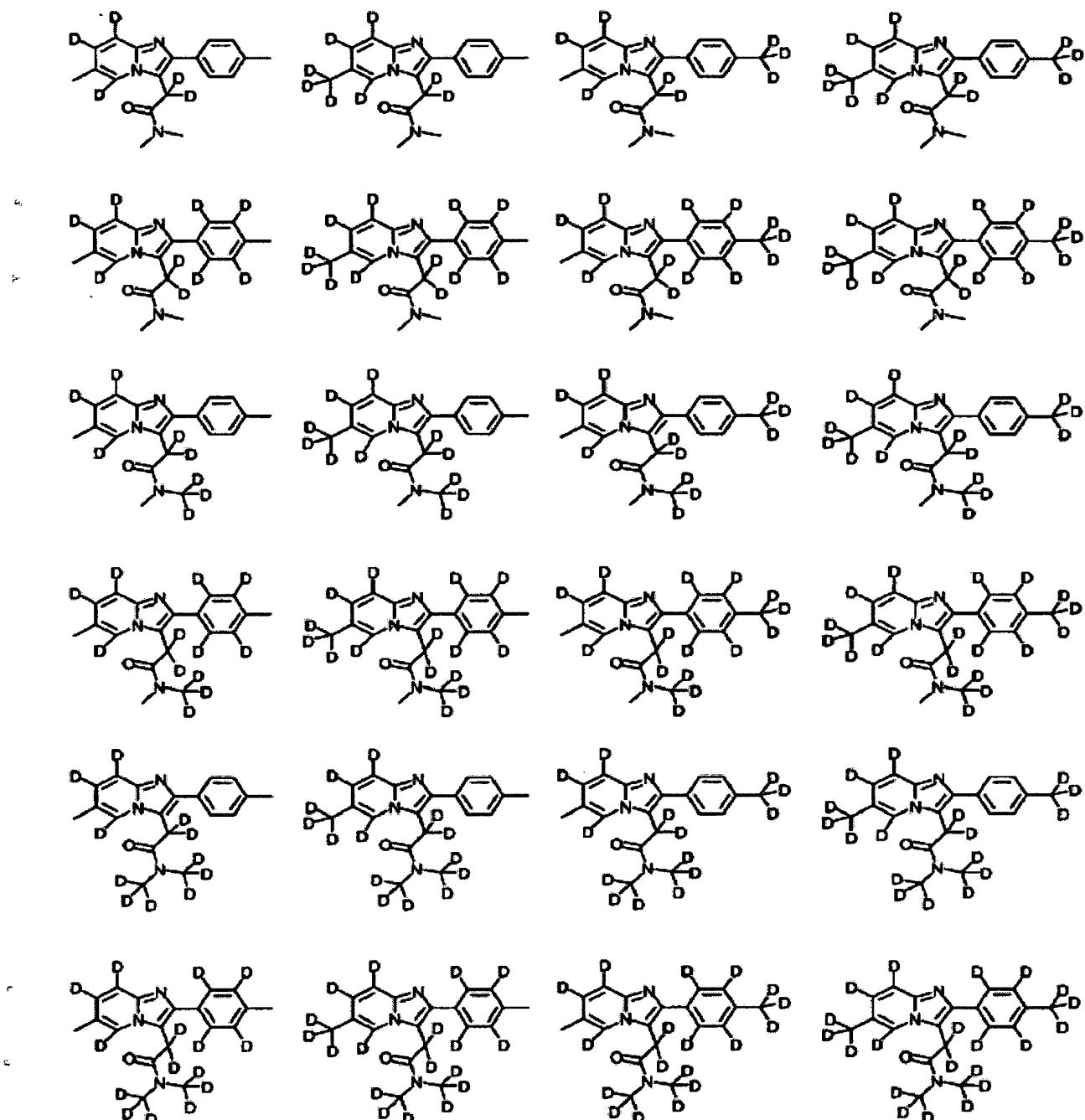










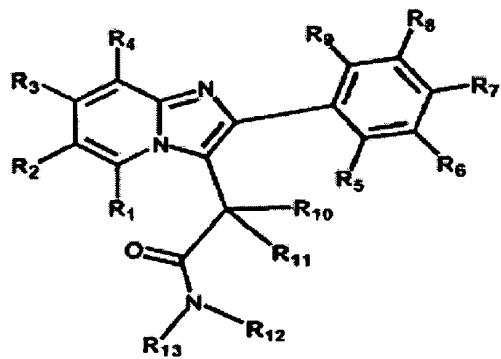


ou um único enantiômero, uma mistura de (+)-enantiômero e (-)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais em peso do (-)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos em peso do (+)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais em peso do (+)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos em peso do (-)-enantiômero, um diastereômero individual, ou uma mistura dos diastereômeros

do mesmo; ou um sal, solvato, ou pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em uma incorporação, o enriquecimento de deutério é menor do que aproximadamente 1%. Em uma incorporação adicional, o enriquecimento de deutério é menor do que aproximadamente 10%. Em uma incorporação adicional, o enriquecimento de deutério é menor do que aproximadamente 20%. Em uma incorporação adicional, o enriquecimento de deutério é menor do que aproximadamente 50%. Em uma incorporação adicional, o enriquecimento de deutério é menor do que aproximadamente 70%. Em uma incorporação adicional, o enriquecimento de deutério é menor do que aproximadamente 80%. Em uma incorporação adicional, o enriquecimento de deutério é menor do que aproximadamente 90%. Em uma incorporação adicional, o enriquecimento de deutério é menor do que aproximadamente 95%. Em uma incorporação, o composto deuterado tem uma taxa de metabolismo mais lenta do que o composto protonado correspondente.

Igualmente fornecido aqui é um método de tratar um mamífero que sofre de uma doença ou de uma condição que envolve um receptor de benzodiazepina, compreendendo administrar ao mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula 1



Fórmula 1

ou um único enantiômero, uma mistura de (+)-25 enantiômero e o (-)-enantiômero, uma mistura de

aproximadamente 90% ou mais em peso do (-)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos em peso do (+)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais em peso do (+)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos em peso do (-)-enantiômero, um diastereômero individual, ou uma mistura dos diastereoisômeros do mesmo; ou um sal, solvato, ou pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde:

R₁; R₃; R₄; R₅; R₆; R₈; R₉; R₁₀; e R₁₁ são selecionados independentemente do grupo consistindo em hidrogênio e deutério;

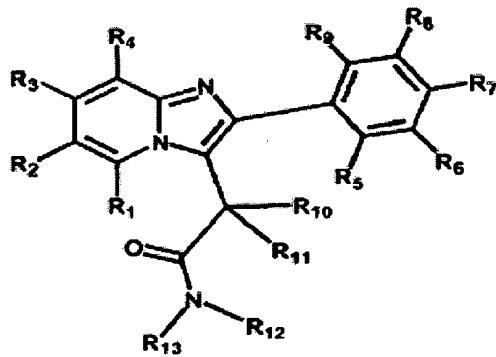
R₂; R₇; R₁₂; e R₁₃ são selecionados independentemente do grupo consistindo em -CH₃, -CH₂D, -CHD₂, e -CD₃;

contanto que os compostos da fórmula 1 contenham pelo menos um átomo de deutério; e

contanto que o enriquecimento de deutério nos compostos da fórmula 1 é pelo menos aproximadamente 1%;

para afetar a variação interindividual diminuída em níveis de plasma do composto ou um metabólito do mesmo como comparado ao composto enriquecido não isotopicamente.

Em um aspecto é um método de tratar um mamífero que sofre de uma doença ou de uma condição que envolve um receptor de benzodiazepina, compreendendo administrar ao mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula 1:



Fórmula 1

ou um único enantiômero, uma mistura de (+)-

enantiômero e o (-)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais em peso do (-)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos em peso do (+)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais em peso do (+)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos em peso do (-)-enantiômero, um diastereômero individual, ou uma mistura dos diastereômeros do mesmo; ou um sal, solvato, ou pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde:

R₁; R₃; R₄; R₅; R₆; R₈; R₉; R₁₀ e R₁₁ são selecionados independentemente do grupo consistindo em hidrogênio e deutério;

R₂; R₇; R₁₂ e R₁₃ são selecionados independentemente do grupo consistindo em -CH₃, -CH₂D, -CHD₂, e -CD₃;

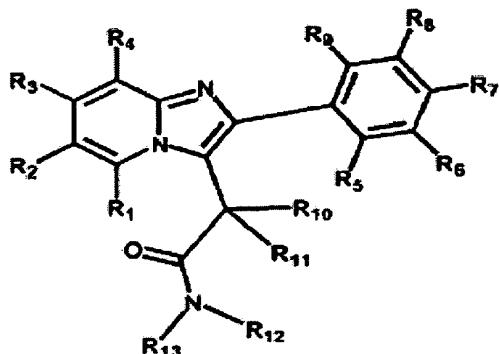
contanto que os ditos compostos da fórmula 1 contenham pelo menos um átomo de deutério; e

contanto que o enriquecimento de deutério no dito composto de Fórmula 1 é pelo menos aproximadamente 1%;

para afetar os níveis médios de plasma aumentados do dito composto por unidade de dosagem dos mesmos como comparado ao composto enriquecido não isotopicamente.

Em uma incorporação é um método onde a doença ou a condição é selecionada do grupo consistindo em uma desordem de sono e em uma doença em que um efeito hipnótico, ansiolítico ou anticonvulsivante é benéfico.

Em um aspecto é um método de tratar um mamífero que sofre de uma doença ou de uma condição que envolve um receptor de benzodiazepina, compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula 1.



Fórmula 1

ou um único enantiômero, uma mistura de (+)-enantiômero e o (-)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais em peso do (-)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos em peso do (+)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais em peso do (+)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos em peso do (-)-enantiômero, um diastereômero individual, ou uma mistura dos diastereômeros do mesmo; ou um sal, solvato, ou pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde:

R₁; R₃; R₄; R₅; R₆; R₈; R₉; R₁₀; e R₁₁ são selecionados independentemente do grupo consistindo em hidrogênio e deutério;

R₂; R₇; R₁₂; e R₁₃ são selecionados independentemente do grupo consistindo em -CH₃, -CH₂D, -CHD₂, e -CD₃;

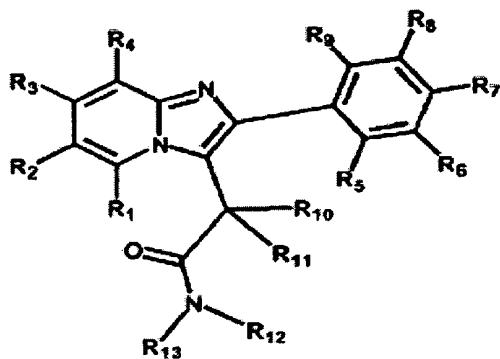
contanto que os ditos compostos da fórmula 1 contenham pelo menos um átomo de deutério; e

contanto que o enriquecimento de deutério no dito composto de Fórmula 1 é pelo menos aproximadamente 1%;

para afetar os níveis médios de plasma aumentados de pelo menos um metabólito do composto por unidade de dosagem dos mesmos como comparado ao composto enriquecido não isotopicamente.

Em um outro aspecto é um método de tratar um mamífero que sofre de uma doença ou de uma condição que envolve um receptor de benzodiazepina, compreendendo

administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula 1:



Fórmula 1

ou um único enantiômero, uma mistura de (+)-enantiômero e o (-)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais em peso do (-)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos em peso do (+)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais em peso do (+)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos em peso do (-)-enantiômero, um diastereômero individual, ou uma mistura dos diastereômeros do mesmo; ou um sal, solvato, ou pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde:

R₁; R₃; R₄; R₅; R₆; R₈; R₉; R₁₀; e R₁₁ são selecionados independentemente do grupo consistindo em hidrogênio e deutério;

R₂; R₇; R₁₂; e R₁₃ são selecionados independentemente do grupo consistindo em -CH₃, -CH₂D, -CHD₂, e -CD₃;

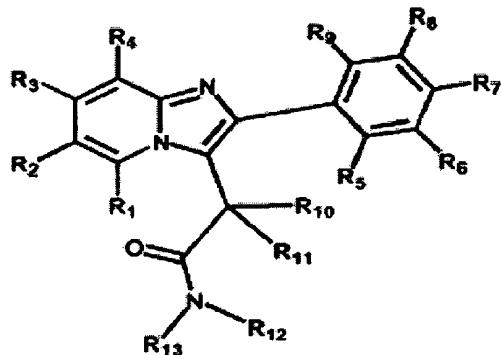
contanto que o dito composto de Fórmula 1 contenham pelo menos um átomo de deutério; e

contanto que o enriquecimento de deutério no dito composto de Fórmula 1 é pelo menos aproximadamente 1%;

para afetar um metabolismo diminuído por pelo menos um isoforma do citocromo P₄₅₀ expressado polimorficamente em indivíduos mamíferos por unidade de dosagem do mesmo como comparado ao composto enriquecido não isotopicamente.

Em um aspecto é um método de tratar um mamífero que sofre de uma doença ou de uma condição que envolve um

receptor de benzodiazepina, compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula 1:



Fórmula 1

ou um único enantiômero, uma mistura de (+)-enantiômero e o (-)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais em peso do (-)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos em peso do (+)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais em peso do (+)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos em peso do (-)-enantiômero, um diastereômero individual, ou uma mistura dos diastereômeros do mesmo; ou um sal, solvato, ou pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde:

R₁; R₃; R₄; R₅; R₆; R₈; R₉; R₁₀; e R₁₁ são selecionados independentemente do grupo consistindo em hidrogênio e deutério;

R₂; R₇; R₁₂ e R₁₃ são selecionados independentemente do grupo consistindo em -CH₃, -CH₂D, -CHD₂, e -CD₃;

contanto que o dito composto de Fórmula 1 contenham pelo menos um átomo de deutério; e

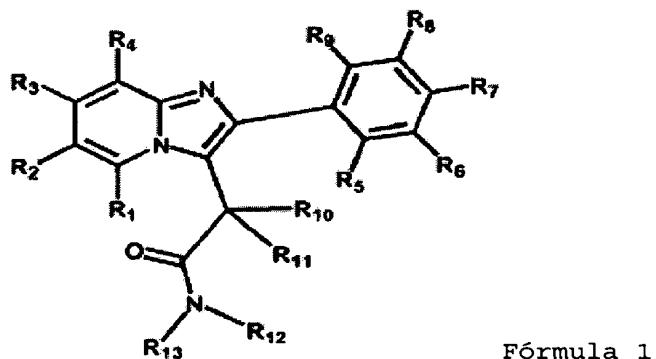
contanto que o enriquecimento de deutério no dito composto de Fórmula 1 é pelo menos aproximadamente 1%;

para afetar uma inibição diminuída de pelo menos um isoformo do citocromo P₄₅₀ em indivíduos mamíferos por unidade de dosagem do mesmo como comparado ao composto enriquecido não isotopicamente.

Em uma incorporação é um método onde o isoformo do citocromo P₄₅₀ é selecionado do grupo consistindo em CYP1A1; CYP1A2; CYP1B1; CYP2A6; CYP2A13; CYP2B6; CYP2C8; CYP2C9; CYP2C18; CYP2C19; CYP2D6; CYP2E1; CYP2G1; CYP2J2; CYP2R1; .5 CYP2S1; CYP3A4; CYP3A5; CYP3A5P1; CYP3A5P2; CYP3A7; CYP4A11; CYP4B1; CYP4F2; CYP4F3; CYP4F8; CYP4F11; CYP4F12; CYP4X1; CYP4Z1; CYP5A1; CYP7A1; CYP7B1; CYP8A1; CYP8B1; CYP11A1; CYP11B1; CYP11B2; CYP17; CYP19; CYP21; CYP24; CYP26A1; CYP26B1; CYP27A1; CYP27B1; CYP39; CYP46 e CYP51.

10 Em uma incorporação é um método onde o isoformo do citocromo P₄₅₀ é selecionado do grupo consistindo em CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, e CYP2D6.

Em um outro aspecto é um método de tratar um mamífero que sofre de uma doença ou de uma condição que 15 envolve um receptor de benzodiazepina, compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula 1:



ou um único enantiômero, uma mistura de (+)-enantiômero e o (-)-enantiômero, uma mistura de 20 aproximadamente 90% ou mais em peso do (-)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos em peso do (+)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais em peso do (+)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos em peso do (-)-enantiômero, um diastereômero individual, ou uma mistura dos 25 diastereômeros do mesmo; ou um sal, solvato, ou pró-droga

farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde:

R₁; R₃; R₄; R₅; R₆; R₈; R₉; R₁₀; e R₁₁ são selecionados independentemente do grupo consistindo em hidrogênio e deutério;

5 R₂; R₇; R₁₂; e R₁₃ são selecionados independentemente do grupo consistindo em -CH₃, -CH₂D, -CHD₂, e -CD₃;

contanto que o dito composto de Fórmula 1 contenham pelo menos um átomo de deutério; e

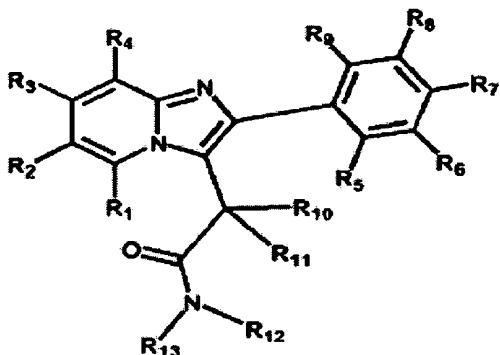
10 contanto que o enriquecimento de deutério no dito composto de Fórmula 1 é pelo menos aproximadamente 1%;

para evidenciar um efeito clínico melhorado durante o tratamento no dito mamífero por unidade da dosagem do mesmo como comparado ao composto enriquecido não isotopicamente

Igualmente são descritas aqui composições 15 farmacêuticas que compreendem uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula 1, ou (-)-enantiômero de um composto de Fórmula 1, ou (+)-enantiômero de um composto de Fórmula 1, ou um sal, solvato, ou pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um excipiente ou um veículo 20 farmaceuticamente aceitável.

Em uma incorporação a composição farmacêutica é uma administração por infusão intravenosa, parenteral ou oral apropriada. Em outra incorporação é uma composição farmacêutica onde a administração oral compreende administrar 25 um comprimido ou uma cápsula. Em outra incorporação é uma composição farmacêutica onde um composto de Fórmula 1 é administrado em uma dose de aproximadamente 0.1 miligrama a aproximadamente 100 miligramas diários totais.

Mais, descritos aqui são os métodos de tratar um 30 mamífero que sofre de uma doença ou de uma condição que envolve um receptor de benzodiazepina, compreendendo administrar ao mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula 1:



Fórmula 1

ou um único enantiômero, uma mistura de (+)-enantiômero e o (-)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais em peso do (-)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos em peso do (+)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais em peso do (+)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos em peso do (-)-enantiômero, um diastereômero individual, ou uma mistura dos diastereômeros do mesmo; ou um sal, solvato, ou pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde:

10 R₁; R₃; R₄; R₅; R₆; R₈; R₉; R₁₀ e R₁₁ são selecionados independentemente do grupo consistindo em hidrogênio e deutério;

 R₂; R₇; R₁₂ e R₁₃ são selecionados independentemente do grupo consistindo em -CH₃, -CH₂D, -CHD₂, e -CD₃;

15 contanto que o dito composto de Fórmula 1 contenham pelo menos um átomo de deutério; e contanto que o enriquecimento de deutério no dito composto de Fórmula 1 é pelo menos aproximadamente 1%.

Além disso, descritos aqui são os métodos de tratar 20 um indivíduo mamífero, suspeitado de ter, ou de ser propenso a uma doença ou condição, tal como uma doença ou uma condição selecionada do grupo consistindo em uma desordem de sono e/ou uma doença em que um efeito hipnótico, ansiolítico ou anticonvulsivante é benéfico.

25 Igualmente aqui são fornecidos os artigos de

fabricação e kits contendo compostos descritos aqui. Por meio de exemplo somente um kit ou artigo de fabricação pode incluir um recipiente (tal como, um frasco) com uma quantidade desejada de um composto (ou composição farmacêutica de um composto) descrito aqui. Tal kit ou artigo de fabricação pode ainda incluir instruções para usar o composto (ou composição farmacêutica de um composto) descrito aqui. As instruções podem ser unidas ao recipiente, ou podem ser incluídas em um pacote (tal como, uma caixa ou um saco de plástico ou de folha) que prende o recipiente.

Em um outro aspecto é o uso de um composto descrito aqui na fabricação de um medicamento para tratar uma doença ou uma condição em um animal em que um receptor de benzodiazepina contribui à patologia e/ou à sintomologia da doença ou da condição. Em uma incorporação adicional ou alternativa, a dita doença ou condição é dor não específica, dor tipo tensão, dor de cabeça, enxaqueca, dor traseira inferior, ciática, dor dental, dor muscular, dor associada com ferimentos do tecido macio agudo, bursite, tendinite, lumbago, periartrite, cotovelo de tênis, torcedura, tensões, problemas musculares associados aos ferimentos dos esportes, problemas musculares associados aos acidentes, dor do período, dismenorréia preliminar, dor aguda da garganta ferida, osteoartrite, artrite reumatóide, câncer, qualquer desordem que exige a resposta analgésica, qualquer desordem que exige a resposta antiinflamatória, qualquer desordem que exige resposta antipirética, quaisquer condições mediadas por ciclooxygenase, fibrose cística, demência, doença de Alzheimer, e podem ser usadas como um anestésico, analgésico, enteogen, cataléptico terapêutico, e neuroprotetor.

INCORPORAÇÃO POR REFERÊNCIA

Todas as publicações e pedidos de patente mencionados neste relatório são incorporados aqui por

referência à mesma extensão como se cada publicação ou pedido de patente individual fosse indicado especificamente e individualmente para ser incorporado por referência.

DESCRÍÇÃO DETALHADA

5 Para facilitar a compreensão da descrição determinada aqui, um número de termos é definido abaixo.

“ Como usado aqui, as formas singulares “um”, “uma”, e “o/a” podem referir-se a artigos plurais a menos que indicado especificamente de outra maneira. Geralmente, a
10 nomenclatura usada aqui e os procedimentos de laboratório na química orgânica, na química medicinal, e na farmacologia descrita aqui são aqueles bem conhecidos e empregados geralmente na técnica. A menos que definidos de outra maneira, todos os termos técnicos e científicos usados aqui
15 têm geralmente o mesmo significado como comumente entendido por um versado na técnica a qual esta descrição pertence. No evento que existe uma pluralidade de definições para um termo aqui, aquele nesta seção prevalece a menos que estabelecido de outra maneira.

20 O termo “indivíduo” refere-se a um animal, incluindo, mas não limitado a, um primata (por exemplo, ser humano), vaca, carneiros, cabra, cavalo, cão, gato, coelho, rato, ou camundongo. Os termos “indivíduo” e “paciente” são usados permutavelmente aqui em referência, por exemplo, a um
25 indivíduo mamífero, tal como um indivíduo humano.

Os termos “tratar”, “tratamento” e “tratamento” são significados para incluir o alívio ou a anulação de uma desordem, uma doença, ou uma condição, ou um ou mais dos sintomas associados com a desordem, doença, ou condição, ou
30 alívio ou erradicação das causas da desordem, da doença, ou da condição própria.

Os termos “prevenir”, “impedimento” e “prevenção” referem-se a um método de atrasar ou de impossibilitar o

início de uma desordem, doença, ou condição, e/ou seus sintomas assistentes, exceto um indivíduo de adquirir uma doença ou de reduzir um risco do indivíduo de adquirir uma desordem, uma doença, ou uma condição.

5 O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se à quantidade de um composto de que, quando administrado, seja suficiente para impedir o desenvolvimento, ou aliviar em certa medida, um ou mais sintomas da desordem, doença, ou condição que está sendo tratada. O termo
10 "quantidade terapeuticamente eficaz" também refere-se à quantidade de um composto que seja suficiente para evidenciar a resposta biológica ou médica de uma célula, tecido, sistema, animal, ou ser humano que esteja sendo procurado por um pesquisador, por um veterinário, por um médico, ou por um
15 clínico.

O termo "veículo farmaceuticamente aceitável", "excipiente farmaceuticamente aceitável", "veículo fisiologicamente aceitável", "excipiente fisiologicamente aceitável", refere-se a um material farmaceuticamente aceitável, composição, ou veículo, tal como um enchimento líquido ou sólido, diluente, excipiente, solvente, ou material de encapsulação. Cada componente deve ser "farmaceuticamente aceitável" no sentido de ser compatível com os outros ingredientes de uma formulação farmacêutica.
20 Ele deve igualmente ser apropriado para o uso em contato com o tecido ou o órgão dos seres humanos e animais sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica, imunogenicidade, ou outras problemas ou complicações, proporcionais com uma relação razoável do benefício/risco.
25 Ver, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5th Edition;
30 Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press and the American

Pharmaceutical Association: 2005; e *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3rd Edition; Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 5 2004).

O termo "composição farmacêutica" refere-se a uma mistura de um composto descrito aqui com outros componentes químicos, tais como diluentes ou veículos. A composição farmacêutica facilita a administração do composto a um organismo. As técnicas múltiplas de administrar um composto existem na técnica incluindo, mas não limitado à administração oral, injeção, aerossol, parenteral, e tópica. As composições farmacêuticas podem igualmente ser obtidas reagindo compostos com os ácidos inorgânicos ou orgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico e similares.

O termo "veículo" define um composto químico que facilite a incorporação de um composto em células ou tecidos. Por exemplo, dimetilsulfóxido (DMSO) é um veículo geralmente utilizado porque facilita a absorção de muitos compostos orgânicos nas células ou tecidos de um organismo.

O termo "enriquecimento do deutério" refere-se à porcentagem da incorporação do deutério em uma posição dada em uma molécula no lugar do hidrogênio. Por exemplo, o enriquecimento do deutério de aproximadamente 1% em uma dada posição significa que aproximadamente 1% das moléculas em uma dada amostra contém deutério na posição específica. Porque a distribuição de ocorrência natural do deutério é aproximadamente 0.0156%, o enriquecimento do deutério em quaisquer posições em um composto sintetizado usando materiais de partida não enriquecidos é aproximadamente

0.0156%. O enriquecimento do deutério pode ser determinado usando métodos analíticos convencionais conhecidos a um versado na técnica, incluindo a espectrometria de massa e espectroscopia de ressonância magnética nuclear.

+5 O termo "enriquecimento isotópico" refere-se à porcentagem da incorporação de um isótopo menos predominante de um elemento em uma dada posição em uma molécula no lugar do isótopo mais predominante do elemento.

10 O termo "enriquecido não isotopicamente" refere-se a uma molécula em que as porcentagens dos vários isótopos são substancialmente as mesmas que as porcentagens de ocorrências naturais.

15 Os termos "substancialmente puro" e "substancialmente homogêneo" significam suficientemente homogêneo para parecer livre de impurezas prontamente detectáveis como determinadas pelos métodos analíticos padrão usados por um versado na técnica, incluindo, mas não limitados a, cromatografia de camada fina (TLC), eletroforese em gel, cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC),
20 ressonância magnética nuclear (NMR), e espectrometria de massa (MS); ou suficientemente pura tal que uma purificação adicional não alteraria detectavelmente as propriedades físicas e químicas, ou propriedades biológicas e farmacológicas, tais como atividades enzimáticas e
25 biológicas, da substância. Em determinadas incorporações, "substancialmente puro" ou "substancialmente homogêneo" refere-se a uma coleção de moléculas, onde pelo menos aproximadamente 50%, pelo menos aproximadamente 70%, pelo menos aproximadamente 80%, pelo menos aproximadamente 90%,
30 pelo menos aproximadamente 95%, pelo menos aproximadamente 98%, pelo menos aproximadamente 99%, ou pelo menos aproximadamente 99.5% das moléculas são um único composto, incluindo uma mistura racêmica ou um único estereoisômero do

mesmo, como determinado por métodos analíticos padrão.

O termo "cerca de" ou "aproximadamente" significa um erro aceitável para um valor particular como determinado por um versado na técnica, que depende em parte de que modo o 5 valor é medido ou determinado. Em certas incorporações, "cerca de" pode significar com 1 ou mais devios padrão.

Os termos "ingrediente ativo" e "substância ativa" referem-se a um composto, que é administrado, sozinho ou em combinação com um ou mais excipientes farmaceuticamente 10 aceitáveis, a um indivíduo para tratamento, prevenção, ou aperfeiçoando um ou mais sintomas de uma desordem ou doença.

Os termos "droga", "agente terapêutico" e "agente quimioterapêutico" referem-se a um composto, ou uma composição farmacêutica do mesmo, que seja administrada a um 15 indivíduo para tratar, impedir, ou melhorar um ou mais sintomas de uma desordem ou doença.

O termo "excipiente controlando liberação" refere-se a um excipiente cuja função preliminar seja modificar a duração ou lugar da liberação da substância ativa de uma 20 forma de dosagem como comparada com uma forma de dosagem de liberação imediata convencional.

O termo "excipiente controlando não liberação" refere-se a um excipiente cuja função preliminar não inclua a alteração da duração ou do lugar da liberação da substância 25 ativa de uma forma de dosagem como comparada com uma forma de dosagem de liberação imediata convencional.

O termo "halogênio", "haleto" ou "halo" inclui flúor, cloro, bromo, e iodo.

Os termos "alquila" e "alquila substituída" são 30 permutáveis e incluem grupos hidrocarbonetos alifáticos saturados de cadeia reta C₁-C₁₀ não substituídos e substituídos opcionalmente, substituídos, grupos hidrocarbonetos alifáticos insaturados de cadeia reta C₂-C₁₀

não substituídos e substituídos opcionalmente, substituídos, grupos hidrocarbonetos alifáticos saturados ramificados C₂-C₁₀ não substituídos e substituídos opcionalmente, substituídos, grupos hidrocarbonetos alifáticos insaturados ramificados C₂-C₁₀ não substituídos e substituídos, grupos hidrocarbonetos alifáticos saturados cílicos C₃-C₈ não substituídos e substituídos opcionalmente, substituídos, grupos hidrocarbonetos alifáticos insaturados cílicos C₅-C₈ não substituídos e substituídos opcionalmente, substituídos, tendo o número especificado de átomos de carbono. Por exemplo, a definição de "alquila" incluirá, mas não será limitada a: metila (Me), trideuterometila (-CD₃), etila (Et), propila (Pr), butila (Bu), pentila, hexila, heptila, octila, nonila, decila, undecila, etenila, propenila, butenila, penentila, hexenila, heptenila, octenila, nonenila, decenila, undecenila, isopropila (i-Pr), isobutila (i-Bu), tert-butila (t-Bu), sec-butila (s-Bu), isopentila, neopentila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila, ciclooctila, ciclopentenila, ciclohexenila, cicloheptenila, ciclooctenila, metilciclopropila, etilciclohexenila, butenilciclopentila, adamantila, norbornila e similares. Substituintes de alquila são selecionados independentemente do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, halogênio, -OH, -SH, -NH₂, -CN, -NO₂, =O, =CH₂, trihalometila, carbamoíla, arilC₀₋₁₀alquila, heteroarilC₀₋₁₀alquila, C₀₋₁₀alquilóxi, arilC₀₋₁₀alquilóxi, C₁₋₁₀alquiltio, arilC₀₋₁₀alquiltio, C₁₋₁₀alquilamino, arilC₀₋₁₀alquilamino, N-aril-N-C₀₋₁₀alquilamino, C₁₋₁₀alquilacarbonila, arilC₀₋₁₀alquilcarbonila, C₁₋₁₀alquilcarbóxi, arilC₀₋₁₀alquilcarbóxi, C₁₋₁₀alquilacarbonilamino, arilC₀₋₁₀alquilacarbonilamino, tetrahidrofurila, morfolinila, piperazinila, hidroxipironila, -C₀₋₁₀alquilCOOR₃₀ -C₀₋₁₀alquilaCONR₃₁R₃₂ onde R₃₀, R₃₁ e R₃₂ são selecionados

independentemente do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, alquila, arila, ou R₃₂ e R₃₃ são tomados juntos com o nitrogênio o qual eles são unidos formando um sistema cíclico insaturado ou cíclico saturado contendo 3 a 8 átomos de carbono com pelo menos um substituinte como definido aqui.

O termo "arilal" representa grupos biarila aromáticos, policíclicos, monocíclicos, não substituídos ou substituídos covalentemente anexados a qualquer posição do anel capaz de formar uma ligação covalente estável, determinados pontos de fixação preferidos sendo aparentes àqueles versados na técnica (por exemplo, 3-fenila, 4-naftila e similares). Os substituentes arila são selecionados independentemente do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, halogênio, -OH, -SH, -CN, -NO₂, trihalometila, hidroxipironila, C₁₋₁₀alquila, arilC₀₋₁₀alquila, C₀₋₁₀alquilóxiC₀₋₁₀alquila, arilC₀₋₁₀alquilóxiC₀₋₁₀alquila, C₀₋₁₀alquiltioC₀₋₁₀alquila, arilC₀₋₁₀alquiltioC₀₋₁₀alquila, C₀₋₁₀alquilaminoC₀₋₁₀alquila, arilC₀₋₁₀alquilaminoC₀₋₁₀alquila, N-aril-N-C₀₋₁₀alquilaminoC₀₋₁₀alquila, C₁₋₁₀alquilacarbonilaC₀₋₁₀alquila, arilC₀₋₁₀alquilcarbonilaC₀₋₁₀alquila, C₁₋₁₀alquilcarbóxiC₀₋₁₀alquila, arilC₀₋₁₀alquilcarbóxiC₀₋₁₀alquila, C₁₋₁₀alquilcarbonilaminoC₀₋₁₀alquila, arilC₀₋₁₀alquilcarbonilaminoC₀₋₁₀alquila, -C₀₋₁₀alquilCOOR₃₀, e -C₀₋₁₀alquilCONR₃₁R₃₂ onde R₃₀, R₃₁ e R₃₂ são selecionados independentemente do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, alquila, arila, ou R₃₂ e R₃₃ são tomados juntos com o nitrogênio o qual eles são unidos formando um sistema cíclico insaturado ou cíclico saturado contendo 3 a 8 átomos de carbono com pelo menos um substituinte como definido acima.

A definição de "arila" inclui, mas não é limitada à fenila, pentadeuterofenila, bifenila, naftila, dihidronaftila, tetrahidronaftila, indenila, indanila,

azulenila, antrila, fenantrila, fluorenila, pirenila e similares.

Salvo indicado de outra maneira, quando um substituinte é julgado ser "opcionalmente substituído", signifca que o substituinte é um grupo que pode ser substituído com um ou mais grupos individualmente e independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, alquila, cicloalquila, arila, heteroarila, heterocíclico, hidróxi, alcóxi, arilóxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halo, carbonila, tiocarbonila, O-carbamila, N-carbamila, O-tiocarbamila, N-tiocarbamila, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carbóxi, O-carbóxi, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, silila, trihalometanossulfonila, e amino, incluindo grupos amino mono ou dissustituídos, e os derivados protegidos dos mesmos. Os grupos de proteção que podem formar os derivados protetores dos substituintes acima são conhecidos por aqueles versados na técnica, exemplos dos quais podem ser encontrados nas referências tais como Greene e Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, que é incorporado por referência aqui em sua totalidade.

O termo "pró-droga" refere-se a um agente que é convertido em droga de origem *in vivo*. Pró-drogas são freqüentemente úteis porque, em algumas situações, podem ser mais fáceis de administrar do que a droga de origem.

À luz das finalidades descritas para a presente descrição, todas as referências aos grupos "alquila" e "arila" ou quaisquer grupos que contêm ordinariamente ligações C-H podem incluir as versões deuteradas parcialmente ou inteiramente como necessário para afetar as melhorias esboçadas aqui.

EFEITO DE ISÓTOPO CINÉTICO DO DEUTÉRIO

Na tentativa de eliminar substâncias estrangeiras, tais como agentes terapêuticos, de seu sistema de circulação, o corpo animal expressa várias enzimas, tais como as enzimas do citocromo P₄₅₀ ou CYPs, esterases, proteases, reductases, 5 dehidrogenases, e oxidases de monoamina, para reagir com e para converter estas substâncias estrangeiras a intermediários mais polares ou metabólitos para a excreção renal. Algumas das reações metabólicas mais comuns dos compostos farmacêuticos envolvem a oxidação de uma ligação 10 carbono-hidrogênio (C-H) ou a um carbono-oxigênio (C-O) ou π-ligação carbono-carbono (C-C). Os metabólitos resultantes podem ser estáveis ou instáveis sob condições fisiológicas, e podem ter famacocinéticas, famacodinâmicas, e perfis de toxicidade de longo termo e agudos substancialmente 15 diferentes relativos a compostos de origem. Para muitas drogas, tais oxidações são geralmente rápidas e ultimamente levadas à administração de altas doses diárias ou múltiplas.

O relacionamento entre a energia de ativação e a taxa de reação pode ser determinado pela equação de 20 Arrhenius, $k = Ae^{-E_{act}/RT}$, onde E_{act} é a energia de ativação, T é temperatura, R é a constante de gás molar, k é a taxa constante para a reação, e A (o fator de freqüência) é uma constante específica a cada reação que depende da probabilidade que as moléculas colidirão com a orientação 25 correta. A equação de Arrhenius indica que a fração das moléculas que têm energia suficiente para superar pelo menos uma barreira de energia, isto é, aquela com a energia pelo menos igual à energia de ativação, depende exponencialmente da relação da energia de ativação à energia térmica (RT), a 30 quantidade média de energia térmica que as moléculas possuem em uma determinada temperatura.

O estado de transição em uma reação é um breve estado (na ordem de 10⁻¹⁴ segundo) ao longo do caminho de

reação durante o qual as ligações originais esticaram a seu limite. Por definição, a energia de ativação E_{act} para uma reação é a energia exigida para alcançar o estado de transição daquela reação. Reações que envolvem etapas 5 múltiplas terão necessariamente um número de estados de transição, e nestes exemplos, a energia de ativação para a reação é igual à diferença da energia entre os reagentes e o estado de transição mais instável. Uma vez que o estado de transição é alcançado, as moléculas podem reverter, assim 10 reformar os reagentes originais, ou novas formas de ligações dando origem aos produtos. Esta dicotomia é possível porque ambos os caminhos, para diante e reverso, resultam na liberação da energia. Um catalisador facilita um processo da reação diminuindo a energia de ativação que conduz a um 15 estado de transição. Enzimas são exemplos de catalisadores biológicos que reduzem a energia necessária para conseguir um estado de transição particular.

Uma ligação do carbono-hidrogênio é pela natureza 20 uma ligação química covalente. Tal ligação forma quando dois átomos de eletronegatividade similar compartilham alguns de seus elétrons de valência, criando desse modo uma força que mantém os átomos unidos. Esta força ou intensidade de ligação pode ser determinada e expressada nas unidades de energia, e como tal, as ligações covalentes entre vários átomos podem 25 ser classificadas de acordo com quanta energia deve ser aplicada à ligação a fim de quebrar a ligação ou separar os dois átomos.

A intensidade de ligação é diretamente proporcional ao valor absoluto da energia vibracional do estado de energia 30 fundamental (ground-state) da ligação. Esta energia vibracional, que é igualmente conhecida como a energia vibracional de ponto zero, depende da massa dos átomos que forma a ligação. O valor absoluto dos aumentos de energia

vibracional de ponto zero como a massa de um ou ambos os átomos fazendo a ligação aumentar. Desde que o deutério (D) tem duas vezes a massa do hidrogênio (H), ele segue que uma ligação C-D é mais forte do que a ligação C-H correspondente.

5 Compostos com ligações C-D são freqüentemente indefinidamente estáveis em H₂O, e foram amplamente utilizados para estudos isotópicos. Se uma ligação C-H é quebrada durante uma etapa que determina a taxa de reação química (isto é, a etapa com a energia mais elevada do estado de transição), substituindo

10 então um deutério para que hidrogênio cause uma diminuição na taxa da reação e o processo diminuirá de velocidade. Este fenômeno é conhecido como o Efeito de Isótopo Cinético de Deutério (DKIE) e pode variar de aproximadamente 1 (nenhum efeito de isótopo) a números muito grandes, tais como 50 ou

15 mais, significando que a reação pode ser cinqüenta, ou mais, tempos mais lentos quando o deutério é substituído por hidrogênio. Valores DKIE elevados podem ser devidos em parte a um fenômeno conhecido como tunelamento, que é uma consequência do princípio de incerteza. Tunelamento é

20 atribuído ao tamanho pequeno de um átomo de hidrogênio, e ocorre porque os estados de transição envolvendo um próton podem às vezes formar na ausência da energia de ativação requerida. Um deutério é maior e tem estatisticamente uma probabilidade mais baixa de submeter-se a este fenômeno. A

25 substituição de trítio para o hidrogênio conduz, contudo, a uma ligação mais forte do que o deutério e origina numericamente efeitos de isótopo maiores.

Descoberto em 1932 por Urey, o deutério (D) é um isótopo estável e não radioativo do hidrogênio. Ele foi o

30 primeiro isótopo a ser separado de seu elemento na forma pura e tem duas vezes a massa do hidrogênio, e constitui aproximadamente 0.02% da massa total do hidrogênio (neste uso que significa todos os isótopos do hidrogênio) na terra.

Quando dois átomos de deutério se ligam a um oxigênio, óxido de deutério (D_2O ou "água pesada") é formado. D_2O parece e tem o mesmo gosto de H_2O , mas tem as propriedades físicas diferentes. Ele ferve a $101.41^\circ C$ e congela em $3.79^\circ C$. Sua capacidade de calor, calor de fusão, calor de vaporização, e entropia são todas mais altas do que H_2O . É mais viscoso e tem propriedades diferentes de solubilização do que H_2O .

Quando D_2O puro é dado aos roedores, prontamente está absorvido e alcançado um nível do equilíbrio que seja geralmente aproximadamente oitenta por cento da concentração que está consumida pelos animais. A quantidade de deutério exigida para induzir a toxicidade é extremamente elevada. Quando 0% a aproximadamente 15% da água do corpo foi substituída por D_2O , animais são saudáveis, mas são incapazes de ganhar peso tão rapidamente quanto o grupo de controle (não tratado). Quando aproximadamente 15% a aproximadamente 20% da água do corpo foi substituída com D_2O , os animais se tornaram excitáveis. Quando aproximadamente 20% a aproximadamente 25% da água do corpo foi substituída com D_2O , os animais são tão excitáveis que entram em convulsões freqüentes quando estimulados. Lesões de pele, úlceras nas patas e focinhos, e necrose das caudas aparecem. Os animais igualmente tornaram-se muito agressivos, machos tornando-se quase incontroláveis. Quando aproximadamente 30% da água do corpo foi substituída com D_2O , os animais rejeitaram comer e entraram em coma. Seu peso corporal caiu abruptamente e suas taxas metabólicas caíram bem abaixo do normal, com a morte ocorrendo aproximadamente 30 a aproximadamente 35% de substituição com D_2O . Os efeitos são reversíveis a menos que mais de trinta por cento em peso de corpo precedente forem perdidos devido a D_2O . Estudos igualmente mostrarem que o uso de D_2O pode atrasar o crescimento de células cancerosas e realçam a citotoxicidade de determinados agentes.

antineoplásticos.

Trítio (T) é um isótopo radioativo do hidrogênio, usado na pesquisa, reatores de fusão, geradores de nêutron e radiofármacos. Trítio misturado com fósforo fornece uma fonte 5 luminosa contínua, uma técnica que é componente usada nos relógios de pulso, agulhas magnéticas, mira de rifle e sinais de saída. Foi descoberto por Rutherford, Oliphant e Harteck em 1934, e é produzido naturalmente na atmosfera superior quando as irradiações cósmicas reagem com as moléculas de H₂. 10 O trítio é um átomo de hidrogênio que tem 2 nêutrons no núcleo e tem um peso atômico perto de 3. Isto ocorre naturalmente no ambiente em concentrações muito baixas, encontrado mais geralmente como T₂O, um líquido incolor e inodoro. Trítio deteriora lentamente (meia-vida = 12.3 anos) 15 e emite uma partícula beta de baixa energia que não possa penetrar à camada exterior da pele humana. A exposição interna é o perigo principal associado com este isótopo, contudo deve ser ingerido em grandes quantidades para levantar um risco para a saúde significativo.

20 Deuteração dos fármacos para melhorar as farmacocinéticas (PK), farmacodinâmicas (PD), e perfis da toxicidade, tem sido demonstrada previamente com algumas classes de drogas. Por exemplo, DKIE foi usado para diminuir a hepatotoxicidade do halotano presumivelmente limitando a 25 produção da espécie reativa tal como o cloreto de trifluoroacetila. Entretanto, este método não pode ser aplicável a todas as classes de droga. Por exemplo, a incorporação de deutério pode conduzir ao desvio metabólico que pode mesmo dar origem a um intermediário oxidativo com 30 uma taxa de dissociação mais rápida de uma enzima de Fase I ativação (por exemplo, citocromo P₄₅₀ 3A4). O conceito do desvio metabólico afirma que os xenógenos, quando seqüestrados por enzimas de Fase I, podem ligar

transientemente e religar dentro uma variedade de conformações antes da reação química (por exemplo, oxidação). Esta hipótese é suportada pelo tamanho relativamente vasto de sítios de ligação em muitas enzimas de Fase I e a natureza .5 promíscua de muitas reações metabólicas. O desvio metabólico pode potencialmente conduzir a proporções diferentes de metabólitos conhecidos assim como metabólitos completamente novos. Este novo perfil metabólico pode dar mais ou menos toxicidade. Tais não foram precedentemente suficientemente 10 predizíveis *a priori* para qualquer classe da droga.

DERIVADOS DEUTERADOS DE ZOLPIDEM

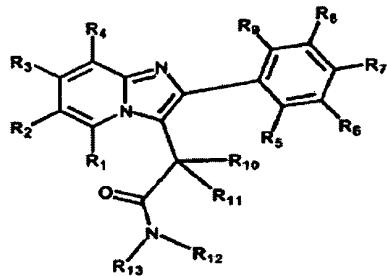
Determinados agentes hipnóticos são conhecidos e mostrados aqui. Zolpidem (Ambien®) é um tal composto. As 15 ligações de carbono-hidrogênio de Zolpidem contêm uma distribuição de ocorrência natural de isótopos de hidrogênio, a saber ^1H ou próton (aproximadamente 99.9844%), ^2H ou deutério (aproximadamente 0.0156%), e ^3H ou trítio (na escala entre aproximadamente 0.5 e 67 átomos de trítio por 10^{18} átomos de próton). Os níveis aumentados de incorporação do 20 deutério produzem um Efeito de Isótopo Cinético Detectável (KIE) que poderia afetar os parâmetros farmacocinéticos, farmacológicos e/ou toxicológicos de tais agentes hipnóticos . em comparação com os compostos que têm níveis de ocorrência naturais de deutério.

25 Os aspectos da presente descrição descrevem uma aproximação para projetar e sintetizar novos análogos destes agentes hipnóticos com as modificações químicas e derivações das ligações do carbono-hidrogênio dos moduladores e/ou dos precursores químicos usados para sintetizar estes 30 moduladores.

Zolpidem contém grupos tais como os grupos N-metila, o grupo metil benzila, e o grupo metil imidazopiridila conhecidos para ser locais do metabolismo do

citocromo P₄₅₀. As toxicidades e farmacologias de todos os 12 ou mais metabólitos resultantes, entretanto, não são conhecidas. Além disso, porque CYPs polimorficamente expressados oxidam Zolpidem, a prevenção de tais interações -5 diminui a variabilidade interpaciente, diminui interações da droga-droga, aumenta T_{1/2}, diminui C_{max} necessário, e melhora diversos outros parâmetros de ADMET. Vários padrões de deuteriação podem ser usados para a) reduzir ou eliminar 10 metabólitos não desejados, b) aumentar a meia-vida da droga de origem, c) diminuir o número de doses necessárias para conseguir um efeito desejado, d) diminuir a quantidade de uma dose necessária para conseguir um efeito desejado, e) aumentar a formação de metabólitos ativos, se quaisquer são 15 formados, e/ou f) diminuir a produção de metabólitos deletérios em tecidos específicos e/ou criar uma droga mais eficaz e/ou uma droga mais segura para polifarmácia, se a polifarmácia for intencional ou não. A aproximação da deuteriação tem o potencial forte para retardar o metabolismo com CYPs geneticamente polimorficamente expressados.

20 Em um aspecto, é provido aqui um composto de
Fórmula 1:



Fórmula 1

ou um único enantiômero, uma mistura de (+)-enantiômero e o (-)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais em peso do (-)-enantiômero e 25 aproximadamente 10% ou menos em peso do (+)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais em peso do (+)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos em peso do (-)-

enantiômero, um diastereômero individual, ou uma mistura dos diastereômeros do mesmo; ou um sal, solvato, ou pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde:

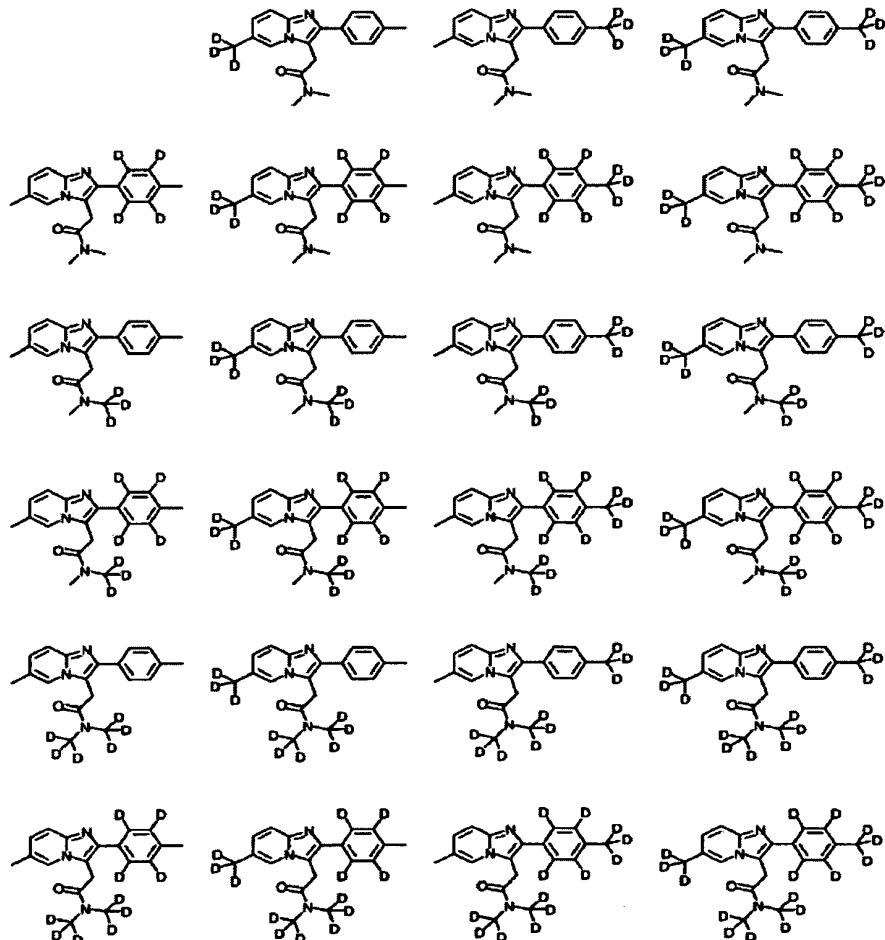
R_1 ; R_3 ; R_4 ; R_5 ; R_6 ; R_8 ; R_9 ; R_{10} ; e R_{11} são

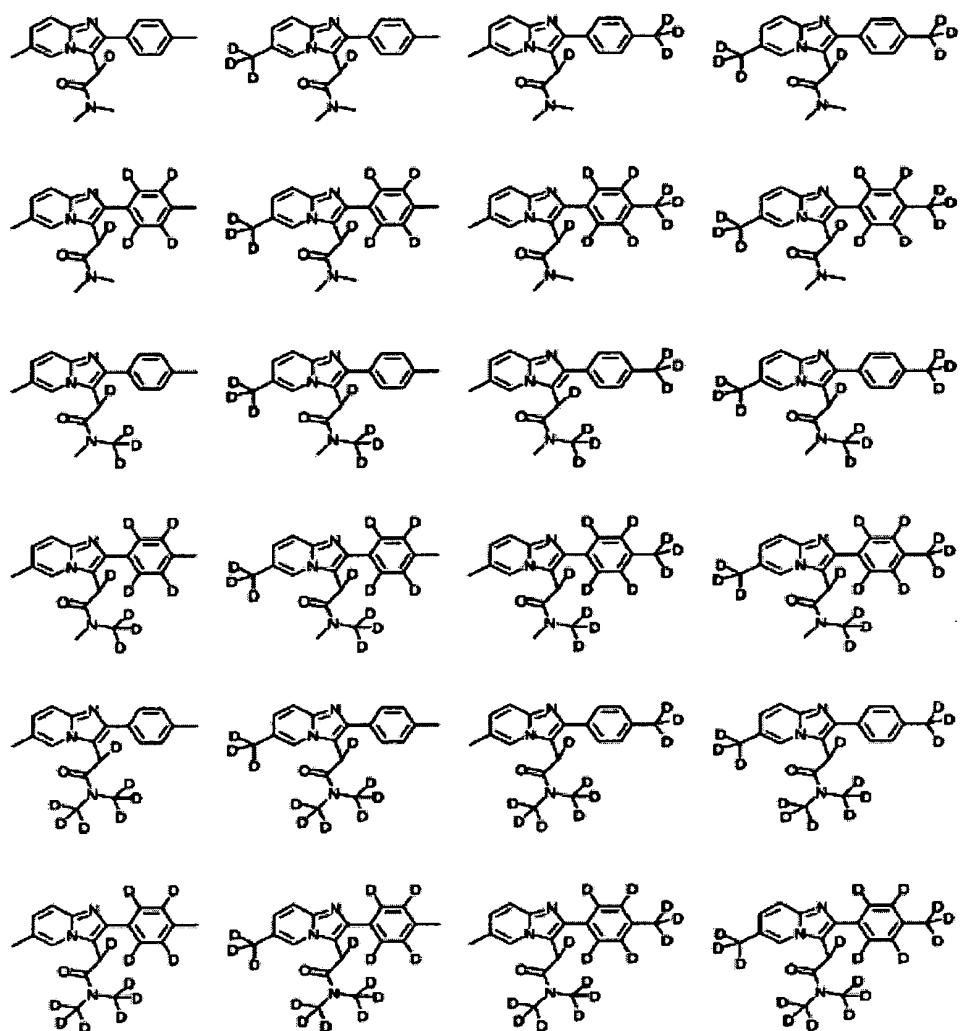
-5 selecionados independentemente do grupo consistindo em hidrogênio e deutério;

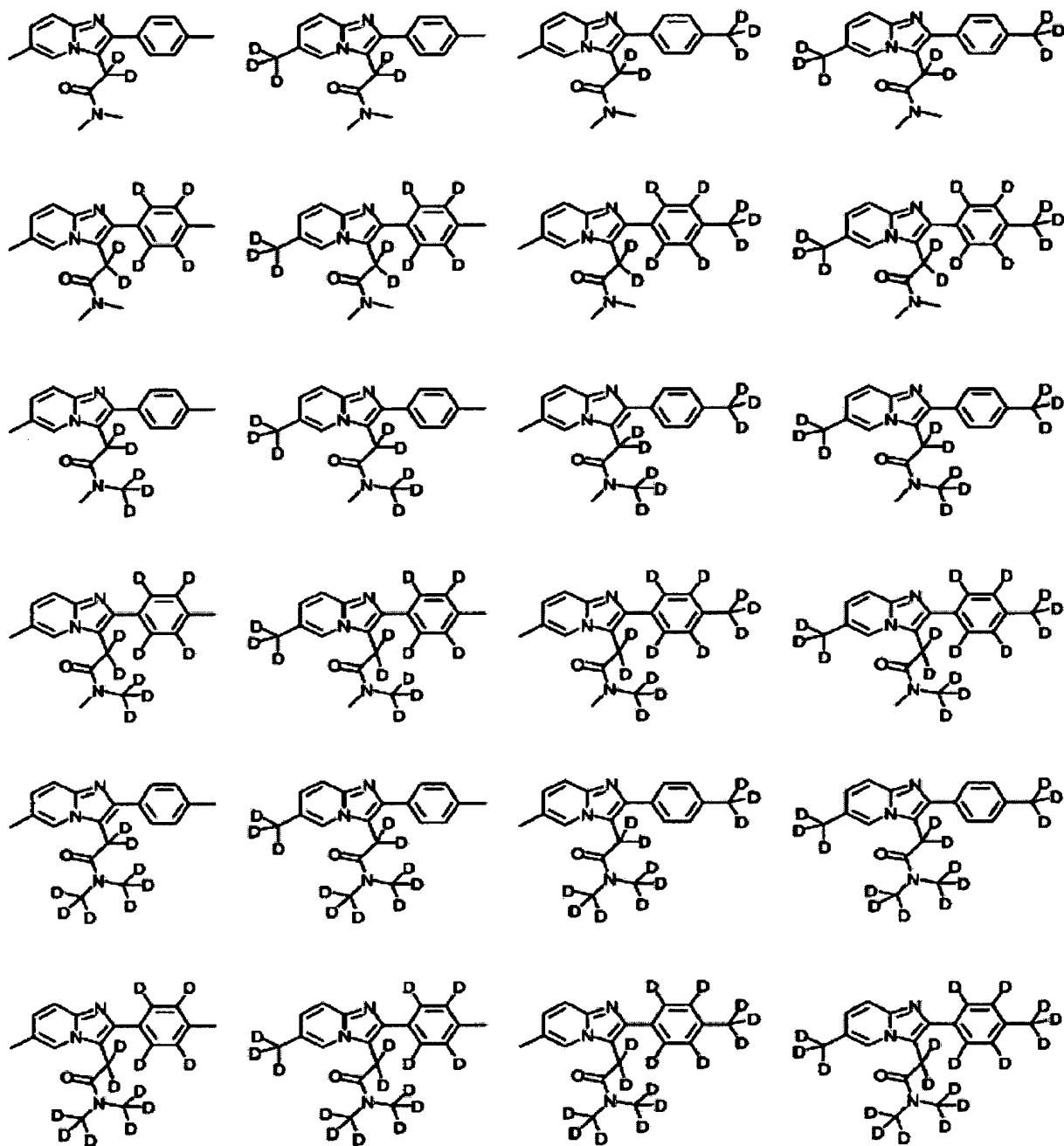
R_2 ; R_7 ; R_{12} e R_{13} são selecionados independentemente do grupo consistindo em $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{D}$, $-\text{CHD}_2$, e $-\text{CD}_3$; e

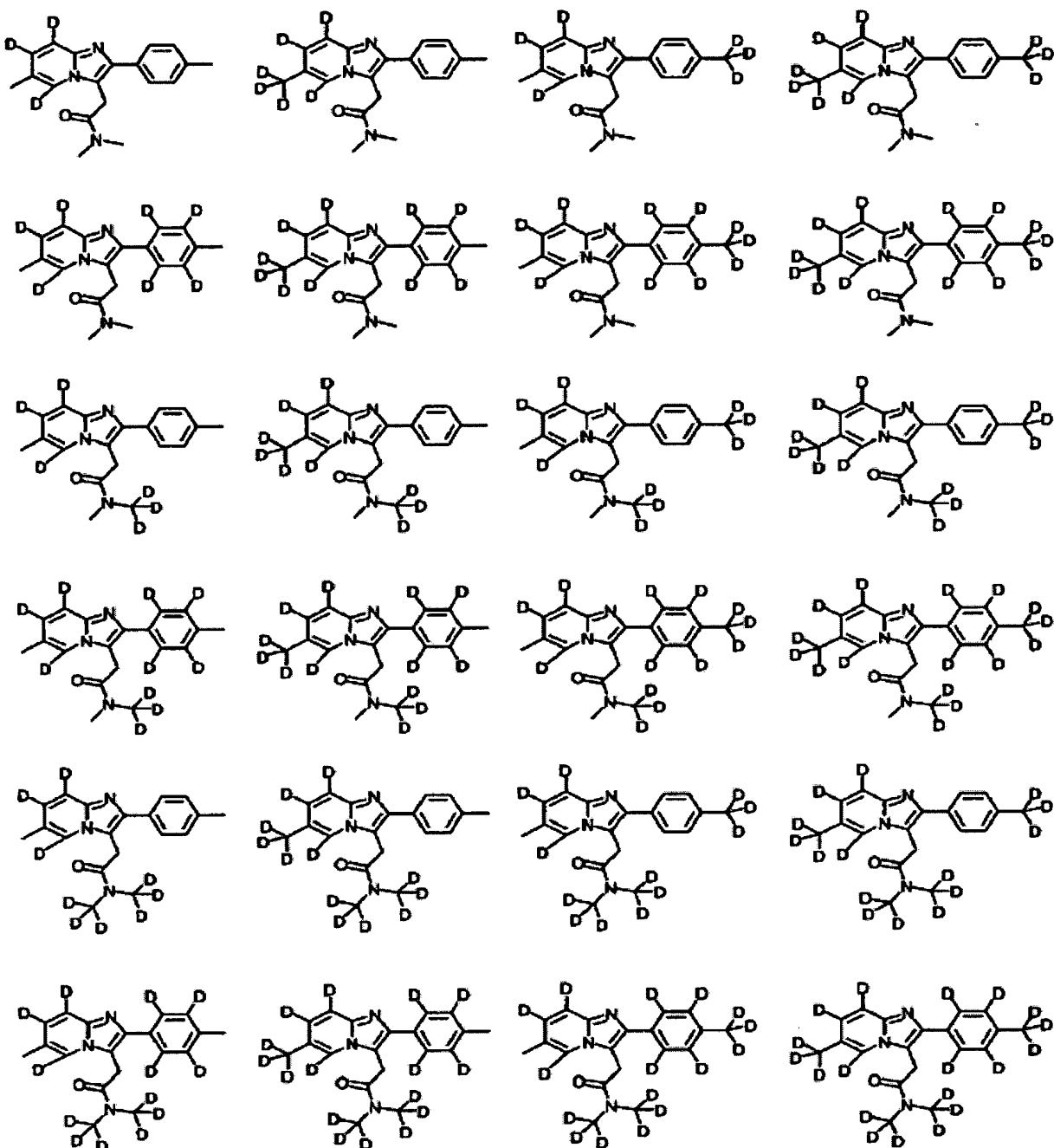
10 contanto que o dito composto de Fórmula 1 contenha pelo menos um átomo de deutério; e que o enriquecimento de deutério nos compostos da fórmula 1 é pelo menos aproximadamente 1%.

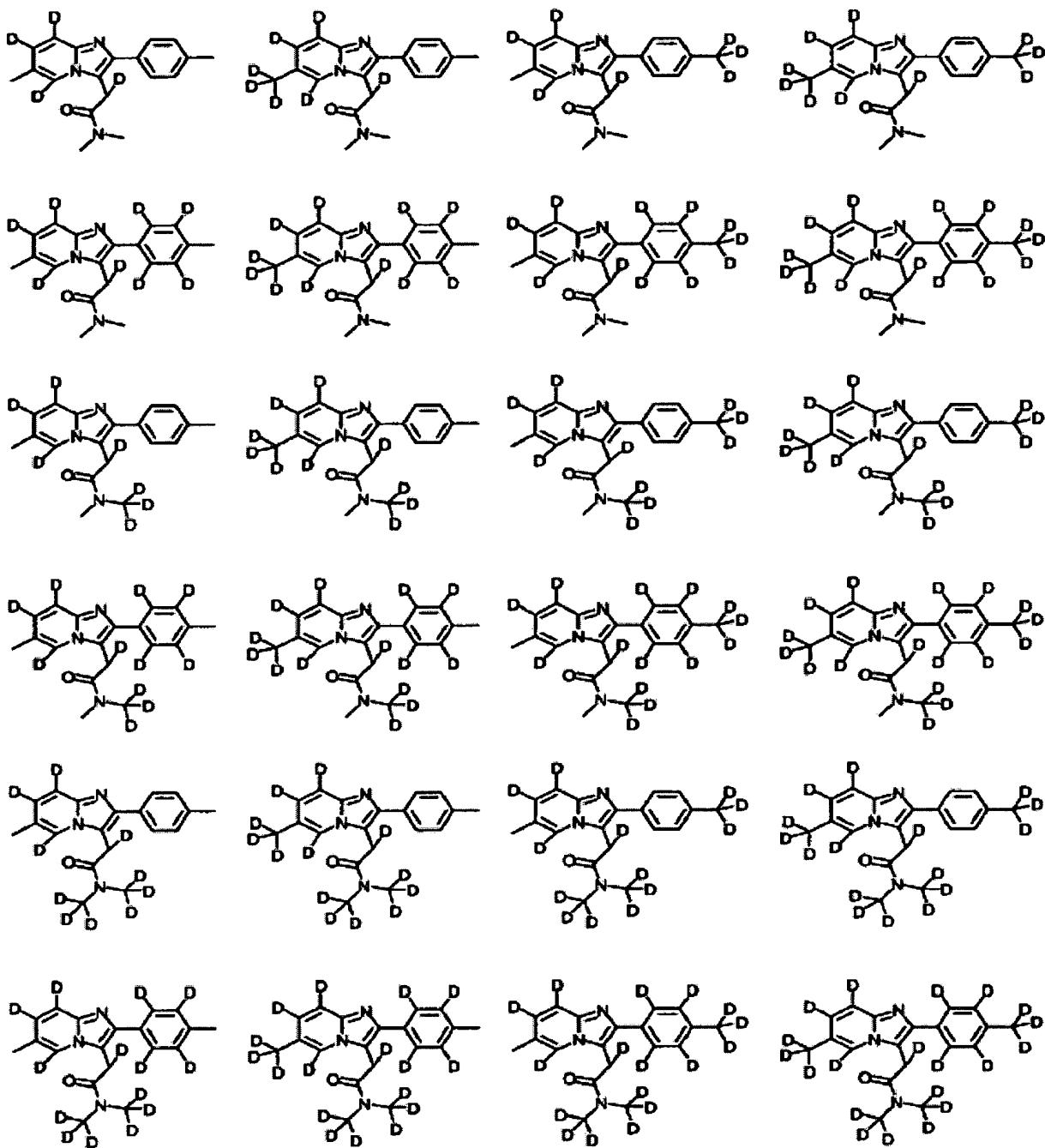
Em uma incorporação é um composto selecionado do grupo consistindo em:

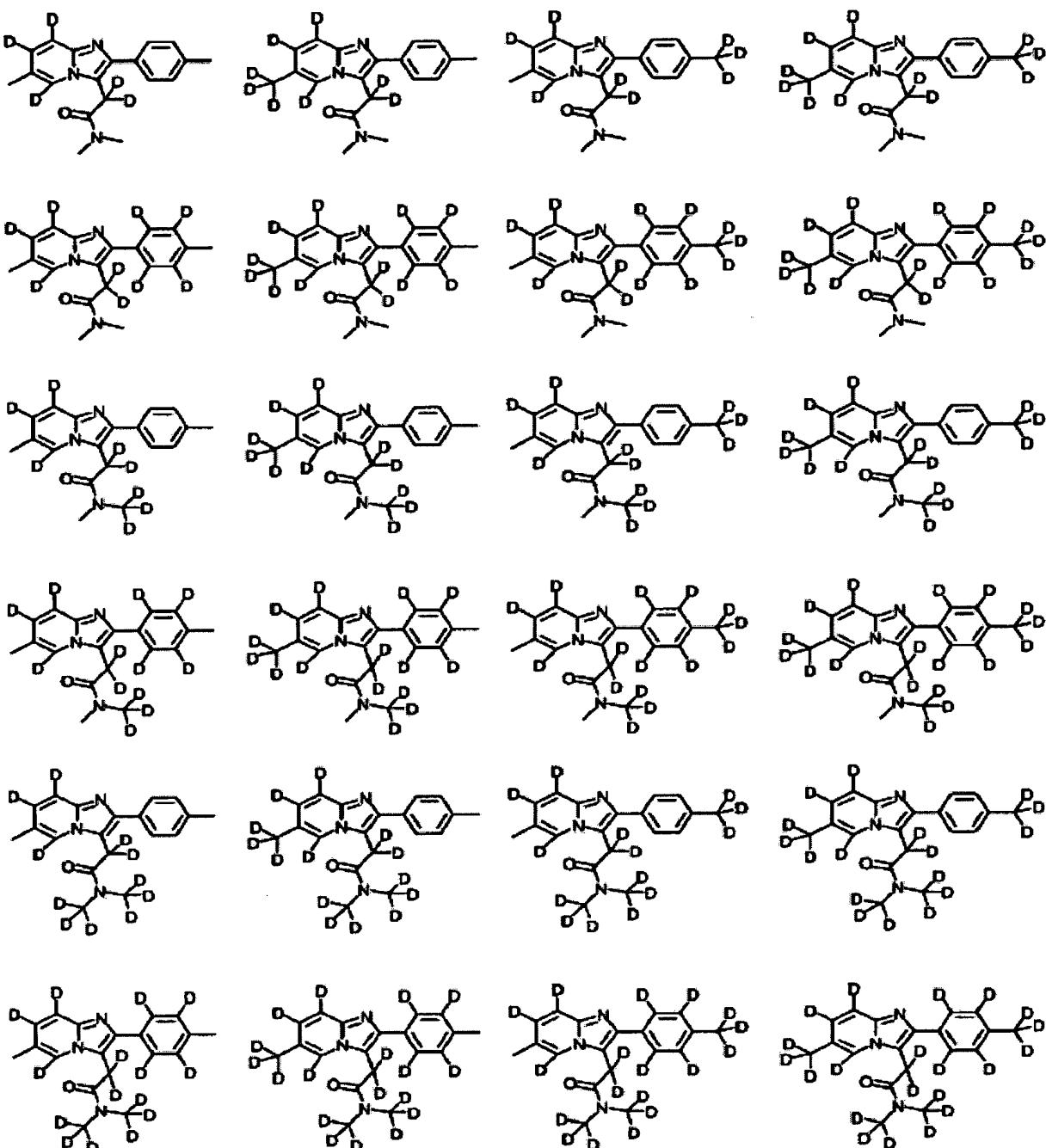












ou um único enantiômero, uma mistura de (+)-enantiômero e o (-)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais em peso do (-)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos em peso do (+)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais em peso do (+)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos em peso do (-)-enantiômero, um diastereômero individual, ou uma mistura dos

diastereômeros do mesmo; ou um sal, solvato, ou pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em uma incorporação é um composto de Fórmula 1 onde o enriquecimento do deutério é não menos do que 5 aproximadamente 1%.

Em outra incorporação é um composto de Fórmula 1 onde o enriquecimento do deutério é não menos do que aproximadamente 10%.

Em ainda outra incorporação é um composto de 10 Fórmula 1 onde o enriquecimento do deutério é não menos do que aproximadamente 20%.

Em uma incorporação é um composto de Fórmula 1 onde o enriquecimento do deutério é não menos do que 15 aproximadamente 50%.

Em uma incorporação mais adicional é um composto de Fórmula 1 onde o enriquecimento do deutério é não menos do que 20 aproximadamente 70%.

Em ainda uma incorporação mais adicional é um composto de Fórmula 1 onde o enriquecimento do deutério é não 25 menos do que aproximadamente 80%.

Em uma incorporação é um composto de Fórmula 1 onde o enriquecimento do deutério é não menos do que 30 aproximadamente 90%.

Em uma outra incorporação é um composto de Fórmula 25 1 onde o enriquecimento do deutério é não menos do que aproximadamente 95%.

Em determinadas incorporações, R_1 é hidrogênio. Em outras incorporações, R_3 é hidrogênio. Em algumas incorporações, R_4 é hidrogênio. Em outras incorporações, R_5 é hidrogênio. Em ainda outras incorporações, R_6 é hidrogênio. Em ainda outras incorporações, R_8 é hidrogênio. Em ainda outras incorporações, R_9 é hidrogênio. Em ainda outras incorporações, R_{10} é hidrogênio. Em ainda outras

incorporações, R_{11} é hidrogênio.

Em determinadas incorporações, R_1 é deutério. Em outras incorporações, R_3 é deutério. Em algumas incorporações, R_4 é deutério. Em outras incorporações, R_5 é deutério. Em ainda outras incorporações, R_6 é deutério. Em ainda outras incorporações, R_8 é deutério. Em ainda outras incorporações, R_9 é deutério. Em ainda outras incorporações, R_{10} é deutério. Em ainda outras incorporações, R_{11} é deutério.

Em determinadas incorporações, R_1 não é hidrogênio.

Em outras incorporações, R_3 não é hidrogênio. Em algumas incorporações, R_4 não é hidrogênio. Em outras incorporações, R_5 não é hidrogênio. Em ainda outras incorporações, R_6 não é hidrogênio. Em ainda outras incorporações, R_8 não é hidrogênio. Em ainda outras incorporações, R_9 não é hidrogênio. Em ainda outras incorporações, R_{10} não é hidrogênio. Em ainda outras incorporações, R_{11} não é hidrogênio.

Em determinadas incorporações, R_1 não é deutério.

Em outras incorporações, R_3 não é deutério. Em algumas incorporações, R_4 não é deutério. Em outras incorporações, R_5 não é deutério. Em ainda outras incorporações, R_6 não é deutério. Em ainda outras incorporações, R_8 não é deutério. Em ainda outras incorporações, R_9 não é deutério. Em ainda outras incorporações, R_{10} não é deutério. Em ainda outras incorporações, R_{11} não é deutério.

Em incorporações mais adicionais, R_2 é $-CH_3$. Em outras incorporações, R_7 é $-CH_3$, em algumas incorporações, R_{12} é $-CH_3$. Em ainda outras incorporações, R_{13} é $-CH_3$.

Em incorporações mais adicionais, R_2 é $-CDH_2$. Em outras incorporações, R_7 é $-CDH_2$, em algumas incorporações, R_{12} é $-CDH_2$. Em ainda outras incorporações, R_3 é $-CDH_2$.

Em incorporações mais adicionais, R_2 é $-CD_2H$. Em outras incorporações, R_7 é $-CD_2H$, em algumas incorporações,

R_{12} é $-CD_2H$. Em ainda outras incorporações, R_{13} é $-CD_2H$.

Em incorporações mais adicionais, R_2 é $-CD_3$. Em outras incorporações, R_7 é $-CD_3$, em algumas incorporações, R_{12} é $-CD_3$. Em ainda outras incorporações, R_{13} é $-CD_3$.

5 Em incorporações mais adicionais, R_2 não é $-CH_3$. Em outras incorporações, R_7 não é $-CH_3$, em algumas incorporações, R_{12} não é $-CH_3$. Em ainda outras incorporações, R_{13} não é $-CH_3$.

Em incorporações mais adicionais, R_2 não é $-CDH_2$.

10 Em outras incorporações, R_7 não é $-CDH_2$, em algumas incorporações, R_{12} não é $-CDH_2$. Em ainda outras incorporações, R_3 não é $-CDH_2$.

Em incorporações mais adicionais, R_2 não é $-CD_2H$.

15 Em outras incorporações, R_7 é $-CD_2H$, em algumas incorporações, R_{12} não é $-CD_2H$. Em ainda outras incorporações, R_{13} não é $-CD_2H$.

Em incorporações mais adicionais, R_2 não é $-CD_3$. Em outras incorporações, R_7 não é $-CD_3$, em algumas incorporações, R_{12} não é $-CD_3$. Em ainda outras incorporações,

20 R_{13} não é $-CD_3$.

Em um aspecto, são composições farmacêuticas compreendendo um composto de fórmula 1, incluindo um enantiômero único, uma mistura de (+)-enantiômero e o (-)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais em peso do (-)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos em peso do (+)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais em peso do (+)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos em peso do (-)-enantiômero, um diastereômero individual, ou uma mistura de diastereômeros do mesmo; ou um

25 sal, solvato, ou pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um ou mais excipientes ou veículos farmaceuticamente aceitáveis.

30 Em outras incorporações, são composições

farmacêuticas compreendendo um composto de fórmula 1, incluindo um enantiômero único, uma mistura de (+)-enantiômero e o (-)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais em peso do (-)-enantiômero e 5 aproximadamente 10% ou menos em peso do (+)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais em peso do (+)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos em peso do (-)-enantiômero, um diastereômero individual, ou uma mistura de diastereômeros do mesmo; ou um sal, solvato, ou pró-droga 10 farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um ou mais excipientes ou veículos farmaceuticamente aceitáveis para o tratamento de condições envolvendo hipnose.

Em outras incorporações, são composições farmacêuticas compreendendo um composto de fórmula 1, 15 incluindo um enantiômero único, uma mistura de (+)-enantiômero e o (-)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais em peso do (-)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos em peso do (+)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais em peso do (+)-enantiômero e 20 aproximadamente 10% ou menos em peso do (-)-enantiômero, um diastereômero individual, ou uma mistura de diastereômeros do mesmo; ou um sal, solvato, ou pró-droga - farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um ou mais excipientes ou veículos farmaceuticamente aceitáveis para o 25 tratamento de condições relacionadas ao sono.

Em outro aspecto, é um método de modular um receptor de benzodiazepina, compreendendo administrar um composto de fórmula 1 ou o (-)-enantiômero do composto de fórmula 1, ou o (+)-enantiômero do composto de fórmula 1.

30 Em um aspecto é um método de tratar um indivíduo mamífero, tendo, suspeitado de ter, ou de ser propenso a uma doença ou condição envolvendo um receptor de benzodiazepina, compreendendo administrar a um indivíduo mamífero em

necessidade do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula 1, ou um sal, solvato, ou pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em determinadas incorporações, o composto de fórmula 1 contém aproximadamente 60% ou mais em peso do (-)-enantiômero do composto e aproximadamente 40% ou menos em peso do (+)-enantiômero do composto. Em outras incorporações, o composto de fórmula 1 contém aproximadamente 70% ou mais em peso do (-)-enantiômero do composto e aproximadamente 30% ou menos em peso do (+)-enantiômero do composto. Em certas incorporações, o composto de fórmula 1 contém aproximadamente 80% ou mais em peso do (-)-enantiômero do composto e aproximadamente 20% ou menos em peso do (+)-enantiômero do composto. Em determinadas incorporações, o composto de fórmula 1 contém aproximadamente 90% ou mais em peso do (-)-enantiômero do composto e aproximadamente 10% ou menos em peso do (+)-enantiômero do composto. Em outras incorporações, o composto de fórmula 1 contém aproximadamente 95% ou mais em peso do (-)-enantiômero do composto e aproximadamente 5% ou menos em peso do (+)-enantiômero do composto. Em certas incorporações, o composto de fórmula 1 contém aproximadamente 99% ou mais em peso do (-)-enantiômero do composto e aproximadamente 1% ou menos em peso do (+)-enantiômero do composto.

Em determinadas incorporações, o composto de fórmula 1 contém aproximadamente 60% ou mais em peso do (+)-enantiômero do composto e aproximadamente 40% ou menos em peso do (-)-enantiômero do composto. Em outras incorporações, o composto de fórmula 1 contém aproximadamente 70% ou mais em peso do (+)-enantiômero do composto e aproximadamente 30% ou menos em peso do (-)-enantiômero do composto. Em certas incorporações, o composto de fórmula 1 contém aproximadamente 80% ou mais em peso do (+)-enantiômero do composto e

aproximadamente 20% ou menos em peso do (-)-enantiômero do composto. Em determinadas incorporações, o composto de Fórmula 1 contém aproximadamente 90% ou mais em peso do (+)-enantiômero do composto e aproximadamente 10% ou menos em peso do (-)-enantiômero do composto. Em outras incorporações, o composto de fórmula 1 contém aproximadamente 95% ou mais em peso do (+)-enantiômero do composto e aproximadamente 5% ou menos em peso do (-)-enantiômero do composto. Em certas incorporações, o composto de fórmula 1 contém aproximadamente 99% ou mais em peso do (+)-enantiômero do composto e aproximadamente 1% ou menos em peso do (-)-enantiômero do composto.

O composto deuterado da fórmula 1 pode igualmente conter os isótopos menos predominantes para outros elementos, incluindo, mas não limitado a, ^{13}C ou ^{14}C para carbono, ^{33}S , ^{34}S , ou ^{36}S para enxofre, ^{15}N para nitrogênio, e ^{17}O ou ^{18}O para oxigênio.

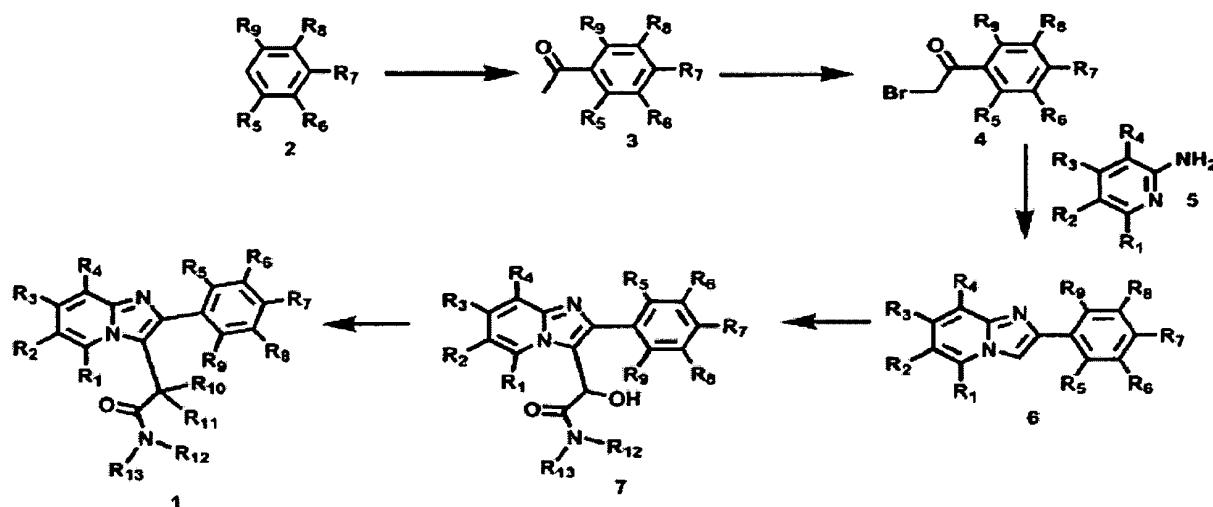
Em determinadas incorporações, sem ser limitado por qualquer teoria, o composto fornecido aqui pode expor um paciente a um máximo de aproximadamente 0.000005% D₂O ou de aproximadamente 0.00001% DHO, supor que todas as ligações C-D no composto de fórmula 1 são metabolizadas e liberadas como D₂O ou DHO. Esta quantidade é uma fração pequena dos níveis de fundamento de ocorrência naturais de D₂O ou DHO em circulação. Em determinadas incorporações, os níveis de D₂O mostrados para causar a toxicidade em animais são muito maiores do que o mesmo limite máximo de exposição por causa do composto enriquecido de deutério da fórmula 1. Assim, em determinadas incorporações, o composto enriquecido de deutério fornecido aqui não deve causar qualquer toxicidade adicional por causa do uso do deutério.

Em uma incorporação, os compostos deuterados fornecidos aqui mantêm os aspectos benéficos correspondentes

das moléculas enriquecidas não isotopicamente enquanto substancialmente aumentando a dose tolerada máxima, diminuindo a toxicidade, aumentando a meia-vida ($T_{1/2}$), abaixando a concentração máxima do plasma (C_{max}) da dose de eficácia mínima (MED), abaixando a dose de eficácia e diminuindo assim a toxicidade relacionada ao não mecanismo, e/ou abaixando a probabilidade de interações da droga-droga.

O hidrogênio isótopo pode ser introduzido em um composto de fórmula 1 como previsto aqui pelas técnicas sintéticas que empregam reagentes deuterados, por meio de que as taxas da incorporação são predeterminadas, e/ou por técnicas de troca, onde as taxas da incorporação são determinadas por condições do equilíbrio, e podem ser altamente variáveis dependendo das condições de reação. As técnicas sintéticas, onde o trítio ou o deutério é introduzido diretamente e especificamente por reagentes tritiados ou deuterados do conteúdo isotópico conhecido, podem render a abundância elevada do trítio ou do deutério, mas podem ser limitadas pela química exigida. Além disso, a molécula que está sendo marcada pode ser mudada, dependendo da severidade da reação sintética empregada. Técnicas de troca, por outro lado, podem render uma baixa incorporação de trítio ou deutério, freqüentemente com o isótopo que está sendo distribuído sobre muitos locais na molécula, mas oferecem a vantagem de que elas não exigem etapas sintéticas separadas e são menos prováveis de interromper a estrutura da molécula que está sendo marcada.

Os compostos de fórmula 1 como previstos aqui podem ser preparados pelos métodos conhecidos por um versado na técnica ou seguindo procedimentos similares àqueles descritos na seção do exemplo aqui e em modificações rotineiras dos mesmos. Para um exemplo, o composto de fórmula 1 pode ser preparado como mostrado no Esquema 1.



O tolueno 2 é tratado com o anidrido acético e o tricloreto de alumínio em uma temperatura elevada para fornecer cetona 3, que reage com o tribrometo de 5 tetrabutilâmônio para fornecer bromocetona 4. Composto 4 é acoplado com aminopiridina 5 em uma temperatura elevada para fornecer imidazopiridina 6. O tratamento do composto 6 com hemihidrato de N,N-dimetil-2-oxo-acetamida em uma temperatura elevada fornece amida 7, que é reagida com tribrometo de 10 fósforo em uma temperatura elevada para produzir o composto de Fórmula 1.

O deutério pode ser incorporado às posições diferentes sinteticamente, de acordo com os procedimentos sintéticos como mostrados no Esquema 1, usando intermediários 15 deuterados apropriados. Por exemplo, para introduzir o deutério em uma ou mais posições selecionadas de R₁, R₂, R₃, e R₄ aminopiridina 5 com as substituições correspondentes de deutério pode ser usado. Para introduzir o deutério em uma ou mais posições selecionadas de R₅, R₆, R₇, R₈, e R₉, o tolueno 20 2 com as substituições correspondentes de deutério pode ser usado. Para introduzir o deutério em uma ou mais posições de R₁₂ e R₁₃, hemihidrato de N,N-dimetil-2-oxo-acetamida com as substituições correspondentes do deutério podem ser usados.

Estes intermediários deuterados são disponíveis no comércio, ou podem ser preparados pelos métodos conhecidos por um versado na técnica ou seguindo os procedimentos similares àqueles descritos na seção do exemplo aqui e em modificações rotineiras dos mesmos.

O deutério pode igualmente ser incorporado às várias posições que têm um próton permutável, tal como a posição alfa à carbonila, através da troca do equilíbrio do prótron-deutério. Para introduzir o deutério em R₁₀ e R₁₁, estes prótons podem ser substituídos com o deutério seletivamente ou não seletivamente com um método de troca do prótron-deutério conhecido na técnica.

Deve ser compreendido que os compostos fornecidos aqui podem conter um ou mais centros quirais, eixos quirais e/ou planos quirais, como descritos em "Stereochemistry of Carbon Compounds" Eliel and Wilen, John Wiley & Sons, New York, 1994, pp. 1119-1190. Tais centros quirais, eixos quirais e planos quirais podem ser de configuração (R) ou (S), ou podem ser uma mistura dos mesmos.

Um outro método para caracterizar uma composição contendo um composto que tem pelo menos um centro quiral é pelo efeito da composição em um feixe da luz polarizada. Quando um feixe da luz polarizada plana é passado através de uma solução de um composto quiral, o plano de polarização da luz que emerge é girado relativo ao plano original. Este fenômeno é conhecido como atividade ótica e compostos que giram o plano de luz polarizada são chamados opticamente ativos. Um enantiômero de um composto girará o feixe da luz polarizada em um sentido, e o outro enantiômero girará o feixe de luz na direção oposta. O enantiômero que gira a luz polarizada no sentido horário é o (+)-enantiômero, e o enantiômero que gira a luz polarizada no sentido anti-horário é o (-)-enantiômero. Incluído dentro do escopo das

composições descritas aqui são as composições que contêm entre 0 e 100% do (+) e/ou (-)-enantiômero dos compostos da fórmula 1.

Onde um composto de Fórmula 1 contém um grupo alquenila ou alquenileno, o composto pode existir como um ou mistura de isômeros *cis/trans* (ou Z/E) geométricos. Quando os isômeros estruturais são interconvertíveis através de uma barreira de baixa energia, o composto de fórmula 1 pode existir como um único tautômero ou uma mistura de tautômeros. Isto pode tomar a forma de tautomerismo de próton no composto de fórmula 1 que contém, por exemplo, um imino, ceto, ou um grupo oxima; ou um tautomerismo assim chamado de valência no composto que contém uma porção aromática. É seguido que um único composto pode exibir mais de um tipo de isomerismo.

Os compostos fornecidos aqui podem ser enantiomericamente puros, como um único enantiômero ou um único diastereômero, ou seja, misturas estereoisoméricas, tais como uma mistura de enantiômeros, uma mistura racêmica, ou uma mistura diastereomérica. Como tal, um versado na técnica reconhecerá que a administração de um composto na sua forma (R) é equivalente, para os compostos que se submetem à epimerização *in vivo*, à administração do composto em sua forma (S). Técnicas convencionais para a preparação/isolação de enantiômeros individuais incluem a síntese quiral de um precursor opticamente puro adequado ou resolução do racemato usando, por exemplo, a cromatografia quiral, recristalização, resolução, formação de sal diastereomérico, ou derivatização nos produtos de adição diastereoméricos seguidos pela separação.

Quando o composto de fórmula 1 contém uma porção ácida ou básica, pode-se igualmente fornecer como um sal farmaceuticamente aceitável (veja, Berge et al., *J Pharm. Sci.* 1977, 66, 1-19; e "Handbook of Pharmaceutical Salts,

Properties, and Use", Stah e Wermuth, Ed., Wiley-VCH e VHCA, Zurique, 2002).

Os ácidos apropriados para o uso na preparação de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não são limitados a, ácido acético; ácido 2,2-dicloroacético; ácidos amino acilados; ácido adípico; ácido algínico; ácido ascórbico; ácido L-aspártico; ácido benzenossulfônico; ácido benzólico; ácido 4-acetamidobenzólico; ácido bórico; ácido (+)-canfórico; ácido canforsulfônico; ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfônico; ácido cáprico; ácido capróico; ácido caprílico; ácido cinâmico; ácido cítrico; ácido ciclâmico; ácido ciclohexanossulfâmico; ácido dodecilsulfúrico; ácido etano-1,2-dissulfônico; ácido etanossulfônico; ácido 2-hidróxi-etanossulfônico; ácido fórmico; ácido fumárico; ácido galactárico; ácido gentísico; ácido glicoheptônico; ácido D-glucônico; ácido D-glucurônico; ácido L-glutâmico; ácido α -oxo-glutárico; ácido glicólico; ácido hipúrico; ácido bromídrico; ácido clorídrico; ácido iodídrico; ácido (+)-L-láctico; ácido (\pm)-DL-láctico; ácido lactobiônico; ácido láurico; ácido malélico; ácido (-)-L-málico; ácido malônico; ácido (\pm)-DL-mandélico; ácido metanossulfônico; ácido naftaleno-2-sulfônico; ácido naftaleno-1,5-dissulfônico; ácido 1-hidróxi-2-naftóico; ácido nicotínico; ácido nítrico; ácido oléico; ácido orótico; ácido oxálico; ácido palmítico; ácido pamóico; ácido perclórico; ácido fosfórico; ácido L-piroglutâmico; ácido sacárico; ácido salicílico; ácido amino 4-amino-salicílico; ácido sebácico; ácido esteárico; ácido succínico; ácido sulfúrico; ácido tânico; ácido (+)-L-tartárico; ácido tiociânico; ácido p-toluenossulfônico; ácido undecilênico; e ácido valérico.

Bases apropriadas para o uso na preparação de sais farmaceuticamente aceitáveis, incluindo, mas não limitado a, bases inorgânicas, tais como hidróxido de magnésio, hidróxido

de cálcio, hidróxido de potássio, hidróxido de zinco, ou hidróxido de sódio; e bases orgânicas, tais como as aminas primárias, secundárias, terciárias, e quaternárias, alifáticas e aromáticas, incluindo L-arginina, benetamina,
5 benzatina, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, dimetilamina, dipropilamina, diisopropilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilamina, etilenodiamina, isopropilamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, morfolina, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, metilamina,
10 piperidina, piperazina, propilamina, pirrolidina, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, piridina, quinuclidina, quinolina, isoquinolina, aminas secundárias, trietanolamina, trimetilamina, trietilamina, N-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, e trometamina.

15 O composto de fórmula 1 também pode ser provido como uma pró-droga, que é um derivado funcional do composto de fórmula 1 e é prontamente convertível em composto de origem *in vivo*. As pró-drogas são freqüentemente úteis porque, em algumas situações, elas podem ser mais fáceis para
20 administrar do que o composto de origem. Elas podem, por exemplo, ser biodisponíveis por administração oral enquanto o composto de origem não é. A pró-droga pode também ter a solubilidade aumentada em composições farmacêuticas sobre o composto de origem. Uma pró-droga pode ser convertida em
25 droga de origem por vários mecanismos, incluindo processos enzimáticos e hidrólises metabólicas. Veja, Harper, *Progress in Drug Research* 1962, 4, 221-294; Morozowich et al. in "Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs", Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1977;
30 "Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application", Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1987; "Design of Prodrugs", Bundgaard, Elsevier, 1985; Wang et al., *Curr Pharm. Design* 1999, 5, 265-287; Pauletti et al., *Adv. Drug.*

Delivery Rev. 1997, 27, 235-256; Mizen et al., *Pharm. Biotech.* 1998, 11, 345-365; Gaignault et al., *Pract. Med. Chem.* 1996, 671-696; Asgharnejad in "Transport Processes in Pharmaceutical Systems", Amidon et al., Ed., Marcell Dekker, 5 185-218, 2000; Balant et al., *Eur J Drug Metab. Pharmacokinet.* 1990, 75, 143-53; Balimane and Sinko, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 183-209; Browne, *Clin. Neuropharmacol.* 1997, 20, 1-12; Bundgaard, *Arch. Pharm. Chem.* 1979, 86, 1-39; Bundgaard, *Controlled Drug Delivery* 1987, 17, 10 179-96; Bundgaard, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1992, 8, 1-38, Fleisher et al., *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 115-130, Fleisher et al., *Methods Enzymol.* 1985, 112, 360-381; Farquhar et al., *J Pharm Sci* 1983, 72, 324-325, Freeman et al., *J Chem. Soc, Chem. Commun.* 1991, 875-877; Friis e 15 Bundgaard, *Eur. J. Pharm. Sci.* 1996, 4, 49-59; Gangwar et al., *Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs*, 1977, 409-421, Nathwani and Wood, *Drugs* 1993, 45, 866-94; Sinhababu and Thakker, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 241-273; Stella et al., *Drugs* 1985, 29, 455-73; Tan et al., *Adv. Drug Delivery Rev.* 20 1999, 39, 117-151; Taylor, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 131-148; Valentino and Borchardt, *Drug Delivery Today* 1997, 2, 148-155; Wiebe and Knaus, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 63-80, Waller et al., *Br. J. Clin. Pharmac.* 1989, 28, 497-507.

25 COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

Fornecidas aqui são composições farmacêuticas compreendendo um composto de fórmula 1, como um ingrediente ativo, incluindo um enantiômero único, uma mistura de (+)-enantiômero e o (-)-enantiômero, uma mistura de 30 aproximadamente 90% ou mais em peso do (-)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos em peso do (+)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais em peso do (+)-enantiômero, e aproximadamente 10% ou menos em peso do (-)-

enantiômero, um diastereômero individual, ou uma mistura de diastereômeros do mesmo; ou um sal, solvato, ou pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo, em um veículo, portador, diluente, ou excipiente farmaceuticamente aceitável; ou uma mistura do mesmo; e um ou mais excipientes ou veículos farmaceuticamente aceitáveis.

Igualmente são fornecidas aqui as composições farmacêuticas nas formas de dosagem de liberação modificada, que compreendem um composto de fórmula 1, incluindo um único enantiômero, uma mistura de (+)-enantiômero e (-)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais em peso do (-)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos em peso do (+)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais em peso do (+)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos em peso do (-)-enantiômero, um diastereômero individual, ou uma mistura de diastereômeros do mesmo; ou um sal, solvato, ou pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um ou mais excipientes de liberação controladas como descritos aqui. Adequados veículos de dosagem de liberação modificada incluem, mas não são limitados a, dispositivos de matriz hidrofílicos ou hidrofóbicos, revestimentos em camada de separação solúveis em água, revestimentos entéricos, dispositivos osmóticos, dispositivos multiparticulados, e combinações dos mesmos. As composições farmacêuticas podem igualmente compreender excipientes de controle de não liberação.

Adicionalmente fornecidas aqui são as composições farmacêuticas nas formas de dosagem de revestimento entérico, que compreendem um composto de fórmula 1, incluindo um único enantiômero, uma mistura de (+)-enantiômero e (-)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais em peso do (-)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos em peso do (+)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90%

ou mais em peso do (+)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos em peso do (-)-enantiômero, um diastereômero individual, ou uma mistura de diastereômeros do mesmo; ou um sal, solvato, ou pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um ou mais excipientes de liberação controladas para uso em uma forma de dosagem de revestimento entérico. As composições farmacêuticas podem igualmente compreender excipientes de controle de não liberação.

Adicionalmente, fornecidas aqui são as composições farmacêuticas nas formas de dosagem efervescentes, que compreendem os compostos da fórmula 1, incluindo um único enantiômero, uma mistura de (+)-enantiômero e (-)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais em peso do (-)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos em peso do (+)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais em peso do (+)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos em peso do (-)-enantiômero, um diastereômero individual, ou uma mistura de diastereômeros do mesmo; ou um sal, solvato, ou pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um ou mais excipientes de liberação controladas para uso em uma forma de dosagem de revestimento entérico. As composições farmacêuticas podem igualmente compreender excipientes de controle de não liberação.

Adicionalmente, fornecidas aqui são as composições farmacêuticas em uma forma de dosagem que tem um componente de liberação imediato e pelo menos um componente de liberação atrasado, e é capaz de dar uma liberação descontínua do composto sob a forma de pelo menos dois pulsos consecutivos separados no tempo de 0,1 até 24 horas. As composições farmacêuticas compreendem um composto de fórmula 1, incluindo um único enantiômero, uma mistura de (+)-enantiômero e (-)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais em peso do (-)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos em

peso do (+)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais em peso do (+)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos em peso do (-)-enantiômero, um diastereômero individual, ou uma mistura de diastereômeros do mesmo; ou um
5 sal, solvato, ou pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um ou mais excipientes de liberação controladas e
- não liberados, tais como aqueles excipientes adequados para uma membrana semipermeável quebrável e substâncias intumescidas.

10 Fornecidas aqui são composições farmacêuticas na forma de dosagem para administração oral a um indivíduo, que compreende um composto de fórmula 1, incluindo um único enantiômero, uma mistura de (+)-enantiômero e (-)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais em peso do (-)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos em peso do (+)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais em peso do (+)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos em peso do (-)-enantiômero, um diastereômero individual, ou uma mistura de diastereômeros do mesmo; ou um
15 sal, solvato, ou pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo; e um ou mais excipientes ou veículos farmaceuticamente aceitáveis fechados em uma camada reativa intermediária compreendendo um material de camada polimérico resistente ao suco gástrico parcialmente neutralizado com álcali e tendo
20 capacidade de troca de cátion e uma camada externa resistente ao suco gástrico.
25

30 Fornecidas aqui são composições farmacêuticas que compreendem aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg, aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente

10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg de um ou mais compostos de fórmula I na forma de comprimidos para administração oral. As composições farmacêuticas adicionais compreendem hidroxipropil metilcelulose, lactose, estearato de magnésio, celulose microcristalina, polietilenoglicol, glicolato de amido de sódio, dióxido de titânio, e polisorbato 80.

Fornecidas aqui são composições farmacêuticas que compreendem aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg, 10 aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg, aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg de um ou mais compostos de fórmula I na forma de comprimidos de duas camadas revestidas para administração oral: uma camada que libera um composto de fórmula I imediatamente e outra camada que permite uma liberação mais lenta do composto adicional de fórmula I. As composições farmacêuticas adicionais compreendem dióxido de silício coloidal, hipromelose, monohidrato de lactose, estearato de magnésio, celulose microcristalina, polietilenoglicol, bitartrato de potássio, glicolato de amido de sódio e dióxido de titânio.

As composições farmacêuticas fornecidas aqui podem ser fornecidas em formas de dosagem unitária ou em formas dosagens múltiplas. Formas de unidade-dosagem, como usadas aqui, referem-se a unidades fisicamente discretas apropriadas para a administração aos indivíduos humanos e animais e empacotados individualmente como é conhecido na técnica. Cada unidade-dose contém uma quantidade predeterminada dos ingredientes ativos suficientes para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com os veículos ou

excipientes farmaceuticamente necessários. Exemplos das formas de dosagem unitária incluem ampolas, seringas e comprimidos e cápsulas individualmente empacotados. Formas de dosagem unitária podem ser administradas em frações ou 5 múltiplos dos mesmos. Uma forma de dosagem unitária é uma pluralidade de formas de dosagem unitária empacotadas em um recipiente único a ser administrado em uma forma de dosagem unitária segregada. Exemplos de formas de dosagens múltiplas incluem frascos, garrafas ou comprimidos ou cápsulas, ou 10 garrafas de medida ou galão.

O composto de fórmula 1 fornecido aqui pode ser administrado sozinho, ou em combinação com um ou mais outros compostos fornecidos aqui, um ou mais outros ingredientes ativos. As composições farmacêuticas que compreendem um 15 composto fornecido aqui podem ser formuladas em várias formas de dosagem para administração oral, parenteral, e tópica. As composições farmacêuticas podem igualmente ser formuladas como uma forma de dosagem de liberação modificada, incluindo liberação atrasada, estendida, prolongada, sustentada, 20 pulsátil, controlada, acelerada e rápida, alvo, programada e formas de dosagem de retenção gástrica. Estas formas de dosagem podem ser preparadas de acordo com métodos convencionais e técnicas conhecidas àqueles versados na técnica (veja, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, supra: *Modified-Release Drug Deliver Technology*, Rathbone et al., Eds., Drugs and the Pharmaceutical Science, 25 Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2002; Vol. 126).

As composições farmacêuticas fornecidas aqui podem ser administradas de uma vez ou múltiplas vezes em intervalos 30 de tempo. Compreende-se que a dosagem e a duração precisas do tratamento podem variar com a idade, o peso, e a condição do paciente que está sendo tratada, e pode-se ser determinada empiricamente usando protocolos de teste conhecidos ou pela

extrapolação de teste *in vivo* ou *in vitro* ou dados do diagnóstico. Compreende-se que qualquer regime de dosagem específico, individual, particular deve ser ajustado sobre o tempo de acordo com a necessidade individual e o julgamento profissional da pessoa para administrar ou supervisionar a administração das formulações.

No caso onde a condição do paciente não melhora, sob a prudência do médico, a administração dos compostos pode ser administrada cronicamente, isto é, por um período de tempo prolongado, incluindo por toda a duração da vida do paciente a fim de melhorar ou, de outra maneira, controlar ou limitar os sintomas da condição ou doença do paciente.

No caso onde o status do paciente melhora, sob a prudência do médico, a administração dos compostos pode ser dada continuamente ou temporariamente suspensa para uma determinada duração de tempo (isto é, um "feriado de droga").

Uma vez que a melhoria das condições do paciente tenha ocorrido, uma dose de manutenção é administrada caso necessário. Subseqüentemente, a dosagem ou a freqüência da administração, ou ambas, podem ser reduzidas, em função dos sintomas, a um nível em que a doença, desordem ou condição melhorada é retida. Os pacientes podem, entretanto, exigir o tratamento intermitente em uma base a longo prazo sob qualquer retorno dos sintomas.

25 A. Administração oral

As composições farmacêuticas fornecidas aqui podem ser fornecidas em formas de dosagem sólidas, semi-sólidas, ou líquidas para administração oral. Como usado aqui, a administração oral igualmente inclui administração bucal, lingual, e sublingual. As formas de dosagem orais apropriadas incluem, mas não são limitadas a, comprimidos, cápsulas, pílulas, "troches", losangos, pastilhas, hóstias, péletes, goma de mastigação medicada, grânulos, pós a granel, pós ou

grânulos efervescentes ou não efervescentes, soluções, emulsões, suspensões, soluções, wafers, borriço, elixires, e xaropes. Além do que os ingredientes ativos, as composições farmacêuticas podem conter um ou mais portadores ou 5 excipientes farmaceuticamente aceitáveis, incluindo, mas não limitado a, aglutinantes, enchimentos, diluentes, desintegrantes, agentes umectantes, lubrificantes, agentes de deslizamento, agentes de coloração, inibidores de migração de pigmento, agentes adoçantes, e agentes aromatizantes.

10 Os aglutinantes ou granuladores dão a coesividade a um comprimido para assegurar o comprimido que permanece intacto após a compressão. Os aglutinantes ou granuladores apropriados incluem, mas não são limitados a, amidos, tais como amido, amido de batata, e amido pré-gelatinizado (por exemplo, AMIDO 1500); gelatina; açúcares, tais como sacarina, glicose, dextrose, melado, e lactose; e gomas naturais e sintéticas, tais como acácia, ácido algínico, alginatos, extrato de musgo Irish, goma Panwar, goma ghatti, mucilagem de husks de isabgol, carboximetilcelulose, metilcelulose, 15 polivinilpirrolidona (PVP), Veegum, arabogalactano larício, tragacanto pulverizado, e goma guar; celuloses, tais como etil celulose, acetato de celulose, carboximetil celulose de cálcio, carboximetil celulose de sódio, metil celulose, hidroxietilcelulose (HEC), hidroxipropilcelulose (HPC), 20 hidroxipropil metil celulose (HPMC), celuloses microcristalinas, tais como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp, Marcus Hook, PA); e misturas dos mesmos. Enchimentos adequados incluem, mas não são limitados a, talco, carbonato de cálcio, celulose 25 microcristalina, celulose pulverizada, dextratos, caulim, manitol, ácido silícico, sorbitol, amido, amido pré-gelatinizado, e misturas dos mesmos. O aglutinante ou enchimento pode estar presente de aproximadamente 50 a 30

aproximadamente 99% em peso nas composições farmacêuticas fornecidas aqui.

Os diluentes apropriados incluem, mas não são limitados a, fosfato dicálcio, sulfato de cálcio, lactose, -5 sorbitol, sacarose, inositol, celulose, caulim, manitol, cloreto de sódio, amido seco, e açúcares pulverizados.

Determinados diluentes, tais como manitol, lactose, sorbitol, sacarose, e inositol, quando presentes em quantidades suficientes podem originar propriedades a alguns comprimidos 10 prensados que permitem a desintegração na boca por mastigação. Tais comprimidos prensados podem ser usados como comprimidos mastigáveis.

Os desintegrantes apropriados incluem, mas não são limitados a, ágar, bentonita, celulose, tais como o 15 metilcelulose, e carboximetilcelulose, produtos de madeira, esponja natural, resinas de troca catiônica, ácido algínico, gomas, tais como goma guar e Veegum HV, polpa cítrica, celulose reticulada, tais como o croscarmelose, polímeros reticulados, tais como crospovidona, amidos reticulados, 20 carbonato de cálcio, celulose microcristalina, tal como glicolato de amido de sódio, potássio de polacrilin, amidos, tais como amido de milho, amido de batata, amido de tapioca, e amido pré-gelatinizado, argilas, alinha, e misturas dos mesmos. A quantidade de desintegrante nas composições 25 farmacêuticas fornece aqui uma variedade sob o tipo de formulação, e é prontamente discernível àqueles versados na técnica. As composições farmacêuticas fornecidas aqui podem conter de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 15% ou de aproximadamente 1 a aproximadamente 5% em peso de um 30 desintegrante.

Os lubrificantes apropriados incluem, mas não são limitados a, estearato de cálcio, estearato de magnésio, óleo mineral, óleo mineral claro, glicerina, sorbitol, manitol,

glicóis, tais como behenato de glicerol e polietileno glicol de (PEG), ácido esteárico, sulfato lauril de sódio, talco, óleo vegetal hidrogenado, incluindo óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de girassol, óleo de sésamo, óleo de 5 oliva, óleo de milho, e óleo de feijão de soja, estearato de zinco, oleato de etila, laureato de etila, ágar, amido, licopodium, sílica ou sílica-gel, tais como AEROSIL® 200 (W. R. Grace Co., Baltimore, MD) e CAB-O-SIL® (Cabot Co. de Boston, MA), e misturas dos mesmos. As composições 10 farmacêuticas fornecidas aqui podem conter aproximadamente 0.1 a aproximadamente 5% em peso de um lubrificante.

Os agentes de deslizamento apropriados incluem dióxido de silício coloidal, CAB-O-SIL® (Cabot Co. de Boston, MA), e talcos livres de asbestos. Agentes de coloração 15 incluem qualquer dos corantes FD&C solúveis em água, certificados, aprovados, e corantes FD&C insolúveis em água suspensidos em hidrato de alumina, e lagos coloridos e misturas dos mesmos. Um lago colorido é a combinação pela adsorção de um corante solúvel em água a um óxido hídrico de 20 um metal pesado, tendo por resultado uma forma insolúvel do corante. Agentes aromatizantes incluem os aromatizantes naturais extraídos das plantas, tais como frutas, e as misturas sintéticas dos compostos que produzem uma sensação 25 de gosto agradável, tal como hortelã-pimenta e salicilato de metila. Agentes adoçantes incluem sacarose, lactose, manitol, xaropes, glicerina, e adoçantes artificiais, tais como sacarina e aspartame. Agentes emulsificantes apropriados incluem gelatina, acácia, tragacanto, bentonita, e tensoativos, tais como monooleato de sorbitano de 30 polioxietileno (TWEEN® 20), monooleato 80 de sorbitano de polioxietileno (TWEEN® 80), e oleato de trietanolamina. Agentes de suspensão e dispersão incluem carboximetilcelulose de sódio, pectina, tragacanto, Veegum, acácia,

carbometilcelulose de sódio, hidroxipropil metilcelulose, e polivinilpirolidona. Conservantes incluem glicerina, metila e propilparabeno, benzóico adicionado, benzoato de sódio e álcool. Agentes umedecedores incluem monoestearato de .5 propileno glico, monooleato de sorbitano, monolaurato de dietileno glicol, e éter laurílico de polioxietileno.

· Solventes incluem glicerina, sorbitol, álcool etílico, e xarope. Exemplos de líquidos não aquosos utilizados em emulsões incluem óleo mineral e óleo de semente de algodão.

10 Ácidos orgânicos incluem ácido cítrico e ácido tartárico. Fontes de dióxido de carbono incluem bicarbonato de sódio e carbonato de sódio.

Deve ser compreendido que muitos veículos e excipientes podem servir diversas funções, mesmo dentro da 15 mesma formulação.

As composições farmacêuticas fornecidas aqui podem ser fornecidas como comprimidos prensados, comprimidos triturados, lozangos mastigáveis, comprimidos dissolvidos rapidamente, comprimidos múltiplos prensados, ou comprimidos 20 de revestimento entérico, revestido com açúcar ou comprimidos revestidos com película. Comprimidos de revestimento entérico são comprimidos prensados revestidos com substâncias que resistam à ação do ácido de estômago, mas que se dissolvam ou se desintegram no intestino, assim protegendo os ingredientes 25 ativos do ambiente acídico do estômago. Os revestimentos entéricos incluem, mas não são limitados a, ácidos graxos, gorduras, fenilsalicilato, ceras, goma-laca, goma-laca amoniada, e ftalatos de acetato de celulose. Os tabletes revestidos com açúcar são comprimidos prensados cercados por 30 um revestimento de açúcar, que possa ser benéfico em cobrir gostos ou odores desagradáveis e em proteger os comprimidos da oxidação. Os comprimidos revestidos de película são comprimidos prensados que são cobertos com uma camada fina ou

película de um material solúvel em água. Os revestimentos da película incluem, mas não são limitados a, hidroxietilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, polietileno glicol 4000, e ftalato de acetato de celulose. O 5 revestimento da película dá as mesmas características gerais que o revestimento do açúcar. Os comprimidos prensados múltiplos são comprimidos prensados feitos por mais de um ciclo de compressão, incluindo comprimidos em camadas, e comprimidos revestidos por pressão ou comprimidos revestidos 10 a seco.

As formas de dosagem de comprimido podem ser preparadas do ingrediente ativo em formas pulverizadas, cristalinas, ou granuladas, sozinhas ou em combinação com um ou mais veículos ou excipientes descritos aqui, incluindo 15 aglutinantes, desintegrantes, polímeros de liberação controlada, lubrificantes, diluentes, e/ou colorantes. Agentes aromatizantes e adoçantes são especialmente úteis na formação de comprimidos e lozangos mastigáveis.

As composições farmacêuticas fornecidas aqui podem 20 ser fornecidas como cápsulas macias ou duras, que podem ser feitas de gelatina, metilcelulose, amido, ou alginato de cálcio. A cápsula de gelatina dura, igualmente conhecida como a cápsula enchida seca (DFC), consiste em duas seções, uma que desliza sobre a outra, assim completamente encerrando o 25 ingrediente ativo. A cápsula elástica macia (SEC) tem uma aparência macia, globular, que é plasticizada pela adição de glicerina, sorbitol, ou um poliol similar. A aparência da gelatina macia pode conter um conservante para impedir o crescimento dos microorganismos. Os conservantes apropriados 30 são aqueles como descritos aqui, incluindo metil- e propil-parabenos, e ácido sórbico. As formas de dosagem líquidas, semisólidas, e sólidas fornecidas aqui podem ser encapsuladas em uma cápsula. As formas de dosagem semisólidas e líquidas

apropriadas incluem soluções e suspensões em carbonato de propileno, óleos vegetais, ou triglicerídeos. As cápsulas que contêm tais soluções podem ser preparadas como descritas na Patente U.S. Números 4.328.245; 4.409.239; e 4.410.545. As .5 cápsulas podem igualmente ser revestidas como conhecidas por aqueles versados na técnica a fim de modificar ou sustentar a dissolução do ingrediente ativo.

As composições farmacêuticas fornecidas aqui podem ser fornecidas nas formas de dosagem líquida e semisólidas, 10 incluindo emulsões, soluções, suspensões, elixires, e xaropes. Uma emulsão é um sistema bifásico, no qual um líquido é disperso sob a forma dos glóbulos pequenos durante todo um outro líquido, que possa ser óleo-em-água ou água-em-óleo. As emulsões podem incluir líquidos ou solventes não 15 aquosos farmaceuticamente aceitáveis, agentes de emulsão e conservantes. As suspensões podem incluir um agente de suspensão farmaceuticamente aceitável e conservante. As soluções alcoólicas aquosas podem incluir um acetal farmaceuticamente aceitável, tal como di(alquil 20 inferior)acetal de um aldeído de alquila inferior (o termo "inferior" significa uma alquila que tem entre 1 e 6 átomos de carbono), por exemplo, acetaldeído dietil acetal; e um solvante miscível em água que tem um ou mais grupos hidroxila, tais como propileno glicol e etanol. Elixires são 25 soluções claras, adoçadas e hidroalcoólicas. Xaropes são soluções aquosas concentradas de um açúcar, por exemplo, sacarose, e podem igualmente conter um conservante. Para uma forma de dosagem líquida, por exemplo, uma solução em um polietileno glicol pode ser diluída com uma quantidade 30 suficiente de um veículo líquido farmaceuticamente aceitável, por exemplo, água, para ser medido convenientemente para administração.

Outras formas de dosagem líquidas ou semisólidas

úteis incluem, mas não são limitados a, aqueles que contêm os ingredientes ativos apropriados aqui, e mono ou polialquíleno glicol dialquilado, incluindo 1,2-dimetoximetano, diglima, triglima, tetraglima, polietileno glicol-350-dimetil éter,
5 polietileno glicol-550-dimetil éter, polietileno glicol-750-dimetil éter, onde 350, 550, e 750 referem-se ao peso
• molecular médio aproximado de polietileno glicol. Estas formulações podem ainda compreender um ou mais antioxidantes,
tais como hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol
10 butilado (BHA), galato de propila, vitamina E, hidroquinona, hidroxicoumarin, etanolamina, lecitin, cefalin, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, bissulfeto, metabissulfeto de sódio, ácido tioldipropiônico e seus ésteres, e ditiocarbamatos.

15 As composições farmacêuticas fornecidas aqui para administração oral podem igualmente ser fornecidas nas formas de lipossomas, micelas, microesferas, ou nanossistemas. As formas de dosagem micelar podem ser preparadas como descritas na Patente U.S. N° 6.350.458.

20 As composições farmacêuticas fornecidas aqui podem ser fornecidas como efervescentes ou não efervescentes, grânulos e pós, para serem reconstituídas em uma forma de dosagem líquida. Veículos e excipientes farmaceuticamente aceitáveis usados nos grânulos não efervescentes ou pós podem incluir diluentes, adoçantes, e agentes umectantes. Veículos e excipientes farmaceuticamente aceitáveis usados nos grânulos e pós-efervescentes podem incluir ácidos orgânicos e uma fonte de dióxido de carbono.

30 Os agentes de coloração e aromatizantes podem ser usados em todas as formas de dosagem acima.

As composições farmacêuticas fornecidas aqui podem ser formuladas como formas de dosagem de liberação imediata ou modificada, incluindo formas de dosagem atrasada,

sustentada, pulsada, controlada, alvo, e de liberação programada.

As composições farmacêuticas fornecidas aqui podem ser formuladas com outros ingredientes ativos que não danificam a ação terapêutica desejada, ou com substâncias que suplementam a ação desejada, tais como outros moduladores do receptor de GABA_A.

B. ADMINISTRAÇÃO PARENTERAL

As composições farmacêuticas fornecidas aqui podem ser administradas parenteralmente por injeção, infusão, ou implantação, para administração local ou sistêmica. Administração parenteral, como usada aqui, inclui administração intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intra-uretral, intra-externa, intracraniana, intramuscular, intra-sinovial, e subcutânea.

As composições farmacêuticas fornecidas aqui podem ser formuladas em quaisquer formas de dosagem que são apropriadas para a administração parenteral, incluindo soluções, suspensões, emulsões, micelas, lipossomas, microsferas, nanossistemas, e formas sólidas apropriadas para soluções ou suspensões em estado líquido antes da injeção. Tais formas de dosagem podem ser preparadas de acordo com os métodos convencionais conhecidos àqueles versados na técnica da ciência farmacêutica (veja, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, supra).

As composições farmacêuticas pretendidas para a administração parenteral podem incluir um ou mais veículos e excipientes farmaceuticamente aceitáveis, incluindo, mas não limitados a, veículos aquosos, veículos miscíveis em água, veículos não aquosos, agentes antimicrobianos ou conservantes contra o crescimento dos microorganismos, estabilizadores, intensificadores de solubilidade, agentes isotônicos, agentes tampões, antioxidantes, anestésicos locais, agentes de

suspensão e de dispersão, agentes umectantes e emulsificantes, agentes de complexação, seqüestrantes ou agentes quelantes, crioprotetores, lioprotetores, agentes de espessura, agentes de ajuste de pH, e gases inertes.

5 Os veículos aquosos apropriados incluem, mas não são limitados à: água, solução salina, solução salina fisiológica ou solução salina tamponada com fosfato (PBS), injeção de cloreto de sódio, injeção Ringers, injeção de dextrose isotônica, injeção estéril de água, dextrose e
10 injeção Ringers lactada. Os veículos não aquosos incluem, mas não são limitados a, óleos fixos de origem vegetal, óleo de rícino, óleo de milho, óleo de semente de algodão, óleo de oliva, óleo de amendoim, óleo de hortelã-pimenta, óleo de girassol, óleo de sésamo, óleo de feijão de soja, óleos
15 vegetais hidrogenados, óleo de feijão de soja hidrogenado, e triglicerídeos de cadeia média de óleo de coco e óleo de semente de palma. Os veículos miscíveis em água incluem, mas não são limitados a, etanol, 1,3-butanodiol, polietileno glicol líquido (por exemplo, polietileno glicol 300 e
20 polietileno glicol 400), propileno glicol, glicerina, N-metil-2-pirrolidona, dimetilacetamida, e dimetilsulfóxido.

Os agentes ou conservantes antimicrobianos apropriados incluem, mas não são limitados a, fenóis, cresóis, mercuriais, álcool benzílico, clorobutanol, p-
25 hidroxibenzatos de metila e propila, timerosal, cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, parabenos de metila e propila, e ácido ascórbico. Os agentes isotônicos apropriados incluem, mas não são limitados a, cloreto de sódio, glicerina, e dextrose. Os agentes tampões apropriados incluem, mas não são limitados a, fosfato e citrato. Os
30 antioxidantes apropriados são aqueles como descritos aqui, incluindo bissulfeto e metabissulfeto de sódio. Os anestésicos locais apropriados incluem, mas não são limitados

a cloridrato de procaína. Os agentes de suspensão e dispersão apropriados são aqueles como descritos aqui, incluindo carboximetilcelulose de sódio, hidroxipropil metilcelulose, e polivinilpirrolidona. Os agentes de emulsão apropriados incluem aqueles descritos aqui, incluindo monolaurato de sorbitan de polioxietileno, monooleato 80 de sorbitan de polioxietileno, e oleato de trietanolamina. Os agentes seqüestrantes ou quelantes apropriados incluem, mas não são limitados ao EDTA. Os agentes de ajuste de pH apropriados incluem, mas não são limitados a, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, ácido cítrico, e ácido láctico. Os agentes de complexação apropriados incluem, mas não são limitados a, ciclodextrinas, incluindo α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, sulfobutiléter- β -ciclodextrina, e 7- β -ciclodextrina de sulfobutiléter (CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS).

As composições farmacêuticas fornecidas aqui podem ser formuladas para a administração da dosagem múltipla ou única. As únicas formulações da dosagem são empacotadas em uma ampola, em um tubo de ensaio, ou em uma seringa. As formulações parenterais da dosagem múltipla devem conter um agente antimicrobiano em concentrações bacteriostáticas ou fungistáticas. Todas as formulações parenterais devem ser estéreis, como conhecidas e praticadas na técnica.

Em uma incorporação, as composições farmacêuticas são fornecidas como soluções estéreis prontas para uso. Em outra incorporação, as composições farmacêuticas são fornecidas como os produtos solúveis secos estéreis, incluindo pós-liofilizados e comprimidos hipodérmicos para serem reconstituídos com um veículo antes do uso. Em ainda outra incorporação, as composições farmacêuticas são fornecidas como suspensões estéreis prontas para uso. Em ainda outra incorporação, as composições farmacêuticas são

fornecidas como produtos insolúveis secos estéreis para serem reconstituídos com um veículo antes do uso. Em ainda outra incorporação, as composições farmacêuticas são fornecidas como emulsões estéreis prontas para uso.

As composições farmacêuticas fornecidas aqui podem ser formuladas como formas de dosagem de liberação imediata ou modificada, incluindo formas de liberação atrasada, sustentada, pulsada, controlada, alvo, e programadas.

As composições farmacêuticas podem ser formuladas como uma suspensão, sólido, semi-sólido, ou líquido tixotrópico, para a administração como um depósito implantado. Em uma incorporação, as composições farmacêuticas fornecidas aqui são dispersas em uma matriz interna sólida, que é cercada por uma membrana polimérica exterior que é insolúvel em fluidos corporais, mas que permitam que o ingrediente ativo nas composições farmacêuticas se difunda através do mesmo.

As matrizes internas apropriadas incluem polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, polivinilcloreto plastificado ou não plastificado, náilon plastificado, polietilenotereftalato plastificado, borracha natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de vinilacetato de etileno, borrachas de silicone, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicone, polímeros hidrofílicos, tais como hidrogéis de ésteres de ácido acrílico e metacrílico, colágeno, polivinilálcool reticulado, e acetato de polivinila parcialmente hidrolisado reticulado.

As membranas poliméricas exteriores apropriadas incluem polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de acrilato de etileno/etila, copolímeros de etileno/vinilacetato, borrachas de silicone, siloxanos de polidimetila, borracha de neopreno, polietileno

clorinado, polivinilcloreto, copolímeros de vinilcloreto com acetato de vinila, cloreto de vinilideno, etileno e propileno, tereftalato de polietileno de ionômero, borrachas de epichlorohidrin de borracha de butila, copolímero de álcool etileno/vinila, acetato de vinila/etileno/terpolímero de álcool vinílico, e copolímero de etileno/viniloxietanol.

C. ADMINISTRAÇÃO TÓPICA

As composições farmacêuticas fornecidas aqui podem ser administradas topicalmente à pele, orifícios, ou mucosa. A administração tópica, como usada aqui, inclui administração (intra)dérmica, conjuntival, intracorneal, intra-ocular, oftálmica, auricular, transdérmica, nasal, vaginal, ureteral, respiratória, e retal .

As composições farmacêuticas fornecidas aqui podem ser formuladas em quaisquer formas de dosagem que são apropriadas para a administração tópica para o efeito local ou sistêmico, incluindo emulsões, soluções, suspensões, cremes, géis, hidrogéis, pomadas, pós de varredura, curativos, elixires, loções, suspensões, tinturas, pastas, espumas, películas, aerossóis, irrigações, pulverizadores, supositórios, ataduras, adesivos cutâneos. A formulação tópica das composições farmacêuticas fornecidas aqui pode igualmente compreender lipossomas, micelas, microesfera, nanossistemas, e misturas dos mesmos.

Os veículos e excipientes farmaceuticamente aceitáveis apropriados para o uso nas formulações tópicas fornecidas aqui incluem, mas não são limitados a, veículos aquosos, veículos miscíveis em água, veículos não aquosos, agentes antimicrobianos ou conservantes contra o crescimento dos microorganismos, estabilizantes, intensificadores de solubilidade, agentes isotônicos, agentes tampão, antioxidantes, anestésicos locais, agentes de suspensão e dispersão, agentes umectantes ou emulsificantes, agentes de

complexação, agentes seqüestrantes ou quelantes, intensificadores de penetração, criopretetores, lioprotetores, agentes de espessamento, e gases inertes.

As composições farmacêuticas podem igualmente ser

5 administradas topicalmente por eletroporação, iontoporese, fonoforese, sonoforese e injeção por microagulha ou livre de agulha, tal como POWDERJECT™ (Chiron Corp., Emeryville, CA), e BIOJECT™ (Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR).

As composições farmacêuticas fornecidas aqui podem

10 ser fornecidas nas formas de pomadas, cremes, e géis.

Veículos apropriados de pomada incluem os veículos oleaginosos ou de hidrocarboneto, incluindo tal como banha, banha balsâmica, óleo de oliva, óleo de semente de algodão, e outros óleos, veículos brancos petrolatos, emulsificáveis ou 15 de absorção, tais como petrolato hidrofílico, sulfato de hidroxiestearina, e lanolina anídrica; veículos removíveis em água, tais como a pomada hidrofílica; os veículos de pomada solúveis em água, incluindo polietileno glicóis de peso molecular variável, veículos de emulsão, emulsão água-em-óleo 20 (W/O) ou emulsão óleo-em-água (O/W), incluindo álcool cetílico, monoestearato de glicerila, lanolina, e ácido esteárico (veja, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, supra). Estes veículos são emolientes, mas exigem geralmente a adição de antioxidantes e de conservantes.

25 A base de creme apropriada pode ser óleo-em-água ou água-em-óleo. Os veículos de creme podem ser laváveis em água, e contêm uma fase oleosa, um emulsificante, e uma fase aquosa. A fase oleosa é chamada igualmente fase "interna" que é compreendida geralmente do petrolato e de um álcool graxo 30 tal como o álcool cetílico ou estearílico. A fase aquosa geralmente, embora não necessariamente, excede a fase oleosa no volume, e contém geralmente um umectante. O emulsificante em uma formulação de creme pode ser um tensoativo não iônico,

aniônico, catiônico, ou anfótero.

Os géis são semi-sólidos, sistemas tipo suspensão.

Os géis monofásicos contêm as macromoléculas orgânicas

distribuídas substancialmente uniformemente por todo o

.5 veículo líquido. Agentes de coagulação apropriados incluem

polímeros de ácido acrílico reticulados, tais como

carbômeros, carboxipolialquilenos, Carbopol®, polímeros

hidrofílicos, tais como óxidos de polietileno, copolímeros de

polioxietileno-polioxipropileno, e polivinilálcool, polímeros

10 celulósicos, tais como hidroxipropil celulose, hidroxietil

celulose, hidroxipropil metilcelulose, ftalato de

hidroxipropil metilcelulose, e metilcelulose; gomas, tais

como a goma de tragacanto e xantana, alginato de sódio; e

15 dispersantes tal como álcool ou glicerina podem ser

adicionados, ou o agente de coagulação pode ser disperso por

trituração, mistura mecânica, e/ou agitação.

As composições farmacêuticas fornecidas aqui podem

ser administradas por via retal, uretral, vaginal, ou

20 perivaginal nas formas de supositórios, pessários, "bougies",

emplastros ou cataplasmas, pastas, pós, curativos, cremes,

emplastros, contraceptivos, pomadas, soluções, emulsões,

suspensões, tampões, géis, espumas, pulverizadores, ou

enemas. Estas formas de dosagem podem ser fabricadas usando

25 processos convencionais como descritos em *Remington: The*

Science and Practice of Pharmacy, supra.

Os supositórios retais, uretrais, e vaginais são

corpos sólidos para a inserção nos orifícios do corpo, que

são sólidos em temperaturas usuais, mas derretem ou amaciham

30 na temperatura do corpo para liberar os ingredientes ativos

dentro dos orifícios. Os veículos farmaceuticamente

aceitáveis utilizados em supositórios retais e vaginais

incluem bases ou veículos, como os agentes de endurecimento

que produzem um ponto de derretimento na proximidade da temperatura do corpo, quando formulado com as composições farmacêuticas fornecidas aqui, e antioxidantes como descritos aqui, incluindo bissulfeto e metabissulfeto de sódio.

- .5 Veículos adequados incluem, mas não são limitados a, manteiga de cacau (óleo de teobroma), glicerina-gelatina, carbocera (polioxieteno glicol), spermaceti, parafina, cera branca e amarela, e misturas apropriadas de mono, di e triglicerídeos de ácidos graxos, hidrogéis, tais como álcool polivinílico, 10 metacrilato de hidroxietila, ácido poliacrílico, gelatina glicerinada. Combinações dos vários veículos podem ser usadas. Supositórios retais e vaginais podem ser preparados por método comprimido ou moldagem. O peso típico de um supositório retal e vaginal é de aproximadamente 2 a 15 aproximadamente 3 g.

As composições farmacêuticas fornecidas aqui podem ser administradas oftalmicamente nas formas de soluções, suspensões, pomadas, emulsões, soluções formando gel, géis, inserções oculares, e implantes.

- 20 As composições farmacêuticas fornecidas aqui podem ser administradas intranasalmente ou pela inalação ao trato respiratório. As composições farmacêuticas podem ser fornecidas na forma de um aerossol ou de uma solução para a entrega usando um recipiente pressurizado, bomba, 25 pulverizador, atomizador, tal como um atomizador usando a eletrohidrodinâmica para produzir uma névoa fina, ou o nebulizador, sozinho ou em combinação com um propulsor apropriado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano ou 1,1, 1,2,3,3-heptafluoropropano. As composições farmacêuticas 30 podem igualmente ser fornecidas como um pó seco para insuflação, sozinha ou em combinação com um veículo inerte tal como lactose ou fosfolipídeos, e gotas nasais. Para uso intranasal, o pó pode compreender um agente bioadesivo,

incluso quitosana ou ciclodextrina.

As soluções ou suspensões para o uso em um recipiente, bomba, pulverizador, atomizador, ou nebulizador pressurizado podem ser formuladas para conter etanol, etanol aquoso, ou um agente alternativo apropriado para a dispersão, solubilização, ou liberação estendida do ingrediente ativo fornecido aqui, de um propelente como o solvente, e/ou de um tensoativo, tal como trioleato de sorbitano, ácido oléico, ou ácido oligoláctico.

As composições farmacêuticas fornecidas aqui podem ser micronizadas a um tamanho apropriado para a entrega pela inalação, tal como aproximadamente 50 micrômetros ou menos, ou aproximadamente 10 micrômetros ou menos. Partículas de tais tamanhos podem ser preparadas usando um método de pulverização conhecido àqueles versados na técnica, tal como moagem de jato espiral, moagem de jato de leito fluido, processamento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogenização de alta pressão, ou secagem de pulverizador.

As cápsulas, blisters e cartuchos para o uso em um inalador ou insuflador podem ser formulados para conter uma mistura do pó das composições farmacêuticas fornecidas aqui, de uma base apropriada do pó, tal como a lactose ou o amido, e um modificador do desempenho, tal como l-leucina, manitol, ou esteарато de magnésio. A lactose pode ser anídrica ou na forma de monohidrato. Outros excipientes apropriados incluem dextrano, glicose, maltose, sorbitol, xilitol, frutose, sacarose, e trehalose. As composições farmacêuticas fornecidas aqui para administração inalada/intranasal podem ainda compreender um sabor apropriado, tal como mentol e levomentol, ou adoçantes, tais como sacarina ou sacarina de sódio.

As composições farmacêuticas fornecidas aqui para a

administração tópica podem ser formuladas para liberação imediata ou liberação modificada, incluindo liberação atrasada, sustentada, pulsada, controlada, alvo, e programada.

,5 D. LIBERAÇÃO MODIFICADA

As composições farmacêuticas fornecidas aqui podem ser formuladas como uma forma de dosagem de liberação modificada. Como usado aqui, o termo "liberação modificada" refere-se a uma forma de dosagem em que a taxa ou o lugar da liberação dos ingredientes ativos é diferente daquela forma de dosagem imediata quando administrada pela mesma rota. As formas de dosagem de liberação modificadas incluem formas de dosagem de liberação atrasada, estendida, prolongada, sustentada, pulsátil, controlada, acelerada e rápida, alvo, programada, e de retenção gástrica. As composições farmacêuticas nas forma de dosagem de liberação modificada podem ser preparadas usando uma variedade de dispositivos e métodos de liberação modificada conhecidos àqueles versados na técnica, incluindo, mas não limitados a, dispositivos de liberação controlada de matriz, dispositivos de liberação controlada osmótica, dispositivos de liberação controlada de multipartículas, resinas de troca iônica, revestimentos entéricos, revestimentos de multicamadas, microesferas, lipossomas, e combinações dos mesmos. A taxa de liberação dos ingredientes ativos pode igualmente ser modificada variando as dimensões das partículas e o polimorfismo dos ingredientes ativos.

Exemplos de liberação modificada incluem, mas não são limitados a, aqueles descritos nas Patentes U.S. Números:

30 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 4.008.719;
 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543;
 5.639.476; 5.354.556; 5.639.480; 5.733.566; 5.739.108;
 5.891.474; 5.922.356; 5.972.891; 5.980.945; 5.993.855;

6.045.830; 6.087.324; 6.113.943; 6.197.350; 6.248.363;
 6.264.970; 6.267.981; 6.376.461; 6.419.961; 6.589.548;
 6.613.358; e 6.699.500.

1. DISPOSITIVOS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE MATRIZ

5 As composições farmacêuticas fornecidas aqui em uma forma de dosagem de liberação modificada podem ser fabricadas
 * usando um dispositivo de liberação controlada de matriz conhecido àqueles versados na técnica (veja, Takada et al. em "Encyclopedia of Controlled Drug Delivery", Vol. 2,
 10 Mathiowitz ed., Wiley, 1999).

Em uma incorporação, as composições farmacêuticas fornecidas aqui em uma forma de dosagem de liberação modificada são formuladas usando um dispositivo de matriz de erosão, que são polímeros intumescíveis em água, passíveis de erosão, ou solúveis, incluindo polímeros sintéticos, e polímeros e derivados de ocorrência natural, tais como polissacarídeos e proteínas.

Os materiais úteis na formação de uma matriz de erosão incluem, mas não são limitados a, quitina, quitosana, 20 dextrano, e pullulan; goma ágar, goma arábica, goma Karaya, goma de feijão locust, goma tragacanto, carragenina, goma ghatti, goma guar, goma xantana, e escleroglucano; amidos, tais como dextrina e maltodextrina; colóides hidrofílicos tais como pectina; fosfatídeos, tais como lecitina; 25 alginatos; alginato de propileno glicol; gelatina; colágeno; e celulósicos, tais como etil celulose (EC), metiletíl celulose (MEC), carboximetil celulose (CMC), CMEC, hidroxietíl celulose (HEC), hidroxipropil celulose (HPC), acetato de celulose (CA), propionato de celulose (PC), 30 butirato de celulose (CB), butirato de acetato de celulose (CAB), CAP, CAT, hidroxipropil metil celulose (HPMC), HPMCP, HPMCAS, trimelitato de acetato de hidroxipropil metil celulose (HPMCAT), e etilhidróxi etilcelulose (EHEC);

polivinil pirrolidona; álcool polivinílico; acetato de polivinila; ésteres de ácido graxo de glicerol; poliacrilmida; ácido poliacrílico; copolímeros de ácido etacrílico ou ácido metacrílico (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, NJ); poli(2-hidroxietil-metacrilato); polilactídeos; copolímeros de ácido L-glutâmico e etil-L-glutamato; copolímeros de ácido glicólico - ácido láctico degradáveis; ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico; e outros derivados de ácidos acrílicos, como homopolímeros e copolímeros de butilmetacrilato, metilmetacrilato, etilmetacrilato, etilacrilato, (2-dimetilaminoetil)metacrilato, e cloreto de (trimetilaminoetil) metacrilato.

Em incorporações adicionais, as composições farmacêuticas são formuladas com um dispositivo de matriz não passível de erosão. O ingrediente ativo é dissolvido ou disperso em uma matriz inerte e é liberado primeiramente pela difusão através da matriz inerte administrada uma vez. Os materiais apropriados para o uso como um dispositivo de matriz não passível de erosão incluem, mas não são limitados a, plásticos insolúveis, tais como polietileno, polipropileno, polisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, polietileno clorinado, polivinilcloreto, copolímeros de acrilato de metila - metacrilato de etila, copolímeros de etileno-vinilacetato, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de acrilato de etileno/etila, copolímeros de vinilcloreto com acetato de vinila, cloreto de vinilideno, etileno e propileno, tereftalato de polietileno de ionômero, borrachas de epichloroidrina de borracha de butila, copolímero de álcool de etileno/vinílico, acetato do etileno/vinila /terpolímero de álcool vinílico, e copolímero de etileno/viniloxietanol, cloreto de polivinila, náilon plastificado,

polietilenotereftalato plastificado, borracha natural, borrachas de silicone, polidimetsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicone, e; polímeros hidrofílicos, tais como etil celulose, acetato de celulose, crospovidona, e acetato de polivinila hidrolisado parcialmente reticulado; e compostos graxos, tais como a cera de carnaúba, cera microcristalina, e triglicerídeos.

Em um sistema de liberação controlada de matriz, a cinética de liberação desejada pode ser controlada, por exemplo, através do tipo de polímero empregado, da viscosidade do polímero, das dimensões das partículas do polímero e/ou dos ingredientes ativos, da relação dos ingredientes ativos contra o polímero, e de outros excipientes nas composições.

As composições farmacêuticas fornecidas aqui em uma forma de dosagem de liberação modificada podem ser preparadas pelos métodos conhecidos àqueles versados na técnica, incluindo compressão direta, granulação seca ou úmida seguida pela compressão, granulação de fusão seguida pela compressão.

2. DISPOSITIVOS OSMÓTICOS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA

As composições farmacêuticas fornecidas aqui em uma forma de dosagem de liberação modificada podem ser fabricadas usando um dispositivo osmótico de liberação controlada, incluindo o sistema de uma câmara, sistema de duas câmaras, tecnologia assimétrica de membrana (AMT), e sistema extrusão do núcleo (ECS). Geralmente, tais dispositivos têm pelo menos dois componentes: (a) o núcleo que contém os ingredientes ativos; e (b) uma membrana semipermeável com pelo menos aberturas de entrega, que encapsula o núcleo. A membrana semipermeável controla o influxo da água ao núcleo de um ambiente aquoso do uso para causar a liberação da droga pela extrusão através das aberturas de entrega.

Além dos ingredientes ativos, o núcleo do

dispositivo osmótico inclui opcionalmente um agente osmótico, que cria uma força motriz para o transporte da água do ambiente de uso para dentro do núcleo do dispositivo. Uma classe dos agentes osmóticos de polímeros hidrofílicos 5 intumescíveis em água, que são referidos igualmente como "osmopolímeros" e "hidrogéis" inclui, mas não está limitada a, polímeros de vinila hidrofílicos e acrílicos, polissacarídeos, tais como alginato de cálcio, óxido de polietileno (PEO), polietileno glicol (PEG), polipropileno 10 glicol (PPG), poli(2-hidroxietil metacrilato), ácido poli(acrílico), ácido poli(metacrílico), polivinilpirrolidona (PVP), PVP reticulado, álcool polivinílico (PVA), copolímeros de PVA/PVP, copolímeros de PVA/PVP com monômeros hidrofóbicos, tais como metacrilato de metila e acetato de 15 vinila, poliuretanos hidrofílicos que contêm grandes blocos de PEO, croscarmellose de sódio, carragenina, hidroxietil celulose (HEC), hidroxipropil celulose (HPC), hidroxipropil metil celulose (HPMC), carboximetil celulose (CMC) e carboxietila, celulose (CEC), alginato de sódio, 20 policarbofil, gelatina, goma xantana, e glicolato de amido de sódio.

A outra classe de agentes osmóticos são os osmogenes, que são capazes de embeber a água para afetar um gradiente de pressão osmótica através da barreira do 25 revestimento circunvizinho. Os osmogenes apropriados incluem, mas não são limitados a, sais inorgânicos, tais como sulfato de magnésio, cloreto de magnésio, cloreto de cálcio, cloreto de sódio, cloreto de lítio, sulfato de potássio, fosfatos de potássio, carbonato de sódio, sulfeto de sódio, sulfato de lítio, cloreto de potássio, e sulfato de sódio; açúcares, 30 tais como dextrose; frutose; glicose; inositol; lactose; maltose; manitol; rafinose; sorbitol; sacarose; trehalose e xilitol; ácidos orgânicos, tais como ácido ascórbico; ácido

benzóico; ácido fumárico; ácido cítrico; ácido maléico; ácido sebácico; ácido sórbico; ácido adípico; ácido edético; ácido glutâmico; ácido p-toluenossulfônico; ácido succínico; e ácido tartárico; uréia; e misturas dos mesmos.

5 Os agentes osmóticos de taxas diferentes de dissolução podem ser empregados para influenciar quão
 • rapidamente o ingrediente ativo é inicialmente liberado da forma de dosagem. Por exemplo, açúcares amorfos, tal como Mannogeme EZ (SPI Pharma, Lewes, DE) podem ser usados para
 10 fornecer uma entrega mais rápida durante os primeiros pares de horas para produzir prontamente o efeito terapêutico desejado, e liberação gradualmente e continuamente da quantidade restante para manter o nível desejado do efeito terapêutico ou profilático durante um período prolongado de
 15 tempo. Neste caso, o ingrediente ativo é liberado em tal taxa para substituir a quantidade do ingrediente ativo metabolizada e excretada.

O núcleo pode igualmente incluir uma grande variedade de outros excipientes e veículos como descritos 20 aqui para realçar o desempenho da forma de dosagem ou para promover a estabilidade ou o processamento.

Os materiais úteis na formação da membrana semipermeável incluem várias classes dos derivados acrílicos, vinilas, éteres, poliamidas, poliésteres, e celulósicos que 25 são permeáveis em água e insolúveis em água em pHs fisiologicamente relevantes, ou são suscetíveis a se tornarem insolúveis em água pela alteração química, tal como reticulação. Os exemplos dos polímeros apropriados úteis em formar o revestimento, incluem acetato de celulose 30 plastificado, não plastificado, e reforçado (CA), diacetato de celulose, triacetato de celulose, propionato de CA, nitrato de celulose, butirato de acetato de celulose (CAB), carbamato de etila de CA, CAP, carbamato de metila de CA,

succinato de CA, trimelitato de acetato de celulose (CAT), dimetilaminoacetato de CA, carbonato de etila de CA, cloroacetato de CA, oxalato de etila de CA, sulfonato de metila de CA, sulfonato de butila de CA, sulfonato de p-tolueno de CA, acetato de ágar, triacetato de amilose, acetato de glucano β , triacetato de glucano β , acetato de dimetil acetaldeído, triacetato de goma do feijão de locust, vinilacetato de etileno hidroxilado, EC, PEG, PPG, copolímeros de PEG/PPG, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT, ácidos poli(acrílicos) e ésteres e ácidos poli-(metacrílicos) e ésteres e copolímeros dos mesmos, amido, dextrano, dextrina, quitosano, colágeno, gelatina, polialquenos, poliéteres, polissulfonas, polietersulfonas, poliestirenos, haletos de polivinila, ésteres e éteres polivinílicos, ceras naturais, e ceras sintéticas.

A membrana semipermeável pode igualmente ser uma membrana microporosa hidrofóbica, onde os poros são preenchidos substancialmente com um gás e não são molhados pelo meio aquoso, mas são permeáveis ao vapor de água, como descrito na Patente U.S. N°5.798, 119. Tal membrana permeável água-vapor, porém, hidrofóbica é tipicamente composta de polímeros hidrofóbicos tais como polialquenos, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, derivados de ácidos poliacrílicos, poliéteres, polissulfonas, polietersulfonas, poliestirenos, haletos de polivinila, fluoreto de polivinilideno, ésteres e éteres de polivinila, ceras naturais, e ceras sintéticas.

As aberturas de entrega na membrana semipermeável podem ser formadas pós-revestimento por perfuração mecânica ou a laser. As aberturas de entrega podem também ser formadas in situ por erosão de um plugue do material solúvel em água ou pela ruptura de uma parcela mais fina da membrana sobre um

recorte no núcleo. Além disso, as aberturas de entrega podem ser formadas durante o processo de revestimento, como no caso dos revestimentos assimétricos da membrana do tipo descrito nas Patentes U.S. Números 5.612.059 e 5.698.220.

5 A quantidade total dos ingredientes ativos liberados e taxa liberada pode substancialmente ser modulada através da espessura e da porosidade da membrana semipermeável, da composição do núcleo, e do número, tamanho, e posição das aberturas de entrega.

10 As composições farmacêuticas em uma forma de dosagem de liberação controlada osmótica podem ainda compreender excipientes convencionais adicionais como descritos aqui para promover o desempenho ou o processamento da formulação.

15 As formas de dosagem de liberação controlada osmóticas podem ser preparadas de acordo com métodos convencionais e técnicas conhecidas àqueles versados na técnica {veja, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra, Santus e Baker, J. Controlled Release, 1995, 20 35, 1-21 de J, Verma et al., Drug Development and Industrial Pharmacy 2000, 26, 695-708, Verma et al., J. Controlled Release 2002, 79, 7-27).

Em determinadas incorporações, as composições farmacêuticas fornecidas aqui são formuladas enquanto forma de dosagem de liberação controlada AMT, que compreende uma membrana osmótica assimétrica que reveste um núcleo que compreende o ingrediente ativo e outros excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Veja, Patente U.S. N°5.612.059 e WO 2002/17918. As formas de dosagem de liberação controladas AMT podem ser preparadas de acordo com métodos convencionais e técnicas conhecidas àqueles versados na técnica, incluindo a compressão direta, a granulação seca, a granulação úmida, e um método de revestimento por imersão.

Em determinadas incorporações, as composições farmacêuticas fornecidas aqui são formuladas como forma de dosagem de liberação controlada ESC, que compreende uma membrana osmótica que reveste um núcleo que compreende o 5 ingrediente ativo, hidroxiletíl celulose, e outros excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

• 3. DISPOSITIVOS DE MULTIPARTÍCULAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA

As composições farmacêuticas fornecidas aqui em uma forma de dosagem de liberação modificada podem ser fabricadas 10 por um dispositivo de liberação controlada de multipartículas, que compreende uma multiplicidade de partículas, grânulos, ou péletes, variando de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 3 mm, aproximadamente 50 µm a 15 aproximadamente 2.5 mm, ou de aproximadamente 100 µm a aproximadamente 1 mm em diâmetro. Tais multipartículas podem ser feitas pelos processos conhecidos àqueles versados na técnica, incluindo granulação seca e molhada, extrusão/esferonização, compactação por rolo, congelamento-derretimento, e pelos núcleos de semente do pulverizador-20 revestimento. Ver, por exemplo, *Multiparticulate Oral Drug Delivery*; Marcel Dekker: 1994, e *Pharmaceutical Pelletization Technology*; Marcel Dekker: 1989.

Outros excipientes como descritos aqui podem ser misturados com as composições farmacêuticas para ajudar no 25 processamento e formação das multipartículas. As partículas resultantes podem elas mesmas constituir o dispositivo de multipartícula ou podem ser revestidas por vários materiais formando filme, tais como polímeros entéricos, intumescíveis em água, e os polímeros solúveis em água. As multipartículas 30 podem ainda ser processadas como uma cápsula ou um comprimido.

• 4. ENTREGA ALVO

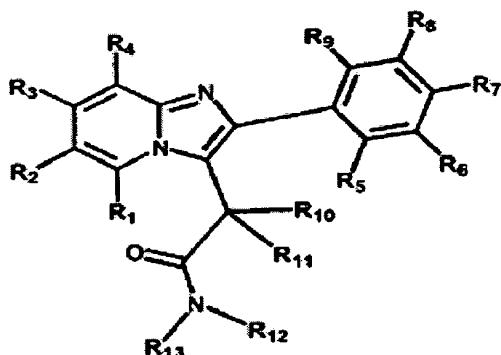
As composições farmacêuticas fornecidas aqui podem

igualmente ser formuladas para serem alvos a um tecido particular, receptor, ou a outra área do corpo do indivíduo a ser tratado, incluindo sistemas de liberação baseados em lipossoma, eritrócito liberado, e anticorpo. Exemplos 5 incluem, mas não são limitados a, Patentes U.S. Números 6.316.652; 6.274.552; 6.271.359; 6.253.872; 6.139.865; • 6.131.570; 6.120.751; 6.071.495; 6.060.082; 6.048.736; 6.039.975; 6.004.534; 5.985.307; 5.972.366; 5.900.252; 5.840.674; 5.759.542 e 5.709.874.

10 MÉTODOS DE USO

Fornecidos aqui são os métodos para tratar, prevenir, ou melhorar um ou mais sintomas de uma doença mediada por receptor de benzodiazepina, compreendendo administrar a um indivíduo que tem ou está suspeito de ter 15 tal doença, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula 1, incluindo um único enantiômero, uma mistura de um (+)-enantiômero e um (-)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais em peso do (-)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos em peso do (+)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais em peso do (+)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos em peso do (-)-enantiômero, um diastereômero individual, ou uma mistura de diastereômeros dos mesmos, ou um sal, solvato, ou pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo.

•25 São fornecidos ainda os métodos de tratar, prevenir, ou melhorar um ou mais sintomas de uma doença responsiva à modulação de um receptor de benzodiazepina, compreendendo administrar a um indivíduo que tem ou que está suspeito de ter tal doença, uma quantidade terapeuticamente 30 eficaz de um composto de fórmula 1



Fórmula 1

ou um único enantiômero, uma mistura de (+)-enantiômero e (-)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais em peso do (-)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos em peso do (+)-enantiômero, uma mistura de 5 aproximadamente 90% ou mais em peso do (+)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos em peso do (-)-enantiômero, um diastereômero individual, ou uma mistura de diastereômero do mesmo; ou um sal, solvato, ou pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde:

10 R_1 ; R_3 ; R_4 ; R_5 ; R_6 ; R_8 ; R_9 ; R_{10} e R_{11} são selecionados independentemente do grupo consistindo em hidrogênio e deutério;

R_2 ; R_7 ; R_{12} ; e R_{13} são selecionados independentemente do grupo consistindo em $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$, e $-CD_3$;

15 contanto que os compostos de fórmula 1 contenham pelo menos um átomo de deutério; e

contanto que o enriquecimento de deutério nos ditos compostos de fórmula 1 é pelo menos aproximadamente 1%.

20 São fornecidos ainda métodos de tratamento, prevenção ou melhoria de um ou mais sintomas de uma doença responsiva à modulação de um receptor de benzodiazepina, compreendendo a administração a um sujeito que tem ou é suspeito de ter tal doença, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula 1, incluindo um único 25 enantiômero, uma mistura do (+)-enantiômero e (-)-

enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais por peso do (-)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos por peso do (+)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais por peso do (+)-enantiômero e aproximadamente 10% ou 5 menos por peso do (-)-enantiômero, um diastereômero individual, ou uma mistura dos diastereômeros dos mesmos, ou um sal, solvato ou uma pró-droga farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

Além disso, também são apresentados neste, métodos 10 de modular a atividade de um receptor de benzodiazepina, compreendendo contactar o receptor com pelo menos um composto de Fórmula 1, incluindo um único enantiômero, uma mistura do (+)-enantiômero e (-)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais por peso do (-)-enantiômero e 15 aproximadamente 10% ou menos por peso do (+)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais por peso do (+)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos por peso do (-)-enantiômero, um diastereômero individual, ou uma mistura dos diastereômeros dos mesmos, ou um sal, solvato ou uma pró- 20 droga farmaceuticamente aceitável dos mesmos. Em uma incorporação, o receptor de benzodiazepina é expressado por uma célula.

Apresentados neste estão métodos para tratar um sujeito, incluindo um ser humano, tendo ou suspeito de ter 25 uma doença ou uma desordem que envolve o sono tal como exemplo somente desordens relativas ao sono, insônia, narcolepsia, parasomnias, síndrome da perna inquieta, apnéia de sono, desordem do comportamento do sono REM, apnéia de sono obstrutiva, hipersomnia, síndrome da fase atrasada do sono, síndrome da fase avançada do sono, síndrome dormir-acordar não 24 horas, terror ao sono, sonambulismo, doença do sono e dissomnias ou para prevenir uma tal doença ou desordem 30 em um sujeito inclinado à doença, e/ou para fornecer a um ser

humano um efeito hipnótico, ansiolítico ou anticonvulsivante, compreendendo administrar ao sujeito uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula 1, incluindo um único enantiômero, uma mistura do (+)-enantiômero e (-)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais por peso do (-)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos por peso do (+)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais por peso do (+)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos por peso do (-)-enantiômero, um diastereômero individual, ou uma mistura dos diastereômeros dos mesmos, ou um sal, solvato ou uma pró-droga farmaceuticamente aceitável dos mesmos, de modo a efetuar variação entre indivíduos diminuída em níveis de plasma do composto ou de um metabólito do mesmo, durante o tratamento da doença em comparação com o composto correspondente não isotopicamente enriquecido.

Em determinadas incorporações, a variação entre indivíduos nos níveis de plasma dos compostos da Fórmula 1, ou metabólitos dos mesmos, é diminuída em mais de aproximadamente 5%, mais de aproximadamente 10%, mais de aproximadamente 20%, maior de aproximadamente 30%, mais de aproximadamente 40%, ou mais de aproximadamente 50% em comparação ao composto correspondente não isotopicamente enriquecido.

Apresentados aqui estão métodos para tratar um sujeito, incluindo um ser humano, tendo ou suspeito de ter uma desordem que envolve o sono tal como, por exemplo, somente desordens relativas ao sono, insônia, narcolepsia, parasomnias, síndrome da perna inquieta, apnéia de sono, desordem do comportamento do sono REM, apnéia de sono obstrutiva, hipersomnia, síndrome da fase atrasada do sono, síndrome da fase avançada do sono, síndrome dormir-acordar não 24 horas, terror ao sono, sonambulismo, doença do sono e

dissoomnias ou para prevenir determinada doença ou desordem em um sujeito inclinado à doença, e/ou para fornecer a um ser humano um efeito hipnótico, ansiolítico ou anticonvulsivante, compreendendo administrar ao sujeito uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula 1, incluindo um único enantiômero, uma mistura do (+)-enantiômero e (-)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais por peso do (-)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos por peso do (+)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais por peso do (+)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos por peso do (-)-enantiômero, um diastereômero individual, ou uma mistura dos diastereômeros dos mesmos, ou um sal, solvato ou uma pró-droga farmaceuticamente aceitável dos mesmos, de modo a afetuar níveis médios no plasma elevados do composto ou níveis médios no plasma diminuídos de pelo menos um metabólito do composto por unidade de dose em comparação com o composto correspondente não isotopicamente enriquecido.

Em determinadas incorporações, os níveis médios no plasma do composto de Fórmula 1 são aumentados em mais de aproximadamente 5%, mais de aproximadamente 10%, mais de aproximadamente 20%, mais de aproximadamente 30%, mais de aproximadamente 40%, ou mais de aproximadamente 50% em comparação com os compostos correspondentes não isotopicamente enriquecidos.

Em determinadas incorporações, os níveis médios no plasma de um metabólito do composto de Fórmula 1 são diminuídos em mais de aproximadamente 5%, em mais de aproximadamente 10%, em mais de aproximadamente 20%, em mais de aproximadamente 30%, em mais de aproximadamente 40%, ou em mais de aproximadamente 50% em comparação aos compostos correspondentes não isotopicamente enriquecidos.

Os níveis no plasma do composto de Fórmula 1, ou os

metabólitos do mesmo, são medidos usando os métodos descritos por Li et al. (*Rapid Communications in Mass Spectrometry* 2005, 19, 1943-1950).

Apresentados aqui estão métodos para tratar um sujeito, incluindo um ser humano, tendo ou suspeito de ter uma doença ou uma desordem que envolve o sono tal como exemplo somente, desordens relativas ao sono, insônia, narcolepsia, parasomnias, síndrome da perna inquieta, apnéia de sono, desordem do comportamento do sono REM, apnéia de sono obstrutiva, hipersomnia, síndrome da fase atrasada do sono, síndrome da fase avançada do sono, síndrome dormir-acordar não 24 horas, terror ao sono, sonambulismo, doença do sono e dissomnias ou para prevenir determinada doença ou desordem em um sujeito inclinado à doença, e/ou para fornecer a um ser humano um efeito hipnótico, ansiolítico ou anticonvulsivante, compreendendo administrar ao sujeito uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula 1, incluindo um único enantiômero, uma mistura do (+)-enantiômero e (-)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais por peso do (-)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos por peso do (+)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais por peso do (+)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos por peso do (-)-enantiômero, um diastereômero individual, ou uma mistura dos diastereômeros dos mesmos, ou um sal, solvato ou uma pró-droga farmaceuticamente aceitável dos mesmos, de modo a efetuar uma inibição diminuída de e/ou metabolismo por pelo menos uma isoforma do citocromo P₄₅₀ no sujeito durante o tratamento da doença em comparação com o composto correspondente não isotopicamente enriquecido.

Exemplos de isoformas do citocromo P₄₅₀ em um sujeito mamífero incluem, mas não são limitados a CYP1A1; CYP1A2; CYP1B1; CYP2A6; CYP2A13; CYP2B6; CYP2C8; CYP2C9;

CYP2C18; CYP2C19; CYP2D6; CYP2E1; CYP2G1; CYP2J2; CYP2R1; CYP2S1; CYP3A4; CYP3A5; CYP3A5P1; CYP3A5P2; CYP3A7; CYP4A11; CYP4B1; CYP4F2; CYP4F3; CYP4F8; CYP4F11; CYP4F12; CYP4X1; CYP4Z1; CYP5A1; CYP7A1; CYP7B1; CYP8A1; CYP8B1; CYP11A1; 5 CYP11B1; CYP11B2; CYP17; CYP19; CYP21; CYP24; CYP26A1; CYP26B1; CYP27A1; CYP27B1; CYP39; CYP46 e CYP51.

Em determinadas incorporações, a diminuição na inibição da isoforma do citocromo P₄₅₀ por um composto de Fórmula 1 é maior do que aproximadamente 5%, maior do que 10% aproximadamente 10%, maior do que aproximadamente 20%, maior do que aproximadamente 30%, maior do que aproximadamente 40%, ou maior do que aproximadamente 50% em comparação aos compostos correspondentes não isotopicamente enriquecidos.

A inibição da isoforma do citocromo P₄₅₀ é medida 15 pelo método de Ko ET AL. (*British Journal of Clinical Pharmacology*, 2000, 49, 343-351).

Apresentados aqui estão métodos para tratar um sujeito, incluindo um ser humano, tendo ou suspeito de ter uma doença ou uma desordem que envolve o sono tal como 20 exemplo somente desordens relativas ao sono, insônia, narcolepsia, parasomnias, síndrome da perna inquieta, apnéia de sono, desordem do comportamento do sono REM, apnéia de sono obstrutiva, hipersomnia, síndrome da fase atrasada do sono, síndrome da fase avançada do sono, síndrome dormir-acordar não 24 horas, terror ao sono, sonambulismo, doença do sono e dissomnias ou para prevenir determinada doença ou desordem em um sujeito inclinado à doença, e/ou para fornecer a um ser humano um efeito hipnótico, ansiolítico ou anticonvulsivante, compreendendo administrar ao sujeito uma 25 quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula 1, incluindo um único enantiômero, uma mistura do (+)-enantiômero e (-)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 30 90% ou mais por peso do (-)-enantiômero e aproximadamente 10%

ou menos por peso do (+)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais por peso do (+)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos por peso do (-)-enantiômero, um diastereômero individual, ou uma mistura dos diastereômeros 5 dos mesmos, ou um sal, solvato ou uma pró-droga farmaceuticamente aceitável dos mesmos, de modo a efetuar um metabolismo diminuído via pelo menos uma isoforma do citocromo P₄₅₀ polimorficamente expressado no sujeito durante o tratamento da doença em comparação com o composto 10 correspondente não isotopicamente enriquecido.

Exemplos de isoformas do citocromo P₄₅₀ polimorficamente expressado em um sujeito mamífero incluem, mas não são limitados a, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, e CYP2D6.

Em determinadas incorporações, a diminuição no 15 metabolismo do composto de Fórmula 1 por pelo menos uma isoforma do citocromo P₄₅₀ polimorficamente expressado é maior do que aproximadamente 5%, maior do que aproximadamente 10%, maior do que aproximadamente 20%, maior do que 20 aproximadamente 30%, maior do que aproximadamente 40%, ou maior do que aproximadamente 50% em comparação com o composto correspondente não isotopicamente enriquecido.

As atividades metabólicas das isoformas do citocromo P₄₅₀ são medidas pelo método descrito no Exemplo 22.

Apresentados aqui estão métodos para tratar um 25 sujeito, incluindo um ser humano, tendo ou suspeito de ter uma doença ou uma desordem que envolve o sono tal como exemplo somente, desordens relativas ao sono, insônia, narcolepsia, parasomnias, síndrome da perna inquieta, apnéia de sono, desordem do comportamento do sono REM, apnéia de 30 sono obstrutiva, hipersomnia, síndrome da fase atrasada do sono, síndrome da fase avançada do sono, síndrome dormir-acordar não 24 horas, terror ao sono, sonambulismo, doença do sono e dissomnias ou para prevenir determinada doença ou

desordem em um sujeito inclinado à doença, e/ou para fornecer a um ser humano um efeito hipnótico, ansiolítico ou anticonvulsivante, compreendendo administrar ao sujeito uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula 1, incluindo um único enantiômero, uma mistura do (+)-enantiômero e (-)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais por peso do (-)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos por peso do (+)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais por peso do (+)-enantiômero e 10 aproximadamente 10% ou menos por peso do (-)-enantiômero, um diastereômero individual, ou uma mistura dos diastereômeros dos mesmos, ou um sal, solvato ou uma pró-droga farmaceuticamente aceitável dos mesmos, de modo a efetuar pelo menos uma melhora estatisticamente significante no ponto final do controle da doença e/ou erradicação da doença, quando comparado com o composto correspondente não isotopicamente enriquecido.

Um exemplo de um ponto final melhorado de controle de doença e/ou erradicação de doença inclui, mas não é limitado a, melhoria estatisticamente significativa de indícios de sono em comparação com o composto correspondente não isotopicamente enriquecido.

Em outro aspecto, são apresentados métodos para tratar um sujeito mamífero, particularmente um ser humano suspeito de ter, ou inclinado a ter, uma doença ou uma circunstância que envolve um receptor de benzodiazepina, compreendendo administrar a um sujeito mamífero necessitando do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um modulador do receptor de benzodiazepina que compreende pelo menos um dos compostos da Fórmula 1, o (-)-enantiômero de um dos compostos da Fórmula 1, o (+)-enantiômero de um dos compostos da Fórmula 1, ou um sal, um solvato, ou uma pró-droga farmaceuticamente aceitável dos mesmos, de modo a

efetuar níveis médios no plasma elevados do dito composto ou níveis médios no plasma diminuídos de pelo menos um metabólito do dito composto por unidade de dosagem em comparação com o composto não isotopicamente enriquecido.

Apresentados aqui estão métodos para tratar um sujeito, incluindo um ser humano, tendo ou suspeito de ter uma doença ou uma desordem que envolve o sono tal como exemplo somente desordens relativas ao sono, insônia, narcolepsia, parasomnias, síndrome da perna inquieta, apnéia de sono, desordem do comportamento do sono REM, apnéia de sono obstrutiva, hipersomnia, síndrome da fase atrasada do sono, síndrome da fase avançada do sono, síndrome dormir-acordar não 24 horas, terror ao sono, sonambulismo, doença do sono e dissomnias ou para prevenir determinada doença ou desordem em um sujeito inclinado à doença, e/ou para fornecer a um ser humano um efeito hipnótico, ansiolítico ou anticonvulsivante, compreendendo administrar ao sujeito uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula 1, incluindo um único enantiômero, uma mistura do (+)-enantiômero e (-)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais por peso do (-)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos por peso do (+)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais por peso do (+)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos por peso do (-)-enantiômero, um diastereômero individual, ou uma mistura dos diastereômeros dos mesmos, ou um sal, solvato ou uma pró-droga farmaceuticamente aceitável dos mesmos, de modo a efetuar um efeito clínico melhorado em comparação com o composto correspondente não isotopicamente enriquecido. Exemplos de efeitos clínicos melhorados incluem, mas não são limitados a, melhoria estatisticamente significativa de índices de sono, alívio sintomático mais rápido de distúrbios do sono e padrões de humor melhorados em comparação com o composto

correspondente não isotopicamente enriquecido.

Dependendo da doença a ser tratada e da condição do sujeito, o composto de Fórmula 1 apresentado neste pode ser administrado por rota de administração oral, parenteral (por exemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, injeção ou infusão intracistemal, injeção subcutânea ou implante), inalação, nasal, vaginal, retal, sublingual ou tópica (por exemplo, transdérmica ou local) e pode ser formulado, sozinho ou junto, em unidade apropriada de dosagem com portadores, adjuvantes e veículos farmaceuticamente aceitáveis para cada rota de administração.

A dose pode ser na forma de uma, duas, três, quatro, cinco, seis, ou mais doses secundárias que são administradas em intervalos apropriados por dia. A dose ou as sub-doses podem ser administradas na forma de unidades de dosagem que contêm de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 miligramas, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 miligramas, ou de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 miligramas de ingredientes ativos por unidade de dosagem, e se a condição do paciente exigir, a dose pode, por alternativa, ser administrada como uma infusão contínua.

Em determinadas incorporações, um nível apropriado de dosagem é de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal do paciente por dia (mg/kg por dia), aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg por dia, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg por dia, ou aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg por dia, que pode ser administrado em dose única ou doses múltiplas. Um nível de dosagem apropriado pode ser de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg por dia, aproximadamente 0,05 a aproximadamente 50 mg/kg por dia, ou aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg por dia. Dentro desta faixa a dosagem pode ser de aproximadamente 0,01 a aproximadamente

0,1, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0, aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10, ou aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mg/kg por dia.

Em outra incorporação, são apresentados métodos para tratar um sujeito mamífero, particularmente um ser humano, tendo ou suspeito de ter, ou inclinado a ter uma doença ou uma circunstância que envolve um receptor de benzodiazepina, compreendendo administrar a um sujeito mamífero necessitando do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um modulador do receptor de benzodiazepina que compreende pelo menos um dos compostos da Fórmula 1, o (-)-enantiômero de um dos compostos da Fórmula 1, o (+)-enantiômero de um dos compostos da Fórmula 1, ou um sal, um solvato, ou uma pró-droga farmaceuticamente aceitável dos mesmos, de modo a efetuar níveis melhorados do neurotransmissor em comparação com o composto não isotopicamente enriquecido.

Em algumas incorporações, os níveis do neurotransmissor são aumentados em mais de aproximadamente 5%. Em outras incorporações, os níveis do neurotransmissor são aumentados em mais de aproximadamente 10%. Em outras incorporações, os níveis do neurotransmissor são aumentados em mais de aproximadamente 20%. Em outras incorporações, os níveis do neurotransmissor são aumentados em mais de aproximadamente 30%. Em outras incorporações, os níveis do neurotransmissor são aumentados em mais de aproximadamente 40%. Em outras incorporações, os níveis do neurotransmissor são aumentados em mais de aproximadamente 50%.

Os níveis do neurotransmissor são medidos pelos métodos de Li, (*Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 2005, 19(14), 1943-50).

Em algumas incorporações, a doença ou a circunstância que envolve um receptor de benzodiazepina é

selecionada do grupo que consiste em uma desordem de sono e/ou em uma doença em que um efeito hipnótico, ansiolítico ou anticonvulsivante é benéfico.

Em algumas incorporações, o método para tratar um sujeito mamífero, particularmente um ser humano, suspeito de ter, ou inclinado a ter uma doença ou circunstância que envolve um receptor de benzodiazepina, compreende administrar a um sujeito mamífero necessitado do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um modulador do receptor de benzodiazepina que compreende um composto de Fórmula 1, onde o dito composto de Fórmula 1 representa uma mistura do (+)-enantiômero e do (-)-enantiômero, ou onde o composto dito da Fórmula 1 contém aproximadamente 90% ou mais por peso do (-)-enantiômero do composto dito e aproximadamente 10% ou menos por peso do (+)-enantiômero do composto dito, ou onde o composto dito da Fórmula 1 contém aproximadamente 90% ou mais por peso do (+)-enantiômero do composto dito e de aproximadamente 10% ou menos por peso do (-)-enantiômero do composto dito, contanto que o composto dito da Fórmula 1 contenha pelo menos um átomo de deutério, e contanto que o enriquecimento de deutério no composto dito da Fórmula 1 é pelo menos de aproximadamente 1%.

TERAPIA DE COMBINAÇÃO

Os compostos fornecidos neste podem igualmente ser combinados ou usados em combinação com outros agentes úteis no tratamento, na prevenção ou na melhora de um ou mais sintomas das doenças ou das circunstâncias para as quais o composto fornecido neste é útil, desordens relativas ao sono, insônia, narcolepsia, parasomnias, síndrome da perna inquieta, apnéia de sono, desordem do comportamento do sono REM, apnéia de sono obstrutiva, hipersomnia, síndrome da fase atrasada do sono, síndrome da fase avançada do sono, síndrome dormir-acordar não 24 horas, terror ao sono, sonambulismo,

doença do sono e dissomnias. Ou, como exemplo somente, a eficácia terapêutica de um dos compostos descritos neste pode ser realçada pela administração de um adjuvante (isto é, por si só o adjuvante pode somente ter benefício terapêutico 5 mínimo, mas em combinação com outro agente terapêutico, o benefício terapêutico total ao paciente é realçado).

Tais outros agentes, adjuvantes ou drogas podem ser administrados por uma rota e em uma quantidade comumente usada para a mesma, simultaneamente ou seqüencialmente, com 10 um composto de Fórmula 1. Quando um composto de Fórmula 1 fornecido aqui é usado contemporaneamente com uma ou mais outras drogas, uma composição farmacêutica que contém tais outras drogas além do composto fornecido aqui pode ser utilizada, mas não é exigida. Em conseqüência, as composições 15 farmacêuticas fornecidas neste incluem aquelas que igualmente contêm um ou mais outros ingredientes ativos ou agentes terapêuticos, além do composto fornecido aqui.

Em determinadas incorporações, os compostos fornecidos neste podem ser combinados com um ou mais moduladores 20 dos receptores GABA_A conhecidos na arte incluindo, mas não limitados a, imidazolpiridinas, pirazolopirimidinas, tais como exemplo somente, zaleplon, ciclopirronas, como exemplo somente, eszopiclona, zopiclona, clordiazepoxido, diazepam, nitrazepam e flurazepam.

25 Em determinadas incorporações, os compostos fornecidos neste podem ser combinados com um ou mais opióides naturais, semi-sintéticos, ou inteiramente sintéticos conhecidos na arte incluindo, mas não limitados a, morfina, codeína, tebaína, diacetilmorfina, oxicodona, hidrocodona, 30 hidromorfona, oximorfona, nicomorfina, fentanil, α-metilfentanil, alfentanil, sufentanil, remifentanil, carfentanil, ohmefentanil, petidina, cetobemidona, propoxifeno, dextropropoxifeno, metadona, loperamida,

pentazocina, buprenorfina, etorfina, butorfanol, nalbufina, levorfanol, naloxona, naltrexona e tramadol.

Em determinadas incorporações, os compostos fornecidos neste podem ser combinados com um ou mais anestésicos e sedativos locais e/ou gerais conhecidos na arte, incluindo, mas não limitados a, propofol, procaína, lidocaína, prilocaina, bupivacaína, levobupivacaína, óxido nitroso, halotano, enflurano, isoflurano, sevoflurano, desflurano, tiopental, metohexital, etomidato, diazepam, midazolam, lorazepam, succnihilcolina, vecuronium, rocuronium, pipecuronium, rapacuronium, tubocurarina e galamina.

Os compostos fornecidos neste podem igualmente ser administrados em combinação com outras classes de compostos incluindo, mas não limitados a, inibidores de enzima conversora de endotelina (ECE), tais como fosforamidon, antagonistas do receptor tromboxano, tais como ifetroban; abridores de canal de potássio, inibidores de trombina, tais como hirudina, inibidores do fator de crescimento, tais como moduladores da atividade PDGF, antagonistas do fator de ativação de plaqueta (PAF), agentes anti-plaqueta, tais como bloqueadores GPIIb/IIIa (por exemplo, abdximab, eptifibatide e tirofiban), antagonistas P2Y(AC) (por exemplo, clopidogrel, ticlopidina e CS-747) e aspirina, anticoagulantes, tais como warfarina, heparinas de peso molecular baixo, tais como enoxaparina, Inibidores de Fator VIIa e inibidores de Fator Xa, inibidores de renina, inibidores de endopeptidase neutra (NEP), inibidores de vasopepsidase (inibidores duplos NEP-ACE), tais como omapatrilat e gemopatrilat; inibidores de redutase HMG CoA, tais como pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 (também conhecido como itavastatina, nisvastatina ou nisbastatina) e ZD-4522 (igualmente conhecido como rosuvastatina ou atavastatina ou visastatina), inibidores de esqualeno sintetase; fibratos;

seqüestrantes de ácido de bálsico, tais como questrano, niacina, agentes anti-arteroscleróticos, tais como inibidores ACAT, inibidores MTP, bloqueadores de canal de cálcio, tais como besilato de amlodipina, ativadores de canal de potássio, 5 agentes alfa-adrenérgicos, agentes β-adrenérgicos, tais como carvedilol e metoprolol, agentes anti-arrítmicos; diuréticos, tais como, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, ácido 10 etacrínico, tricrinafen, clortalidona, furosenilda, musolimina, bumetanida, triamtereno, amilorida e espironolactona; agentes trombolíticos, tais como ativador de plasminogênio de tecido (tPA), tPA recombinante, estreptoquinase, uroquinase, prouroquinase e complexo 15 ativador de plasminogênio de estreptoquinase anisolada (APSAC); agentes anti-diabéticos, tais como biguanidas (por exemplo, metformina), inibidores de glucosidase (por exemplo, acarbose), insulinas, meglitinidas (por exemplo, repaglinida), sulfonilureas (por exemplo, glimepirida, 20 gliburida e glipizida), tiozolidinadionas (por exemplo, troglitazona, rosiglitazona e pioglitazona) e agonistas PPAR-gama, antagonistas do receptor de mineralocorticóide, tais como espironolactona e eplerenona, secretagogos de hormônio de crescimento, inibidores aP2; inibidores de 25 fosfodiesterase, tais como inibidores de PDE III (por exemplo, cilostazol) e inibidores de PDE V (por exemplo, sildenafil, tadalafil, vardenafil), inibidores de proteína tirosina quinase, anti-inflamatórios, antiproliferativos, tais como o metotrexato, FK506 (tacrolimus, Prograf), 30 micofenolato mofetil, agentes quimioterápicos; imunossupressores; agentes anti-cancerosos e agentes citotóxicos (por exemplo, agentes alquilantes, tais como mostardas de nitrogênio, alquil sulfonatos, nitrosoureas,

etileniminas e triazenos); antimetabólitos, tais como antagonistas de folato, análogos de purina e análogos de pirridina; antibióticos, tais como antraciclinas, bleomicinas, mitomicina, dactinomicina e plicamicina; 5 enzimas, tais como L-asparaginase, inibidores de farnesil-proteína transferase; agentes hormonais, tais como glicocorticóides (por exemplo, cortisona), antagonistas do hormônio de liberação de estrogênio/antiestrogênio, androgênio/antiandrogênio, progestinas e homônio luteinizante 10 e acetato de octreotida, agentes de rompimento de microtúbulo, tais como ecteinascidinas, agentes de estabilização de microtúbulo, tais como pacitaxel, docetaxel e epotilonas A-F; produtos derivados de planta, tais como alcalóides da vinca, epipodofilotoxinas e taxanos; e 15 inibidores de topoisomerase; inibidores de prenil-proteína transferase; e ciclosporinas; esteróides, tais como prednisona e dexametasona; drogas citotóxicas, tais como o azatiprina e ciclofosfamida; inibidores de TNF-alfa, tais como tenidap; anticorpos anti-TNF ou receptor solúvel de TNF, 20 tal como o etanercept, rapamicina e leflunimida; e inibidores seletivos da cicloxigenase-2 (COX-2), tais como celecoxib e rofecoxib; e agentes variados como, hidroxiurea, procarbazina, mitotano, hexametilmelamina, compostos de ouro, complexos de coordenação de platina, tais como cisplatina, 25 satraplatina e carboplatina.

KITS / ARTIGOS DE FABRICAÇÃO

Para uso nas aplicações terapêuticas descritas neste, kits artigos de fabricação são também descritos aqui. Tais kits podem compreender um veículo, pacote ou recipiente 30 que é dividido em compartimentos para receber um ou mais recipientes, tais como frascos, tubos e semelhantes, cada um dos recipientes compreendendo um dos elementos separados a ser usado em um método descrito aqui. Recipientes apropriados

incluem, por exemplo, garrafas, frascos, seringas e tubos de teste. Os recipientes podem ser formados de uma variedade de materiais, tais como vidro ou plástico.

Por exemplo, os recipientes podem compreender um ou 5 mais compostos descritos aqui, opcionalmente em uma composição ou em combinação com outro agente conforme revelado aqui. Os recipientes opcionalmente têm uma abertura de acesso estéril (por exemplo, o recipiente pode ser uma bolsa ou frasco de solução intravenosa tendo um tampão 10 penetrável por uma agulha de injeção hipodérmica). Tais kits opcionalmente compreendem um composto com uma descrição de identificação ou rótulo ou instruções relativas ao seu uso nos métodos descritos aqui.

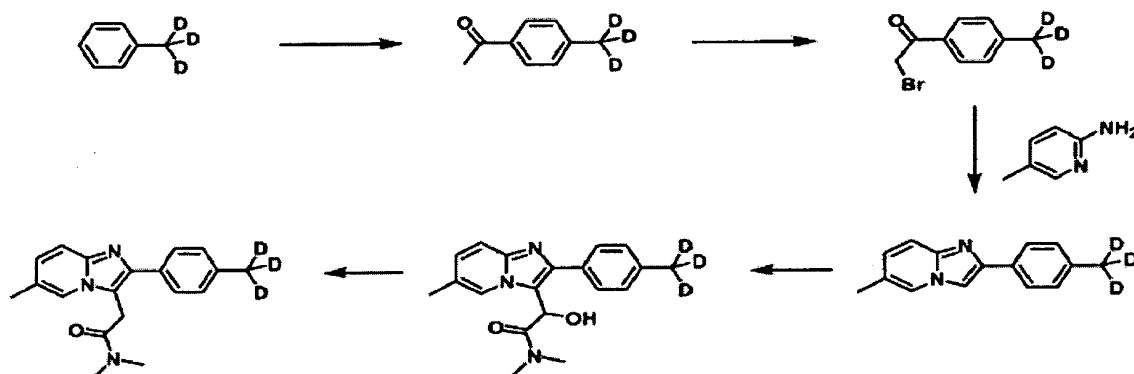
Um kit compreenderá tipicamente um ou mais 15 recipientes adicionais, cada um dos quais com um ou mais de vários materiais (tais como reagentes, opcionalmente na forma concentrada e/ou dispositivos) desejáveis de um ponto de vista comercial e do usuário para o uso de um composto descrito aqui. Exemplos não limitantes de tais materiais 20 incluem, mas não são limitados a, tampões, diluentes, filtros, agulhas, seringas; rótulos de veículo, embalagem, recipiente, frasco e/ou tubo listando o conteúdo e/ou as instruções para uso e inserções de embalagem com instruções para uso. Um conjunto de instruções também será tipicamente 25 incluído.

Um rótulo pode estar no ou associado com o recipiente. Um rótulo pode estar em um recipiente quando letras, números ou outros caracteres formando o rótulo estiverem fixados, moldados ou gravados no próprio 30 recipiente; um rótulo pode ser associado com um recipiente quando ele estiver presente dentro de um receptáculo ou veículo que também prende o recipiente, por exemplo, como uma inserção de embalagem. Um rótulo pode ser usado para indicar

que o conteúdo deve ser usado para uma aplicação terapêutica específica. O rótulo pode igualmente indicar orientações para uso do conteúdo, tal como nos métodos descritos aqui. Estes outros agentes terapêuticos podem ser usados, por exemplo, 5 nas quantidades indicadas no Physicians' Desk Reference (PDR) ou como determinado de outra maneira por alguém com habilidade ordinária na arte.

EXEMPLOS

Para todos os exemplos a seguir, os métodos padrão 10 de trabalho e purificação conhecidos àqueles hábeis na arte podem ser utilizados. As metodologias sintéticas ilustradas no Esquema 1 são pretendidas para exemplificar a química aplicável com o uso de exemplos específicos e não são indicativas do escopo do que é reivindicado aqui.



15

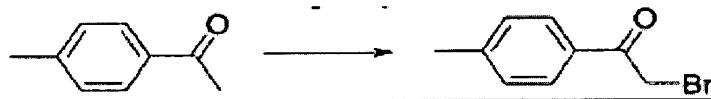
Esquema 1

Exemplo 11-p-tolil-etanona

Cloreto de alumínio anídrico (89,6g, 0,67mol) foi adicionado a uma solução de tolueno (28,5g, 0,31mol) em 120 mL de bissulfeto de carbono seco. A mistura foi aquecida até refluxo e anidrido acético (24,5g, 0,24mol) foi adicionado por uma hora. O aquecimento foi continuado por uma hora

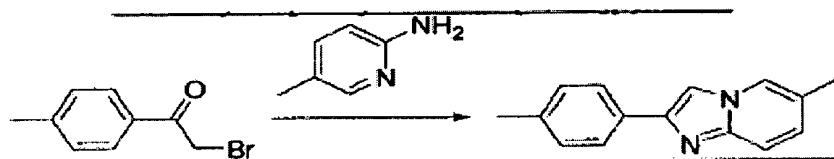
adicional. O solvente foi removido por destilação. A mistura de reação foi resfriada e derramada lentamente em uma mistura bem agitada de gelo e ácido clorídrico. A mistura foi extraída diversas vezes com éter. Os extratos combinados foram lavados com água e hidróxido de sódio a 10%, secados sobre cloreto de cálcio, filtrados e o solvente foi removido. A destilação deu o produto desejado 1-p-tolil-etanona (27,08g). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,36 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 7,32 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), EI-MS (M⁺): 134.

10

Exemplo 22-Bromo-1-p-tolil-1-etanona

A uma solução de 1-p-tolil-etanona (0,5g, 4,16mmol) em diclorometano-metanol (50mL-20mL) foi adicionado tribrometo de tetrabutilâmônio (2,2g, 4,58mmol) a temperatura ambiente. A mistura foi agitada até que a cor alaranjada se desvanecesse. O solvente foi destilado, então, sob pressão reduzida e o precipitado resultante foi extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e evaporada a vácuo para dar um resíduo que foi purificado por cromatografia de coluna instantânea para render o produto desejado 2-bromo-1-p-tolil-1-etanona (0,74g, 84%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,39 (s, 3H), 4,89 (s, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,89 (d, 2H); ESI-MS (MH⁺): 213 e 215.

25

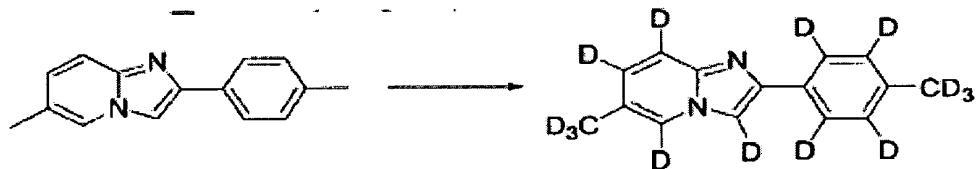
Exemplo 36-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridina

Uma solução de 2-bromo-1-p-tolil-etanona (500 mg,

2,3 mmol) em dimetilformamida (2 mL) foi adicionada lentamente a uma solução de 5-metil-piridin-2-il-amina (249 mg, 2,3 mmol) em dimetilformamida (2 mL). NaHCO₃ (386 mg, 4,6 mmol) foi adicionado em parcelas e a mistura foi agitada a 5 temperatura ambiente por 15 minutos, então, em refluxo por 1,5 horas. A mistura foi resfriada e derramada em água (5 mL). O sólido foi coletado, lavado com água (2 mL) e recristalizado a partir de dimetilformamida (5 mL) para render o produto desejado 6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridina (360 mg, 70%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,27 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 7,08 (d, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,83 (d, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,29 (s, 1H); ESI-MS (MH⁺), 223.

Exemplo 4

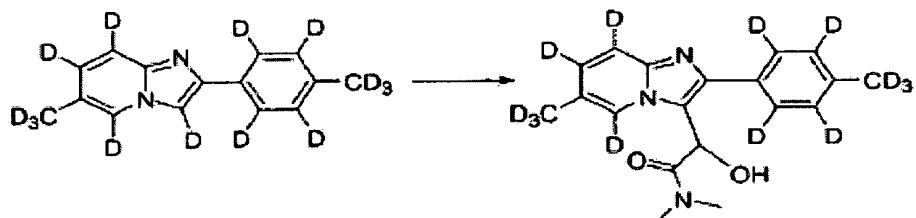
15 d₁₄-6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridina



Uma mistura de 6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridina (2g, 9 mmol), 10% Pd/C (20% em peso 0,4g), formato de sódio (306 mg, 4,5 mmol), D₂O e dioxano (20ml, D₂O/dioxano, 8/1, v/v) foi desgaseificada borbulhando um vapor de nitrogênio na mistura por 2 minutos. A reação foi aquecida a 160°C por 30 horas. A reação foi resfriada, extraída com metanol, secada, concentrada e purificada por cromatografia de coluna instantânea e o processo foi repetido para render o produto desejado d₁₄-6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridina (450 mg, rendimento de 21%). A incorporação percentual de deutério foi determinada por NMR. ESI-MS (MH⁺) 237.

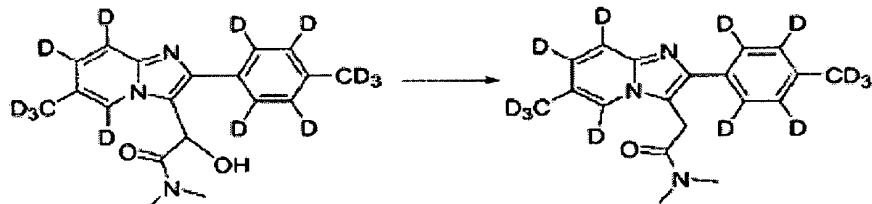
Exemplo 5

d₁₃-2-Hidroxi-N,N-dimetil-2-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-

d_{13} -[piridin-3-il]-acetamida

N,N-Dimetil-2-oxo-acetamida semi-hidrato (523 mg) foi adicionado a uma solução de d_{14} -6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridina (450 mg, 2 mmol) em 4-metil-2-pentanona (10 mL) a 60°C e agitado por 3 horas. A temperatura foi aumentada até 80°C e a agitação foi mantida por 12 horas adicionais. A reação foi resfriada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna instantânea para render o produto desejado d_{13} -2-hidroxi-N,N-dimeti-2-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-acetamida (400 mg, 60%). 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (s, 0,24H), 7,28 (s, 0,30H), 5,73 (s, 1H), 4,92 (br, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); ESI-MS (MH)⁺ 337.

15

Exemplo 6 d_{13} -N,N-dimetil-2-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2- α]piridina-3-il)-acetamida (d_{13} -ambien)

Tribrometo de fósforo foi adicionado a uma solução de d_{13} -2-hidroxi-N,N-dimetil-2-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-acetamida (400 mg, 1,19 mmol) em tetrahidrofurano a 40°C. Um precipitado branco formou-se imediatamente. A mistura foi aquecida ao refluxo até a conclusão. A mistura foi adicionada a uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ (50 mL) e extraída com acetato de etila.

As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas para render o produto desejado d_{13} -N,N-dimetil-2-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2- α]piridina-3-il)-acetamida (150 mg, 38%). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,56 (s, 0,27H), 4,11 (s, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,90 (s, 3H); ESI-MS (MH^+): 321.

Exemplo 7

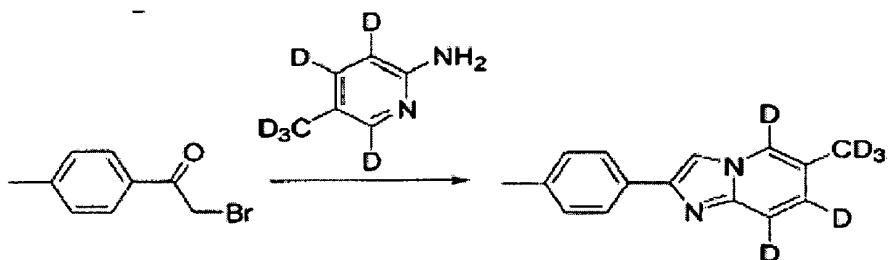
d_6 -5-Metil-piridin-2-il-amina



Uma mistura de 5-metil-piridin-2-il-amina (1g, 9,2 mmol), 10% Pd/C (20% em peso, 0,2 g), formato de sódio (312 mg, 4,6 mmol), D_2O e dioxano (34ml, D_2O /dioxano, 8/1, v/v) foi desgasificada borbulhando um vapor de nitrogênio na mistura por 2 minutos. A reação foi aquecida a 180°C por 24 horas. A reação foi resfriada, filtrada, lavada com metanol, concentrada e purificada por cromatografia de coluna instantânea para dar o produto desejado d_6 -5-metil-piridin-2-il-amina (661 mg, 58%). 1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 3,18 (s); ESI-MS (MH^+): 115.

Exemplo 8

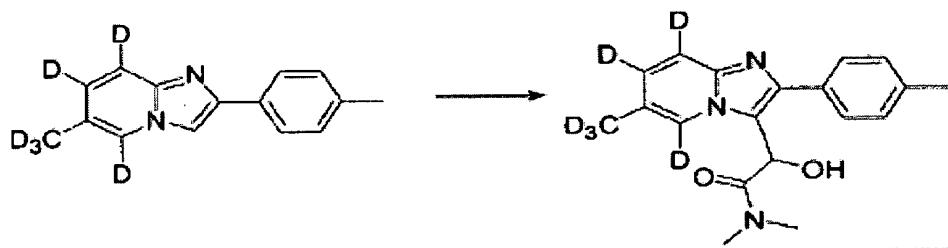
d_6 -6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridina



Preparado de acordo com o Exemplo 3 por substituição de d_6 -5-metil-piridin-2-il-amina por 5-metil-piridin-2-il-amina. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,38 (s, 3H), 7,24 (d, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,83 (d, 2H); ESI-MS (MH^+): 229.

Exemplo 9

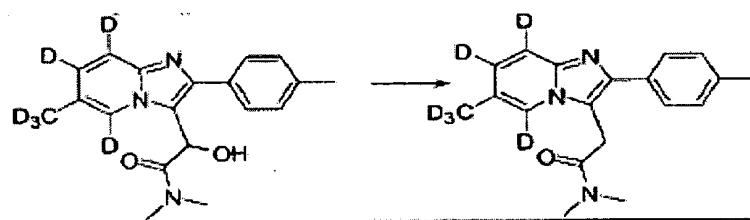
d₆-2-Hidroxi-N,N-dimetil-2-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-
alpiridin-3-il)-acetamida



Preparado de acordo com o Exemplo 5. ¹H NMR (300
5 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (s, 2H), 7,28 (s, 2H), 5,72 (s, 1H), 4,85
(Br, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); ESI-MS
(MH⁺): 330.

Exemplo 10

d₆-N,N-dimetil-2-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2- α]piridina-3-
il)-acetamida (d₆-ambien)



Preparado de acordo com o Exemplo 6. ¹H NMR (300
MHz, CDCl₃) δ 7,56 (s, 2H), 7,27 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 2,96
(s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); ESI-MS (MH⁺) 314.

Exemplo 11

d₃-1-p-tolil-etanona



Preparado de acordo com o Exemplo 1 por
substituição de d₃-tolueno por tolueno. ¹H NMR (300 MHz,
CDCl₃): δ 7,88 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 2H),
2,60 (s, 3H), EI-MS m/z=137 (cátion radical).

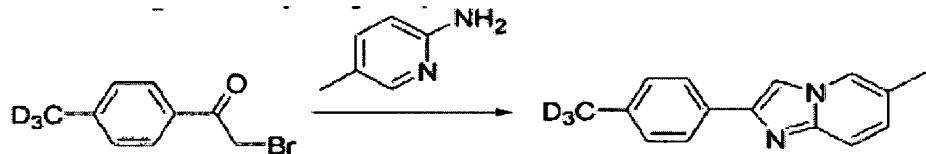
20

Exemplo 12

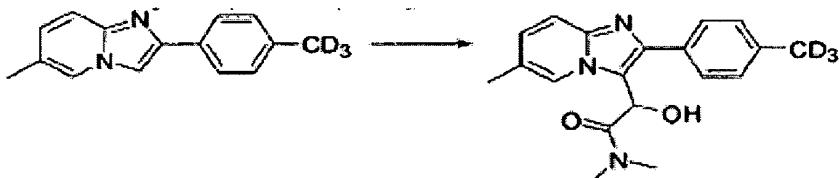
d₃-2-Bromo-1-p-tolil-1-etanona

Preparado de acordo com o Exemplo 2, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H).

5

Exemplo 13d₃-6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridina

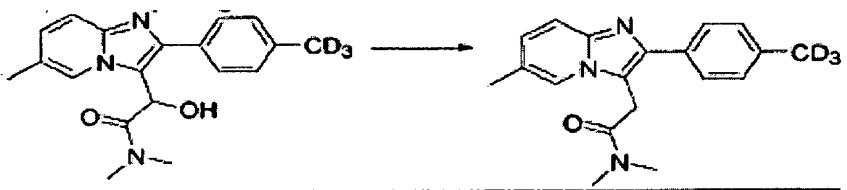
Preparado de acordo com o Exemplo 3, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,86 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,53 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H); ESI-MS m/z=226 (MH⁺).

Exemplo 14d₃-2-Hidroxi-N,N-dimetil-2-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-acetamida

Preparado de acordo com o Exemplo 5, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,98 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,72 (s, 1H); 2,96 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); ESI-MS m/z=327 (MH⁺).

Exemplo 15

20 d₃-N,N-dimetil-2-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-α]piridina-3-il)-acetamida (d₃-ambien)

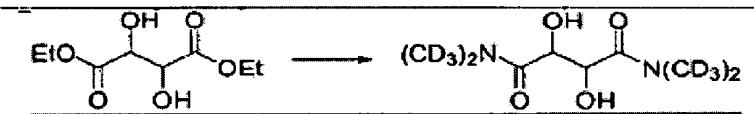


Preparado de acordo com o Exemplo 6, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (s, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); ESI-MS m/z=311 (MH⁺).

5

Exemplo 16

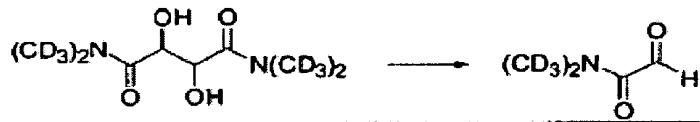
d₆-2,3Dihidroxi-N,N,N',N'-tetrametilsuccinamida



O procedimento é conduzido de acordo com Seebach ET AL. *Organic Synthesis* 1990, Coll. Vol 7, 41. Em uma mistura de 618 g (3 mol) de dietil tartrato e 600 mL de metanol recentemente destilado em um frasco Erlenmeyer de 2L são derramados pelo menos 450 mL (7 mol) de d₆-dimetilamina líquida, anidra, fria (-78°C). A mistura é revolvida brevemente e, então, deixada repousar em um capuz por 3 dias com um tubo de secagem no lugar. Após semear e resfriar em um refrigerador durante a noite, os cristais massivos foram coletados por filtração por sucção. O filtrado foi concentrado, semeado e resfriado para render uma segunda colheita. Os cristais combinados foram lavados com metanol frio (-30°C) e secados sob pressão reduzida a 70-100°C (banho de óleo) para dar o produto desejado d₆-2,3-dihidroxi-N,N,N',N'-tetrametilsuccinamida.

Exemplo 17

d₆-N,N-Dimetil glioxamida



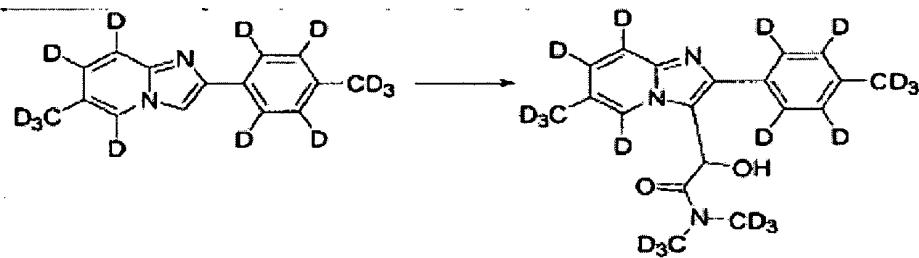
O procedimento é realizado de acordo com Trova ET

AL. *Bioorg. Med. Chem.* 2003, 11(13), 2695-2708. Uma solução de d_6 -2,3-dihidroxi-N,N,N',N'-tetrametilsuccinamida (9,79 mmol) em diclorometano (60 mL) é agitada magneticamente a 0°C, sob nitrogênio seco, como o dihidrato de ácido periódico (12,2 mmol) é adicionada. A solução resultante é agitada por 4,5 horas, decantada do precipitado sólido, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e o solvente é evaporado sob pressão reduzida para fornecer o produto desejado, d_6 -N,N-dimetil glioxamida como um óleo.

10

Exemplo 18

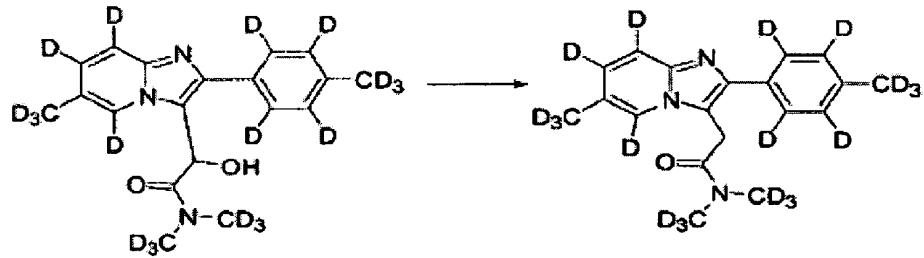
d_{19} -2-Hidroxi-N,N-dimetil-2-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-acetamida



O composto de título é preparado de acordo com o Exemplo 5 por substituição de d_6 -N,N-dimetil glioxamida por 15 N,N-dimetil glioxamida.

Exemplo 19

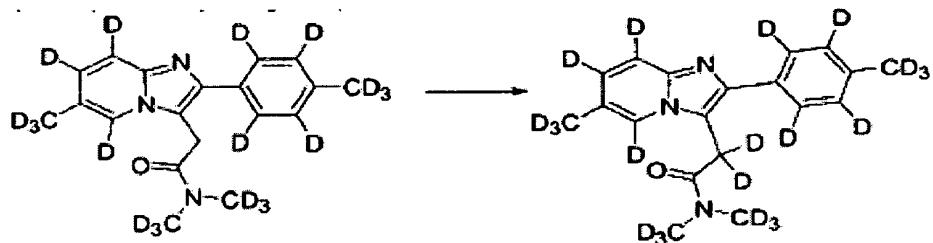
d_{19} -N,N-dimetil-2-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2- α]piridina-3-il)-acetamida (d_{19} -ambien)



O composto de título é preparado de acordo com o 20 Exemplo 6.

Exemplo 20

d_{21} -N,N-dimetil-2-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2- α]piridina-

3-il)-acetamida (d_{21} -ambien)

d₁₉-Ambien (0,014 mmol) é retirado em 0,5 ml de d₄-metanol e adicionado em gotas a uma solução 0,1M de carbonato de sódio em D₂O (pH = 11,4) a temperatura ambiente; a solução é agitada por 4 dias, diluída com o diclorometano, lavada com salmoura e secada sobre o sulfato de magnésio anidro. O solvente é removido sob pressão reduzida para render o produto desejado, d₂₁-ambien.

Exemplo 2110 ENSAIO DE ESTABILIDADE MICROSSOMAL DO FÍGADO IN VITRO

Ensaios da estabilidade microssomal do fígado foram conduzidos a 1mg por mL proteína microssomo de fígado com um sistema de geração NADPH em NaHCO₃ a 2% (2,2 mM NADPH, 25,6 mM glicose 6-fosfato, 6 unidades por mL glicose 6-fosfato dehidrogenase e 3,3 mM MgCl₂). Compostos de teste foram preparados como soluções em acetonitrila-água a 20% e foram adicionados à mistura de ensaio (concentração final do ensaio 5 microgramas por mL) e incubados a 37°C. A concentração final de acetonitrila no ensaio foi <1%. Alíquotas (50 µL) foram tiradas em intervalos de 0, 15, 30, 45 e 60 minutos e diluídas com acetonitrila gelada (200 µL) para parar as reações. As amostras foram centrifugadas a 12.000 RPM por 10 minutos para precipitar proteínas. Os sobrenadantes foram transferidos para tubos de microcentrífuga e armazenados para análise LC/MS/MS da meia vida de degradação dos compostos de teste. Concluiu-se que os compostos da fórmula (I) de acordo com a presente invenção que foram testados neste ensaio mostraram uma elevação de 10% ou mais na meia vida de

degradação, em comparação com a droga não isotopicamente enriquecida. Por exemplo, a meia vida de degradação de d₃-ambien (Exemplo 15), d₆-ambien (Exemplo 10) e d₁₃-ambien (Exemplo 6) foi elevada em 15-66% em comparação com ambien 5 não isotopicamente enriquecido.

Exemplo 22

Metabolismo in vitro usando enzimas do citocromo P₄₅₀ humano

As enzimas do citocromo P₄₅₀ são expressas a partir do cDNA humano correspondente usando um sistema de expressão 10 baculovirus (BD Biosciences). Uma mistura de reação de 0,25 mL contendo 0,8 miligramas por mililitro de proteína, 1,3 milimolar NADP⁺, 3,3 milimolar glicose-6-fosfato, 0,4 U/mL glicose-6-fosfato dehidrogenase, 3,3 milimolar cloreto de magnésio e 0,2 milimolar de um composto de Fórmula I, o 15 composto não isotopicamente enriquecido ou padrão ou controle em 100 milimolar fosfato de potássio (pH 7,4) é incubada a 37°C por 20 minutos. Após incubação, a reação é parada pela adição de um solvente apropriado (por exemplo, acetonitrila, ácido tricloroacético 20%, acetonitrila 94%/ácido acético 20 glacial 6%, ácido perclórico 70%, acetonitrila 94%/ácido acético glacial 6%) e centrifugada (10.000 g) por 3 minutos. O sobrenadante é analisado por HPLC/MS/MS.

Citocromo P ₄₅₀	Padrão
CYP1A2	Fenacetina
CYP2A6	Coumarina
CYP2B6	[¹³ C] - (S) -mefenitoín
CYP2C8	Paclitaxel
CYP2C9	Diclofenaco
CYP2C19	[¹³ C] - (S) -mefenitoín
CYP2D6	(+/-) -Bufuralol
CYP2E1	Clorzoxazona
CYP3A4	Testosterona
CYP4A	[¹³ C] -ácido láurico

Exemplo 23

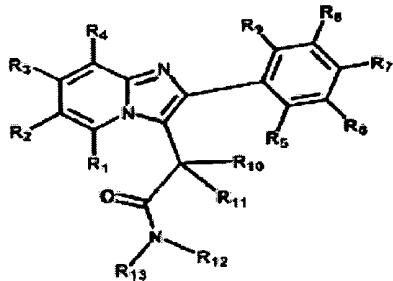
Teste do sono induzido por pentobarbital em camundongos

25 Ratos Suíços machos (20-25 g) são divididos

aleatoriamente em grupos de 10 e abrigados em um viveiro com ciclo luz-escuro de 12 horas a 24 ± 1°C. Os compostos de teste são dissolvidos em dimetilsulfóxido como soluções de estoque de 50 mg/mL. Cada grupo é injetado i.p. com os 5 compostos de teste 30 minutos antes da administração intravenosa de pentobarbital sódio (25 mg/kg). O grupo de controle é tratado i.p. com dimetilsulfóxido sozinho para determinar a duração da hipnose. O tempo de sono em animais de teste e animais de controle é determinado medindo a 10 diferença entre o tempo de perda e recuperação do reflexo de endireitar.

REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSTO, caracterizado por compreender a Fórmula 1:



Fórmula 1

ou um único enantiômero, uma mistura (+)-enantiômero e (-)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais por peso do (-)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos por peso do (+)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais por peso (+)-enantiômero e de aproximadamente 10% ou o menos por peso do (-)-enantiômero, 10 um diastereômero individual ou de uma mistura dos diastereômeros dos mesmos; ou um sal, um solvato, ou uma pró-droga farmaceuticamente aceitável dos mesmos, em que:

R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₈, R₉, R₁₀ e R₁₁ são selecionados independentemente do grupo consistindo em hidrogênio e deutério;

R₂, R₇, R₁₂ e R₁₃ são selecionados independentemente do grupo consistindo em -CH₃, -CH₂D, -CHD₂, e -CD₃;

contanto que o composto da Fórmula 1 contenha pelo menos um átomo de deutério; e

contanto que o enriquecimento de deutério no composto da Fórmula 1 seja de pelo menos aproximadamente 1%.

2. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o dito composto contém

aproximadamente 90% ou mais por peso do (-)-enantiômero do dito composto e de aproximadamente 10% ou menos por peso do (+)-enantiômero do dito composto.

5 3. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o dito composto contém aproximadamente 90% ou mais por peso do (+)-enantiômero do dito composto e de aproximadamente 10% ou de menos por peso do (-)-enantiômero do dito composto.

10 4. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o enriquecimento de deutério não é menos do que aproximadamente 1%.

15 5. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o enriquecimento de deutério não é menos do que aproximadamente 10%.

15 6. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o enriquecimento de deutério não é menos do que aproximadamente 20%.

20 7. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o enriquecimento de deutério não é menos do que aproximadamente 50%.

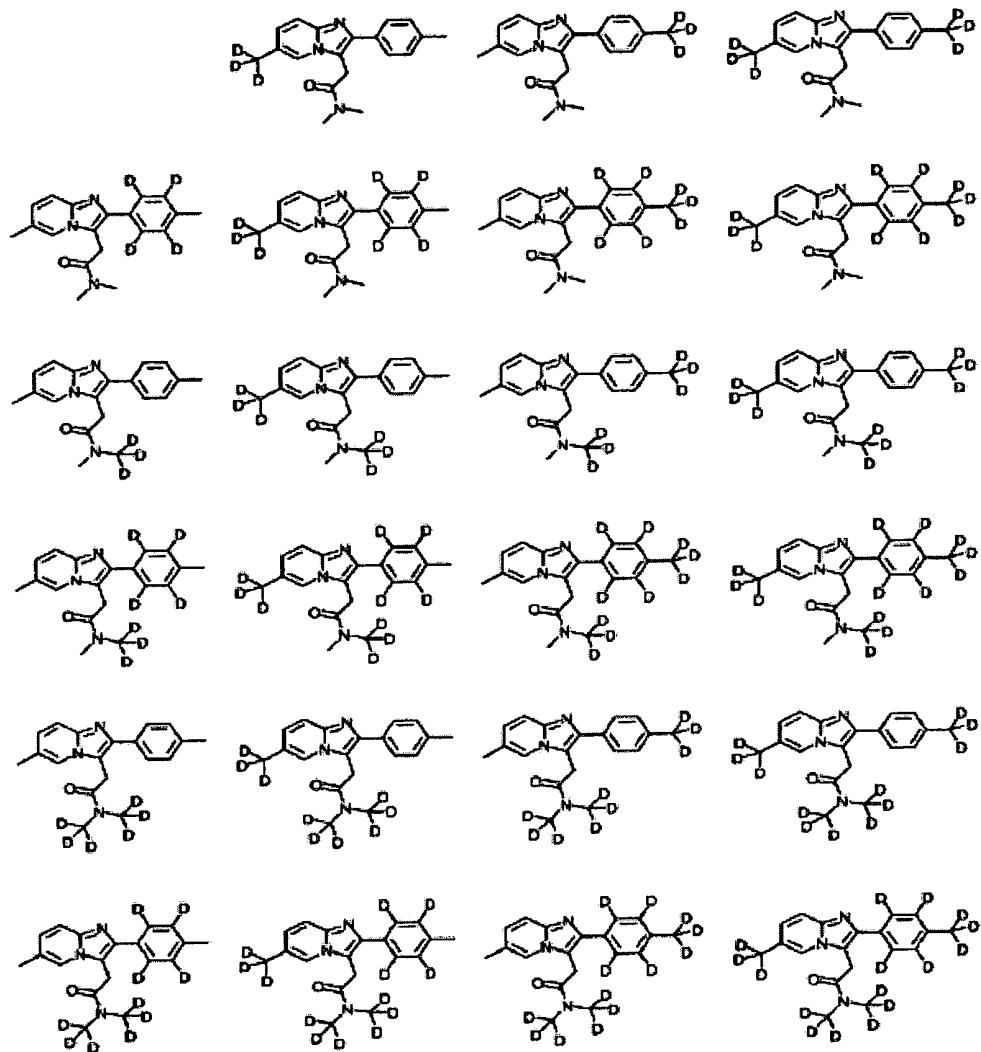
15 8. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o enriquecimento de deutério não é menos do que aproximadamente 70%.

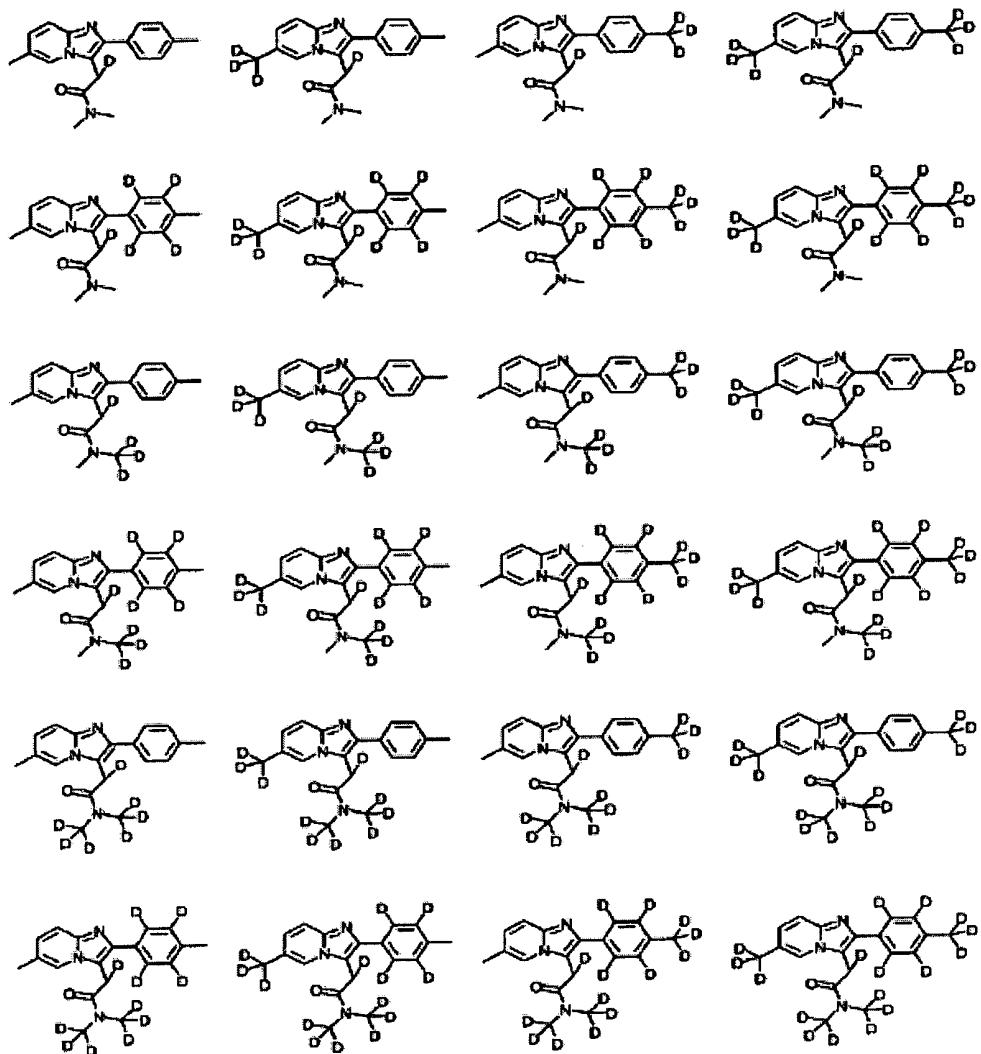
25 9. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o enriquecimento de deutério não é menos do que aproximadamente 80%.

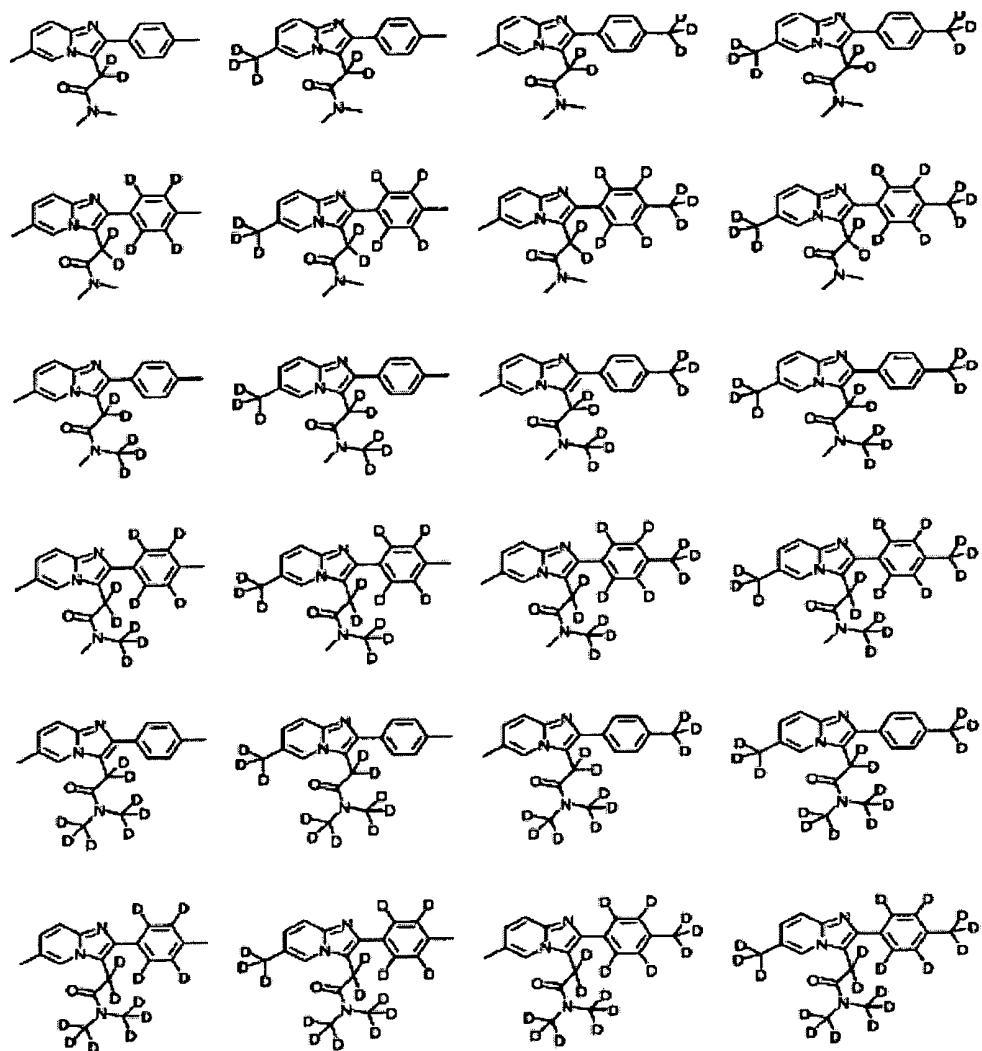
15 10. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o enriquecimento de deutério não é menos do que aproximadamente 90%.

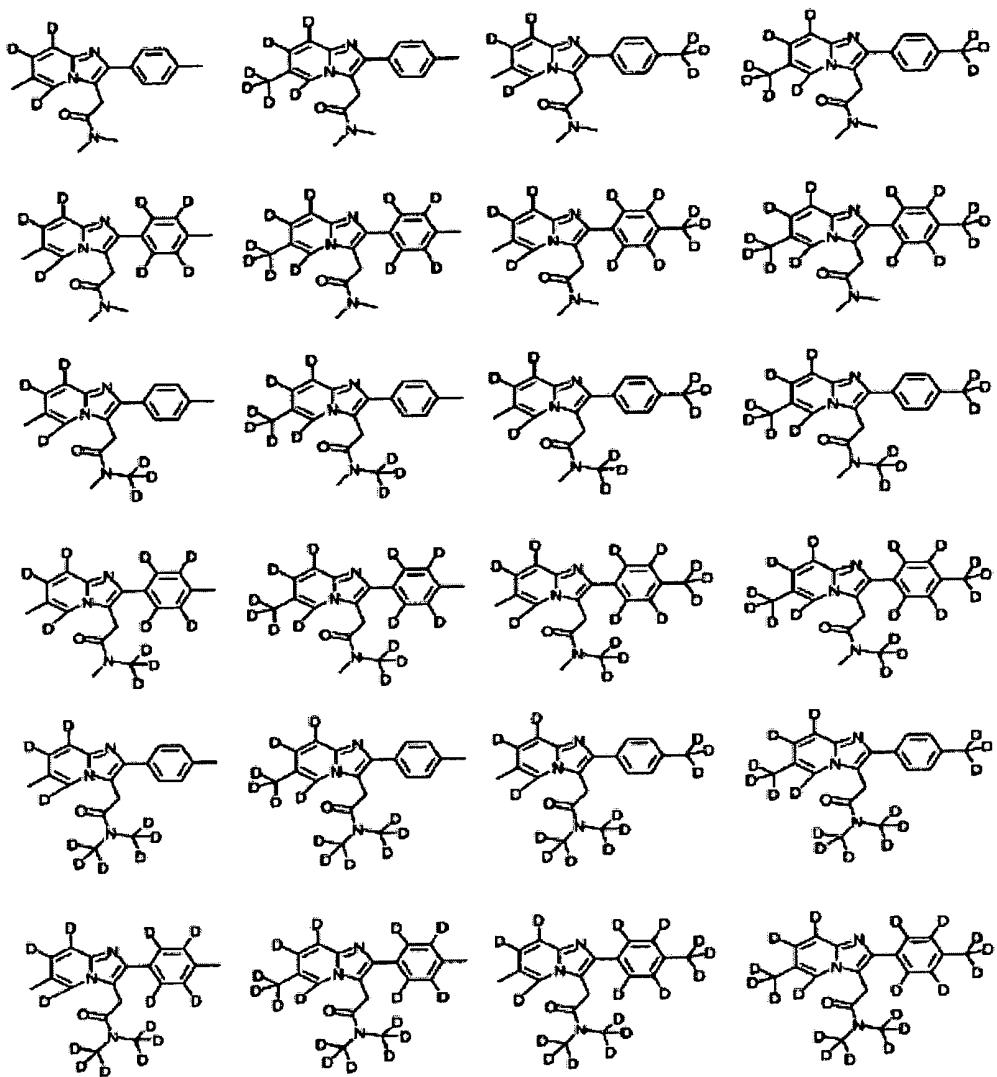
30 11. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o enriquecimento de deutério não é menos do que aproximadamente 95%.

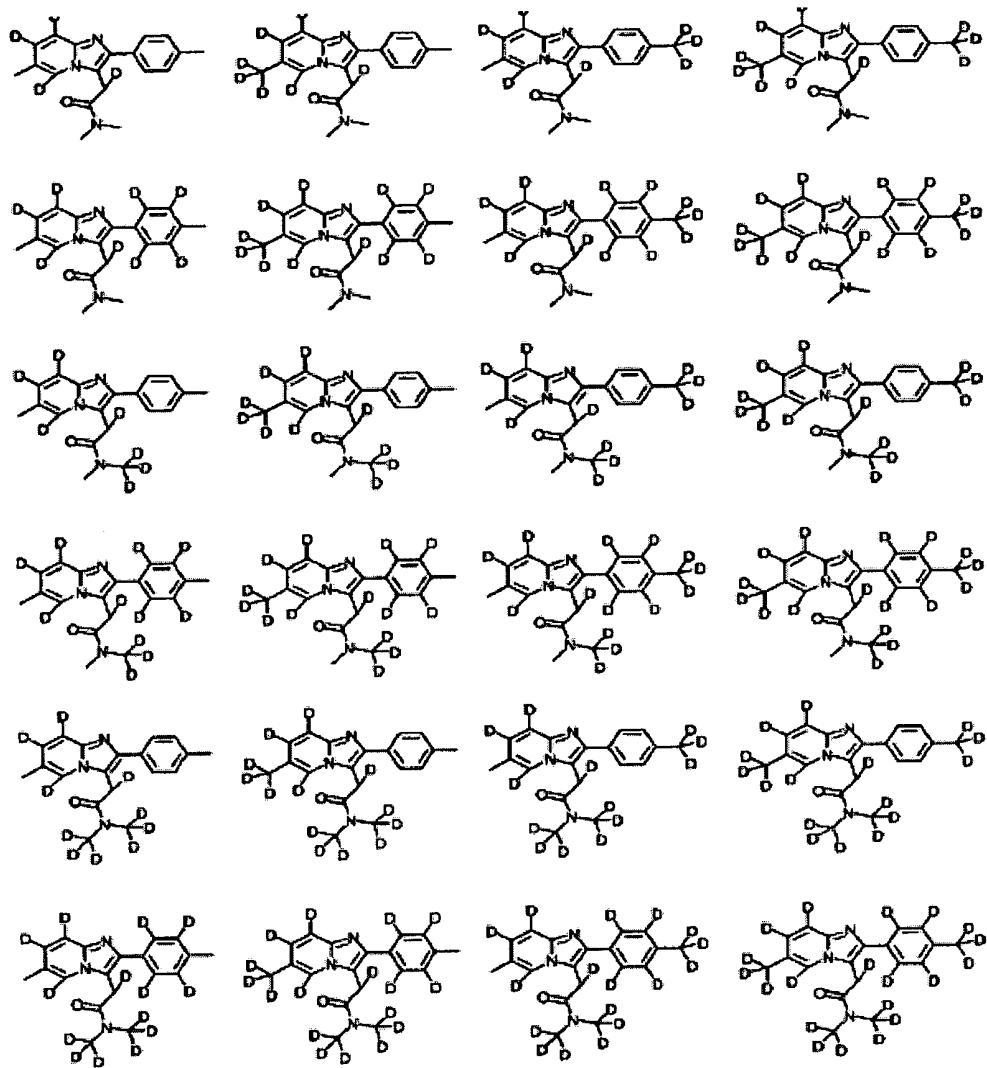
12. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser selecionado do grupo consistindo em:

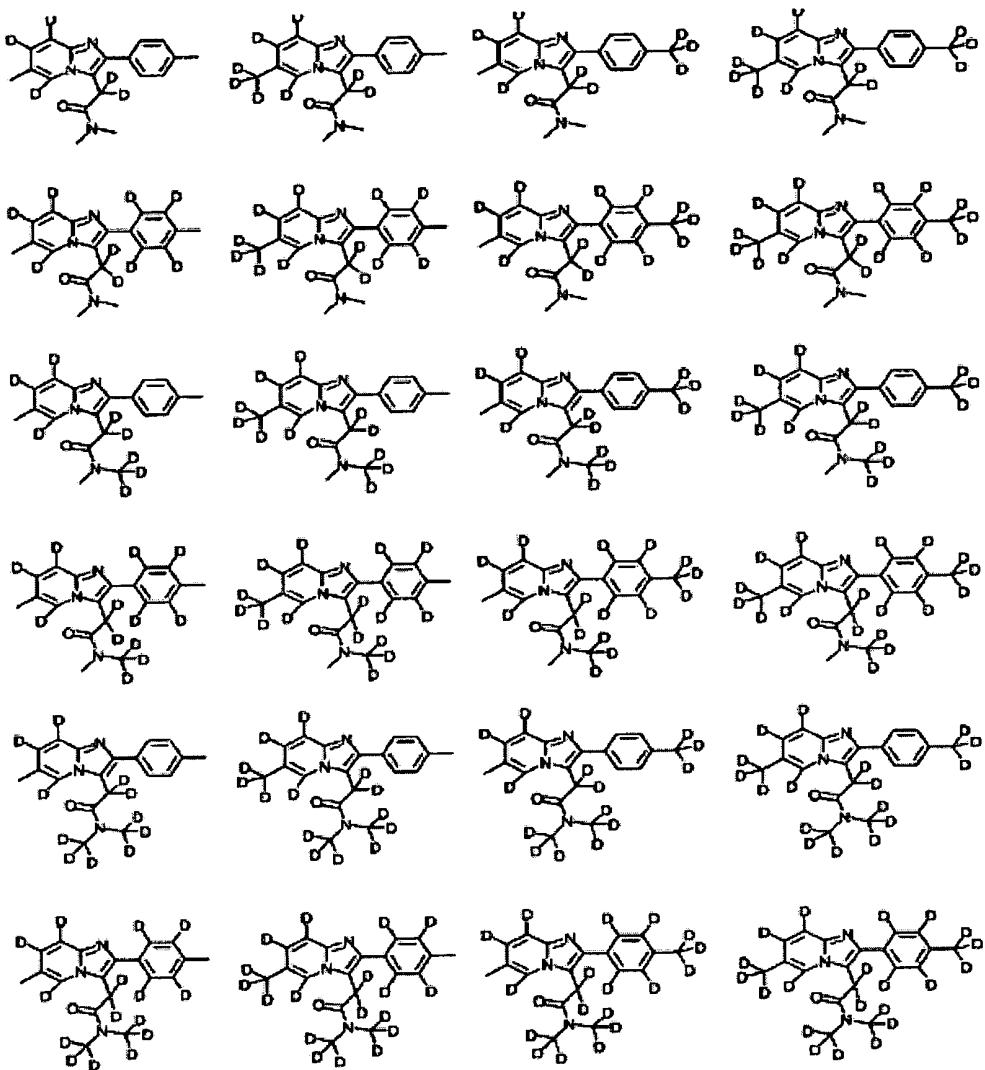






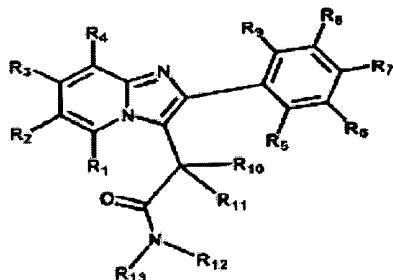






ou um único enantiômero, uma mistura (+)-enantiômero e (-)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais por peso do (-)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos por peso do (+)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais por peso do (+)-enantiômero e de aproximadamente 10% ou o menos por peso do (-)-enantiômero, um diastereômero individual ou uma mistura dos diastereômeros dos mesmos; ou um sal, um solvato, ou uma pró-droga farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

DE UMA DOENÇA OU DE UMA CONDIÇÃO QUE ENVOLVE UM RECEPTOR DE BENZODIAZEPINA, caracterizado por compreender a administração ao dito mamífero de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula 1:



Fórmula 1

5 ou um único enantiômero, uma mistura (+)-enantiômero e (-)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais por peso do (-)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos por peso do (+)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais por peso do (+)-enantiômero e de 10 aproximadamente 10% ou o menos por peso do (-)-enantiômero, um diastereômero individual ou de uma mistura dos diastereômeros dos mesmos; ou um sal, um solvato, ou uma pró-droga farmaceuticamente aceitável dos mesmos, em que:

15 R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₈, R₉, R₁₀ e R₁₁ são selecionados independentemente do grupo consistindo em hidrogênio e deutério;

R₂, R₇, R₁₂ e R₁₃ são selecionados independentemente do grupo consistindo em -CH₃, -CH₂D, -CHD₂, e -CD₃;

20 em que o dito composto de Fórmula 1 representa uma mistura de (+)-enantiômero e de (-)-enantiômero, ou onde o dito composto de Fórmula 1 contém aproximadamente 90% ou mais por peso de (-)-enantiômero do dito composto e 25 aproximadamente 10% ou menos por peso do (+)-enantiômero do dito composto ou onde o dito composto de Fórmula 1 contém

aproximadamente 90% ou mais por peso do (+) enantiômero do dito composto e de aproximadamente 10% ou menos por peso do (-)-enantiômero do dito composto,

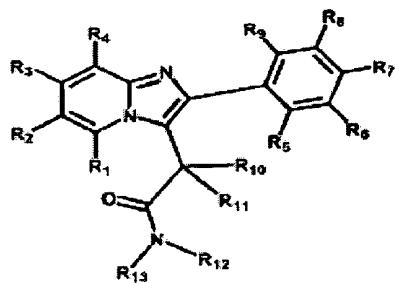
contanto que o dito composto de Fórmula 1
5 contenha pelo menos um átomo de deutério; e

contanto que o enriquecimento de deutério no dito composto de Fórmula 1 seja de pelo menos aproximadamente 1%.

tal como para afetar a diminuição média dos
10 níveis plasmáticos do dito composto ou um metabólito do mesmo em comparação ao composto enriquecido não-isotopicamente.

14. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que a dita doença ou condição é selecionada do grupo consistindo em uma desordem do sono, 15 insônia, narcolepsia, parassônias, síndrome das pernas inquietas, apnéia de sono, desordem do comportamento do sono REM, apnéia de sono obstrutiva, hipersonia, síndrome do atraso da fase do sono, síndrome do avanço da fase do sono, síndrome do ciclo vigília-sono não de 24 horas, terror do sono, sonambulismo, doença do sono, dissônias e uma doença em que um hipnótico, um ansiolítico ou um anticonvulsivo é benéfico.

15. MÉTODO DE TRATAMENTO DE UM MAMÍFERO QUE SOFRE DE UMA DOENÇA OU DE UMA CONDIÇÃO QUE ENVOLVE UM RECEPTOR DE BENZODIAZEPINA, caracterizado por compreender a administração ao dito mamífero de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula 1:



Fórmula 1

ou um único enantiômero, uma mistura (+)-enantiômero e (-)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais por peso do (-)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos por peso do (+)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais por peso do (+)-enantiômero e de aproximadamente 10% ou o menos por peso do (-)-enantiômero, um diastereômero individual ou de uma mistura dos diastereômeros dos mesmos; ou um sal, um solvato, ou uma pró-droga farmaceuticamente aceitável dos mesmos, em que:

10 R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₈, R₉, R₁₀ e R₁₁ são selecionados independentemente do grupo consistindo em hidrogênio e deutério;

15 R₂, R₇, R₁₂ e R₁₃ são selecionados independentemente do grupo consistindo em -CH₃, -CH₂D, -CHD₂, e -CD₃;

em que o dito composto de Fórmula 1 representa uma mistura de (+)-enantiômero e de (-)-enantiômero, ou onde o dito composto de Fórmula 1 contém aproximadamente 90% ou 20 mais por peso de (-)-enantiômero do dito composto e aproximadamente 10% ou menos por peso do (+)-enantiômero do dito composto ou onde o dito composto de Fórmula 1 contém aproximadamente 90% ou mais por peso do (+) enantiômero do dito composto e de aproximadamente 10% ou menos por peso do 25 (-)-enantiômero do dito composto,

contanto que o dito composto de Fórmula 1 contenha pelo menos um átomo de deutério; e

contanto que o enriquecimento de deutério no dito composto de Fórmula 1 seja de pelo menos aproximadamente 5 1%.

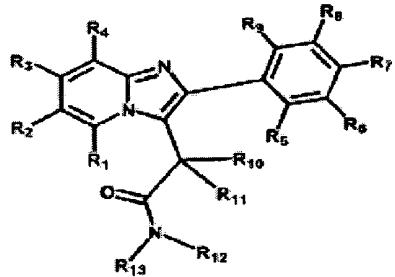
tal como para afetar o aumento médio dos níveis plasmáticos do dito composto por unidade de dosagem do mesmo em comparação ao composto enriquecido não-isotopicamente.

10 16. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que a dita doença ou condição é selecionada do grupo consistindo em uma desordem do sono, insônia, narcolepsia, parassônias, síndrome das pernas inquietas, apnéia de sono, desordem do comportamento do sono

15 REM, apnéia de sono obstrutiva, hipersonia, síndrome do atraso da fase do sono , síndrome do avanço da fase do sono , síndrome do ciclo vigília-sono não de 24 horas, terror do sono, sonambulismo, doença do sono, dissônias e uma doença em que um hipnótico, um ansiolítico ou um anticonvulsivo é

20 benéfico.

17 MÉTODO DE TRATAMENTO DE UM MAMÍFERO QUE SOFRE DE UMA DOENÇA OU DE UMA CONDIÇÃO QUE ENVOLVE UM RECEPTOR DE BENZODIAZEPINA, caracterizado por compreender a administração ao dito mamífero de uma quantidade terapeuticamente eficaz de 25 um composto de Fórmula 1:



Fórmula 1

ou um único enantiômero, uma mistura (+)-enantiômero e (-)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais por peso do (-)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos por peso do (+)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais por peso do (+)-enantiômero e de aproximadamente 10% ou menos por peso do (-)-enantiômero, um diastereômero individual ou de uma mistura dos diastereômeros dos mesmos; ou um sal, um solvato, ou uma pró-droga farmaceuticamente aceitável dos mesmos, em que:

R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₈, R₉, R₁₀ e R₁₁ são selecionados independentemente do grupo consistindo em hidrogênio e deutério;

R₂, R₇, R₁₂ e R₁₃ são selecionados independentemente do grupo consistindo em -CH₃, -CH₂D, -CHD₂, e -CD₃;

em que o dito composto de Fórmula 1 representa uma mistura de (+)-enantiômero e de (-)-enantiômero, ou onde o dito composto de Fórmula 1 contém aproximadamente 90% ou mais por peso de (-)-enantiômero do dito composto e aproximadamente 10% ou menos por peso do (+)-enantiômero do dito composto ou onde o dito composto de Fórmula 1 contém aproximadamente 90% ou mais por peso do (+) enantiômero do dito composto e de aproximadamente 10% ou menos por peso do (-)-enantiômero do dito composto,

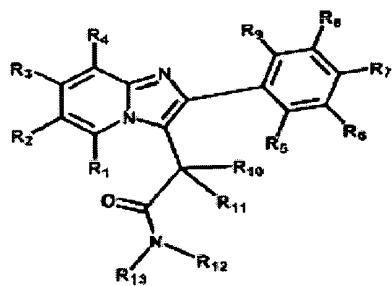
contanto que o dito composto de Fórmula 1 contenha pelo menos um átomo de deutério; e

contanto que o enriquecimento de deutério no dito composto de Fórmula 1 seja de pelo menos aproximadamente 1%.

tal como para afetar uma média diminuída de níveis do plasma de pelo menos um metabólito do dito composto por unidade de dosagem do mesmo em comparação ao composto enriquecido não-isotopicamente.

18. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que a dita doença ou condição é selecionada do grupo consistindo em uma desordem do sono, insônia, narcolepsia, parassônias, síndrome das pernas inquietas, apnéia de sono, desordem do comportamento do sono REM, apnéia de sono obstrutiva, hipersonia, síndrome do atraso da fase do sono, síndrome do avanço da fase do sono, síndrome do ciclo vigília-sono não de 24 horas, terror do sono, sonambulismo, doença do sono, dissônias e uma doença em que um hipnótico, um ansiolítico ou um anticonvulsivo é benéfico.

19. MÉTODO DE TRATAMENTO DE UM MAMÍFERO QUE SOFRE DE UMA DOENÇA OU DE UMA CONDIÇÃO QUE ENVOLVE UM RECEPTOR DE BENZODIAZEPINA, caracterizado por compreender a administração ao dito mamífero de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula 1:



Fórmula 1

ou um único enantiômero, uma mistura (+)-enantiômero e (-)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais por peso do (-)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos por peso do (+)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais por peso do (+)-enantiômero e de aproximadamente 10% ou o menos por peso do (-)-enantiômero, um diastereômero individual ou de uma mistura dos diastereômeros dos mesmos; ou um sal, um solvato, ou uma pró-droga farmaceuticamente aceitável dos mesmos, em que:

R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₈, R₉, R₁₀ e R₁₁ são selecionados independentemente do grupo consistindo em hidrogênio e deutério;

R₂, R₇, R₁₂ e R₁₃ são selecionados 5 independentemente do grupo consistindo em -CH₃, -CH₂D, -CHD₂, e -CD₃;

em que o dito composto de Fórmula 1 representa uma mistura de (+)-enantiômero e de (-)-enantiômero, ou onde o dito composto de Fórmula 1 contém aproximadamente 90% ou 10 mais por peso de (-)-enantiômero do dito composto e aproximadamente 10% ou menos por peso do (+)-enantiômero do dito composto ou onde o dito composto de Fórmula 1 contém aproximadamente 90% ou mais por peso do (+) enantiômero do dito composto e de aproximadamente 10% ou menos por peso do 15 (-)-enantiômero do dito composto,

contanto que o dito composto de Fórmula 1 contenha pelo menos um átomo de deutério; e

contanto que o enriquecimento de deutério no dito composto de Fórmula 1 seja de pelo menos aproximadamente 20 1%.

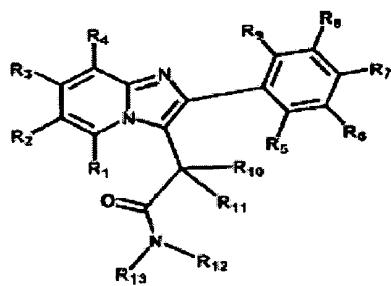
tal como para afetar um diminuição do metabolismo de pelo menos uma isoforma do citocromo P₄₅₀ expressado polimorficamente em indivíduos mamíferos por unidade de dosagem do mesmo em comparação ao composto 25 enriquecido não-isotopicamente.

20. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que a dita doença ou condição é selecionada do grupo consistindo em uma desordem do sono, insônia, narcolepsia, parassônias, síndrome das pernas 30 inquietas, apnéia de sono, desordem do comportamento do sono REM, apnéia de sono obstrutiva, hipersonia, síndrome do atraso da fase do sono , síndrome do avanço da fase do sono , síndrome do ciclo vigília-sono não de 24 horas, terror do

sono, sonambulismo, doença do sono, dissônias e uma doença em que um hipnótico, um ansiolítico ou um anticonvulsivo é benéfico.

21. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 19,
5 caracterizado pelo fato de que a isoforma do citocromo P₄₅₀ é selecionado do grupo consistindo em CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6.

22. MÉTODO DE TRATAMENTO DE UM MAMÍFERO QUE SOFRE DE UMA DOENÇA OU DE UMA CONDIÇÃO QUE ENVOLVE UM RECEPTOR DE 10 BENZODIAZEPINA, caracterizado por compreender a administração ao dito mamífero de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula 1:



Fórmula 1

ou um único enantiômero, uma mistura (+)-enantiômero e (-)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 15 90% ou mais por peso do (-)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos por peso do (+)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais por peso do (+)-enantiômero e de aproximadamente 10% ou o menos por peso do (-)-enantiômero, um diastereômero individual ou de uma mistura dos 20 diastereômeros dos mesmos; ou um sal, um solvato, ou uma pró-droga farmaceuticamente aceitável dos mesmos, em que:

R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₈, R₉, R₁₀ e R₁₁ são selecionados independentemente do grupo consistindo em hidrogênio e deutério;

25 R₂, R₇, R₁₂ e R₁₃ são selecionados

independentemente do grupo consistindo em -CH₃, - CH₂D, - CHD₂, e - CD₃;

em que o dito composto de Fórmula 1 representa uma mistura de (+)-enantiômero e de (-)-enantiômero, ou onde 5 o dito composto de Fórmula 1 contém aproximadamente 90% ou mais por peso de (-)-enantiômero do dito composto e aproximadamente 10% ou menos por peso do (+)-enantiômero do dito composto ou onde o dito composto de Fórmula 1 contém aproximadamente 90% ou mais por peso do (+) enantiômero do 10 dito composto e de aproximadamente 10% ou menos por peso do (-)-enantiômero do dito composto,

contanto que o dito composto de Fórmula 1 contenha pelo menos um átomo de deutério; e

contanto que o enriquecimento de deutério no 15 dito composto de Fórmula 1 seja de pelo menos aproximadamente 1%.

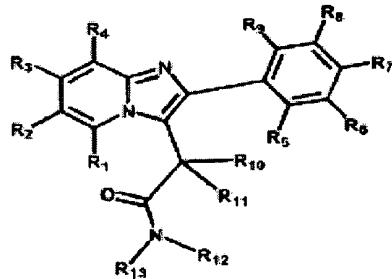
tal como para afetar um diminuição da inibição de pelo menos uma isoforma do citocromo P₄₅₀ em indivíduos mamíferos por unidade de dosagem do mesmo em comparação ao 20 composto enriquecido não-isotopicamente.

23. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que a dita doença ou condição é selecionada do grupo consistindo em uma desordem do sono, insônia, narcolepsia, parassônias, síndrome das pernas 25 inquietas, apnéia de sono, desordem do comportamento do sono REM, apnéia de sono obstrutiva, hipersonia, síndrome do atraso da fase do sono , síndrome do avanço da fase do sono , síndrome do ciclo vigília-sono não de 24 horas, terror do sono, sonambulismo, doença do sono, dissônias e uma doença em 30 que um hipnótico, um ansiolítico ou um anticonvulsivo é benéfico.

24 MÉTODO, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que a dita isoforma do citocromo

P₄₅₀ é selecionado do grupo consistindo em CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2G1, CYP2J2, CYP2R1, CYP2S1, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A5P1, CYP3A5P2, CYP3A7, CYP4A11, CYP4B1, 5 CYP4F2, CYP4F3, CYP4F8, CYP4F11, CYP4F12, CYP4X1, CYP4Z1, CYP5A1, CYP7A1, CYP7B1, CYP8A1, CYP8B1, CYPI1A1, CYPI1B1, CYP11B2, CYP17, CYP19, CYP21, CYP24, CYP26A1, CYP26B1, CYP27A1, CYP27B1, CYP39, CYP46 e CYP51.

25 MÉTODO DE TRATAMENTO DE UM MAMÍFERO QUE SOFRE DE
10 UMA DOENÇA OU DE UMA CONDIÇÃO QUE ENVOLVE UM RECEPTOR DE BENZODIAZEPINA, caracterizado por compreender a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto de Fórmula 1 tal como para obter um efeito clínico melhorado durante o tratamento no dito mamífero por unidade de dosagem 15 como comparado a um composto enriquecido não-isotopicamente, em que o dito composto de Fórmula 1 tem a estrutura



Fórmula 1

ou um único enantiômero, uma mistura (+)-enantiômero e (-)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 20 90% ou mais por peso do (-)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos por peso do (+)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais por peso do (+)-enantiômero e de aproximadamente 10% ou o menos por peso do (-)-enantiômero, um diastereômero individual ou de uma mistura dos

diastereômeros dos mesmos; ou um sal, um solvato, ou uma pró-droga farmaceuticamente aceitável dos mesmos, em que:

R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₈, R₉, R₁₀ e R₁₁ são selecionados independentemente do grupo consistindo em hidrogênio e deutério;

R₂, R₇, R₁₂ e R₁₃ são selecionados independentemente do grupo consistindo em -CH₃, -CH₂D, -CHD₂, e -CD₃;

em que o dito composto de Fórmula 1 representa uma mistura de (+)-enantiômero e de (-)-enantiômero, ou onde o dito composto de Fórmula 1 contém aproximadamente 90% ou mais por peso de (-)-enantiômero do dito composto e aproximadamente 10% ou menos por peso do (+)-enantiômero do dito composto ou onde o dito composto de Fórmula 1 contém aproximadamente 90% ou mais por peso do (+) enantiômero do dito composto e de aproximadamente 10% ou menos por peso do (-)-enantiômero do dito composto,

contanto que o dito composto de Fórmula 1 contenha pelo menos um átomo de deutério; e

contanto que o enriquecimento de deutério no dito composto de Fórmula 1 seja de pelo menos aproximadamente 1%.

26. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que a dita doença ou condição é selecionada do grupo consistindo em uma desordem do sono, insônia, narcolepsia, parassônias, síndrome das pernas inquietas, apnéia de sono, desordem do comportamento do sono REM, apnéia de sono obstrutiva, hipersonia, síndrome do atraso da fase do sono , síndrome do avanço da fase do sono , síndrome do ciclo vigília-sono não de 24 horas, terror do sono, sonambulismo, doença do sono, dissônias e uma doença em que um hipnótico, um ansiolítico ou um anticonvulsivo é benéfico.

27. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, caracterizada por compreender uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 1, ou do (-)-enantiômero de um composto de acordo com a reivindicação 1, 5 ou do (+)-enantiômero de um composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal, um solvato ou uma pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo com um excipiente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

28. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, de acordo com a 10 reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que a dita composição é apropriada para administração oral, parenteral ou infusão intravenosa.

29. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que a dita 15 administração oral compreende a administração de um comprimido ou de uma cápsula.

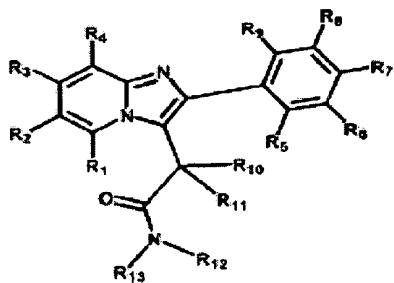
30. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que o dito 20 composto, de acordo com a reivindicação 1 é administrado em uma dose de aproximadamente 0,1 miligrama a aproximadamente 100 miligramas totais diariamente,

31. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o dito composto contém 25 aproximadamente 90% ou mais por peso do (-)-enantiômero do dito composto e de aproximadamente 10% ou menos por peso do (+)-enantiômero do dito composto.

32. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o dito composto contém 30 aproximadamente 90% ou mais por peso de (+)-do enantiômero do dito composto e de aproximadamente 10% ou de menos por peso do (-)-enantiômero do dito composto.

33. MÉTODO DE TRATAMENTO DE UM MAMÍFERO QUE SOFRE DE UMA DOENÇA OU DE UMA CONDIÇÃO QUE ENVOLVE UM RECEPTOR DE

BENZODIAZEPINA, caracterizado por compreender a administração ao dito mamífero de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula 1:



Fórmula 1

ou um único enantiômero, uma mistura (+)-enantiômero e (-)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais por peso do (-)-enantiômero e aproximadamente 10% ou menos por peso do (+)-enantiômero, uma mistura de aproximadamente 90% ou mais por peso do (+)-enantiômero e de aproximadamente 10% ou o menos por peso do (-)-enantiômero,
5 um diastereômero individual ou de uma mistura dos diastereômeros dos mesmos; ou um sal, um solvato, ou uma pró-droga farmaceuticamente aceitável dos mesmos, em que:
10

R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₈, R₉, R₁₀ e R₁₁ são selecionados independentemente do grupo consistindo em
15 hidrogênio e deutério;

R₂, R₇, R₁₂ e R₁₃ são selecionados independentemente do grupo consistindo em -CH₃, -CH₂D, -CHD₂, e -CD₃;

em que o dito composto de Fórmula 1 representa
20 uma mistura de (+)-enantiômero e de (-)-enantiômero, ou onde o dito composto de Fórmula 1 contém aproximadamente 90% ou mais por peso de (-)-enantiômero do dito composto e aproximadamente 10% ou menos por peso do (+)-enantiômero do dito composto ou onde o dito composto de Fórmula 1 contém

aproximadamente 90% ou mais por peso do (+) enantiômero do dito composto e de aproximadamente 10% ou menos por peso do (-)-enantiômero do dito composto,

contanto que o dito composto de Fórmula 1
5 contenha pelo menos um átomo de deutério; e

contanto que o enriquecimento de deutério no dito composto de Fórmula 1 seja de pelo menos aproximadamente 1%.

RESUMO

COMPOSTO, MÉTODO DE TRATAMENTO DE UM MAMÍFERO QUE SOFRE DE UMA DOENÇA OU DE UMA CONDIÇÃO QUE ENVOLVE UM RECEPTOR DE BENZODIAZEPINA E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

5 A presente descrição é dirigida aos moduladores de receptores de GABA_A e, sais e pró-drogas farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, a síntese química dos mesmos e o uso médico de tais compostos para o tratamento e/ou para fornecer a um paciente em necessidade com um efeito hipnótico,
10 ansiolítico ou anticonvulsivante são descritos.