

(11) Número de Publicação: **PT 2418211 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 471/08 (2016.01) **C07D 221/28** (2016.01)
A61K 31/439 (2016.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2009.09.18	(73) Titular(es): CONCERT PHARMACEUTICALS INC. 99 HAYDEN AVENUE, SUITE 100 LEXINGTON, MA 02421 US
(30) Prioridade(s): 2008.09.19 US 98511 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2012.02.15	
(45) Data e BPI da concessão: 2016.03.16 113/2016	(72) Inventor(es): PHILIP B. GRAHAM US I. ROBERT SILVERMAN US
	(74) Mandatário: JOÃO LUÍS PEREIRA GARCIA RUA CASTILHO, 167 2º 1070-050 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **COMPOSTOS DE MORFINANO DEUTERIZADOS**

(57) Resumo:

ESTA INVENÇÃO REFERE-SE A NOVOS COMPOSTOS DE MORFINANO E SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS DOS MESMOS. ESTA INVENÇÃO TAMBÉM PROPORCIONA COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO UM COMPOSTO DESTA INVENÇÃO E A UTILIZAÇÃO DE TAIS COMPOSIÇÕES EM MÉTODOS DE TRATAMENTO DE DOENÇAS E CONDIÇÕES QUE SÃO BENEFICAMENTE TRATADAS ATRAVÉS DA ADMINISTRAÇÃO DE UM AGONISTA DE RECETOR A1 QUE TAMBÉM TEM ATIVIDADE ANTAGONISTA DE NMDA.

RESUMO

COMPOSTOS DE MORFINANO DEUTERIZADOS

Esta invenção refere-se a novos compostos de morfinano e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Esta invenção também proporciona composições compreendendo um composto desta invenção e a utilização de tais composições em métodos de tratamento de doenças e condições que são benéficamente tratadas através da administração de um agonista de recetor $\alpha 1$ que também tem atividade antagonista de NMDA.

DESCRIÇÃO

COMPOSTOS DE MORFINANO DEUTERIZADOS

Este pedido reivindica prioridade ao Pedido de Patente Provisório U.S. N.º Ser. 61/098.511, depositado a 19 de setembro de 2008.

CAMPO DA TÉCNICA

Esta invenção refere-se a novos compostos de morfinano e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. Esta invenção também proporciona composições compreendendo um composto desta invenção e a utilização de tais composições em métodos de tratamento de doenças e condições que são benéficamente tratadas através da administração de um agonista de recetor sigma-1 que também tem atividade antagonista de NMDA.

ANTECEDENTES

O dextrometorfano, também conhecido pelo seu nome químico (+)-3-metoxi-17-metil-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano, é atualmente um dos antitússicos mais amplamente utilizados.

Para além da atividade fisiológica notada acima, o dextrometorfano é também um agonista do recetor σ_2 , um antagonista de N-metil-D-aspartato (NMDA), e um antagonista do recetor nicotínico $\alpha_3\beta_4$. O dextrometorfano inibe que neurotransmissores, tais como glutamato, ativem recetores no cérebro. A absorção de dopamina e serotonina também são inibidas.

O dextrometorfano está aprovado para utilização em produtos de supressão da tosse de venda livre. Encontra-se atualmente em ensaios clínicos de Fase I para espasmos da voz, e estudos clínicos de Fase III para o tratamento de síndrome de Rett (<http://www.clinicaltrials.gov>). O dextrometorfano está a ser estudado com outros fármacos num ensaio clínico de Fase II caracterizando mecanismos de processamento da dor em indivíduos com síndrome do

intestino irritável (<http://www.clinicaltrials.gov/>). O dextrometorfano está também em ensaios clínicos de Fase I para o tratamento de hiperalgesia em indivíduos mantidos por metadona (<http://www.clinicaltrials.gov/>).

Adicionalmente, uma combinação de bromidrato de dextrometorfano e sulfato de quinidina encontra-se atualmente em ensaios clínicos de Fase III para tratar a dor neuropática diabética (<http://www.clinicaltrials.gov/>). Esta combinação de fármacos, também conhecida como Zenvia®, encontra-se em ensaios clínicos de Fase III para o tratamento do Distúrbio de Expressão Emocional Involuntária (IEED), também conhecido como síndrome pseudobulbar, em indivíduos sofrendo de doença de Alzheimer, acidente vascular cerebral, doença de Parkinson e lesão cerebral traumática (<http://www.clinicaltrials.gov/>).

O dextrometorfano é metabolizado no fígado. A degradação começa com O- e N- desmetilação para formar os metabolitos primários dextrorfano e 3-metoxi-morfinano, dos quais ambos são adicionalmente N- e O- desmetilados respectivamente a 3-hidroxi-morfinano. Acredita-se que estes três metabolitos são terapeuticamente ativos. Um principal catalisador metabólico é a enzima 2D6 do citocromo P450 (CYP2D6), que é responsável pelas reações de O-desmetilação do dextrometorfano e 3-metoximorfinano. A N-desmetilação do dextrometorfano e dextrorfano são catalisadas por enzimas da família CYP3A relacionada. Podem ser detetados conjugados de dextrorfano e 3-hidroximorfinano no plasma humano e na urina no prazo de horas após a sua ingestão.

O abuso de dextrometorfano foi ligado ao seu metabolito ativo, dextrorfano. Os efeitos semelhantes a PCP atribuídos ao dextrometorfano são mais fiavelmente produzidos pelo dextrorfano e consequentemente o potencial de abuso em seres humano pode ser atribuível ao metabolismo de dextrometorfano a dextrorfano. (Miller, SC et al., *Addict Biol*, 2005, 10(4): 325-7., Nicholson, KL et al.,

Psychopharmacology (Berl), 1999 Sep 1, 146(1): 49-59., Pender, ES et al., Pediatr Emerg Care, 1991,7: 163-7). Um estudo dos efeitos psicotrópicos do dextrometorfano constatou que indivíduos que são metabolizadores extensivos (EMs) relataram um maior potencial de abuso em comparação com metabolizadores pobres (PMs) proporcionando evidência de que o dextrorfanol contribui para o potencial de abuso de dextrometorfano (Zawertailo LA, et al., J Clin Psychopharmacol, 1998 Aug, 18(4): 332-7).

Uma fração significativa da população tem uma deficiência funcional na enzima CYP2D6. Consequentemente, já que a principal via metabólica para o dextrometorfano requer CYP2D6, a atividade diminuída resulta numa duração muito maior da ação e maiores efeitos do fármaco em indivíduos com CYP2D6 deficiente. Para além da deficiência funcional intrínseca, determinados medicamentos, tais como antidepressivos, são inibidores potentes da enzima CYP2D6. Com o seu metabolismo mais lentos nalguns indivíduos, o dextrometorfano, especialmente em combinação com outro(s) fármaco(s), pode levar a eventos adversos sérios.

Uma duração maior do que a recomendada de um fármaco no corpo pode proporcionar efeitos benéficos continuados, mas pode também criar ou prolongar efeitos secundários indesejados. Efeitos secundários indesejados a doses recomendadas de terapêutica com dextrometorfano incluem náuseas, perda de apetite, diarreia, sonolência, tonturas, e impotência.

O dimemorfanol, um análogo do dextrometorfano, também conhecido pelo seu nome químico como (+)-(9 α ,13 α ,14 α)-dimetilmorfinano, é um antitússico não narcótico. Acredita-se que a atividade antitússica do dimemorfanol resulta a partir de ação direta sobre o centro da tosse na medula (Ida, H., Clin Ther., 1997, Mar-Apr;19(2): 215-31).

Para além das suas propriedades antitússicas, o dimemorfanol foi mostrado como tendo efeitos anticonvulsivos

e neuroprotetores possivelmente originando a partir do antagonismo de N-metil-D-aspartato (NMDA) do dextrometorfano (DM) e/ou afinidade elevada de recetores σ de DM (Chou, Y-C. *et al.*, Brain Res., 1999, Mar 13;821(2): 516-9). A ativação no recetor σ -1 foi constatada como proporcionando ação anticonvulsiva em ratos e ratinhos, como DM, mas sem os efeitos secundários comportamentais produzidos por DM e o seu metabolito, dextrorfano (Shin, E.J. *et al.*, Br J Pharmacol., 2005, Apr; 144(7): 908-18 e Shin, E.J. *et al.*, Behavioural Brain Research, 2004, 151: 267-276).

O metabolismo do dimemorfano em seres humanos é conhecido como procedendo através da N-desmetilação catalisada pelo citocromo P450 bem como pela oxidação de 3-metilo. Mais de 98% de uma dose de dimemorfano é metabolizado em seres humanos do sexo masculino saudáveis e nenhum dos metabolitos foi mostrado como tendo efeitos antitússicos (Chou Y-C., *et al.*, Life Sci., 2005, Jul 1;77(7): 735-45 e Chou Y-C., *et al.*, J Pharm Sci., 2009, Jul: 1-15).

Adicionalmente, dois análogos de éter do dextrometorfano, [(+)-3-etoxi-17-metilmorfinano] também referido no presente documento como "dextroetorfano," e [(+)-3-(2-propoxi)-17-metil-morfinano] também referido no presente documento como "dextroisoproporfano," mostraram atividade anticonvulsiva (Newman, A. *et al.* J Med Chem., 1992, 35(22): 4135-42 e Tortella, F. *et al.* J Pharmacol and Exp Therap., 1994, 268(2): 727-733) bem como efeitos neuroprotetores em ratos (Tortella, F. *et al.* Neurosci. Lett., 1995, 198(2): 79-82).

Consequentemente, é desejável proporcionar novos compostos que tenham as atividades benéficas do dextrometorfano, dimemorfano, dextroetorfano e dextroisoproporfano e possam também ter outros benefícios, por exemplo, efeitos secundários adversos reduzidos, com

uma suscetibilidade metabólica a prolongar adicionalmente a sua vida eficaz farmacológica diminuída, potenciar a cooperação do indivíduo e, potencialmente, diminuir a variabilidade farmacocinética da população e/ou diminuir o seu potencial de interações fármaco-fármaco perigosas ou diminuir a probabilidade de abuso de dextrometorfano devido à formação de metabolitos indesejados tais como dextrorfano.

Outras publicações incluem as seguintes:

Tortella FC, Robles L, Witkin JM, Newman AH. Novel anticonvulsant analogs of dextromethorphan: improved efficacy, potency, duration and side-effect profile. J Pharmacol Exp Ther. 1994 Feb; 268(2): 727-33. PubMed PMID: 8113984.

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

Documento WO 95/26325

Foster AB. Deuterium isotope effects in the metabolism of drugs and xenobiotics. Advances In Drug Research. 1985 Jan; 14: 1-40.

Blake MI, Crespi HL, Katz JJ. Studies with deuterated drugs. J Pharm Sci. 1975 Mar; 64(3): 367-91. PubMed PMID: 1151621.

Kushner DJ, Baker A, Dunstall TG. Pharmacological uses and perspectives of heavy water and deuterated compounds. Can J Physiol Pharmacol. 1999 Feb; 77(2): 79-88. Review. PubMed PMID: 10535697.

Hedvig Bolcskei, Marianna Mák, Ferencz Dravecz e György Domány. Synthesis of deuterated dextromethorphan derivatives. ARKIVOC. 2008 (iii): 182-193

Documento WO 2008/137474

SUMÁRIO

A invenção é estabelecida nas reivindicações anexas. As formas de realização, aspetos e exemplos da presente descrição que não se encontram dentro do âmbito das ditas reivindicações são proporcionados somente para fins ilustrativos e não formam parte da presente invenção.

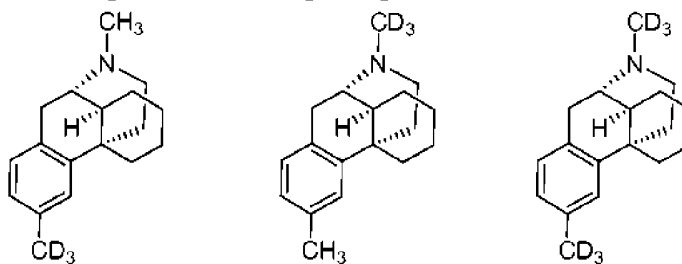
Nalgumas formas de realização, um composto de Fórmula I é selecionado a partir de qualquer um dos compostos no Quadro 1 estabelecido abaixo:

Nº do Composto	R ¹	R ²
100	-O-CD ₂ CD ₃	CD ₃
101	-O-CD ₂ CH ₃	CD ₃
102	-O-CD (CD ₃) ₂	CD ₃
103	-O-CD (CH ₃) ₂	CD ₃
104	-O-CD ₂ CD ₃	CH ₃
105	-O-CD ₂ CH ₃	CH ₃
106	-O-CD (CD ₃) ₂	CH ₃
107	-O-CD (CH ₃) ₂	CH ₃

Nalgumas formas de realização do composto da fórmula 1, R¹ é -(C₁-C₄)alquilo que é substituído com um ou mais átomos de deutério. Nalgumas destas formas de realização, R² é CH₃ or CD₃. Nalgumas destas formas de realização, R¹ é -CH₃, -CD₃, -CH₂CH₃, -CD₂CD₃, -CD₂CH₃, -CH₂CD₃, -CH(CH₃)₂, -CD(CD₃)₂, -CH(CD₃)₂, -CD(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CD₂CH(CH₃)₂, -CH₂CD(CH₃)₂, -CH₂CH(CD₃)₂, -CD₂CD(CH₃)₂, -CD₂CH(CD₃)₂, -CH₂CD(CD₃)₂, ou -CD₂CD(CD₃)₂. Nalgumas destas formas de realização, R¹ é -CD₃, -CD₂CD₃, -CD₂CH₃, -CH₂CD₃, -CD(CD₃)₂, -CH(CD₃)₂, -CD(CH₃)₂, -CD₂CH(CH₃)₂, -CH₂CD(CH₃)₂, -CH₂CH(CD₃)₂, -CD₂CD(CH₃)₂, -CD₂CH(CD₃)₂, -CH₂CD(CD₃)₂, ou -CD₂CD(CD₃)₂. Nalgumas destas formas de realização, R¹ é -CD₃, -CD₂CD₃, ou -CD₂CD(CD₃)₂. Nalgumas destas formas de realização, R¹ é -CD₃. Nalgumas destas formas de realização, R¹ é CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, ou -CH₂CH(CH₃)₂ e R² é selecionado a partir de CD₃.

Nalgumas formas de realização, o composto de Fórmula I

é selecionado a partir de qualquer um de:



Composto 108, Composto 109, e Composto 110.

Nalgumas formas de realização dos compostos da fórmula I, qualquer átomo não designado como deutério está presente na sua abundância isotópica natural.

Também é proporcionada uma composição farmacêutica isenta de agentes pirogênicos compreendendo um composto de Fórmula I e um portador farmaceuticamente aceitável. Nalgumas formas de realização, a composição compreendendo adicionalmente um segundo agente terapêutico útil no tratamento de um paciente sofrendo de ou suscetível a uma doença ou condição selecionada a partir de labilidade emocional; síndrome pseudobulbar; autismo; distúrbios neurológicos; doenças neurodegenerativas; lesão cerebral; distúrbios de perturbação da consciência; doenças cardiovasculares; glaucoma; disquinésia tardia; neuropatia diabética; doenças retinopáticas; doenças ou distúrbios causados por apoptose induzida por cisteína; doenças ou distúrbios causados por níveis elevados de homocisteína; dor, incluindo mas não limitada a, dor crónica; dor intratável; dor neuropática; dor mediada pelo sistema simpático; e dor associada com disfunção gastrointestinal; convulsões epiléticas; tinido; disfunção sexual; tosse intratável; dermatite; doenças de dependência; síndrome de Rett (RTT); distúrbios da voz devido a espasmos musculares da laringe incontrolados; neurotoxicidade a metotrexato; fadiga causada por cancro; e condições relacionadas com exposição a agentes químicos. Tais agentes podem incluir agentes tóxicos tais como, por exemplo, (i) agentes

utilizados em ação militar ou combate, tais como por exemplo gás nervoso, ou (ii) poluentes industriais.

Nalgumas formas de realização, o segundo agente terapêutico é selecionado a partir de quinidina, sulfato de quinidina, oxicodona, e gabapentina.

Também é proporcionado um método de tratamento de um indivíduo sofrendo de ou suscetível a uma doença ou condição selecionada a partir de labilidade emocional; síndrome pseudobulbar; autismo; distúrbios neurológicos; doenças neurodegenerativas; lesão cerebral; distúrbios de perturbação da consciência; doenças cardiovasculares; glaucoma; disquinesia tardia; neuropatia diabética; doenças retinopáticas; doenças ou distúrbios causados por apoptose induzida por cisteína; doenças ou distúrbios causados por níveis elevados de homocisteína; dor, incluindo mas não limitada a, dor crônica; dor intratável; dor neuropática; dor mediada pelo sistema simpático; e dor associada com disfunção gastrointestinal; convulsões epiléticas; tinido; disfunção sexual; tosse intratável; dermatite; doenças de dependência; síndrome de Rett (RTT); distúrbios da voz devido a espasmos musculares da laringe incontrolados; neurotoxicidade a metotrexato; fadiga causada por cancro; e condições relacionadas com exposição a agentes químicos, compreendendo a etapa de administração ao indivíduo com necessidade da mesma de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I. Nalgumas formas de realização, o indivíduo sofre de ou é suscetível a dor neuropática diabética.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1 ilustra a estabilidade metabólica de compostos desta invenção em CYP2D6 SUPERSOMES™.

A Figura 2, painéis A e B, ilustram a estabilidade metabólica do dextroetorfanol (painel A), dextroisoproporfanol (painel B), e compostos desta

invenção em microssomas hepáticos humanos.

A Figura 3 ilustra a estabilidade metabólica do dimemorfano e de compostos desta invenção em microssomas hepáticos humanos.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Definições

Os termos "melhorar" e "tratar" são utilizados indistintamente e incluem tratamento terapêutico e/ou tratamento profilático (redução da probabilidade de desenvolvimento). Ambos termos significam diminuir, suprimir, atenuar, reduzir, deter, ou estabilizar o desenvolvimento ou progressão de uma doença (por exemplo, uma doença ou distúrbio delineado no presente documento), minorar a gravidade da doença ou melhorar os sintomas associados com a doença.

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

Será reconhecido que ocorre alguma variação da abundância isotópica natural num composto sintetizado dependendo da origem dos materiais químicos utilizados na síntese. Consequentemente, uma preparação de dextrometorfano ou análogos de dextrometorfano irá conter de forma inerente pequenas quantidades de isotopólogos deuterizados. A concentração de isótopos de carbono e hidrogénio estáveis naturalmente abundantes, independentemente desta variação, é pequena e imaterial conforme comparada com o grau de substituição isotópica estável de compostos desta invenção. Veja-se, por exemplo, Wada E et al., Seikagaku 1994, 66:15; Gannes LZ et al., Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol 1998, 119:725. A menos que indicado de outro modo, quando uma posição é designada especificamente como "H" ou "hidrogénio", a posição é entendido que têm hidrogénio na sua composição isotópica de abundância natural. Também a menos que

indicado de outro modo, quando uma posição é designada especificamente como "D" ou "deutério", a posição é entendida como tendo deutério a uma abundância que é pelo menos 3340 vezes maior do que a abundância natural de deutério, que é 0,015% (isto é, o termo "D" ou "deutério" indica pelo menos incorporação de deutério a 50,1%).

O termo "fator de enriquecimento isotópico" conforme utilizado no presente documento significa a razão entre a abundância isotópica de D numa posição específica num composto desta invenção e a abundância de ocorrência natural desse isótopo. A abundância natural de deutério é 0,015%.

Noutras formas de realização, um composto desta invenção tem um fator de enriquecimento para cada deutério presente num sítio designado como sítio potencial de deuterização no composto de pelo menos 3500 (incorporação de deutério a 52,5%), pelo menos 4000 (incorporação de deutério a 60%), pelo menos 4500 (incorporação de deutério a 67,5%), pelo menos 5000 (deutério a 75%), pelo menos 5500 (incorporação de deutério a 82,5%), pelo menos 6000 (incorporação de deutério a 90%), pelo menos 6333,3 (incorporação de deutério a 95%), pelo menos 6466,7 (incorporação de deutério a 97%), pelo menos 6600 (incorporação de deutério a 99%), ou pelo menos 6633,3 (incorporação de deutério a 99,5%). É entendido que o fator de enriquecimento isotópico de cada deutério presente num sítio designado como um sítio de deuterização é independente de outros sítios deuterizados. Por exemplo, se existem dois sítios de deuterização num composto um sítio poderia ser deuterizado a 52,5% enquanto o outro poderia ser deuterizado a 75%. O composto resultante seria considerado como sendo um composto em que o fator de enriquecimento isotópico é pelo menos 3500 (52,5%).

O termo "isotopólogo" refere-se a uma espécie que tem a mesma estrutura química e fórmula que um composto

específico desta invenção, com a exceção das posições de substituição isotópica e/ou nível de enriquecimento isotópico em uma ou mais posições, por exemplo, H contra D.

O termo "composto", conforme utilizado no presente documento, refere-se a uma coleção de moléculas tendo uma estrutura química idêntica, exceto que pode existir variação isotópica entre os átomos constituintes das moléculas. Consequentemente, será claro para os peritos na especialidade que um composto representado por uma estrutura química particular contendo átomos de deutério indicados, irá conter também menores quantidades de isotopólogos tendo átomos de hidrogénio em uma ou mais das posições de deutério designadas nessa estrutura. A quantidade relativa de tais isotopólogos num composto desta invenção irá depender de um número de fatores incluindo a pureza isotópica de reagentes deuterizados utilizados para fabricar o composto e a eficácia de incorporação de deutério nas várias etapas de síntese utilizadas para preparar o composto. Contudo, conforme estabelecido acima a quantidade relativa de tais isotopólogos será menos de 49,9% do composto.

Um sal de um composto desta invenção é formado entre um ácido e um grupo básico do composto, tal como um grupo amino funcional, ou uma base e um grupo ácido do composto, tal como um grupo funcional carboxilo. De acordo com outra forma de realização, o composto é um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

O termo "farmacêuticamente aceitável", conforme utilizado no presente documento, refere-se a um componente que é, dentro do âmbito do bom julgamento médico, adequado para utilização em contacto com os tecidos de seres humanos e outros mamíferos sem toxicidade indevida, irritação, resposta alérgica e semelhantes, e comensurável com uma razão de risco/benefício razoável. Um "sal farmacêuticamente aceitável" significa qualquer sal

adequado que, após administração a um recetor, é capaz de proporcionar, direta ou indiretamente, um composto desta invenção. Um "contraião farmacêuticamente aceitável" é uma porção iónica de um sal que é não tóxico quando libertado a partir do sal após administração a um recetor.

Ácidos empregues comumente para formar sais farmacêuticamente aceitáveis incluem ácidos inorgânicos tais como bissulfeto de hidrogénio, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido sulfúrico e ácido fosfórico, bem como ácidos orgânicos tais como ácido para-toluenossulfónico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido bitartárico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido besílico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucorónico, ácido fórmico, ácido glutâmico, ácido metanossulfónico, ácido etanossulfónico, ácido benzenossulfónico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido para-bromofenilssulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico e ácido acético, bem como ácidos inorgânicos e orgânicos não relacionados. Tais sais farmacêuticamente aceitáveis consequentemente incluem sulfato, pirossulfato, bissulfato, sulfito, bissulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloreto, brometo, iodeto, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formato, isobutirato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexino-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, tereftalato, sulfonato, sulfonato de xileno, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β -hidroxibutirato, glicolato, maleato, tartarato, metanossulfonato, propanossulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato e outros sais. Numa forma de realização, sais de adição de ácido farmacêuticamente

aceitáveis incluem aqueles formados com ácidos minerais tais como ácido clorídrico e ácido bromídrico, e especialmente aqueles formados com ácidos orgânicos tais como ácido maleico.

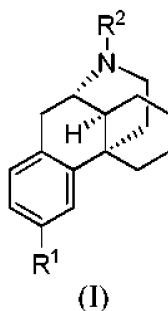
O termo "compostos estáveis", conforme utilizado no presente documento, refere-se a compostos que possuem estabilidade suficiente para permitir o seu fabrico e que mantêm a integridade do composto durante um período de tempo suficiente para ser úteis para os fins detalhados no presente documento (por exemplo, formulação em produtos terapêuticos, intermediários para utilização na produção de compostos terapêuticos, compostos intermédios isoláveis ou armazenáveis, tratamento de uma doença ou condição responsiva a agentes terapêuticos).

"Estereoisómero" refere-se tanto a enantiómeros como a diastereómeros. "D" refere-se a deutério. "terc", "^t" e "_t" referem-se cada um a terciário. "U.S." refere-se aos Estados Unidos da América. "FDA" refere-se a Administração de Fármacos e Alimentos (Food and Drug Administration). "NDA" refere-se a Aplicação de Novos Fármacos (New Drug Application). "rt" e "RT" referem-se à temperatura ambiente. "h" refere-se a horas. "DMF" refere-se a dimetilformamida. "TsOH" refere-se a ácido p-toluenossulfónico.

Ao longo desta memória descritiva, uma variável pode ser referida de forma geral (por exemplo, "cada R") ou pode ser referida de forma específica (por exemplo, R¹ ou R²). A menos que indicado em contrário, quando uma variável é referida de forma geral, significa incluir todas as formas de realização específicas dessa variável particular.

Compostos Terapêuticos

A presente divulgação proporciona um composto de Fórmula I:



ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, em que:

R^1 é $-O-(C_2-C_4)$ alquilo ou $-(C_1-C_4)$ alquilo, em que R^1 é opcionalmente substituído com um ou mais átomos de deutério; e R^2 é CH_3 , CH_2D , CHD_2 , ou CD_3

contanto que esteja presente pelo menos um átomo de deutério ou em R^1 ou em R^2 .

A estereoquímica preferida dos presentes compostos baseia-se na estereoquímica de compostos de morfinano tais como dextrometorfano, que existe como o enantiômero dextrorrotatório do levorfanol.

Uma forma de realização da divulgação proporciona um composto de Fórmula I em que R^1 é $-O-(C_2-C_4)$ alquilo que é opcionalmente substituído com um ou mais átomos de deutério. Num aspeto desta forma de realização, R^1 é $-O-CH_2CH_3$, $-O-CD_2CD_3$, $-O-CD_2CH_3$, $-O-CH_2CD_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, $-O-CD(CD_3)_2$, $-O-CH(CD_3)_2$, $-O-CD(CH_3)_2$, $-O-CH_2CH(CH_3)_2$, $-O-CD_2CH(CH_3)_2$, $-O-CH_2CD(CH_3)_2$, $-O-CH_2CH(CD_3)_2$, $-O-CD_2CD(CH_3)_2$, $-O-CD_2CH(CD_3)_2$, $-O-CH_2CD(CD_3)_2$, ou $-O-CD_2CD(CD_3)_2$.

Noutro aspeto, R^1 é $-O-CD_2CD_3$, $-O-CD_2CH_3$, $-O-CH_2CD_3$, $-O-CD(CD_3)_2$, $-O-CH(CD_3)_2$, $-O-CD(CH_3)_2$, $-O-CD_2CH(CH_3)_2$, $-O-CH_2CD(CH_3)_2$, $-O-CH_2CH(CD_3)_2$, $-O-CD_2CD(CH_3)_2$, $-O-CD_2CH(CD_3)_2$, $-O-CH_2CD(CD_3)_2$, ou $-O-CD_2CD(CD_3)_2$.

Noutro aspeto, R^1 é $-O-CD_2CD_3$, $-O-CD_2CH_3$, $-CD_2CD_3$, $-O-CD(CD_3)_2$, $-O-CH(CD_3)_2$, ou $-O-CD(CH_3)_2$.

Noutro aspeto, R^1 é $-O-CD_2CD_3$ ou $-O-CD(CD_3)_2$. Noutro aspeto, R^1 é $-O-CD_2CD_3$.

Noutro aspeto, R^1 é $-O-CD(CD_3)_2$.

Outra forma de realização de Fórmula I proporciona um

composto de Fórmula I em que R^1 é um $-O-(C_2-C_4)$ alquilo deuterizado e R^2 é $-CD_3$ ou $-CH_3$. Num aspeto desta forma de realização, R^2 é $-CD_3$. Noutro aspeto R^2 é $-CH_3$.

Cada um dos aspetos acima de R^1 pode ser combinado com cada um dos aspetos acima de R^2 para formar formas de realização adicionais desta divulgação.

Exemplos de compostos específicos onde R^1 é $-O-(C_2-C_4)$ alquilo incluem aqueles mostrados no Quadro 1:

Quadro 1: Compostos Exemplares de Fórmula I (R^1 é $-O-(C_2-C_4)$ alquilo)

Nº do Composto	R^1	R^2
100	$-O-CD_2CD_3$	CD_3
101	$-O-CD_2CH_3$	CD_3
102	$-O-CD(CD_3)_2$	CD_3
103	$-O-CD(CH_3)_2$	CD_3
104	$-O-CD_2CD_3$	CH_3
105	$-O-CD_2CH_3$	CH_3
106	$-O-CD(CD_3)_2$	CH_3
107	$-O-CD(CH_3)_2$	CH_3

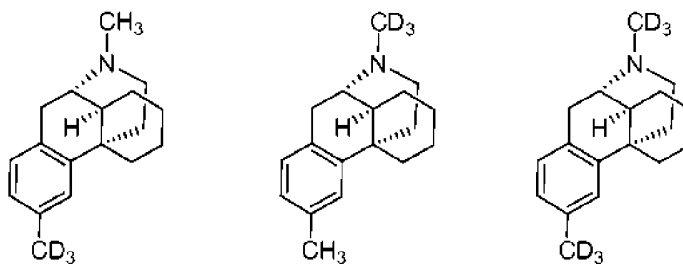
ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

Outra forma de realização desta divulgação proporciona compostos de Fórmula I em que R^1 é $-(C_1-C_4)$ alquilo que é opcionalmente substituído com um ou mais átomos de deutério. Num aspeto desta forma de realização, R^1 é CH_3 , $-CD_3$, $-CH_2CH_3$, $-CD_2CD_3$, $-CD_2CH_3$, $-CH_2CD_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CD_2CH_2CH_3$, $-CD_2CD_2CH_3$, $-CD_2CD_2CD_3$, $-CH_2CD_2CH_3$, $-CH_2CD_2CD_3$, $-CH_2CH_2CD_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CD(CD_3)_2$, $-CH(CD_3)_2$, $-CD(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CD_2CH_2CH_2CH_3$, $-CD_2CD_2CH_2CH_3$, $-CD_2CD_2CD_2CH_3$, $-CD_2CD_2CD_2CD_3$, $-CD_2CH_2CD_2CH_3$, $-CD_2CH_2CH_2CD_3$, $-CD_2CH_2CD_2CD_3$, $-CH_2CD_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CD_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CD_3$, $-CH_2CD_2CD_2CH_3$, $-CH_2CD_2CH_2CD_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CD(CH_3)CH_2CH_3$, $-CD(CD_3)CH_2CH_3$, $-CD(CD_3)CD_2CH_3$, $-CD(CD_3)CD_2CD_3$, $-CD(CH_3)CD_2CH_3$, $-CD(CH_3)CD_2CD_3$, $-CD(CH_3)CH_2CD_3$, $-CH(CD_3)CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CD_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_2CD_3$, $-CH(CD_3)CD_2CH_3$, $CH(CD_3)CH_2CD_3$, $-CH(CH_3)CD_2CD_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CD_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CD(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CD_3)_2$, $-CD_2CD(CH_3)_2$, $-$

$\text{CD}_2\text{CH}(\text{CD}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CD}(\text{CD}_3)_2$, ou $-\text{CD}_2\text{CD}(\text{CD}_3)_2$. Noutro aspeto, R^1 é CH_3 , $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, ou $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ e R^2 é selecionado a partir de CD_3 . Noutro aspeto, R^1 é $-\text{CD}_3$, $-\text{CD}_2\text{CD}_3$, $-\text{CD}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CD}_3$, $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CD}_3)_2$, $-\text{CD}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CD}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CD}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CD}_3)_2$, $-\text{CD}_2\text{CD}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CD}_2\text{CH}(\text{CD}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CD}(\text{CD}_3)_2$, ou $-\text{CD}_2\text{CD}(\text{CD}_3)_2$. Noutro aspeto, R^1 é $-\text{CD}_3$, $-\text{CD}_2\text{CD}_3$, ou $-\text{CD}_{20}\text{CD}(\text{CD}_3)_2$. Noutro aspeto, R^1 é $-\text{CD}_3$. Cada um destes aspetos de R^1 pode ser combinado com os aspetos abaixo de R^2 para proporcionar formas de realização adicionais desta invenção.

Outra forma de realização desta divulgação proporciona compostos de Fórmula I em que R^1 é um $-(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alquilo}$ deuterizado e em que R^2 é $-\text{CH}_3$ ou $-\text{CD}_3$. Num aspeto desta forma de realização, R^2 é CH_3 . Noutro aspeto, R^2 é $-\text{CD}_3$.

Exemplos de compostos específicos de Fórmula I onde R^1 é $-(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alquilo}$ incluem os Compostos 108, 109 e 110 mostrados abaixo:



Composto 108, Composto 109, e Composto 110.

ou um sal farmacêuticamente aceitável dos mesmos.

Noutro conjunto de formas de realização, qualquer átomo não designado como deutério em qualquer das formas de realização estabelecidas acima está presente na sua abundância isotópica natural.

Noutro conjunto de formas de realização, o composto de Fórmula I é purificado, *por exemplo*, o composto de Fórmula I está presente a uma pureza de pelo menos 50,1% em peso (por exemplo, pelo menos 52,5%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 98,5%, 99%, 99,5% ou 99,9%) da quantidade total de isotopólogos de Fórmula I presente,

respetivamente. Consequentemente, nalgumas formas de realização, uma composição compreendendo um composto de Fórmula I pode incluir uma distribuição de isotopólogos do composto, contanto que pelo menos 50,1% dos isotopólogos em peso sejam o composto recitado.

Noutro conjunto de formas de realização, os compostos de Fórmula I são proporcionados em forma isolada, por exemplo, o composto não se encontra numa célula ou organismo e o composto é separado de alguns ou todos os componentes que o acompanham tipicamente na natureza.

Nalgumas formas de realização, qualquer posição no composto de Fórmula I designado como tendo D tem uma incorporação mínima de deutério de pelo menos 50,1% (por exemplo, pelo menos 52,5%, pelo menos 60%, pelo menos 67,5%, pelo menos 75%, pelo menos 82,5%, pelo menos 90%, pelo menos 95%, pelo menos 97%, pelo menos 99%, ou pelo menos 99,5%) na(s) posição(ões) designada(s) do composto de Fórmula 1. Consequentemente, nalgumas formas de realização, uma composição compreendendo um composto de Fórmula I pode incluir uma distribuição de isotopólogos do composto, contanto que pelo menos 50,1% dos isotopólogos incluam um D na(s) posição(ões) designada(s).

Nalgumas formas de realização, um composto de Fórmula I é "substancialmente isento de" isotopólogos-mãe do composto, por exemplo, estão presentes menos de 49,9%, menos de 25%, menos de 10%, menos de 5%, menos de 2%, menos de 1%, ou menos de 0.5% de outros isotopólogos.

A síntese de compostos de Fórmula I pode ser prontamente alcançada através de referência a Síntese e Exemplos Exemplares divulgados no presente documento, e através da utilização de procedimentos e intermediários análogos aos divulgados. por exemplo, em Schnider, O. e Grussner, A., *Helv. Chim. Acta.*, 1951, 34: 2211; Grussner, A. e Schnider, O.; GB 713146 (1954); Toyo Pharma K. K., JP 60089474 A (1983) do Japão; Newman, A. H. *et al.*, *J. Med.*

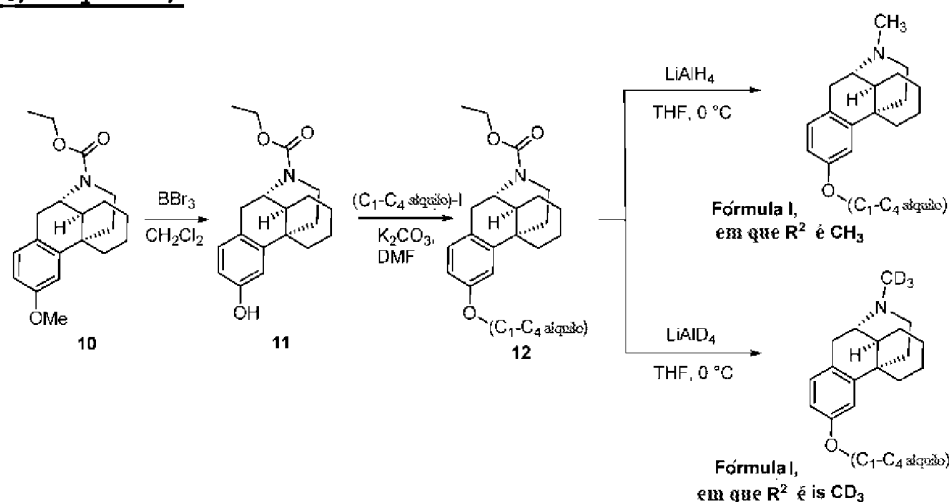
Chem., 1992, 35: 4135. Tais métodos podem ser levados a cabo ao utilizar os reagentes e/ou intermediários deuterizados e, opcionalmente, contendo outros isótopos correspondentes para sintetizar os compostos delineados no presente documento, ou ao invocar protocolos sintéticos padrão conhecidos na técnica para introdução de átomos isotópicos numa estrutura química.

Sínteses Exemplos

Os seguintes reagentes e unidades básicas deuterizados que podem ser úteis na preparação de compostos de Fórmula I encontram-se comercialmente disponíveis: iodoetano- d_5 , iodeto de etil-2,2,2- d_3 , iodeto de etil-1,1- d_2 , iodeto de isopropil- d_7 , brometo de isopropil- d_7 , iodeto de isopropil-1,1,1,3,3,3- d_6 , e brometo de 1,1,1,3,3,3- d_6 .

É ilustrado um método conveniente de síntese de compostos de Fórmula I em que R^1 é $-O-(C_2-C_4)$ alquilo no Esquema 1.

Esquema 1. Síntese de um Composto de Fórmula I (R^1 é $-O-(C_2-C_4)$ alquilo)

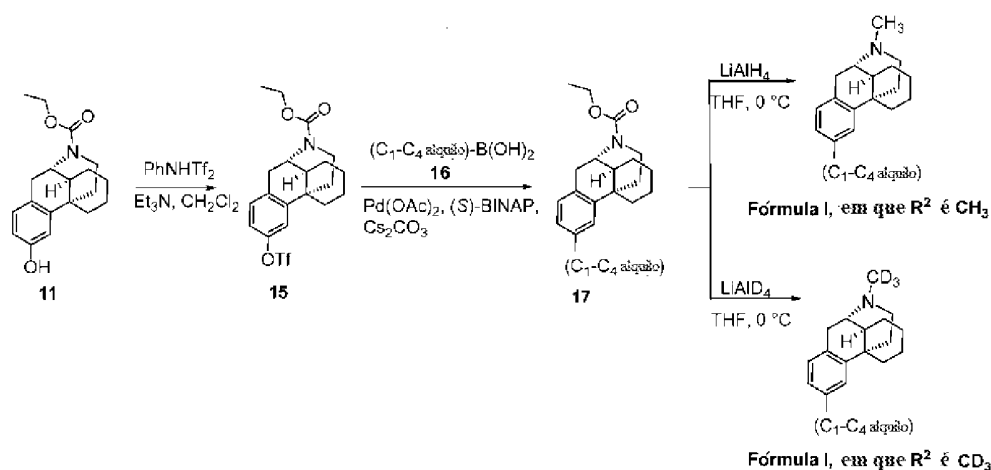


O tratamento do 17-etoxicarbonil-3-metoxi-morfinano (**10**) (para a sua preparação, veja-se: Murdter, T. E. et al., Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals 2002, 45: 1153-1158) com tribrometo de boro de acordo com o procedimento descrito por Newman, A. H. et al., Journal of

Medicinal Chemistry 1992, 35: 4135-4142, proporciona o 17-etoxicarbonil-3-hidroxi-morfinano (**11**). O tratamento do 3-hidroxi-morfinano **11** com o iodeto de alquilo deuterizado adequado na presença de carbonato de potássio de forma análoga ao procedimento descrito no documento mencionado anteriormente proporciona os 17-etoxicarbonil-3-alcoxi-morfinanos deuterizados (**12**). A redução do carbamato do morfinano **12** ou com hidreto de alumínio e lítio ou com deutereto de alumínio e lítio em THF de forma análoga à descrita por Newman rende o 3-alcoxi-17-metil-morfinano (**13**) deuterizado ou os compostos de 3-alcoxi-17-trideuterometil-morfinano (**14**) de Fórmula I, respetivamente.

É ilustrado um método conveniente de síntese de compostos de Fórmula I em que R^1 é $-(C_1-C_4)$ alquilo no Esquema 2.

Esquema 2. Síntese de um Composto de Fórmula I (R^1 é $-(C_1-C_4)$ alquilo)

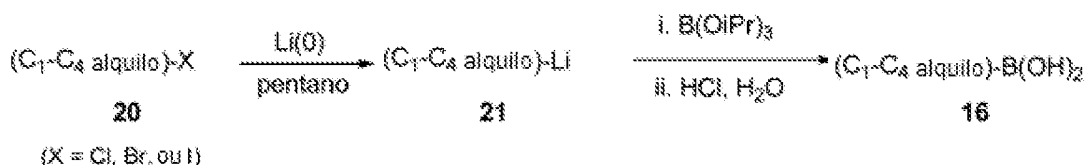


O tratamento de 17-etoxicarbonil-3-hidroxi-morfinano (**11**) com *N*-Fenil-trifluorometanossulfonimida de acordo com o procedimento descrito por Kim, C.-H. no documento US 2005/0256147 A1 rende o correspondente triflato fenólico (**15**). O acoplamento cruzado catalisado por paládio de **15** com o ácido borónico de (C_1-C_4) alquilo deuterizado (**16**) de

forma análoga ao procedimento a partir da patente mencionada anteriormente proporciona os 17-etoxicarbonil-3-(C₁-C₄)alquilmorfinanos deuterizados (17). A redução do carbamato do morfinano **17** ou com hidreto de alumínio e lítio ou com deutereto de alumínio e lítio em THF de forma análoga ao procedimento descrito por Newman, A. H. *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry 1992, 35: 4135-4142 rende o 3-(C₁-C₄)alquil-17-metil-morfinano deuterizado ou os compostos de 3-(C₁-C₄)alquil-17-trideuterometil-morfinano de Fórmula I, respetivamente.

O reagente de ácido alquilborónico **16** utilizado no Esquema 2 é preparado conforme descrito acima no Esquema 3.

Esquema 3. Síntese do Éster Alquilborónico 16



O tratamento do haleto de (C₁-C₄)alquilo adequadamente deuterizado (**20**) com lítio elementar em pentano de forma análoga ao procedimento descrito por Dawildowski, D. *et al.*, no documento WO 2005/082911 A1 rende o correspondente anião de (C₁-C₄)alquil lítio, que pode ser imediatamente tratado com borato de triisopropilo seguido por hidrólise com cloreto de hidrogénio aquoso de forma análoga ao procedimento descrito por Brown, H. C. *et al.*, Organometallics 1985, 4: 816-821 para render os ácidos borónicos de (C₁-C₄)alquilo adequadamente deuterizados (**16**).

As abordagens e compostos específicos mostrados acima não se destinam a ser limitantes. As estruturas químicas nos esquemas do presente documento ilustram variáveis que são definidas no presente documento comensuravelmente com definições de grupos químicos (frações, átomos, etc.) da posição correspondente nas fórmulas dos compostos do

presente documento, quer identificadas pelo mesmo nome de variável (isto é, R^1 ou R^2) ou não. A adequabilidade de um grupo químico numa estrutura de composto para utilização na síntese de outro composto encontra-se dentro do conhecimento de um perito na especialidade. Métodos adicionais de síntese de compostos de Fórmula I e dos seus precursores sintéticos, incluindo aqueles em vias não explicitamente mostradas nos esquemas do presente documento, encontram-se dentro dos meios dos químicos peritos na especialidade. São conhecidas na técnica transformações de química sintética e metodologias de grupos protetores (proteção e desproteção) úteis na síntese dos compostos aplicáveis e incluem, por exemplo, as descritas em Larock R, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); Greene TW et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., John Wiley and Sons (1999); Fieser L et al., *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); e Paquette L, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) e edições subsequentes dos mesmos.

Combinações de substituintes e variáveis visadas por esta invenção são somente aquelas que resultam na formação de compostos estáveis.

Composições

A invenção também proporciona composições isentas de agentes pirogênicos compreendendo um composto de Fórmula I (por exemplo, incluindo qualquer das fórmulas do presente documento), ou um sal farmaceuticamente aceitável do dito composto; e um portador aceitável. Numa forma de realização, a composição compreende uma quantidade eficaz do composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Preferentemente, uma composição desta invenção é formulada para utilização farmacêutica ("uma composição farmacêutica"), em que o portador é um portador

farmaceuticamente aceitável. O(s) portador(es) são "aceitáveis" no sentido de ser compatíveis com os outros ingredientes da formulação e, no caso de o portador ser um portador farmaceuticamente aceitável, não deletério para o recetor do mesmo numa quantidade utilizada no medicamento.

Portadores, adjuvantes e veículos farmaceuticamente aceitáveis que podem ser utilizados nas composições farmacêuticas desta invenção incluem, mas não estão limitados a, permutadores iónicos, alumina, estearato de alumínio, lecitina, proteínas de soro, tais como albumina sérica humana, substâncias tampão tais como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potássio, misturas de glicerídeos parciais de ácidos gordos vegetais saturados, água, sais ou eletrólitos, tais como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de dissódio, hidrogenofosfato de potássio, cloreto de sódio, sais de zinco, sílica coloidal, trissilicato de magnésio, polivinilpirrolidona, substâncias à base de celulose, polietilenoglicol, carboximetilcelulose de sódio, poliacrilatos, ceras, polímeros em bloco de polietileno-polioxipropilo, polietilenoglicol e lanolina.

Se requerido, a solubilidade e biodisponibilidade dos compostos da presente invenção em composições farmacêuticas pode ser potenciada através de métodos bem conhecidos na técnica. Um método inclui a utilização de excipientes lipídicos na formulação. Veja-se "Oral Lipid-Based Formulations: Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs (Drugs and the Pharmaceutical Sciences)," David J. Hauss, ed. Informa Healthcare, 2007; e "Role of Lipid Excipients in Modifying Oral and Parenteral Drug Delivery: Basic Principles and Biological Examples," Kishor M. Wasan, ed. Wiley- Interscience, 2006.

Outro método conhecido de potenciamento da biodisponibilidade é a utilização de uma forma amorfa de um composto desta invenção opcionalmente formulado com um poloxâmero, tal como LUTROL™ e PLURONIC™ (BASF

Corporation), ou copolímeros em bloco de óxido de etileno e óxido de propileno. Veja-se a Patente U.S. 7.014.866; e as publicações de patente U.S. 20060094744 e 20060079502.

As composições farmacêuticas da invenção incluem aquelas adequadas para administração oral, retal, nasal, tópica (incluindo bucal e sublingual), vaginal ou parentérica (incluindo subcutânea, intramuscular, intravenosa e intradérmica. Em determinadas formas de realização, o composto das fórmulas do presente documento é administrado por via transdérmica (por exemplo, utilizando um adesivo transdérmico ou técnicas iontoforéticas). Outras formulações podem ser convenientemente apresentadas em forma farmacêutica unitária, por exemplo, comprimidos, cápsulas de libertação prolongada, e em lipossomas, e podem ser preparadas através de quaisquer métodos bem conhecidos na especialidade da farmácia. Veja-se, por exemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD (20^a ed. 2000).

Tais métodos preparativos incluem a etapa de colocar em associação com a molécula a ser administrada ingredientes tais como o portador que constitui um ou mais ingredientes acessórios. Geralmente, as composições são preparadas associando uniformemente e intimamente os ingredientes ativos com portadores líquidos, lipossomas ou veículos sólidos finamente divididos, ou ambos, e em seguida, se necessário, dar forma ao produto.

Em determinadas formas de realização, o composto é administrado por via oral. Composições da presente invenção adequadas para administração oral podem ser apresentadas como unidades diferenciadas tais como cápsulas, saquetas, ou comprimidos cada um dos quais contendo uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo; um pó ou grânulos; uma solução ou uma suspensão num líquido aquoso ou líquido não aquoso; uma emulsão líquida de óleo em água; uma emulsão líquida de água em óleo; embaladas em saquetas; ou como um

bólus, etc. Cápsulas de gelatina mole podem ser úteis para conter tais suspensões, que podem aumentar benéficamente a taxa de absorção do composto.

No caso de comprimidos para utilização oral, portadores que são comumente utilizados incluem lactose e amido de milho. São também adicionados agentes lubrificantes, tais como estearato de magnésio. Para administração oral na forma de uma cápsula, diluentes úteis incluem lactose e amido de milho seco. Quando são administradas suspensões aquosas por via oral, se o ingrediente ativo é combinado com agentes emulsificantes e de suspensão, se desejado, podem ser adicionados determinados agentes edulcorantes e/ou aromatizantes e/ou corantes.

Composições adequadas para administração oral incluem pastilhas compreendendo os ingredientes numa base aromatizada, normalmente sacarose e acácia ou tragacanto; e pastilhas compreendendo o ingrediente ativo numa base inerte tal como gelatina e glicerina, ou sacarose e acácia.

Composições adequadas para administração parentérica incluem soluções de injeção aquosas e não aquosas estéreis que podem conter antioxidantes, tampões, bacteriostáticos e solutos que tornam a formulação isotônica com o sangue do recetor pretendido; e suspensões estéreis aquosas e não aquosas que podem incluir agentes de suspensão e agentes espessantes. As formulações podem ser apresentadas em recipientes de dose unitária ou doses múltiplas, por exemplo, ampolas e frascos selados, e podem ser armazenadas numa condição seca por congelamento (liofilizada) requerendo somente a adição do portador líquido estéril, por exemplo água para injeções, imediatamente antes da utilização. Podem ser preparadas soluções e suspensões de injeção extemporâneas a partir de pós estéreis, grânulos e comprimidos.

Tais soluções de injeção podem estar na forma, por

exemplo, de uma suspensão aquosa ou oleaginosa injetável estéril. Esta suspensão pode ser formulada de acordo com técnicas conhecidas na técnica utilizando agentes dispersantes ou humidificantes adequados (tais como, por exemplo, Tween 80) e agentes de suspensão. A preparação injetável estéril pode também ser uma solução ou suspensão injetável estéril num diluente ou solvente não tóxico parentericamente aceitável, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregues estão manitol, água, solução de Ringer e solução de cloreto de sódio isotónica. Adicionalmente, são convencionalmente empregues óleos fixos estéreis como um solvente ou meio de suspensão. Para este propósito, pode ser utilizado qualquer óleo fixo suave incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos. Ácidos gordos, tais como ácido oleico e os seus derivados glicerídicos são úteis na preparação de injetáveis, bem como óleos naturais farmacêuticamente aceitáveis, tal como azeite ou óleo de rícino, especialmente nas suas versões polioxoetiladas. Estas soluções ou suspensões de óleo podem também conter um diluente ou dispersante de álcool de cadeia longa.

As composições farmacêuticas desta invenção podem ser administradas na forma de supositórios para administração retal. Estas composições podem ser preparadas misturando um composto desta invenção com um excipiente não irritante adequado que é sólido à temperatura ambiente mas líquido à temperatura retal e como tal derreterá no reto para libertar os componentes ativos. Tais materiais incluem, mas não estão limitados a, manteiga de cacau cera de abelha e polietilenoglicóis.

As composições farmacêuticas desta invenção podem ser administradas através de aerossol ou inalação nasal. Tais composições são preparadas de acordo com técnicas bem conhecidas na técnica ou formulação farmacêutica e podem ser preparadas como soluções em solução salina, empregando

álcool benzílico ou outros conservantes adequados, promotores de absorção para potenciar a biodisponibilidade, fluorocarbonos, e/ou outros agentes solubilizantes ou dispersantes conhecidos na técnica. Veja-se, por exemplo, Rabinowitz JD e Zaffaroni AC, Patente US 6.803.031, atribuída a Alexza Molecular Delivery Corporation.

A administração tópica das composições farmacêuticas desta invenção é especialmente útil quando o tratamento desejado envolve áreas ou órgãos prontamente acessíveis através de aplicação tópica. Para aplicação por via tópica na pele, a composição farmacêutica deve ser formulada com um unguento adequado contendo os componentes ativos suspensos ou dissolvidos num portador. Portadores para administração tópica dos compostos desta invenção incluem, mas não estão limitados a, óleo mineral, petróleo líquido, petróleo branco, propilenoglicol, composto de polioxietileno-polioxipropileno, cera emulsionante, e água. Alternativamente, a composição farmacêutica pode ser formulada com uma loção ou creme adequados contendo o componente ativo suspenso ou dissolvido num portador. Recipientes adequados incluem, mas não estão limitados a, óleo mineral, monostearato de sorbitano, polissorbato 60, cera de ésteres de cetilo, álcool cetearílico, 2-octildodecanol, álcool benzílico, e água. As composições farmacêuticas desta invenção podem também ser aplicadas por via tópica no trato intestinal inferior através de formulação de supositório retal ou numa formulação de enema adequada. São também incluídos adesivos transdérmicos e administração iontoforética nesta invenção.

A aplicação dos ditos terapêuticos pode ser local, de tal forma a ser administrada no sítio de interesse. Podem ser utilizadas várias técnicas para proporcionar as ditas composições no sítio de interesse, tais como injeção, utilização de catéteres, trocateres, projéteis, gel plurónico, *stents*, polímeros de libertação de fármaco

sustentada ou outro dispositivo que proporciona acesso interno.

Consequentemente, de acordo com ainda outra forma de realização, os compostos desta invenção podem ser incorporados em composições para revestir um dispositivo médico implantável, tal como próteses, válvulas artificiais, enxertos vasculares, *stents*, ou cateteres. Revestimentos adequados e a preparação de dispositivos implantáveis revestidos são conhecidos na técnica e são exemplificados nas Patentes U.S. 6.099.562; 5.886.026; e 5.304.121. Os revestimentos são tipicamente materiais poliméricos biocompatíveis tais como um polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenoglicol, ácido polilático, acetato de vinilo de etileno, e misturas dos mesmos. Os revestimentos podem opcionalmente ser adicionalmente revestidos por uma camada superior adequada de fluorossilicone, polissacarídeos, polietilenoglicol, fosfolípidos ou combinações dos mesmos para conferir características de libertação controlada à composição. Revestimentos para dispositivos invasivos destinam-se a ser incluídos na definição de portador, adjuvante ou veículo farmacêuticamente aceitável, conforme os termos são utilizados no presente documento.

De acordo com outra forma de realização, a invenção proporciona um método de revestir um dispositivo médico implantável compreendendo a etapa de colocar em contacto o dito dispositivo com a composição de revestimento descrita acima. Será óbvio para os peritos na especialidade que o revestimento do dispositivo ocorrerá antes da implantação num mamífero.

De acordo com outra forma de realização, a invenção proporciona um método de impregnar um dispositivo de libertação de fármacos implantável compreendendo a etapa de colocar em contacto o dito dispositivo de libertação de fármacos com um composto ou composição desta invenção.

Dispositivos de libertação de fármacos implantáveis incluem, mas não estão limitados a, cápsulas ou balas poliméricas biodegradáveis, cápsulas poliméricas não degradáveis, difusíveis e hóstias poliméricas biodegradáveis.

De acordo com outra forma de realização, a invenção proporciona um dispositivo médico implantável revestido com um composto ou uma composição compreendendo um composto desta invenção, de tal forma que o dito composto é terapeuticamente ativo.

De acordo com outra forma de realização, a invenção proporciona um dispositivo de libertação de fármacos implantável impregnado com ou contendo um composto ou uma composição compreendendo um composto desta invenção, de tal forma que o composto é libertado a partir do dito dispositivo e é terapeuticamente ativo.

Onde um órgão ou tecido é acessível devido a remoção a partir do indivíduo, tal órgão ou tecido pode ser banhado num meio contendo uma composição desta invenção, uma composição desta invenção pode ser pintada sobre o órgão, ou uma composição desta invenção pode ser aplicada de qualquer outra forma conveniente.

Noutra forma de realização, uma composição desta invenção compreende adicionalmente um segundo agente terapêutico. O segundo agente terapêutico pode ser selecionado a partir de qualquer composto ou agente terapêutico conhecido como tendo ou que demonstre propriedades vantajosas quando administrado com um composto tendo o mesmo mecanismo de ação que o dextrometorfano. Tais agentes incluem aqueles indicados como sendo úteis em combinação com dextrometorfano, incluindo mas não limitados a, aqueles descritos nas Patentes U.S. N°s 4.316.888; 4.446.140; 4.694.010; 4.898.860; 5.166.207; 5.336.980; 5.350.756; 5.366.980; 5.863.927; RE38.115; 6.197.830; 6.207.164; 6.583.152; e 7.114.547; bem como nas publicações

de patente U.S. 2001/0044446; 2002/0103109; 2004/0087479; 2005/0129783; 2005/0203125; e 2007/0191411.

Preferentemente, o segundo agente terapêutico é um agente útil no tratamento ou prevenção de uma doença ou condição selecionada a partir de labilidade emocional, síndrome pseudobulbar; autismo; distúrbios neurológicos e doenças neurodegenerativas, tais como, por exemplo, demência, esclerose lateral amiotrófica (ELA, também conhecida com doença de Leu Gehrig), doença de Alzheimer, doença de Parkinson, e esclerose múltipla; lesões cerebrais, tais como, por exemplo, acidente vascular cerebral, lesão cerebral traumática, evento isquêmico, evento hipóxico e morte neuronal; distúrbios de perturbação da consciência; doenças cardiovasculares, tais como, por exemplo, doenças vasculares periféricas, enfartes do miocárdio, e aterosclerose; glaucoma, disquinésia tardia; neuropatia diabética; doenças retinopáticas; doenças ou distúrbios causados por apoptose induzida por cisteína; doenças ou distúrbios causados por níveis elevados de homocisteína; dor crônica; dor intratável; dor neuropática, dor mediada pelo sistema simpático, tal como, alodinia, hiperpatia, hiperalgésia, disestesia, parestesia, dor por desaferentação, e dor por anestesia dolorosa; dor associada com disfunção gastrointestinal, incluindo, por exemplo, síndrome de intestino irritável; dor bucal; convulsões epiléticas; tinido; disfunção sexual; tosse intratável; dermatite; doenças de dependência, tal como, por exemplo, vício ou dependência de estimulantes, nicotina, morfina, heroína, outros opiáceos, anfetaminas, cocaína, e álcool; síndrome de Rett (RTT); distúrbios da voz devido a espasmos musculares da laringe incontrolados, incluindo por exemplo, disfonia espasmódica abduutora, disfonia espasmódica adutora, disfonia por tensão muscular, e tremura vocal; neurotoxicidade a metotrexato; e fadiga causada por cancro.

Numa forma de realização, o segundo agente terapêutico

é selecionado a partir de quinidina, sulfato de quinidina, LBH589 (Novartis), oxicodona, e gabapentina.

Noutra forma de realização, a invenção proporciona formas farmacêuticas separadas de um composto desta invenção e um ou mais de quaisquer dos segundos agentes terapêuticos descritos acima, em que o composto e segundo agente terapêutico estão associados entre si. O termo "associar entre si" conforme utilizado no presente documento significa que as formas farmacêuticas separadas são embaladas juntas ou de outra forma unidas entre si de tal forma que é prontamente aparente que as formas farmacêuticas separadas se destinam a ser vendidas e administradas em conjunto (no prazo de menos de 24 horas entre si, de forma consecutiva ou simultânea).

Numa forma de realização das composições farmacêuticas da invenção, o composto da presente invenção está presente numa quantidade eficaz. Conforme utilizado no presente documento, o termo "quantidade eficaz" refere-se a uma quantidade que, quando administrada num regime de dosagem adequado, é suficiente para reduzir ou melhorar a gravidade, duração ou progressão do distúrbio sendo tratado, prevenir o avanço do distúrbio sendo tratado, causar a regressão do distúrbio sendo tratado, ou potenciar ou melhorar o(s) efeito(s) profilático(s) ou terapêutico(s) de outra terapêutica.

A interrelação de dosagens para animais e seres humanos (com base em miligramas por metro quadrado de superfície corporal) é descrita em Freireich, *et al.* (1966) Cancer Chemother. Rep 50: 219. A área de superfície corporal pode ser aproximadamente determinada a partir da altura e do peso do indivíduo. Veja-se, por exemplo, Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.I., 1970, 537.

Numa forma de realização, uma quantidade eficaz de um composto desta invenção pode variar de 0,4 mg a 400 mg, de

4,0 mg a 350 mg, de 10 mg a 90 mg, ou de 30 mg a 45 mg, inclusive, que pode ser administrada uma vez, duas vezes, ou até três vezes por dia dependendo de vários fatores reconhecidos por parte dos peritos na especialidade.

As doses eficazes também irão variar, conforme reconhecido pelos peritos na especialidade, dependendo das doenças tratadas, da gravidade da doença, da via de administração, do sexo, idade e condição de saúde geral do indivíduo, utilização de excipientes, da possibilidade de contutilização com outros tratamentos terapêuticos tais como utilização de outros agentes e do julgamento do médico assistente. Por exemplo, a orientação para selecionar uma dose eficaz pode ser determinada através de referência à informação de prescrição do dextrometorfano.

Para composições farmacêuticas que compreendem um segundo agente terapêutico, uma quantidade eficaz do segundo agente terapêutico é entre cerca de 0,01% até 100% da dosagem normalmente utilizada num regime monoterapêutico utilizando somente esse agente. As dosagens monoterapêuticas normais destes segundos agentes terapêuticos são bem conhecidas na técnica. Veja-se, por exemplo, Wells *et al.*, eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2ª Edição, Appleton e Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR *Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket *Pharmacopoeia* 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), as referências dos quais estão incorporadas no presente documento na sua totalidade.

É esperado que alguns dos segundos agentes terapêuticos referenciados acima atuem de forma sinérgica com os compostos desta invenção. Quando isto ocorre, permitirá que a dosagem eficaz do segundo agente terapêutico e/ou do composto desta invenção seja reduzida a partir da requerida numa monoterapêutica. Isto tem a vantagem de minimizar efeitos secundários tóxicos ou do segundo agente terapêutico ou de um composto desta

invenção, melhorias sinérgicas da eficácia, facilidade melhorada de administração ou utilização e/ou custo global reduzido de preparação ou formulação do composto.

Métodos de Tratamento

Noutra forma de realização, a invenção proporciona um método de modular a atividade dos recetores sigma-1 e sigma- 2, N-metil-D-aspartato (NMDA), ou a atividade do recetor nicotínico $\alpha 3\beta 4$ numa célula, compreendendo colocar em contacto uma célula com um ou mais compostos de Fórmula I.

Noutra forma de realização, a invenção proporciona um método de inibir que neurotransmissores, tais como glutamato, ativem recetores no cérebro e/ou inibir a absorção de dopamina e serotonina ao administrar um composto de Fórmula I.

De acordo com outra forma de realização, a invenção proporciona um método de tratar um indivíduo sofrendo de, ou suscetível a, uma doença ou condição que é tratada benéficamente pelo dextrometorfano compreendendo a etapa de administrar ao dito indivíduo uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou uma composição contendo tal composto. Tais doenças e condições são bem conhecidas na técnica e são divulgadas em, mas não limitadas a, as descritas nas Patentes U.S. N°s 4.316.888; 4.446.140; 4.694.010; 4.898.860; 5.166.207; 5.336.980; 5.350.756; 5.366.980; 5.863.927; RE38.115; 6.197.830; 6.207.164; 6.583.152; e 7.114.547; bem como nas publicações de patente U.S. 2001/0044446; 2002/0103109; 2004/0087479; 2005/0129783; 2005/0203125; e 2007/0191411.

Tais doenças e condições incluem, mas não estão limitadas a, labilidade emocional; síndrome pseudobulbar; autismo; distúrbios neurológicos e doenças neurodegenerativas, tal como, por exemplo, demência, esclerose lateral amiotrófica (ELA, também conhecida com

doença de Leu Gehrig), doença de Alzheimer, e esclerose múltipla; distúrbios de perturbação da consciência; doenças cardiovasculares, tal como, por exemplo, doenças vasculares periféricas, acidentes vasculares cerebrais, enfartes do miocárdio, e aterosclerose; glaucoma, disquinésia tardia; neuropatia diabética; doenças retinopáticas; doenças ou distúrbios causados por apoptose induzida por cisteína; doenças ou distúrbios causados por níveis elevados de homocisteína; dor, incluindo mas não limitada a, dor crónica; dor intratável; dor neuropática, dor mediada pelo sistema simpático, tal como, alodinia, hiperpatia, hiperalgesia, disestesia, parestesia, dor por desaferentação, e dor por anestesia dolorosa; dor associada com disfunção gastrointestinal, incluindo, por exemplo, síndrome de intestino irritável; e dor bucal; convulsões epiléticas; tinido; disfunção sexual; tosse intratável; dermatite; doenças de dependência, tal como, por exemplo, vício ou dependência de estimulantes, nicotina, morfina, heroína, outros opiáceos, anfetaminas, cocaína, e álcool; síndrome de Rett (RTT); distúrbios da voz devido a espasmos musculares da laringe incontrolados, incluindo por exemplo, disfonia espasmódica abduutora, disfonia espasmódica adutora, disfonia por tensão muscular, e tremura vocal; neurotoxicidade a metotrexato; fadiga causada por cancro; e condições relacionadas com exposição a agentes químicos.

Numa forma de realização particular, o método desta invenção é utilizado para tratar um indivíduo sofrendo de ou suscetível a uma doença ou condição selecionada a partir de neuropatia diabética, síndrome de Rett (RTT); distúrbios da voz devido a espasmos musculares da laringe incontrolados, incluindo por exemplo, disfonia espasmódica abduutora, disfonia espasmódica adutora, disfonia por tensão muscular, e tremura vocal; neurotoxicidade a metotrexato; e fadiga causada por cancro.

Numa forma de realização particular, o método é

utilizado para tratar um indivíduo sofrendo de ou suscetível a dor neuropática. Noutra forma de realização, o método é utilizado para tratar um indivíduo sofrendo de síndrome pseudobulbar.

Noutra forma de realização particular, o método é utilizado para tratar um indivíduo sofrendo de convulsões epiléticas generalizadas ou convulsões epiléticas parciais. Os métodos delineados no presente documento também incluem aqueles em que o indivíduo é identificado como tendo necessidade de um tratamento estabelecido particular. A identificação de um indivíduo com necessidade de tal tratamento pode estar no julgamento de um indivíduo ou um profissional de assistência médica e pode ser subjetivo (por exemplo opinião) ou objetivo (por exemplo mensurável através de um teste ou método de diagnóstico).

Noutra forma de realização, qualquer dos métodos de tratamento acima compreende a etapa adicional de coadministrar ao indivíduo um ou mais segundos agentes terapêuticos adicionais. A eleição de segundo agente terapêutico pode ser realizada a partir de qualquer segundo agente terapêutico conhecido como sendo útil para coadministração com dextrometorfano. A eleição do segundo agente terapêutico depende também da doença ou condição particular a ser tratada. Exemplos de segundos agentes terapêuticos que podem ser empregues nos métodos desta invenção são aqueles estabelecidos acima para utilização em composições de combinação compreendendo um composto desta invenção e um segundo agente terapêutico.

Em particular, as terapêuticas de combinação desta invenção incluem coadministração a um indivíduo com necessidade do mesmo de um composto de Fórmula I ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição compreendendo tal composto ou sal; e sulfato de quinidina onde o indivíduo sofre de ou é suscetível a neuropatia diabética.

Noutra forma de realização a invenção proporciona um método de tratar um indivíduo sofrendo de cancro pulmonar de células não pequenas ou mesotelioma pleural maligno através da coadministração ao indivíduo com necessidade do mesmo um composto de Fórmula I, ou uma composição compreendendo tal composto; e LBH589.

O termo "coadministrado" conforme utilizado no presente documento significa que o segundo agente terapêutico adicional pode ser administrado em conjunto com um composto desta invenção como parte de uma forma farmacêutica única (tal como uma composição desta invenção compreendendo um composto da invenção e um segundo agente terapêutico conforme descrito acima) ou como formas farmacêuticas múltiplas separadas. Alternativamente, o agente adicional pode ser administrado anteriormente a, consecutivamente com, ou após a administração de um composto desta invenção. Em tal tratamento de terapêutica de combinação, tanto os compostos desta invenção como o(s) segundo(s) agente(s) terapêutico(s) são administrados através de métodos convencionais. A administração de uma composição desta invenção, compreendendo tanto um composto da invenção como um segundo agente terapêutico, a um indivíduo não exclui a administração separada desse mesmo agente terapêutico, qualquer outro segundo agente terapêutico ou qualquer composto desta invenção ao dito indivíduo noutro momento durante um curso de tratamento.

Quantidades eficazes destes segundos agentes terapêuticos são bem conhecidas para os peritos na especialidade e pode ser encontrada orientação para a dosagem em patentes e pedidos de patente publicados referenciados no presente documento, bem como em Wells *et al.*, eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2^a Edição, Appleton e Lange, Stamford, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket *Pharmacopoeia* 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), e outros textos

médicos. Contudo, encontra-se bem dentro da competência do perito na especialidade determinar o intervalo de quantidade eficaz ótima do segundo agente terapêutico.

Numa forma de realização da invenção, onde um segundo agente terapêutico é administrado a um indivíduo, a quantidade eficaz do composto desta invenção é menor do que seria a sua quantidade eficaz onde o segundo agente terapêutico não é administrado. Noutra forma de realização, a quantidade eficaz do segundo agente terapêutico é menor do que seria a sua quantidade eficaz onde o composto desta invenção não é administrado. Desta maneira, podem ser minimizados efeitos secundários indesejáveis associados com doses elevadas de qualquer agente. Outras vantagens potenciais (incluindo sem limitação regimes de dosagem melhorados e/ou custo do fármaco reduzido) serão aparentes para os peritos na especialidade.

Ainda noutro aspeto, a invenção proporciona a utilização de um composto de Fórmula I por si só ou em conjunto com um ou mais dos segundos agentes terapêuticos descritos acima no fabrico de um medicamento, ou como uma composição única ou como formas farmacêuticas separadas, para tratamento ou prevenção num indivíduo de uma doença, distúrbio ou sintoma estabelecido acima. Outro aspeto da invenção é um composto de Fórmula I para utilização no tratamento ou prevenção num sujeito de uma doença, distúrbio ou sintoma do mesmo delineado no presente documento.

Métodos de Diagnóstico e Kits

Os compostos e composições desta invenção são também úteis como reagentes em métodos para determinar a concentração de dextrometorfano em solução ou amostra biológica tal como plasma, examinando o metabolismo do dextrometorfano e outros estudos analíticos.

De acordo com uma forma de realização, a invenção proporciona um método de determinar a concentração, numa

solução ou numa amostra biológica, de um análogo não deuterizado de um composto de Fórmula I, compreendendo as etapas de:

- a) adicionar uma concentração conhecida de um composto de Fórmula I à solução de amostra biológica;
- b) submeter a solução ou amostra biológica a um dispositivo de medição que distingue o análogo não deuterizado correspondente a partir de um composto de Fórmula I;
- c) calibrar o dispositivo de medição para correlacionar a quantidade detetada do composto de Fórmula I com a concentração conhecida do composto de Fórmula I adicionado à amostra biológica ou solução; e
- d) medir a quantidade do análogo não deuterizado correspondente na amostra biológica com o dito dispositivo de medição calibrado; e
- e) determinar a concentração do análogo não deuterizado correspondente na solução da amostra utilizando a correlação entre a quantidade detetada e a concentração obtida para um composto da Fórmula I.

Dispositivos de medição que podem distinguir o análogo não deuterizado correspondente a partir de um composto de Fórmula I incluem qualquer dispositivo de medição que possa distinguir entre dois compostos que diferem entre si em abundância isotópica. Dispositivos de medição exemplares incluem um espectrómetro de massa, espectrómetro de RMN, ou espectrómetro IR.

Noutra forma de realização, é proporcionado um método para determinar a quantidade de um análogo não deuterizado de um composto de Fórmula I numa solução ou numa amostra biológica, compreendendo:

- a) adicionar uma concentração conhecida de um composto de Fórmula I à solução de amostra biológica;
- b) detetar pelo menos um sinal para um composto de Fórmula I e pelo menos um sinal para o análogo não

deuterizado correspondente num dispositivo de medição que é capaz de distinguir os dois compostos;

c) correlacionar o pelo menos um sinal detetado para um composto de Fórmula I com a quantidade conhecida do composto de Fórmula I adicionado à solução ou à amostra biológica; e

d) determinar a quantidade do análogo não deuterizado correspondente na solução ou amostra biológica utilizando a correlação entre o pelo menos um sinal detetado do composto de Fórmula I e a quantidade adicionada à solução ou amostra biológica de um composto de Fórmula I.

Noutra forma de realização, a invenção proporciona um método de avaliar a estabilidade metabólica de um composto de Fórmula I compreendendo as etapas de colocar em contacto o composto de Fórmula I com uma fonte de enzima metabolizante durante um período de tempo e comparar a quantidade do composto de Fórmula I com os produtos metabólicos do composto de Fórmula I após o período de tempo.

Numa forma de realização relacionada, a invenção proporciona um método de avaliar a estabilidade metabólica de um composto de Fórmula I num indivíduo após administração do composto de Fórmula I. Este método compreende as etapas de obter uma amostra de soro, sangue, tecido, urina ou fezes a partir do indivíduo num período de tempo após a administração do composto de Fórmula I ao indivíduo; e comparar a quantidade do composto de Fórmula I com os produtos metabólicos do composto de Fórmula I na amostra de soro, sangue, tecido, urina ou fezes.

A presente invenção também proporciona *kits* para utilização para tratar distúrbio pseudobulbar, neuropatia diabética, síndrome de Rett (RTT); distúrbios da voz devido a espasmos musculares da laringe incontrollados, incluindo por exemplo, disfonia espasmódica abduutora, disfonia

espasmódica adutora, disfonia por tensão muscular, e tremura vocal; neurotoxicidade a metotrexato; e fadiga causada por cancro. Estes *kits* compreendem (1) uma composição farmacêutica compreendendo um composto da Fórmula I ou um sal do mesmo, em que a dita composição farmacêutica se encontra num recipiente; e (b) instruções descrevendo um método de utilização da composição farmacêutica para tratar síndrome pseudobulbar, neuropatia diabética; síndrome de Rett (RTT); distúrbios da voz devido a espasmos musculares da laringe incontrollados, incluindo por exemplo, disfonia espasmódica abductora, disfonia espasmódica adutora, disfonia por tensão muscular, e tremura vocal; neurotoxicidade a metotrexato; e fadiga causada por cancro.

O recipiente pode ser qualquer vaso ou outro aparelho selável que possa conter a dita composição farmacêutica. Exemplos incluem garrafas, ampolas; garrafas de contenção divididas ou multicâmara, em que cada divisão ou câmara compreende uma única dose da dita composição, uma embalagem de alumínio dividida em que cada divisão compreende uma única dose da dita composição, ou um dispensador que dispense doses únicas da dita composição. O recipiente pode estar em qualquer forma ou formato convencional conforme conhecido na técnica que é fabricado a partir de um material farmacêuticamente aceitável, por exemplo uma caixa de papel ou cartão, uma garrafa ou jarro de vidro ou plástico, um saco reselável (por exemplo, para conter uma "recarga" de comprimidos para colocação num recipiente diferente), ou uma embalagem de *blister* com doses individuais para pressionar a embalagem para fora de acordo com um regime terapêutico. O recipiente empregue pode depender da forma farmacêutica exata envolvida, por exemplo uma caixa de cartão convencional não seria geralmente utilizada para conter uma suspensão líquida. É factível que possa ser utilizado mais de um recipiente em conjunto numa

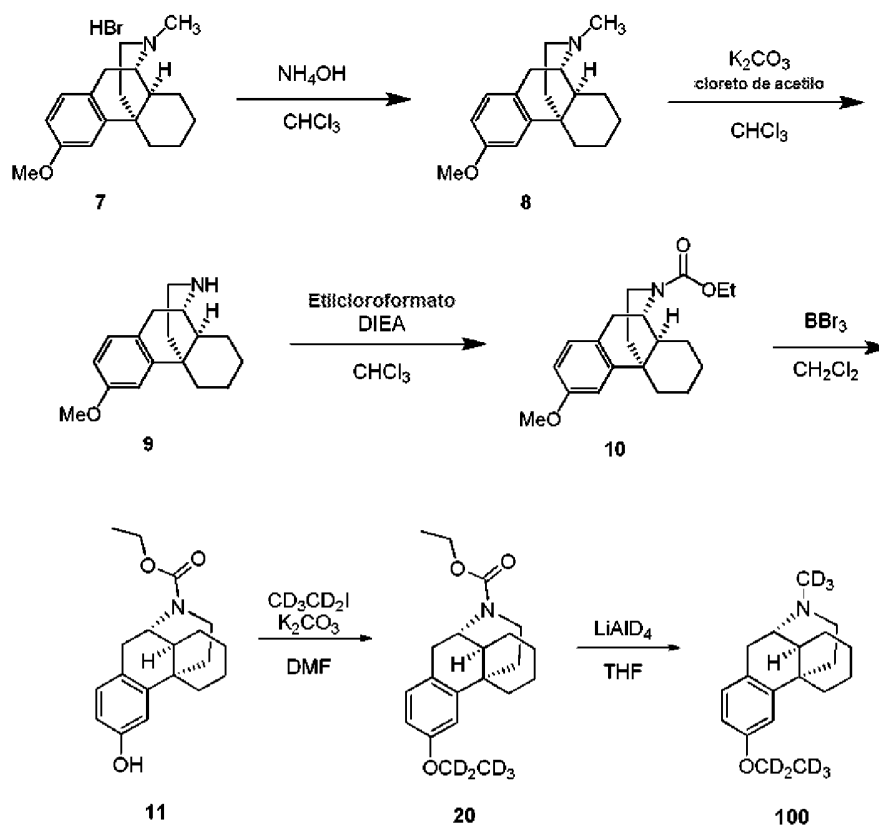
única embalagem para comercializar uma forma farmacêutica única. Por exemplo, os comprimidos podem ser contidos numa garrafa, que é por sua vez contida dentro de uma caixa. Numa forma de realização, o recipiente é uma embalagem de *blister*.

Os *kits* desta invenção podem também compreender um dispositivo para administrar ou para medir uma dose unitária da composição farmacêutica. Tal dispositivo pode incluir um inalador se a dita composição é uma composição inalável; uma seringa e agulha se a dita composição é uma composição injetável; uma seringa, colher, bomba, ou um vaso com ou sem marcas de volume se a dita composição é uma composição líquida oral; ou qualquer outro dispositivo de medição ou administração adequado para a formulação farmacêutica da composição presente no *kit*.

Numa forma de realização dos *kits* da divulgação, a composição compreendendo o segundo agente ativo pode encontrar-se num vaso ou recipiente que está separado do vaso contendo a composição compreendendo um composto de Fórmula I.

Exemplos

Exemplo Comparativo 1. Síntese de Cloridrato (+)-3-(etoxi-d₅)-17-(metil-d₃)-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (**100**). O Composto 100 foi preparado conforme delineado abaixo. Seguem-se detalhes da síntese.



Síntese de (+)-3-metoxi-17-metil-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (base livre, 8). A um vaso de reação foi adicionado (+)-3-metoxi-17-metil-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano, sal de HBr (7; 3,00 g, 8,5 mmol), NH₃ em CH₃OH (2,0 M, 8,5 ml, 17,0 mmol), e uma barra de agitação. A mistura de reação foi agitada à TA durante 12 h. O material resultante foi concentrado num evaporador rotativo, posteriormente diluído com CHCl₃ (50 ml) e H₂O (50 ml). As camadas foram separadas e a camada de água foi extraída com CHCl₃ (50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas num evaporador rotativo para render 2,88 g de **8** como um sólido branco macio.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,12 (ddd, $J_1=24,7$ $J_2=12,6$, $J_3=3,8$, 1H), 1,23-1,43 (m, 5H), 1,49-1,52 (m, 1H), 1,62-1,65 (m, 1H), 1,72 (td, $J_1=12,6$, $J_2=4,9$, 1H), 1,81 (dt, $J_1=12,6$, $J_2=3,3$, 1H), 2,07 (td, $J_1=12,6$, $J_2=3,3$, 1H), 2,33-

2,47 (m, 5H), 2,57 (dd, $J_1=18,1$, $J_2=5,5$, 1H), 2,79 (dd, $J_1=5,5$, $J_2=3,3$, 1H), 2,98 (d, $J = 18,1$, 1H), 6,68 (dd, $J_1=8,2$, $J_2=2,7$, 1H), 6,80 (d, $J = 2,7$, 1H), 7,02 (d, $J = 8,8$, 1H).

Síntese de (+)-3-metoxi-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (9). O sólido (+)-3-metoxi-17-metil-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (**8**; 6,79 g, 25,1 mmol) foi colocado num vaso de reação com CHCl₃ e uma barra de agitação. Foi adicionado K₂CO₃ (13,85 g, 100,2 mmol) e a mistura foi agitada à TA sob uma atmosfera de N₂ durante 10 min antes da adição de cloreto de acetilo (7,866 g, 100,2 mmol). A mistura de reação resultante, ainda sob uma atmosfera de N₂, foi agitada sob condições de refluxo durante 7 h, posteriormente filtrada através de uma almofada de celite. O filtrado orgânico foi concentrado num evaporador rotativo e o material em bruto resultante foi dissolvido em CHCl₃ e posteriormente agitado sob condições de refluxo durante 1 h. A solução foi concentrada num evaporador rotativo e posteriormente seca sob vácuo para render 6,78 g de **9** como um sólido esbranquiçado.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,04-1,13 (m, 1H), 1,19-1,29 (m, 1H), 1,37-1,66 (m, 6H), 2,37 (d, $J = 13,5$, 2H), 2,54 (s 1, 1H), 2,80 (s, 2H), 2,95-2,99 (m, 1H), 3,12-3,18 (m, 2H), 3,48 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 6,76 (dd, $J_1=8,3$, $J_2=2,6$, 1H), 6,80 (d, $J = 2,3$, 1H), 7,07 (d, $J = 8,3$, 1H).

Síntese de (+)-17-etilcarbamato-3-metoxi-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (10). A um vaso de reação equipado com uma barra de agitação foi adicionado **9** (6,025 g, 2,48 mmol) dissolvido em CHCl₃ (100 ml). Foi adicionada diisopropiletilamina (DIEA; 16,32 g, 126,3 mmol) e a mistura foi agitada durante 10 min à temperatura ambiente sob azoto antes da adição de cloroformato de etilo (13,094 g, 76,8 mmol). A mistura de reação foi agitada sob condições de refluxo sob azoto durante 3 h, em cujo ponto TLC (acetato de etilo a 20%/hexano) mostrou consumo completo do material de partida. A camada orgânica foi

removida e lavada primeiro com HCl 1M, e posteriormente com NaHCO₃ saturado. As camadas orgânicas a partir de cada lavagem foram combinadas e novamente extraídas com 50 ml de CHCl₃. A camada orgânica a partir da nova extração foi combinada com a camada orgânica a partir das lavagens e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄. A solução orgânica foi então filtrada, concentrada num evaporador rotativo e posteriormente foi purificada através de cromatografia em coluna automatizada (acetato de etilo a 0-30%/hexano) para render 5,37 g de **10** como um óleo amarelo claro transparente.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,06 (ddd, J₁=25,3, J₂=12,6, J₃=3,8, 1H), 1,21-1,39 (m, 7H), 1,45-1,60 (m, 3H), 1,65-1,70 (m, 2H), 2,34-2,37 (m, 1H), 2,54-2,69 (m, 2H), 3,04-3,12 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,86 (ddd, J₁=42,3, J₂=13,7, J₃=3,8, 1H), 4,12 (q, J = 7,14, 2H), 4,31 (dt, J₁=56,6, J₂=4,3, 1H), 6,71 (dd, J₁=8,8, J₂=2,2, 1H), 6,82 (d, J = 2,7, 1H), 7,00 (t aparente, J = 8,2, 1H).

Síntese de (+)-17-etilcarbamato-3-etoxi-(9α,13α,14α)-morfinano (11). A um vaso de reação equipado com uma barra de agitação o carbamato **10** (2,43 g, 7.4 mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (20 ml) e a solução resultante foi arrefecida até 0°C. Foi adicionado BBr₃ (9,24 g, 36,9 mmol) e a mistura de reação foi agitada sob uma atmosfera de N₂ a 0 °C durante 20 min (em cujo momento TLC em acetato de etilo a 20%/hexano mostrou que a reação estava concluída). Foi colocada uma solução de NH₄OH a 27% em gelo numa proveta com uma barra de agitação e a mistura de reação foi adicionada lentamente com agitação. A mistura resultante foi agitada durante 20 min e posteriormente foi extraída com CHCl₃/CH₃OH 4:1 (200 ml). A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada, e posteriormente concentrada num evaporador rotativo. O material em bruto foi purificado através de cromatografia em coluna *flash* automatizada (CH₃OH com NH₄OH a 1% / CHCl₃, 0-10%). As frações puras

foram concentradas num evaporador rotativo para render 1,48 g de **11** como um sólido branco.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,04-1,12 (m, 1H), 1,22-1,36 (m, 7H), 1,45-1,59 (m, 3H), 1,63-1,67 (m, 2H), 2,30-2,33 (m, 1H), 2,52-2,66 (m, 2H), 3,06 (dt, J₁=18,4, J₂=5,9, 1H), 3,84 (ddd, J₁=35,8, J₂=13,8, J₃=6,1, 1H), 4,10-4,18 (m, 2H), 4,31 (dt, J₁=53,9, J₂=3,1, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,93 (t aparente, J = 7,8, 1H).

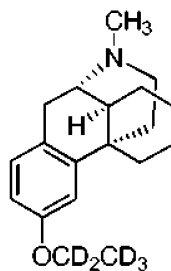
Síntese de (+)-3-(etoxi-d₅)-17-etoxicarbonil-(9α,13α,14α)-morfinano (20). A uma solução de álcool **11** (1,50 g, 4,8 mmol) em DMF (25 ml), foi adicionado K₂CO₃ (2,00 g, 14,5 mmol, 3,05 eq) e iodoetano-d₅ (1.15 g, 7,1 mmol, 1,50 eq) com agitação. A mistura de reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente (ta) sob uma atmosfera de N₂, foi extinta através da adição de H₂O, e extraída com Et₂O (3 x 30 ml). Os orgânicos combinados foram secos sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados *in vacuo* a um óleo amarelo. A purificação através de cromatografia em coluna *flash* automatizada (EtOAc a 0-40%/hexanos) rendeu o intermediário **20** (1,53 g, rendimento de 91%).

Síntese de cloridrato (+)-3-(etoxi-d₅)-17-(metil-d₃)-(9α,13α,14α)-morfinano (100). A uma suspensão de LiAlD₄ (0,184 g, 4,4 mmol, 2,0 eq) em THF (10 mL) em agitação a -78 °C foi adicionada uma solução do carbamato **20** (0,763 g, 2,2 mmol) em THF (5 ml). Após 1 h de agitação à ta, não foi detetada qualquer reação através de TLC e foram adicionados 2,0 eq adicionais de LiAlD₄ (0,184 g, 4,4 mmol, 2,0 eq). A mistura de reação foi agitada à ta durante a noite, e posteriormente foi extinta através da adição de heptaidrato de sulfato de magnésio até à cessação da evolução do gás. A mistura foi filtrada, concentrada *in vacuo* e o material em bruto resultante foi purificado através de cromatografia em coluna *flash* automatizada (CHCl₃/CH₃OH/NH₃OH - 90/10/1) para render a amina livre 100. Este material foi dissolvido em HCl a 1,25M em CH₃OH e posteriormente foi concentrado sob

pressão reduzida e seco sob vácuo elevado para render 14,3 mg de produto 100 como o sal de HCl.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ 0,94-1,63 (m, 8H), 1,72-1,80 (m, 1H), 1,94 (d, J = 11,9, 1H), 2,43-2,47 (m, 1H), 2,96 (dd, J₁=19,2, J₂=6,1, 2H), 3,09-3,17 (m, 2H), 3,57-3,61 (m, 1H), 6,79-6,82 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,8, 1H), 9,58 (s 1, 1H). **HPLC** (método: coluna C18-RP 150 mm - método de gradiente ACN 5-95%; Comprimento de onda: 280 nm): tempo de retenção: 3,08 min, pureza: 95%. **MS** (M+H): 294,2.

Exemplo Comparativo 2. Síntese de Cloridrato (+)-3-(etoxi-d₅)-17-metil-(9α,13α,14α)-morfinano (104). O Composto 104 foi preparado conforme delineado no Exemplo 1 acima com a exceção de que foi utilizado LiAlH₄ em vez de LiAlD₄ para a redução do carbamato **20** a **104**.



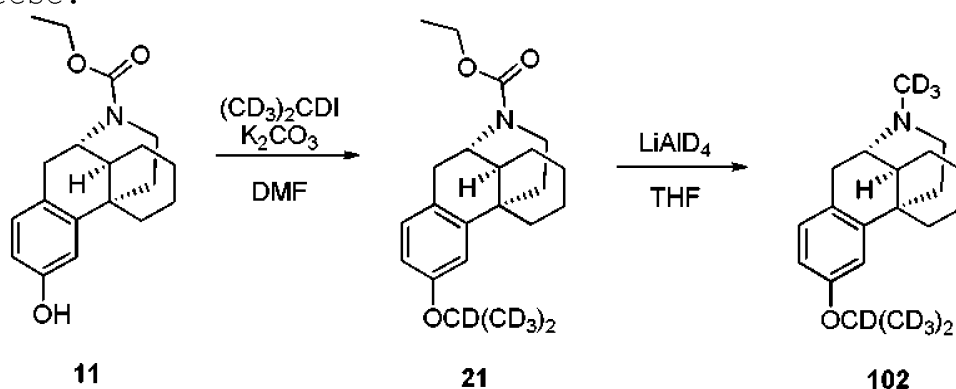
104

Síntese de cloridrato (+)-3-(etoxi-d₅)-17-metil-(9α,13α,14α)-morfinano (104). A uma suspensão de LiAlH₄ (0,166 g, 4,4 mmol, 2,0 eq) em THF (10 mL) em agitação a -78 °C foi adicionada uma solução do carbamato **20** (0,763 g, 2,2 mmol) em THF (5 ml). Após 1 h foram adicionados 2,0 eq. adicionais de LiAlH₄ (0,184 g, 4,4 mmol, 2,0 eq). A mistura de reação foi agitada à ta durante a noite, e posteriormente foi extinta através da adição de heptaidrato de sulfato de magnésio até à cessação da evolução do gás. A mistura foi filtrada, concentrada *in vacuo* e o material em bruto resultante foi purificado através de cromatografia em coluna *flash* automatizada (CHCl₃/CH₃OH/NH₃OH - 90/10/1) para render a amina livre 104. Este material foi dissolvido em HCl a 1,25M em CH₃OH e posteriormente foi concentrado sob

pressão reduzida e seco sob vácuo elevado para render 31 mg de produto **104** como o sal de HCl.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ 0,94-1,64 (m, 8H), 1,74-1,82 (m, 1H), 1,97 (d, $J = 12,4$, 1H), 2,44-2,47 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,96 (dd, $J_1=20,0$, $J_2=5,8$, 2H), 3,09-3,18 (m, 2H), 3,55-3,62 (m, 1H), 6,79-6,82 (m, 2H), 7,12 (d, $J = 9,1$, 1H), 9,68 (s, 1, 1H). **HPLC** (método: coluna C18-RP 150 mm - método de gradiente ACN 5-95%; Comprimento de onda: 280 nm): tempo de retenção: 3,00 min, pureza: 95%. **MS** (M+H): 291,2.

Exemplo Comparativo 3. Síntese de (+)-3-(Isopropox-d₇)-17-(metil-d₃)-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (**102**). O Composto 102 foi preparado conforme delineado abaixo. Seguem-se detalhes da síntese.

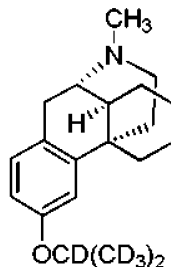


Síntese de (+)-3-(isopropoxi-d₇)-17-etoxicarbonil-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (21**).** A uma solução de álcool **11** (1,50 g, 4,8 mmol; produzido de acordo com o Exemplo 1) em DMF (25 ml), foi adicionado K₂CO₃ (2,00 g, 14,5 mmol, 3,05 eq) e 2-iodopropano-d₇ (0,71 ml, 7,1 mmol, 1,50 eq) com agitação. A mistura de reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente (ta) sob uma atmosfera de N₂, foi extinta através da adição de H₂O, e extraída com Et₂O (3 x 30 ml). Os orgânicos combinados foram secos sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados *in vacuo* a um óleo incoloro. A purificação através de cromatografia em coluna *flash* automatizada (EtOAc a 0-40%/hexanos) rendeu o intermediário **21** (1,48 g, rendimento de 85%).

Síntese de (+)-3-(sopropoxi-d₇)-17-(metil-d₃)-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (102). A uma suspensão de LiAlD₄ (0,340 g, 8,1 mmol, 4,0 eq) em THF (10 mL) em agitação a -78 °C foi adicionada uma solução do carbamato **21** (0.739 g, 2,0 mmol) em THF (5 ml). A mistura de reação foi agitada à noite, e posteriormente foi extinta através da adição de heptaidrato de sulfato de magnésio até à cessação da evolução do gás. A mistura foi filtrada, o filtrado concentrado *in vacuo* e o material resultante foi dissolvido em CH₃OH. A solução resultante foi acidificada até pH 4 com ácido fumárico resultando em precipitação de sal. A mistura foi agitada durante 5 min, e foi adicionado Et₂O para extrair o sal restante a partir da solução. O sal foi isolado através de filtração e seco para render 660 mg de produto final **102** como o sal de ácido fumárico.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,10 (qd, $J_7=12,6$, $J_2=3,8$, 1H), 1,21-1,68 (m, 7H), 2,01 (td, $J_7=13,6$, $J_2=4,5$, 1 H), 2,16-2,21 (m, 1H), 2,32-2,47 (m, 2H), 2,99-3,01 (m, 2H), 3,10-3,13 (m, 1H), 3,44-3,46 (m, 1H), 6,72 (dd, $J_7=8,4$, $J_2=2,4$, 1H), 6,79 (d, $J = 2,5$, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,03 (d, $J = 8,3$, 1H). **HPLC** (método: coluna C18-RP 150 mm - método de gradiente ACN 5-95%; Comprimento de onda: 280 nm): tempo de retenção: 3,11 min, pureza: 95%. **MS** (M+H): 310,3.

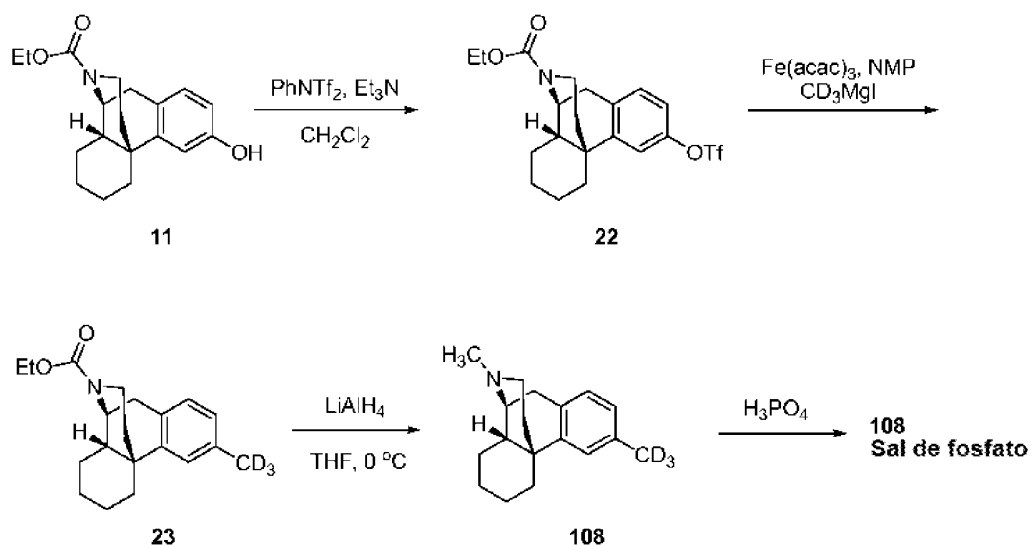
Exemplo Comparativo 4. Síntese de Cloridrato (+)-3-(Isopropoxi-d₇)-17-metil-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (**106**). O Composto 106 foi preparado conforme delineado no Exemplo 3 acima com a exceção de que foi utilizado LiAlH₄ em vez de LiAlD₄ para a redução do carbamato **21** a **106**.

**106**

Síntese de (+)-3-(isopropxi-d₇)-17-metil-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (106). A uma suspensão de LiAlH₄ (0,308 g, 8,1 mmol, 4,0 eq) em THF (10 mL) em agitação a -78 °C foi adicionada uma solução do carbamato **21** (0.739 g, 2,0 mmol) em THF (5 ml). A mistura de reação foi agitada à noite durante a noite, e posteriormente foi extinta através da adição de heptaidrato de sulfato de magnésio até à cessação da evolução do gás. A mistura foi filtrada, o filtrado concentrado *in vacuo* e o material resultante foi dissolvido em CH₃OH. A solução resultante foi acidificada até pH 4 com ácido fumárico resultando em precipitação de sal. A mistura foi agitada durante 5 min, e foi adicionado Et₂O para extrair o sal restante a partir da solução. O sal foi isolado através de filtração e seco para render 330 mg de produto final **106** como o sal de ácido fumárico.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,09 (qd, J₇=12,6, J₂=3,8, 1H), 1,22-1,58 (m, 6H), 1,65 (d, J = 12,6, 1H), 2,06 (td, J₁=13,5, J₂=4,3, 1H), 2,20 (d, J = 12,4, 1H), 2,35 (d, J = 13,3, 1H), 2,46-2,53 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,96-3,12 (m, 2H), 3,25-3,30 (m, 1H), 3,62-3,64 (m, 1H), 6,73 (dd, J₇=8,3, J₂=2,5, 1H), 6,80 (d, J = 2,5, 1H), 6,86 (s, 2H), 7,05 (d, J = 8,3, 1H). **HPLC** (método: coluna C18-RP 150 mm - método de gradiente ACN 5-95%; Comprimento de onda: 280 nm): tempo de retenção: 3,18 min, pureza: 95%. **MS** (M+H): 307,4.

Exemplo 5. Síntese de (+)-3-(Metil-d₃)-17-metil-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (**108**). O Composto 108 foi preparado conforme delineado abaixo. São estabelecidos detalhes da síntese abaixo.



Síntese de (+)-17-etilcarbamato-3-trifluorometilsulfonyloxi-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (22). A uma solução de **11** (9 g, 28,6 mmol, veja-se o Exemplo 1) e trietilamina (16 ml, 114 mmol) em CH_2Cl_2 (400 ml) foi adicionada *N*-fenil-trifluorometanossulfonimida " PhNTf_2 " (20,7 g, 57,2 mmol) com arrefecimento num banho de gelo. A mistura de reação foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e foi agitada durante a noite. A mistura foi diluída com CH_2Cl_2 (500 ml) e a solução foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, água, e salmoura, e posteriormente seca sobre sulfato de sódio. Após filtração e concentração sob pressão reduzida, o produto em bruto foi purificado através de cromatografia de coluna em gel de sílica (acetato de etilo/heptanos, 0-10%) para render 12 g (94%) de **22** como um óleo transparente.

Síntese de (+)-17-etilcarbamato-3-(metil- d_3)-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (23). A uma solução de **22** (22 g, 43,8 mmol) em THF (500 ml) foi adicionada *N*-metil-2-pirrolidona "NMP" (26,2 ml, 153,1 mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi desgasificada através de purga de N_2 durante 10 minutos. Foram adicionados acetilacetato de ferro (III) " $\text{Fe}(\text{acac})_3$ " (1,65 g, 4,4 mmol) e CD_3MgI (1M em Et_2O , 53 ml, 47,6 mmol, Sigma

Aldrich, 99% em átomos de D) e a mistura de reação foi aquecida até ao refluxo durante a noite. A reação foi arrefecida e foi adicionada água (500 ml). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre sulfato de sódio, filtrados, concentrados sob pressão reduzida e purificados através de cromatografia de coluna em gel de sílica (acetato de etilo/heptanos, 0-10%) para render 4 g (94%, com base no material de partida recuperado) de **23** e 16 g de **22** recuperado.

Síntese de (+)-3-(metil- d_3)-17-metil-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (108). Uma mistura de **23** (1,5 g, 4,8 mmol) em THF (70 ml) foi tratada com LiAlH_4 (1M em THF, 19,2 mmol) a 0 °C. A mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e foi agitada durante a noite. Foi adicionada água (1 ml) para extinguir a reação, seguido por NaOH (24%, 10 ml). A mistura foi agitada durante 30 minutos, durante cujo tempo precipitou sólido branco. O sólido foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado através de HPLC preparativa (veja-se as condições descritas abaixo) para render **108**. A amina livre foi dissolvida em MTBE (30 ml) e aquecida até ao refluxo. Foi adicionado H_3PO_4 (em isopropanol) gota a gota, resultando na formação de um sólido branco. A adição de H_3PO_4 foi continuada até não parecer precipitar mais sólido branco. O sólido foi filtrado e lavado com MTBE (100 ml) para proporcionar 1,2 g de sólido. O material foi recristalizado com MeOH/MTBE para proporcionar **108** como o sal de fosfato (0,75 g, 47%).

^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 1,07-1,57 (m, 8H), 1,69-1,72 (m, 1H), 1,96-2,10 (m, 2H), 2,56 (d 1, 1H), 2,91 (s, 3H), 3,06-3,11 (s. l. e m, 3H), 3.56 (m. l., 1H), 7,03-7,18 (m, 3H). **HPLC** (método: coluna C-18 RP 20 mm - método de gradiente ACN 2-95%/água/ácido fórmico 0,1%; Comprimento de

onda: 210 nm): tempo de retenção: 2,59 min, pureza: 99,4%.

MS (M+H): 259,2

Condições de HPLC preparativa:

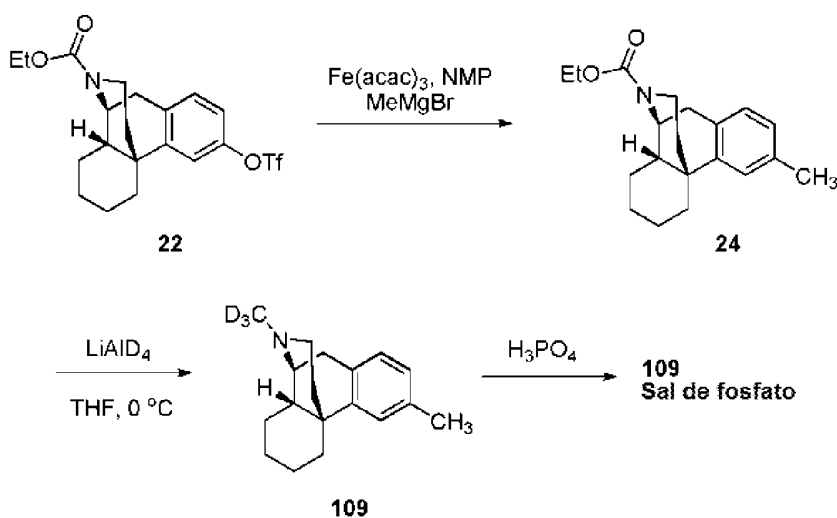
Coluna Sunfire C18 5um 30x150mm; Bomba Waters GI;

Solvente A=água; Solvente B: acetonitrilo;

Gradiente:

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

Exemplo Comparativo 6. Síntese de (\pm) -3-Metil-17-(metil- d_3)-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (**109**). O Composto 109 foi preparado conforme delineado abaixo. Seguem-se detalhes da síntese.



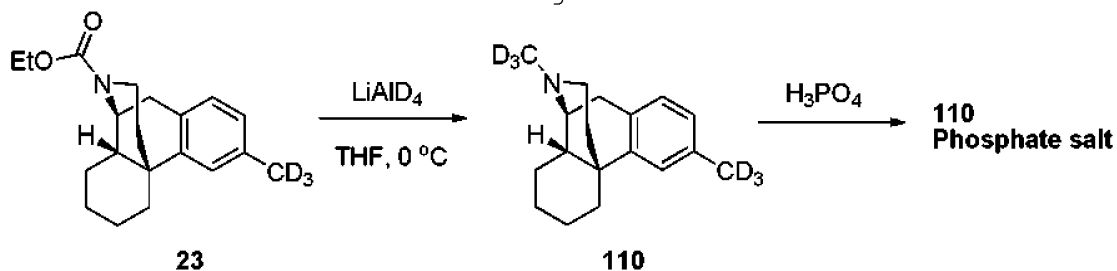
Síntese de (+)-17-etilcarbamato-3-metil-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (24**).** A uma solução de **22** (3,6 g, 7,16 mmol, veja-se o Exemplo 5) em THF (100 ml) foi adicionada N-metil-2-pirrolidona "NMP" (4,3 ml, 25,1 mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi desgasificada através de purga de N_2 durante 10 minutos. Foram adicionados

acetilacetato de ferro (III) " $\text{Fe}(\text{acac})_3$ " (270 mg, 0,72 mmol) e MeMgBr (3M em Et_2O , 2,9 ml, 7,8 mmol) e a mistura de reação foi aquecida até ao refluxo durante a noite. A reação foi arrefecida e foi adicionada água (50 ml). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre sulfato de sódio, filtrados, concentrados sob pressão reduzida, e purificados através de cromatografia de coluna em gel de sílica (acetato de etilo/heptanos, 0-10%) para proporcionar 0,84 g de **24** (75% com base no material de partida recuperado) e 2 g de **22** recuperado.

Síntese de (+)-3-metil-17-(metil- d_3)-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (109). Uma mistura de **24** (1 g, 6,2 mmol) em THF (30 ml) foi tratada com LiAlD_4 (0,9 g, 24,8 mmol, Cambridge Isotopes, 98% de átomos de D) a 0 °C e a reação foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitar durante a noite. Foi adicionada água (1 ml) para extinguir a reação, seguido por NaOH (24%, 5 ml). A mistura foi agitada durante 30 minutos, durante cujo tempo precipitou sólido branco. O sólido foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O produto em bruto foi dissolvido em EtOAc (30 ml) e extraído com HCl a 10% (3 x 30 ml). A camada aquosa combinada foi lavada com CH_2Cl_2 (30 ml) e neutralizada com NaOH a 10%. A camada aquosa foi então extraída com CH_2Cl_2 (3 x 30 ml), os orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para render **109**. A amina livre foi dissolvida em MTBE (30 ml) e aquecida até ao refluxo. Foi adicionado H_3PO_4 (em isopropanol) gota a gota, resultando na formação de um sólido branco. A adição de H_3PO_4 foi continuada até não parecer precipitar mais sólido branco. O sólido foi filtrado e lavado com MTBE (100 ml). O produto foi recristalizado com MeOH/MTBE para proporcionar **109** como o sal de fosfato (0,4 g, 36%).

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 1,09-1,60 (m, 7H), 1,68-1,71 (m, 1H), 1,98-2,02 (m, 1H), 2,04-2,15 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,50-2,55 (m, 1H), 2,64-2,65 (m, 1H), 3,06-3,07 (m, 1H), 3,16 (s 1, 2H), 3,54-3,55 (m, 1H), 7,02-7,17 (m, 3H). **¹³H-NMR** (75 MHz, CD₃OD): δ 20,2, 21,7, 25,8, 35,0, 35,8, 60,3, 125,8, 127,4, 128,0, 130,8, 137,2, 137,4. **HPLC** (método: coluna C18 RP 20 mm - método de gradiente ACN 2-95%/água/ácido fórmico 0,1%; Comprimento de onda: 210 nm):tempo de retenção: 2,51 min. pureza: 97,7%. **MS** (M+H): 259,2.

Exemplo 7. Síntese de (+)-3-(Metil-di₅)-17-(metil-d₃)-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (**110**). O Composto 110 foi preparado conforme delineado abaixo. Seguem-se detalhes da síntese.



Síntese de (+)-3-(metil-d₃)-17-(metil-d₃)-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano (110**).** Uma mistura de **23** (2,5 g, 8 mmol, veja-se o Exemplo 5) em THF (70 ml) foi tratada com LiAlD₄ (1,7 g, 32 mmol, Cambridge Isotopes, 98% de átomos de D). A mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e foi agitada durante a noite. Foi adicionada água (1 ml) para extinguir a reação, seguido por NaOH (24%, 10 ml). A mistura foi agitada durante 30 minutos, durante cujo tempo precipitou sólido branco. O sólido foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado através de HPLC preparativa (veja-se as condições descritas no Exemplo 5) para proporcionar 110. A amina livre foi dissolvida em MTBE (50 ml) e foi aquecida até ao refluxo. Foi adicionado H₃PO₄ (em isopropanol) gota a gota, resultando na formação de um sólido branco. A adição de H₃PO₄ foi continuada até não parecer precipitar

mais sólido branco. O sólido foi filtrado e lavado com MTBE (100 ml) para proporcionar 1,2 g de sólido. O produto foi recristalizado em MeOH/MTBE para proporcionar **110** como o sal de fosfato (1 g, 36%).

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 1,09-1,13 (m, 1H), 1,24-1,33 (m, 1H), 1,39-1,72 (m, 6H), 1,95-2,04 (m, 1H), 2,16-2,18 (m, 1H), 2,50-2,54 (m, 1H), 2,60-2,68 (m, 1H), 3,07-3,16 (m. e s., 3H), 3,54-3,55 (m, 1H), 7,02-7,17 (m, 3H). **¹³H-NMR** (75 MHz, D₂O): δ 21,4, 23,2, 25,5, 25,6, 34,7, 39,3, 43,0, 47,8, 60,4, 126,4, 127,5, 128,3, 131,2, 138,0. **HPLC** (método: coluna C18 RP 20 mm - método de gradiente ACN 2-95%/água/ácido fórmico 0,1 %; Comprimento de onda: 210 nm): tempo de retenção: 2,61 min., pureza >99,9%. **MS** (M+H): 262,2.

Exemplo Comparativo 8. Avaliação da Estabilidade Metabólica em CYP2D6 SUPERSOMES™. Foram adquiridos CYP2D6 SUPERSOMES™ humanos da GenTest (Woburn, MA, EUA). Foram preparadas soluções-mãe dos compostos de teste (**Compostos 100, 102, 104, 106**, dextrometorfano, um análogo deuterizado de dextrometorfano em que cada grupo metilo foi substituído com CD₃ ("d₆-dextrometorfano", nome químico (+)-3-d₃-metoxi-17-d₃-metil-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano, também referido como Composto 101 no documento U.S. Ser. 12/112.936, e como "Composto de Teste" na Figura 1 e Quadro 2 abaixo), o análogo de éter etílico do dextrometorfano ("dextroetorfano") ou o análogo de éter isopropílico do dextrometorfano ("dextroisoproporfano")) em DMSO. As soluções-mãe de 7,5 mM foram diluídas até 50 mM em acetonitrilo (ACN). Os superssomas CYP2D6 de 1000 pmol/ml foram diluídos até 62,5 pmol/ml em tampão fosfato de potássio a 0,1 M, pH 7,4, contendo MgCl₂ a 3 mM. Os SUPERSOMES™ diluídos foram adicionados a poços de uma placa de 96 poços de poços profundos de polipropileno por triplicado. 10 ml do composto de teste a 50 mM foram adicionados aos superssomas e a mistura foi pré-aquecida

durante 10 minutos. As reações foram iniciadas através da adição de solução de NADPH pré-aquecido. O volume final da reação foi 0,5 ml e conteve CYP2D6 SUPERSOMES™ a 50 pmol/ml, composto de teste a 1 µM, e NADPH a 2 mM em tampão fosfato de potássio a 0,1 mM, pH 7,4, e MgCl₂ a 3 mM. As misturas de reação foram incubadas a 37 °C e foram removidas alíquotas de 50 µl a 0, 5, 10, 20, e 30 minutos e adicionadas a placas de 96 poços de poços superficiais que continham 50 µl de ACN gelado com padrão interno para parar as reações. As placas foram armazenadas a 4 °C durante 20 minutos após os quais foram adicionados 100 µl de água aos poços da placa antes de centrifugação para sedimentar proteínas precipitadas. Os sobrenadantes foram transferidos para outra placa de 96 poços e analisados para quantidades de solução-mãe restante através de LC-MS/MS utilizando um espectrômetro de massa Applied Bio-systems API 4000.

A semivida ($t_{1/2}$) *in vitro* para cada um dos compostos de teste foi calculada a partir dos declives da relação de regressão linear de % de solução-mãe restante (ln) contra tempo de incubação: $t_{1/2} \text{ in vitro} = 0,693/k$, onde $k = -$ [declive da regressão linear de % de solução-mãe restante (ln) contra tempo de incubação]. Foi realizada análise de dados utilizando *Software* Microsoft Excel.

A Figura 1 e o Quadro 2, abaixo, mostram os resultados da experiência de SUPERSOMES™. Note-se que na Figura 1, as curvas para os Compostos **100** e **104** sobrepõem-se entre si. "Composto de Teste" na Figura 1 e Quadro 2 refere-se a dextrometorfano deuterizado ("d6-dextrometorfano"), (+)-3-d3-metioxi-17-d3-metil-(9α,13α,14α)-morfinano, que é também referido como Composto **101** no documento U.S. Ser. N.º 12/112.936).

Quadro 2. Semivida Calculada em SUPERSOMES™.

Composto	$t_{1/2} \pm DP$ (min)
Dextrometorfano	1,7 ± 0,3
Composto de Teste	5,6 ± 1,5

Dextroetorfano	10,3 ± 2,1
Dextroisoproporfano	21,7 ± 1,6
Composto 106	36,0 ± 2,8
Composto 102	39,0 ± 1,9
Composto 104	49,1 ± 4,1
Composto 100	51,3 ± 3,7

Cada um dos compostos deuterizados testados demonstrou uma semivida mais longa quando incubado com CYP2D6 SUPERSOMES™ do que qualquer dos compostos de teste não deuterizados correspondentes ou uma versão deuterizada de dextrometorfano (Composto de Teste). Consequentemente, neste ensaio, os compostos desta invenção foram mais resistentes ao metabolismo do que o dextrometorfano ou dextrometorfano deuterizado (Composto de Teste).

Exemplo 9. Determinação da Estabilidade Metabólica dos Compostos de Teste utilizando Microsomas Hepáticos Humanos. Foram obtidos microsomas hepáticos humanos (20 mg/ml) da Xenotech, LLC (Lenexa, KS). Foram adquiridos adenina dinucleótido fosfato de β-nicotinamida, forma reduzida (NADPH), cloreto de magnésio (MgCl₂), e sulfóxido de dimetilo (DMSO) a partir da Sigma-Aldrich.

Foram preparadas soluções-mãe a 7,5 mM de compostos de teste em DMSO. As soluções-mãe de 7,5 mM foram diluídas até 50 mM em acetonitrilo (ACN). Os microsomas hepáticos humanos 20 mg/ml foram diluídos até 1,25 mg/ml (1 mg/ml final) em tampão fosfato de potássio a 0,1 mM, pH 7,4, contendo MgCl₂ a 3 mM. Os microsomas diluídos (375 µl) foram adicionados a poços de uma placa de 96 poços de polipropileno por triplicado. 10 µl do composto de teste a 50 µM foram adicionados aos microsomas e a mistura foi pré-aquecida durante 10 minutos. As reações foram iniciadas através da adição de 125 µl de solução de NADPH pré-aquecido. O volume final de reação foi 0,5 ml e conteve microsomas hepáticos humanos a 1,0 mg/ml, composto de teste a 1 µM, e NADPH a 2 mM em tampão fosfato de potássio

a 0,1 mM, pH 7,4, e MgCl_2 a 3 mM. As misturas de reação foram incubadas a 37 °C, e foram removidas alíquotas de 50 μl a 0, 5, 10, 20, e 30 minutos e adicionadas a placas de 96 poços superficiais que continham 50 μl de ACN gelado com padrão interno para parar as reações. As placas foram armazenadas a 4 °C durante 20 minutos após os quais foram adicionados 100 μl de água aos poços da placa antes de centrifugação para sedimentar proteínas precipitadas. Os sobrenadantes foram transferidos para outra placa de 96 poços e analisados para quantidades de solução-mãe restante através de LC-MS/MS utilizando um espectrômetro de massa Applied Bio-systems API 4000.

Foi utilizada 7-etoxi cumarina como controlo positivo.

A semivida ($t_{1/2}$) *in vitro* para compostos de teste foi calculada a partir dos declives da relação de regressão linear de % de solução-mãe restante (ln) contra tempo de incubação:

$t_{1/2} \text{ in vitro} = 0,693/k$, onde $k = -[\text{declive da regressão linear de \% de solução-mãe restante (ln) contra tempo de incubação}]$.

Foi realizada análise de dados utilizando *Software* Microsoft Excel.

A Figura 2 (painéis A e B), Figura 3, Quadro 3, e Quadro 4 mostram os resultados desta experiência.

Quadro 3. Semivida Calculada em Microsomas Hepáticos Humanos

Composto	$t_{1/2} \pm \text{DP}$ (min)	Alteração sobre composto não deuterizado
Dextroetorfano	28,3 \pm 0,6	n/a
Composto 104	59,1 \pm 2,2	109%
Composto 100	59,2 \pm 1,7	109%
Dextroisoproporfano	36,1 \pm 1,6	n/a
Composto 106	68,8 \pm 0,9	91%
Composto 102	61,0 \pm 0,4	69%

No caso tanto de dextroetorfano como de dextroisoproporfano, a deuterização do éter de alquilo (R^1) resultou num aumento significativo da semivida ($t_{1/2}$) em microssomas hepáticos humanos conforme comparado com o homólogo não deuterizado.

Quadro 4. Semivida Calculada em Microssomas Hepáticos Humanos

Composto	$t_{1/2}$ méd. (n=2)	Alteração sobre composto não deuterizado
Dimemorfano	23,1	n/a
Composto 108	28,0	21%
Composto 110	31,6	37%

No caso de dimemorfano, a deuterização de R^1 resultou num aumento significativo da semivida ($t_{1/2}$) em microssomas hepáticos humanos conforme comparado com o homólogo não deuterizado. A deuterização da fração N-metilo (R^2) causou um aumento significativo adicional de $t_{1/2}$.

Sem descrição adicional, acredita-se que um perito na especialidade pode, utilizando a descrição e os exemplos ilustrativos anteriores, fabricar e utilizar os compostos da presente invenção e praticar os métodos reivindicados. Deve ser entendido que a discussão e exemplos precedentes apresentam meramente uma descrição detalhada de determinadas formas de realização preferidas.

DOCUMENTOS REFERIDOS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de documentos referidos pelo autor do presente pedido de patente foi elaborada apenas para informação do leitor. Não é parte integrante do documento de patente europeia. Não obstante o cuidado na sua elaboração, o IEP não assume qualquer responsabilidade por eventuais erros ou omissões.

Documentos de patente referidos na descrição

- WO 9526325 A [0016]
- WO 2008137474 A [0016]
- GB 713146 A [0057]
- JP 60089474 A [0057]
- US 20050256147 A1 [0064]
- WO 2005082911 A1, Dawildowski, D. [0067]
- US 7014866 B [0073]
- US 20060094744 A [0073]
- US 20060079502 A [0073]
- US 6803031 B, Rabinowitz JD and Zaffaroni AC [0082]
- US 6099562 A [0085]
- US 5886026 A [0085]
- US 5304121 A [0085]
- US 4316888 A [0091] [0103]
- US 4446140 A [0091] [0103]
- US 4694010 A [0091] [0103]
- US 4898860 A [0091] [0103]
- US 5166207 A [0091] [0103]
- US 5336980 A [0091] [0103]
- US 5350756 A [0091] [0103]
- US 5366980 A [0091] [0103]
- US 5863927 A [0091] [0103]
- US RE38115 E [0091] [0103]
- US 6197830 B [0091] [0103]
- US 6207164 B [0091] [0103]
- US 6583152 B [0091] [0103]

- US 7114547 B [0091] [0103]
- US 20010044446 A [0091] [0103]
- US 20020103109 A [0091] [0103]
- US 20040087479 A [0091] [0103]
- US 20050129783 A [0091] [0103]
- US 20050203125 A [0091] [0103]
- US 20070191411 A [0091] [0103]
- US 12112936 B [0162] [0164]

Documentos de não patente citados na descrição

- MILLER, SC et al. *Addict Biol*, 2005, vol. 10 (4), 325-7 [0008]
- NICHOLSON, KL et al. *Psychopharmacology (Berl)*, 01 September 1999, vol. 146 (1), 49-59 [0008]
- PENDER, ES et al. *Pediatr Emerg Care*, 1991, vol. 7, 163-7 [0008]
- ZAWERTAILO LA et al. *J Clin Psychopharmacol*, August 1998, vol. 18 (4), 332-7 [0008]
- IDA, H. *Clin Ther.*, March 1997, vol. 19 (2), 215-31 [0011]
- CHOU, Y-C. et al. *Brain Res.*, 13 March 1999, vol. 821 (2), 516-9 [0012]
- SHIN, E.J. et al. *Br J Pharmacol.*, April 2005, vol. 144 (7), 908-18 [0012]
- SHIN, E.J. et al. *Behavioural Brain Research*, 2004, vol. 151, 267-276 [0012]
- CHOU Y-C. et al. *Life Sci.*, 01 July 2005, vol. 77 (7), 735-45 [0013]
- CHOU Y-C. et al. *J Pharm Sci.*, July 2009, 1-15 [0013]
- NEWMAN, A. et al. *J Med Chem.*, 1992, vol. 35 (22), 4135-42 [0014]
- TORTELLA, F. et al. *J Pharmacol and Exp Therap.*, 1994, vol. 268 (2), 727-733 [0014]
- TORTELLA, F. et al. *Neurosci. Lett.*, 1995, vol. 198 (2), 79-82 [0014]

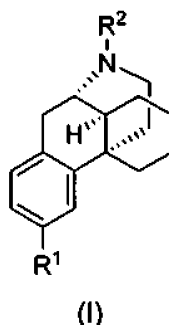
- **TORTELLA FC ; ROBLES L ; WITKIN JM ; NEWMAN AH.** Novel anticonvulsant analogs of dextromethorphan: improved efficacy, potency, duration and side-effect profile. *J Pharmacol Exp Ther.*, February 1994, vol. 268 (2), 727-33 [0016]
- **BELLEAU B ; MORGAN P.** Clastic binding on the opiate receptor. *J Med Chem.*, August 1974, vol. 17 (8), 908-9 [0016]
- **FOSTER AB.** Deuterium isotope effects in the metabolism of drugs and xenobiotics. *Advances In Drug Research*, January 1985, vol. 14, 1-40 [0016]
- **BLAKE MI ; CRESPI HL ; KATZ JJ.** Studies with deuterated drugs. *J Pharm Sci.*, March 1975, vol. 64 (3), 367-91 [0016]
- **KUSHNER DJ ; BAKER A ; DUNSTALL TG.** Pharmacological uses and perspectives of heavy water and deuterated compounds. *Can J Physiol Pharmacol.*, February 1999, vol. 77 (2), 79-88 [0016]
- **HEDVIG BOLCSKEI ; MARIANNA MÁK ; FERENCZ DRAVECZ ; GYÖRGY DOMÁNY.** Synthesis of deuterated dextromethorphan derivatives. *ARKIVOC*, 2008, vol. iii, 182-193 [0016]
- **WADA E et al.** *Seikagaku*, 1994, vol. 66, 15 [0028]
- **GANNES LZ et al.** *Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol*, 1998, vol. 119, 725 [0028]
- **SCHNIDER, O. ; GRUSSNER, A.** *Helv. Chim. Acta.*, 1951, vol. 34, 2211 [0057]
- **NEWMAN, A. H. et al.** *J. Med. Chem.*, 1992, vol. 35, 4135 [0057]
- **MURDTER, T. E. et al.** *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 2002, vol. 45, 1153-1158 [0061]
- **NEWMAN, A. H. et al.** *Journal of Medicinal Chemistry*, 1992, vol. 35, 4135-4142 [0061] [0064]
- **BROWN, H. C. et al.** *Organometallics*, 1985, vol. 4, 816-821 [0067]
- **LAROCK R.** *Comprehensive Organic Transformations*. VCH Publishers, 1989 [0068]

- **GREENE TW et al.** Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley and Sons, 1999 [0068]
- **FIESER L et al.** Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis. John Wiley and Sons, 1994 [0068]
- Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis. John Wiley and Sons, 1995 [0068]
- Oral Lipid-Based Formulations: Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs (Drugs and the Pharmaceutical Sciences). Informa Healthcare, 2007 [0072]
- Role of Lipid Excipients in Modifying Oral and Parenteral Drug Delivery: Basic Principles and Biological Examples. Wiley-Interscience, 2006 [0072]
- **REMINGTON.** The Science and Practice of Pharmacy. Lippincott Williams & Wilkins, 2000 [0074]
- **FREIREICH et al.** *Cancer Chemother. Rep*, 1966, vol. 50, 219 [0096]
- Scientific Tables. Geigy Pharmaceuticals, 1970, 537 [0096]
- Pharmacotherapy Handbook. Appleton and Lange, 2000 [0099]
- PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000. Tarascon Publishing, 2000 [0099]
- Pharmacotherapy Handbook. Appleton and Lange. 2000 [0113]
- PDR Pharmacopoeia. Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000. Tarascon Publishing, 2000 [0113]

Lisboa, 6 de Junho de 2016

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto da Fórmula I:

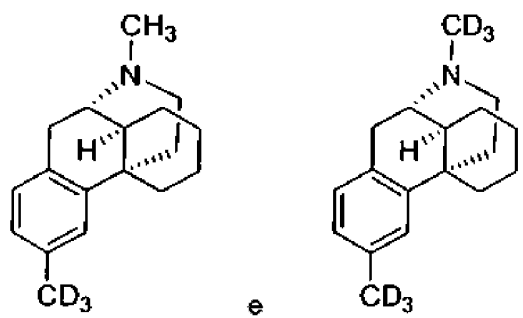


ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, em que:

R^1 é CD_3 ; e

R^2 é selecionado a partir de CH_3 , e CD_3 .

2. O composto de acordo com a reivindicação 1, selecionado a partir de qualquer um de:



ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, em que qualquer átomo não designado como deutérico está presente na sua abundância isotópica natural.

3. Uma composição isenta de agentes pirogênicos compreendendo: o composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e um portador farmacologicamente aceitável.

4. A composição de acordo com a reivindicação 3, compreendendo adicionalmente um segundo agente terapêutico útil no tratamento de um paciente sofrendo de ou suscetível

a uma doença ou condição selecionada a partir de labilidade emocional; síndrome pseudobulbar; autismo; distúrbios neurológicos e doenças neurodegenerativas; lesões cerebrais; distúrbios de perturbação da consciência; doenças cardiovasculares; glaucoma; disquinésia tardia; cancro; artrite reumatoide; neuropatia diabética; doenças retinopáticas; doenças ou distúrbios causados por apoptose induzida por cisteína; doenças ou distúrbios causados por níveis elevados de homocisteína; dor crónica; dor intratável; dor neuropática, dor mediada pelo sistema simpático; dor associada com disfunção gastrointestinal; dor bucal; dor nas costas; síndrome de dor central; síndrome de dor regional complexa: convulsões epiléticas; hemiplegia epilética; afasia epileptiforme adquirida (síndrome de Landau-Kleffner); epilepsia mioclónica grave da infância (SMEI); encefalopatia epilética infantil precoce; convulsões pós-acidente vascular cerebral; convulsões febris; convulsões pós-traumáticas; tinido; disfunção sexual; tosse intratável; dermatite; doenças de dependência; síndrome de Rett (RTT); distúrbios da voz devido a espasmos musculares da laringe incontrollados; neurotoxicidade a metotrexato; e fadiga causada por cancro.

5. A composição de acordo com a reivindicação 4, em que o segundo agente terapêutico é selecionado a partir de quinidina, sulfato de quinidina, oxicodona, e gabapentina.

6. A composição de acordo com qualquer das reivindicações 3-5, para utilização no tratamento de uma doença ou condição selecionada a partir de labilidade emocional; síndrome pseudobulbar; autismo; distúrbios neurológicos e doenças neurodegenerativas; lesões cerebrais; distúrbios de perturbação da consciência; doenças cardiovasculares; glaucoma; disquinésia tardia; cancro; artrite reumatoide; neuropatia diabética; doenças retinopáticas; doenças ou

distúrbios causados por apoptose induzida por cisteína; doenças ou distúrbios causados por níveis elevados de homocisteína; dor crónica; dor intratável; dor neuropática, dor mediada pelo sistema simpático; dor associada com disfunção gastrointestinal; dor bucal; dor nas costas; síndrome de dor central; síndrome de dor regional complexa: convulsões epiléticas; hemiplegia epilética; afasia epileptiforme adquirida (síndrome de Landau-Kleffner); epilepsia mioclónica grave da infância (SMEI); encefalopatia epilética infantil precoce; convulsões pós-acidente vascular cerebral; convulsões febris; convulsões pós-traumáticas; tinido; disfunção sexual; tosse intratável; dermatite; doenças de dependência; síndrome de Rett (RTT); distúrbios da voz devido a espasmos musculares da laringe incontrolados; neurotoxicidade a metotrexato; e fadiga causada por cancro.

7. A composição de acordo com a reivindicação 6, em que a condição é dor neuropática diabética.

8. A composição de acordo com a reivindicação 6, em que a condição é convulsões epiléticas.

9. A composição de acordo com qualquer das reivindicações 3-5, para utilização no tratamento de condições relacionadas com exposição a agentes químicos.

10. A composição de acordo com qualquer das reivindicações 3-5, para utilização no tratamento da dor.

11. A composição de acordo com a reivindicação 3, compreendendo adicionalmente um segundo agente terapêutico útil no tratamento de um paciente sofrendo de ou suscetível a dor.

12. A composição de acordo com a reivindicação 3, compreendendo adicionalmente um segundo agente terapêutico útil no tratamento de um paciente sofrendo de ou suscetível a condições relacionadas com exposição a agentes químicos.

Lisboa, 6 de Junho de 2016

FIG. 1

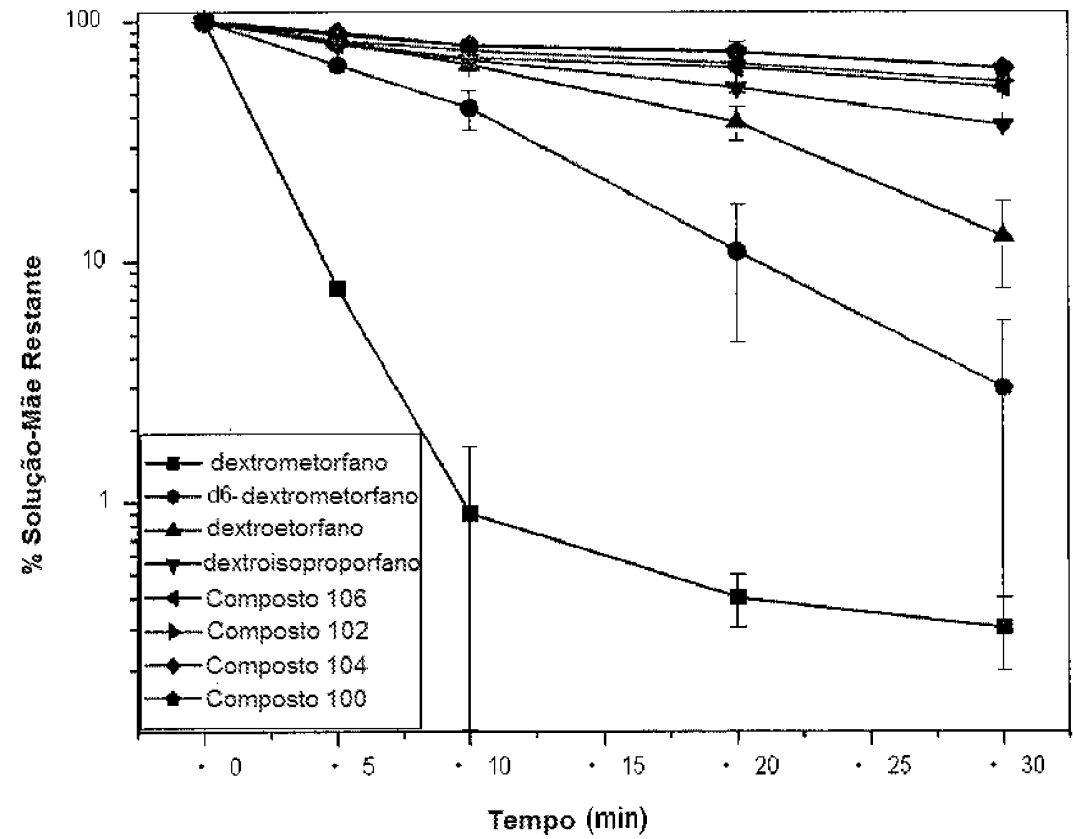


FIG. 2

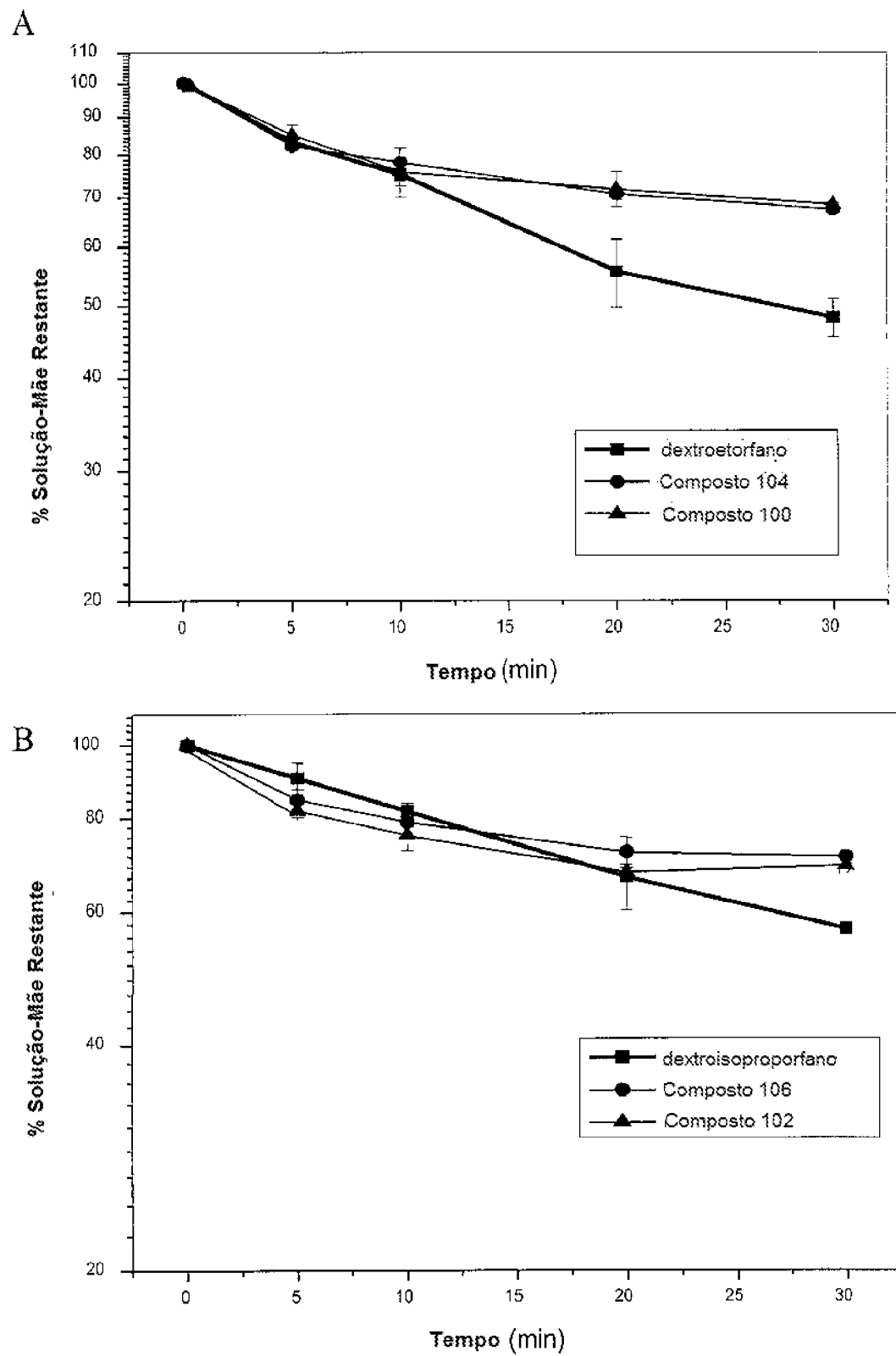


FIG.3