

TRADUZIONE DEL TESTO DEL BREVETTO EUROPEO N. 3347006 DAL TITOLO:

"ANALOGHI DEUTERATI DELL'ETIFOXINA, LORO DERIVATI E LORO USI"

Depositata il:

** * **

DESCRIZIONE

Riferimento incrociato e domanda correlata

La presente domanda rivendica la priorità sulla domanda provvisoria US numero di serie 62/135.979 depositata il 20 marzo 2015.

FONDAMENTO DELL'INVENZIONE

Le proprietà di adsorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione (ADME) dei farmaci sono caratteristiche fondamentali di qualsiasi farmaco e possono fare la differenza tra un farmaco sicuro ed efficace, da un lato, e un insuccesso clinico e commerciale, dall'altro. Sebbene i recenti progressi nelle tecnologie di formulazione dei farmaci (e nei coniugati di farmaci o profarmaci) abbiano fornito una certa capacità di migliorare l'ADME in casi limitati, i problemi di base dell'ADME sono ancora una delle cause principali dell'insuccesso dei farmaci negli studi clinici. Un problema ADME comune ai farmaci attualmente approvati e ai candidati farmaci è il rapido metabolismo. Un candidato farmaco che altrimenti è altamente efficace nei test *in vitro* e preclinici, può essere metabolizzato troppo rapidamente ed eliminato dall'organismo con un effetto farmacologico minimo o nullo. I tentativi poco convincenti di ovviare al metabolismo rapido includono la somministrazione di livelli molto elevati o la somministrazione molto frequente. Entrambe queste soluzioni al metabolismo rapido presentano molti problemi, inclusi l'aumento degli effetti collaterali dei farmaci, l'incremento dell'esposizione a metaboliti tossici e la riduzione della compliance alla somministrazione dei pazienti a causa della frequenza.

In casi limitati, sono stati utilizzati inibitori metabolici per migliorare le caratteristiche di un particolare farmaco (si veda Kempf, D. et al. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 41(3), p. 654 (1997); Wang, L. et al. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 56(6 Pt. 1), p. 659 (1994). Tuttavia, questa strategia non è molto utilizzata e può portare a gravi effetti collaterali indesiderati e a interazioni farmaco-farmaco indesiderate.

L'ottimizzazione della struttura dei farmaci da parte dei chimici comporta solitamente un processo iterativo di modifica della struttura per migliorare l'attività biologica e/o le proprietà metaboliche. Tuttavia, un migliore profilo metabolico spesso va a scapito della potenza e dell'efficacia biologica, a causa delle significative modifiche strutturali della struttura del farmacoforo desiderato necessarie per arrestare o rallentare i processi di degradazione biologica. Una potenziale strategia per migliorare il profilo metabolico di un farmaco, senza alterarne sostanzialmente la potenza e l'efficacia biologica, consiste nel sostituire uno o più atomi di idrogeno con il deuterio, rallentando così il metabolismo mediato dal citocromo P450. Il deuterio è un isotopo dell'idrogeno che contiene

un neutrone aggiuntivo nel suo nucleo, ed è sicuro, stabile e non radioattivo. A causa della maggiore massa del deuterio rispetto all'idrogeno, il legame tra carbonio e deuterio ha un'energia maggiore (più forte) rispetto al legame tra idrogeno e carbonio e può ridurre la velocità delle reazioni metaboliche. La velocità ridotta della reazione metabolica può influire favorevolmente sulle proprietà ADME di una molecola, fornendo potenza, efficacia, sicurezza e tollerabilità migliorate. Le altre caratteristiche fisiche del deuterio sono essenzialmente identiche a quelle dell'idrogeno e non dovrebbero avere un impatto biologico su una molecola con sostituzione del deuterio.

In quasi quarant'anni, è stato approvato solo un piccolo numero di farmaci che utilizzano la sostituzione con deuterio per migliorare il metabolismo (si veda Blake, M. et al. J.Pharm. Sci., 64, p. 367 (1975); Foster, A. Adv. Drug Res., 14, p. 1 (1985); Kushner, D. et al. Can. J. Physiol. Pharmacol., p. 79 (1999); Fisher M. et al. Curr. Opin. Drug. Discov. Devel., 9, p. 101 (2006)). Il risultato della sostituzione dell'idrogeno con deuterio sulla velocità metabolica, tuttavia, non è stato prevedibile e ha portato a risultati variabili. In alcuni casi i composti deuterati hanno avuto una diminuzione della clearance metabolica *in vivo*, mentre per altri non si è verificata alcuna variazione della velocità di clearance, e altri ancora hanno inaspettatamente presentato un aumento della velocità di clearance metabolica. Questa variabilità ha portato gli esperti di ADME a mettere in dubbio o a rifiutare la sostituzione con deuterio come modifica strategica nella progettazione dei farmaci per ridurre la velocità metabolica (si veda Foster e Fisher).

Anche quando sono noti sito e posizione del metabolismo, la sostituzione con deuterio non ha un effetto prevedibile sulla velocità metabolica. È solo con la preparazione del farmaco specifico sostituito con deuterio (candidato) e con i test che si può determinare l'entità della variazione della velocità metabolica. Si veda Fukuto, J. et al. J. Med. Chem., 34(9), p. 2871 (1991). Molti, se non la maggior parte, dei farmaci candidati hanno più siti in cui è possibile il metabolismo, tuttavia, ciò è unico per ogni molecola di farmaco, rendendo così la sostituzione con deuterio uno studio diverso per il suo effetto su ogni candidato. Si veda Harbeson, L. e Tung, R. Medchem News, 2, p. 8 (2014) e i relativi riferimenti. Esistono diversi esempi di candidati farmaci in cui la sostituzione dell'idrogeno con deuterio ha portato a un aumento della velocità metabolica e/o a una commutazione metabolica, oppure a nessun cambiamento in vivo del profilo della molecola anche dopo un rallentamento metabolico. Harbeson et al. rivelano che la deuteratione selettiva della paroxetina nelle posizioni metabolicamente labili previste ha prodotto in realtà analoghi che hanno dimostrato un aumento del metabolismo in vivo (Scott L. Harbeson e Roger D. Tung, Deuterium in Drug Discovery and Development, 46 annual report in medicinal chemistry, 403-417 (2011)). Inoltre, Miwa riferisce che la deuteratione di siti metabolicamente labili può portare al potenziamento (o alla commutazione) di vie metaboliche alternative, con conseguenze non ancora determinate (Miwa, G., Lu, A., Kinetic Isotope Effects and 'Metabolic Switching' in Cytochrome P450-Catalyzed Reactions, 7 Bioessays, 215-19 (1987)). La fentermina è stata deuterata per diminuire la sua velocità metabolica, ma la sostituzione degli idrogeni N,N-dimetilici con il deuterio non ha prodotto alcun cambiamento (Allan B. Foster, "Deuterium Isotope Effects in the Metabolism of Drugs and Xenobiotics: Implications for Drug Design", Advances in

Drug Research, (14), 1-40 (1985)). Analogamente, la deuterazione dei siti metabolicamente attivi del tramadolo non ha portato a un aumento della durata dell'effetto (Shao et. al., "Derivatives of tramadol for Increased Duration of Effect", Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (16),691-94 (2006)).

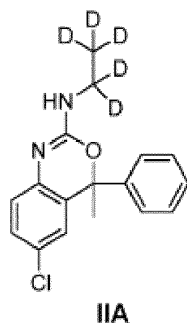
L'etifoxina [6-cloro-2-(etilammino)-4-metil-4-fenil-4H-3,1-benzossazina] è stata originariamente divulgata nel brevetto statunitense 3.725.404 di Hoffmann, I et al. L'etifoxina ha dimostrato di essere un agente ansiolitico efficace, ad azione acuta, negli esseri umani, con effetti collaterali sedativi e atassici minimi. Stein, D., Adv. Ther. 32(1), p. 57 (2015); Nguyen, N. et al., Hum. Psychopharm. 21, p. 139 (2006); Micallef, J., Fundam. Clin. Pharmacol., 15(3), p. 209 (2001).

Il sale cloridrato di etifoxina [6-cloro-2-(etilammino)-4-metil-4-fenil-4H-3,1-benzossazina] è noto come Stresam™ ed è venduto principalmente in Francia e in un numero limitato di altri mercati in tutto il mondo per il trattamento dell'ansia (in particolare, l'ansia con manifestazioni somatiche). La breve emivita dell'etifoxina nell'uomo (4-6 ore) è una limitazione significativa al suo utilizzo. Il programma di dosaggio raccomandato per l'etifoxina è di tre volte al giorno (o una dose maggiore, due volte al giorno). Questo programma può essere piuttosto scomodo per il paziente e può contribuire alla non compliance al dosaggio. Si veda Santana, L. et al, Patient Preference and Adherence, 5, p. 427 (2011). Gli studi dimostrano anche una significativa variabilità individuale dei parametri farmacocinetici, in particolare nella relazione dose-C_{max} (si vedano le informazioni sul foglietto illustrativo della etifoxina, Lundbeck Argentina SA). La variabilità inter- e intra-paziente si basa in gran parte sulle differenze nella capacità metabolica dei farmaci. È auspicabile ridurre la variabilità inter- e intra-paziente, poiché ostacola una terapia ottimale. I metabolizzatori scarsi possono essere a maggior rischio di effetti collaterali fuori target a causa dei livelli più elevati di farmaco. I metabolizzatori eccessivi possono non ottenere sollievo da un'efficacia insufficiente a causa di livelli di farmaco eccessivamente ridotti (si veda Wilkinson, G. The New England Journal of Medicine (352), 2211-21 (2005)). Il miglioramento della stabilità metabolica dell'etifoxina ridurrà la variabilità inter- e intra-paziente, poiché la capacità metabolica diventerà un fattore meno determinante.

Di conseguenza, nonostante gli effetti desiderabili e benefici dell'etifoxina, i requisiti per il multi-dosaggio giornaliero e la significativa variabilità del livello di farmaco nel paziente ne limitano i vantaggi. Pertanto, vi è una continua necessità di nuovi composti per il trattamento delle suddette malattie e condizioni.

RIEPILOGO DELL'INVENZIONE

In breve, la presente invenzione si riferisce generalmente agli analoghi deuterati dell'etifoxina come definito nella rivendicazione 1, nonché ai metodi per la loro preparazione e uso e alle composizioni farmaceutiche che li contengono. Più in particolare, gli analoghi deuterati dell'etifoxina della presente invenzione sono composti rappresentati dalla struttura generale:



inclusi loro sali e solvati farmaceuticamente accettabili.

La presente invenzione si riferisce anche a formulazioni farmaceutiche che includono un composto di Formula **IIA**, sali e solvati farmaceuticamente accettabili dello stesso e uno o più eccipienti, veicoli o diluenti farmaceuticamente accettabili. Tali formulazioni contengono una quantità terapeuticamente efficace di un composto di Formula **IIA**, suoi sali e solvati farmaceuticamente accettabili e uno o più eccipienti, veicoli o diluenti farmaceuticamente accettabili.

La presente invenzione è anche diretta a composizioni farmaceutiche per il trattamento di condizioni soggette a modulazione del complesso recettoriale GABA_A, o di aumento dei livelli di neurosteroidi e steroidi neuroattivi endogeni, di disturbi del SNC, di disturbi del SNP o di condizioni infiammatorie, che comprendono la somministrazione a un soggetto che necessita di tale trattamento di una quantità terapeuticamente efficace di un composto della Formula **IIA** e di sali e solvati farmaceuticamente accettabili dello stesso.

La presente invenzione riguarda anche l'uso di composti della Formula **IIA**, loro sali e loro solvati farmaceuticamente accettabili per il trattamento di condizioni soggette a modulazione del complesso recettoriale GABA_A, o per l'aumento dei livelli di neurosteroidi e steroidi neuroattivi endogeni, di disturbi del SNC, di disturbi del SNP o di condizioni infiammatorie, come descritto più completamente di seguito, in soggetti che necessitano di tale terapia, compresa la somministrazione di una quantità terapeuticamente efficace di tali composti.

In un altro aspetto, viene fornito anche un kit (non parte dell'invenzione) che comprende una quantità terapeuticamente efficace di un composto della Formula **IIA**, o un suo sale o solvato farmaceuticamente accettabile, e istruzioni per il trattamento di un paziente umano affetto da condizioni soggette a modulazione del complesso recettoriale GABA_A; o di aumento dei livelli di neurosteroidi e steroidi neuroattivi endogeni; di disturbi del SNC; di disturbi del SNP; o di condizioni infiammatorie, come descritto più dettagliatamente di seguito.

Ulteriori forme di realizzazione e vantaggi dell'invenzione saranno in parte illustrati nella descrizione che segue e in parte risulteranno evidenti dalla descrizione stessa o potranno essere appresi con la pratica dell'invenzione. Le forme di realizzazione e i vantaggi dell'invenzione saranno realizzati e raggiunti mediante gli elementi e le combinazioni particolarmente indicati nelle rivendicazioni allegate. Sia la precedente descrizione generale che la seguente

descrizione dettagliata sono solo esemplificative ed esplicative e non sono limitative dell'invenzione, così come rivendicata.

BREVE DESCRIZIONE DEI DISEGNI

La Figura 1 mostra i profili concentrazione plasmatica media-tempo di etifoxina e del composto dell'Esempio 1 dopo una dose PO di 50 mg/kg in ratti maschi Sprague-Dawley.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA

La presente invenzione si riferisce ad analoghi deuterati dell'etifoxina che hanno gli effetti terapeutici dell'etifoxina ma con proprietà ADME sorprendentemente superiori.

L'etifoxina è stata approfonditamente studiata a livello preclinico e ha dimostrato efficacia in molti modelli animali di disturbi del SNC e mentali, come ansia, dolore, dolore infiammatorio, danni nervosi, sclerosi multipla, astinenza da alcol, epilessia e lesioni della retina indotte dalla luce. Verleye, M. et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 82(4), p. 712 (2005); Ugale, R. et al., *Brain Res.*, 12, p. 193 (2007); Verleye, M. et al., *Alcohol*, 43(3), p. 197 (2009); Aouad, M. et al., *Pain*, 147(1-3), p. 54 (2009); Girard, C. et al., *J. Neuroendocrinol.*, 24(1), p. 71 (2012); Zhou, X. et al., *Mol. Med. Rep.*, 8(1), p. 75 (2013); Aouad, M. et al., *Eur. J. Pain*, 18(2), p. 258 (2014); Aouad, M. et al., *Pain*, 155(2), p. 408 (2014); Zhou, X. et al., *Muscle Nerve*, 50(2), p. 235 (2014); Dai, T. et al., *J. Reconstr. Microsurg.*, 30(6), p. 381 (2014); Juif, P. et al., *Neuropharmacology*, 91, p. 117 (2015), Verleye, M et al. WO 2015113991.

Nella letteratura scientifica è stato descritto che l'etifoxina agisce attraverso la modulazione allosterica del complesso dei canali ionici GABA_A e aumenta i livelli di neurosteroidi e steroidi neuroattivi endogeni. Verleye, M. et al., *Neuroreport*, 10(15), p. 3207 (1999); Verleye, M. et al., *Neurosci. Lett.*, 301(3), p. 191 (2001); Hamon, A. et al., *Neuropharmacology*, 45(3), p. 293 (2003); Ugale, R. et al., *Brain Res.*, 12, p. 193 (2007); Verleye, M. et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 82(4), p. 712 (2005).

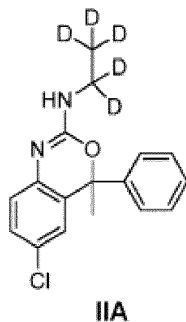
I neurosteroidi e gli steroidi neuroattivi hanno dimostrato un'attività antinfiammatoria, ad esempio il progesterone e l'allopregnanolone riducono entrambe le citochine IL-1 β e TNF- α in un modello di TBI (si veda He, J. et al. *Experimental Neurology*, 189, p. 404 (2004)). Inoltre, il deidroepiandrosterone (DHEA), sintetizzato principalmente nelle ghiandole surrenali, inibisce la sintesi delle citochine IL-6 e TNF (si veda Straub, R. *Rheumatology*, 39, p. 624 (1999)). Aumentando i livelli di neurosteroidi e/o steroidi neuroattivi, si ritiene che l'etifoxina possa essere efficace nel trattamento della neuroinfiammazione, dell'infiammazione periferica e di una serie di condizioni infiammatorie.

I neurosteroidi e gli steroidi neuroattivi hanno dimostrato di essere neuroregenerativi e neuroprotettivi in modelli preclinici, si veda Brinton, R. *Nature Reviews Endocrinology* 9, 241-250 (2013) e Borowicz, K. et al. *Frontiers in Endocrinology* 2(50), P. 1 (2011). Allo stesso modo, l'etifoxina ha dimostrato effetti neuroregenerativi e neuroprotettivi a livello preclinico (Girard et al. *Journal of Neuroendocrinology* 24, 71-81 (2011), Girard et al. *Clinical and*

Experimental Pharmacology and Physiology 36, 655-661 (2009), Zhou et.al. Muscle Nerve. 50(2):235-43 (2014)).

Sebbene la presente invenzione non sia limitata a un preciso meccanismo d'azione, gli analoghi deuterati dell'etifoxina possono essere utilizzati nel trattamento di condizioni associate alla necessità di neuroprotezione, incluse la neurodegenerazione e la neurorigenerazione, e condizioni associate alla degenerazione e alla disfunzione nervosa, nonché di condizioni infiammatorie.

In un aspetto, la presente invenzione è relativa a un composto di formula **IIA**:



e loro sali e solvati farmaceuticamente accettabili.

Definizioni

Se non diversamente specificato, le definizioni dei termini utilizzati sono quelle standard utilizzate nell'arte della sintesi organica e delle scienze farmaceutiche.

Gli articoli "un/uno" e "una" sono utilizzati nella presente per indicare uno o più di uno (cioè ad almeno uno) dell'oggetto grammaticale dell'articolo. A titolo esemplificativo, "un elemento" indica un elemento o più elementi.

Come usato nella presente, il termine "o" è generalmente utilizzato nel senso di includere "e/o", a meno che il contesto dell'uso non indichi chiaramente il contrario.

Quando si usa la forma plurale per composti, sali e simili, si intende anche un singolo composto, sale o simile.

Come usato nella presente, "solvato" si riferisce a un complesso di stechiometria variabile formato da un soluto (*ad esempio* un composto di formula **(IIA)** o un suo sale o estere) e un solvente. Tali solventi, ai fini dell'invenzione, possono non interferire con l'attività biologica del soluto. Esempi di solventi adatti includono acqua, metanolo, etanolo e acido acetico. In genere il solvente utilizzato è un solvente farmaceuticamente accettabile. Esempi di solventi farmaceuticamente accettabili includono l'acqua, l'etanolo e l'acido acetico. In genere il solvente utilizzato è l'acqua.

"Isomeri" indicano qualsiasi composto con una formula molecolare identica ma che presenta una differenza nella natura o nella sequenza di legame o di disposizione degli atomi nello spazio. Esempi di tali isomeri sono, ad esempio, gli isomeri *E* e *Z* dei doppi legami, gli enantiomeri e i diastereomeri. I

composti della presente invenzione che presentano un legame con una linea retta, a meno che non sia specificamente indicato diversamente, intendono includere un singolo isomero e/o entrambi gli isomeri e indicano qualsiasi composto con una formula molecolare identica ma con una differenza nella natura o nella sequenza del legame o nella disposizione degli atomi nello spazio.

L'espressione "recettore GABA_A" si riferisce a un complesso proteico che lega in modo rilevabile il GABA e media un'alterazione dose-dipendente della conduttanza del cloruro e della polarizzazione della membrana. I recettori che comprendono le subunità dei recettori GABA_A di mammifero naturali (in particolare umano o ratto) sono generalmente preferiti, anche se le subunità possono essere modificate, a condizione che le modifiche non inibiscano sostanzialmente la capacità del recettore di legare il GABA (cioè, almeno il 50% dell'affinità di legame del recettore per il GABA viene mantenuta). L'affinità di legame di un candidato recettore GABA_A per il GABA può essere valutata utilizzando un saggio standard di legame con il ligando noto nell'arte. Esistono diversi sottotipi di recettori GABA_A che rientrano nell'ambito del termine "recettore GABA_A". Questi sottotipi includono, ma non sono limitati ai sottotipi recettoriali, α_{1-6} , β_{1-3} , γ_{1-3} , π , θ , ϵ , δ , e σ_{1-3} . I recettori GABA_A possono essere ottenuti da diverse fonti, ad esempio da preparazioni di corteccia di ratto o da cellule che esprimono recettori GABA_A umani clonati. Particolari sottotipi possono essere facilmente preparati con tecniche standard (ad esempio, introducendo l'mRNA che codifica le subunità desiderate in una cellula ospite).

Come usato nella presente, un "disturbo del sistema nervoso centrale" è una malattia o condizione del sistema nervoso centrale che può essere trattata, prevenuta, gestita o migliorata con un composto o una composizione fornita nella presente. Alcuni disturbi del SNC rispondono alla modulazione dei recettori GABA_A in un soggetto e alcuni disturbi del SNC rispondono all'aumento dei neurosteroidi e degli steroidi neuroattivi endogeni. Alcuni disturbi dell'SNC includono componenti in cui anche il sistema nervoso periferico ("SNP") è compromesso. Disturbi del SNC esemplificativi sono la sclerosi multipla, l'atrofia muscolare spinale (che si ritiene sia dovuta alla perdita di funzione delle cellule neuronali nel corno anteriore del midollo spinale), il rilassamento muscolare nella spasticità spinale, la paralisi cerebrale, la nevralgia del trigemino, l'emicrania, il morbo di Alzheimer, la corea di Huntington, Morbo di Parkinson, malattia di Creutzfeldt-Jakob, malattia di Friedreich, degenerazioni retiniche e danni fotoindotti alla retina, inclusi fotoretinite, retinite pigmentosa, degenerazione maculare legata all'età (AMD) e degenerazione maculare, delirio, demenza e disturbi amnestici e altri disturbi cognitivi (delirio; demenza, come la demenza di tipo Alzheimer, la demenza vascolare, la demenza dovuta a malattia da HIV, la demenza dovuta a trauma cranico, la demenza dovuta a morbo di Parkinson, la demenza dovuta a malattia di Huntington, la demenza dovuta a malattia di Pick, demenza dovuta alla malattia di Creutzfeldt-Jakob, demenza dovuta a condizioni cliniche generali, demenza indotta da sostanze, demenza dovuta a eziologia multipla, demenza NOS (di seguito "non altrimenti specificato" è abbreviato NOS); disturbi amnestici (come disturbo amnestico dovuto a condizioni cliniche generali, disturbo amnestico indotto da sostanze, disturbo amnestico NOS; disturbo cognitivo NOS); incidenti vascolari cerebrali ischemici o emorragici, inclusi ictus e lesioni cerebrali traumatiche

(TBI), facomatosi (in particolare neurofibromatosi), sclerosi laterale amiotrofica, schizofrenia, disturbi dell'umore (come disturbo depressivo, inclusi il disturbo depressivo maggiore a episodio singolo o ricorrente, disturbo distimico, disturbo depressivo NOS; disturbo bipolare, inclusi disturbo bipolare I, disturbo bipolare II, disturbo ciclotimico, disturbo bipolare NOS, disturbo dell'umore dovuto a condizioni cliniche generali, disturbo dell'umore indotto da sostanze, disturbo dell'umore NOS), sintomi di astinenza da farmaci, balbuzie, autismo, disturbi dello spettro autistico e disturbi convulsivi come l'epilessia. I disturbi del SNC comprendono anche i disturbi mentali descritti nel Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders dell'American Psychiatric Association, 5° edizione (DSM-V) e includono i disturbi d'ansia (attacco di panico senza agorafobia, attacco di panico con agorafobia, agorafobia senza anamnesi di attacco di panico, fobia specifica, fobia sociale, disturbo ossessivo compulsivo, disturbo da stress post-traumatico, disturbo da stress acuto, disturbo d'ansia generalizzato, disturbo d'ansia dovuto a una condizione clinica, disturbo d'ansia indotto da sostanze, disturbo d'ansia non altrimenti specificato (NOS)), disturbi dell'umore, disturbi del sonno (disturbo primario del sonno, ad esempio insonnia primaria, ipersonnia primaria, narcolessia, disturbo del sonno legato alla respirazione, disturbo del sonno legato al ritmo circadiano, disonnia NOS; parasonnia, inclusi disturbo da incubo, disturbo da terrore del sonno, disturbo da sonnambulismo, parasonnia NOS; disturbo del sonno secondario a un altro disturbo mentale, ad esempio disturbo del sonno secondario ad ansia, disturbo dell'umore e/o altro disturbo mentale; disturbo del sonno dovuto a condizioni cliniche generali e disturbo del sonno indotto da sostanze), deficit dell'attenzione, deficit dell'attenzione e iperattività e disturbi del comportamento dirompente (disturbo da deficit dell'attenzione/iperattività - tipo combinato, tipo prevalentemente disattento e tipo prevalentemente iperattivo-impulsivo; disturbo da deficit dell'attenzione/iperattività NOS; disturbo della condotta, disturbo oppositivo provocatorio e disturbo del comportamento dirompente NOS) e disturbi correlati alle sostanze. I disturbi mentali comprendono anche i disturbi alimentari, come l'anoressia e la bulimia. Ulteriori disturbi mentali e criteri per tali disturbi sono descritti nel Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders dell'American Psychiatric Association, 5° edizione (DSM-V).

Come usato nella presente, un "disturbo del SNP" è una malattia o condizione del sistema nervoso periferico che può essere trattata, prevenuta, gestita o migliorata con un composto o una composizione forniti nella presente. Alcuni disturbi del PNS rispondono all'aumento degli steroidi neuroattivi endogeni. Alcuni disturbi del PNS comportano disfunzioni dei nervi motori e/o sensoriali e possono includere componenti in cui anche il midollo spinale e/o il cervello sono compromessi. Disturbi del SNP esemplificativi includono i disturbi neuropatici (i disturbi neuropatici includono le neuropatie associate a un disturbo metabolico come la neuropatia diabetica, le neuropatie indotte da farmaci come la neuropatia indotta dall'alcol e la neuropatia indotta dalla vincristina, le neuropatie associate a un processo infiammatorio come nella sindrome di Guillain-Barre, neuropatie associate a carenze enzimatiche come la malattia di Fabry e la malattia di Krabbe, neuropatia periferica, condizioni neuropatiche infettive come la nevralgia post-erpetica e indotta dall'HIV, neuropatie motorie e sensoriali ereditarie come la malattia di Charcot-Marie-Tooth) e malattie radicoloneuropatiche.

Come utilizzato nella presente, un "processo neurodegenerativo" è caratterizzato dalla disfunzione e dalla morte dei neuroni che porta alla perdita delle funzioni neurologiche mediate dal cervello (SNC), dal midollo spinale e dal SNP. Possono derivare, tra l'altro, da situazioni patologiche note collettivamente con il termine di malattie o affezioni neurodegenerative, traumatismi o esposizione a tossine.

Come usato nella presente, "proprietà neuroprotettiva" è la capacità di un composto dell'invenzione di trattare un processo neurodegenerativo.

Come usati nella presente, se non diversamente indicato, i termini "neurosteroidi" e "steroidi neuroattivi" si riferiscono agli steroidi prodotti naturalmente in un soggetto e che alterano l'eccitabilità neuronale attraverso l'interazione con i canali ionici ligandi-dipendenti e altri recettori di superficie cellulare. I neurosteroidi sono prodotti nel cervello. Gli steroidi neuroattivi sono prodotti dalla conversione di steroidi surrenali o gonadici di derivazione periferica. Esempi di neurosteroidi e steroidi neuroattivi sono: pregnenolone, pregnanolone, allopregnanolone, tetraidrodeossicorticosterone, deidroepiandrosterone e progesterone. Gli steroidi neuroattivi possono avere effetti nel SNC e a livello periferico.

Il termine "trattare", come utilizzato nella presente, significa ridurre, far regredire, sopprimere, attenuare, diminuire, arrestare o stabilizzare lo sviluppo o la progressione di una malattia (inclusa una malattia o un disturbo qui delineato), diminuire la gravità della malattia o migliorare i sintomi associati alla malattia.

In un aspetto, il trattamento non include la prevenzione.

"Malattia" indica qualsiasi condizione o disturbo che danneggi o interferisca con la normale funzione di una cellula, di un tessuto o di un organo.

Come usato nella presente, "soggetto" è un animale, tipicamente un mammifero, incluso l'uomo, come ad esempio un paziente.

Come usati nella presente, se non diversamente specificato, le espressioni "quantità terapeuticamente efficace" e "quantità efficace" di un composto si riferiscono a una quantità sufficiente a fornire un beneficio terapeutico nel trattamento, nella prevenzione e/o nella gestione di una malattia, per ritardare o ridurre al minimo uno o più sintomi associati alla malattia o al disturbo da trattare. Le espressioni "quantità terapeuticamente efficace" e "quantità efficace" possono comprendere una quantità che migliora la terapia complessiva, riduce o evita i sintomi o le cause di una malattia o di un disturbo, o aumenta l'efficacia terapeutica di un altro agente terapeutico.

I termini "co-somministrazione" e "in combinazione con" includono la somministrazione di due agenti terapeutici (per esempio, i composti della presente invenzione e il lorazepam) contemporaneamente, in concomitanza o in sequenza, senza limiti di tempo specifici. In una forma di realizzazione, entrambi gli agenti sono presenti contemporaneamente in un soggetto o esercitano il loro effetto biologico o terapeutico nello stesso momento. In una forma di realizzazione, i due agenti terapeutici sono contenuti nella stessa composizione o forma di dosaggio unitario. In un'altra forma di realizzazione, i due agenti terapeutici sono in composizioni o forme di dosaggio unitario separate.

Si riconoscerà che una certa variazione dell'abbondanza isotopica naturale si verifica in un composto sintetizzato a seconda dell'origine dei materiali chimici

utilizzati nella sintesi. Pertanto, una preparazione di etifoxina conterrà intrinsecamente piccole quantità di isotopologi deuterati. La concentrazione di isotopi stabili dell'idrogeno e del carbonio naturalmente abbondanti, nonostante questa variazione, è piccola e irrilevante rispetto al grado di sostituzione isotopica stabile dei composti della presente invenzione. Si veda, ad esempio, Wada, E et al., Seikagaku, 1994, 66:15; Gannes, L Z et al., Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol, 1998, 119:725.

Nei composti della presente invenzione, ogni atomo non specificamente indicato come un particolare isotopo è inteso rappresentare un qualsiasi isotopo stabile di tale atomo. Se non diversamente specificato, quando una posizione è indicata specificamente come "H" o "idrogeno", si intende che la posizione ha l'idrogeno nella sua composizione isotopica di abbondanza naturale. Inoltre, se non diversamente specificato, quando una posizione è indicata specificamente come "D" o "deuterio", si intende che la posizione ha deuterio in un'abbondanza almeno 3340 volte superiore all'abbondanza naturale del deuterio, che è dello 0,015% (cioè, un'incorporazione di deuterio di almeno il 50,1%).

L'espressione "fattore di arricchimento isotopico" come usata nella presente indica il rapporto tra l'abbondanza isotopica e l'abbondanza naturale di un isotopo specificato. In alcune forme di realizzazione, un composto della presente invenzione ha un fattore di arricchimento isotopico per ogni atomo di deuterio designato di almeno 3500 (incorporazione di deuterio del 52,5% ad ogni atomo di deuterio designato), almeno 4000 (incorporazione di deuterio del 60%), almeno 4500 (incorporazione di deuterio del 67,5%), almeno 5000 (75% di deuterio), almeno 5500 (incorporazione di deuterio dell'82,5%), almeno 6000 (incorporazione di deuterio del 90%), almeno 6333,3 (incorporazione di deuterio del 95%), almeno 6466,7 (incorporazione di deuterio del 97%), almeno 6533 (incorporazione di deuterio del 98%), almeno 6600 (incorporazione di deuterio del 99%), o almeno 6633,3 (incorporazione di deuterio del 99,5%).

Il termine "isotopologo" si riferisce a una specie che differisce da uno composto specifico della presente invenzione solo per la sua composizione isotopica. Il termine "composto", in riferimento a un composto della presente invenzione, si riferisce a un insieme di molecole aventi una struttura chimica identica, ad eccezione di una possibile variazione isotopica tra gli atomi costituenti delle molecole. Pertanto, sarà chiaro agli esperti nella tecnica che un composto rappresentato da una particolare struttura chimica contenente atomi di deuterio indicati, conterrà anche quantità minori di isotopologi aventi atomi di idrogeno in una o più delle posizioni di deuterio designate in tale struttura. La quantità relativa di tali isotopologi in un composto della presente invenzione dipenderà da numerosi fattori, inclusa la purezza isotopica dei reagenti deuterati utilizzati per produrre il composto e l'efficienza di incorporazione del deuterio nelle varie fasi di sintesi utilizzate per preparare il composto. Tuttavia, come esposto sopra, la quantità relativa di tali isotopologi in totale sarà inferiore al 49,9% del composto. In altre forme di realizzazione, la quantità relativa di tali isotopologi in totale sarà inferiore al 47,5%, inferiore al 40%, inferiore al 32,5%, inferiore al 25%, inferiore al 17,5%, inferiore al 10%, inferiore al 5%, inferiore al 3%, inferiore all'1% o inferiore allo 0,5% del composto.

L'espressione "farmaceuticamente accettabile", come usata nella presente, indica un componente che rientra nella portata di una valutazione medica attenta, adeguata all'uso a contatto con i tessuti di esseri umani ed animali senza eccessiva tossicità, irritazione, risposta allergica e simili e commisurata ad un rapporto beneficio/rischio ragionevole. Un "sale farmaceuticamente accettabile" indica qualsiasi sale non tossico che, dopo somministrazione a un ricevente, è in grado di fornire, direttamente o indirettamente, un composto della presente invenzione. Un "controione farmaceuticamente accettabile" è una porzione ionica di un sale che non è tossica quando viene rilasciata dal sale dopo somministrazione a un ricevente. Gli acidi comunemente impiegati per formare sali farmaceuticamente accettabili includono acidi inorganici come bisolfuro di idrogeno, l'acido cloridrico, l'acido bromidrico, l'acido iodidrico, l'acido solforico e l'acido fosforico, nonché acidi organici come l'acido para-toluensolfonico, l'acido salicilico, l'acido tartarico, l'acido bitartico, l'acido ascorbico, l'acido maleico, acido besilico, acido fumarico, acido gluconico, acido glucuronico, acido formico, acido glutammico, acido metansolfonico, acido etansolfonico, acido benzensolfonico, acido lattico, acido ossalico, acido para-bromofenilsolfonico, acido carbonico, acido succinico, acido citrico, acido benzoico e acido acetico, nonché gli acidi inorganici e organici affini. Tali sali farmaceuticamente accettabili includono quindi solfato, piro-solfato, bisolfato, solfito, bisolfito, fosfato, monoidrogenofosfato, diidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, ioduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirrato, caprato, eptanoato, propiolato, ossalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butin-1,4-dioato, essin-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, idrossibenzoato, metossibenzoato, ftalato, tereftalato, solfonato, xilen solfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirrato, citrato, lattato, beta-idrossibutirrato, glicolato, maleato, tartrato, metansolfonato, propansolfonato, naftalen-1-solfonato, naftalen-2-solfonato, mandelato e altri sali. In una forma di realizzazione, i sali di addizione acida farmaceuticamente accettabili includono quelli formati con acidi minerali come l'acido cloridrico e l'acido bromidrico, e soprattutto quelli formati con acidi organici come l'acido maleico. I metodi standard per la preparazione di sali farmaceuticamente accettabili e delle loro formulazioni sono ben noti nella tecnica e sono descritti in vari riferimenti, inclusi, ad esempio, "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", A. Gennaro, ed., 20a edizione, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.

Il composto della presente invenzione (cioè il composto della Formula **IIA**) può contenere un atomo di carbonio asimmetrico, ad esempio come risultato della sostituzione con deuterio o in altro modo. Pertanto, i composti della presente invenzione possono esistere sia come singoli enantiomeri, sia come miscele dei due enantiomeri. Di conseguenza, un composto della presente invenzione può esistere come miscela racemica o scalemica, oppure come singoli stereoisomeri rispettivi che sono sostanzialmente privi di un altro possibile stereoisomero. Il termine "sostanzialmente privo di altri stereoisomeri", come utilizzato nella presente, significa che è presente meno del 25% di altri stereoisomeri, preferibilmente meno del 10% di altri stereoisomeri, più preferibilmente meno del 5% di altri stereoisomeri e in modo massimamente preferibile meno del 2% di altri stereoisomeri, o meno di "X%" di altri stereoisomeri (in cui X è un numero compreso tra 0 e 100, inclusi). I metodi per ottenere o sintetizzare un singolo enantiomero per un determinato composto sono noti nella tecnica

e possono essere applicati, se possibile, ai composti finali o al materiale di partenza o agli intermedi.

Se non diversamente indicato, quando un composto divulgato è citato o rappresentato da una struttura senza specificare la stereochimica e presenta uno o più centri chirali, si intende che esso rappresenta tutti i possibili stereoisomeri del composto

L'espressione "composti stabili", come utilizzata nella presente, si riferisce a composti che possiedono una stabilità sufficiente a consentire la loro produzione e che mantengono l'integrità del composto per un periodo di tempo sufficiente ad essere utile per gli scopi qui descritti in dettaglio (inclusi la formulazione in prodotti terapeutici, intermedi per l'uso nella produzione di composti terapeutici, composti intermedi isolabili o conservabili, il trattamento di una malattia o di una condizione sensibile agli agenti terapeutici).

"D" e "d" indicano entrambi deuterio. Se non diversamente indicato, "stereoisomero" indica sia enantiomeri sia diastereomeri.

L'espressione "facoltativamente sostituito con deuterio" significa che uno o più atomi di idrogeno nella parte caratteristica di riferimento possono essere sostituiti con un numero corrispondente di atomi di deuterio.

I seguenti profarmaci del composto di formula **IIA** non sono secondo l'invenzione e sono presenti solo a scopo illustrativo. La presente invenzione descrive profarmaci dei composti di formula **IIA** di cui sopra. In generale, tali profarmaci saranno derivati funzionali dei composti di Formula **IIA** che sono prontamente convertibili *in vivo* nel composto di Formula **IIA** richiesto. Le procedure convenzionali per la selezione e la preparazione di adeguati derivati di profarmaci sono descritte, ad esempio, in Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985. Tali profarmaci includono, senza limitazioni, profarmaci esteri di alcoli e acidi e profarmaci fosfati di alcoli. Il profarmaco può essere formulato per raggiungere l'obiettivo di una migliore stabilità chimica, di una maggiore accettazione e compliance del paziente, di una migliore biodisponibilità, di una durata d'azione prolungata, di una migliore selettività d'organo, di una migliore formulazione (inclusa una maggiore idrosolubilità) e/o di una riduzione degli effetti collaterali (inclusa la tossicità).

Quando i composti della presente invenzione hanno almeno un centro asimmetrico, essi possono di conseguenza esistere come enantiomeri. Quando i composti possiedono due o più centri asimmetrici, possono inoltre esistere come diastereoisomeri. In particolare, l'etifoxina esiste come miscela racemica e sono state preparate la R-Etifoxina e la S-Etifoxina. Brevetto US n. 8.110.569. La presente invenzione include analoghi deuterati della R-Etifoxina e analoghi deuterati della S-Etifoxina. Occorre comprendere che tutti tali stereoisomeri e loro miscele in qualsiasi percentuale sono compresi nell'oggetto della presente invenzione. Quando i composti possiedono isomeri geometrici, tutti tali isomeri e loro miscele in qualsiasi percentuale sono compresi nell'oggetto della presente invenzione. I tautomeri dei composti dell'invenzione sono compresi nella presente domanda. Pertanto, ad esempio, un carbonile include il suo tautomero enolo.

Come usato nella presente, "S-etifoxina pura" è un analogo deuterato sostanzialmente privo di analoghi deuterati di R-etifoxina (ovvero in eccesso

enantiomerico). In altre parole, la forma "S" dell'etifoxina deuterata è sostanzialmente priva della forma "R" del composto ed è quindi in eccesso enantiomerico rispetto alla forma "R".

L'espressione "enantiomericamente puro" o "enantiomero puro" indica che il composto comprende oltre il 75% in peso, oltre l'80% in peso, oltre l'85% in peso, oltre il 90% in peso, oltre il 91% in peso, oltre il 92% in peso, oltre il 93% in peso, oltre il 94% in peso, oltre il 95% in peso, oltre il 96% in peso, oltre il 97% in peso, oltre il 98% in peso, oltre il 98,5% in peso, più del 99% in peso, più del 99,2% in peso, oltre il 99,5% in peso, più del 99,6% in peso, più del 99,7% in peso, più del 99,8% in peso o più del 99,9% in peso dell'enantiomero. In alcune forme di realizzazione, i pesi si basano sul peso totale dell'analogo deuterato dell'etifoxina.

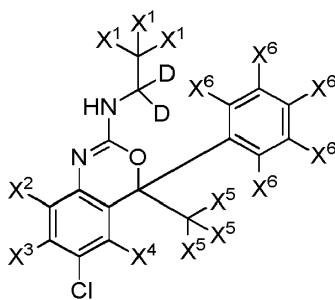
Come usato nella presente, se non diversamente indicato, il termine "R-etifoxina enantiomericamente pura" indica l'analogo deuterato che almeno circa l'80% in peso di R-etifoxina deuterata e al massimo circa il 20% in peso di S-etifoxina deuterata, almeno circa il 90% in peso di R-etifoxina deuterata e al massimo circa il 10% in peso di S-etifoxina deuterata, almeno circa il 95% in peso di R-etifoxina deuterata e al massimo circa il 5% in peso di S-etifoxina deuterata, almeno circa il 99% in peso di R-etifoxina deuterata e al massimo circa l'1% in peso di S-etifoxina deuterata, almeno circa il 99,9% in peso di R-etifoxina deuterata e al massimo circa lo 0,1% di S-etifoxina deuterata. In alcune forme di realizzazione, i pesi si basano sul peso totale dell'analogo deuterato dell'etifoxina.

Come usata nella presente, se non diversamente indicato, l'espressione "S-etifoxina enantiomericamente pura" indica almeno circa l'80% in peso di S-etifoxina deuterata e al massimo circa il 20% in peso di R-etifoxina deuterata, almeno circa il 90% in peso di S-etifoxina deuterata e al massimo circa il 10% in peso di R-etifoxina deuterata, almeno circa il 95% in peso di S-etifoxina deuterata e al massimo circa il 5% in peso di R-etifoxina deuterata, almeno circa il 99% in peso di S-etifoxina deuterata e al massimo circa l'1% in peso di R-etifoxina deuterata o almeno circa il 99,9% in peso di S-etifoxina deuterata e al massimo circa lo 0,1% in peso di R-etifoxina deuterata. In alcune forme di realizzazione, i pesi si basano sul peso totale dell'analogo deuterato dell'etifoxina.

Composti terapeutici

I seguenti composti delle formule **I, IA, IIIA – VIIA** non sono secondo l'invenzione e sono presenti solo a scopo illustrativo.

In un aspetto, la presente domanda descrive composti di formula **IA**:



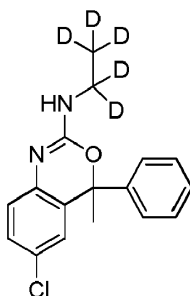
IA

e loro sali, solvati e profarmaci farmaceuticamente accettabili, in cui:

ogni X¹, X², X³, X⁴, X⁵ e X⁶ è selezionato indipendentemente tra idrogeno e deuterio. In una forma di realizzazione, in tali composti ciascun X¹ è deuterio.

In una forma di realizzazione di IA, X², X³, X⁴, X⁵ e X⁶ sono idrogeno, cosicché l'analogo deuterato dell'etifoxina è un composto avente la struttura della

Formula **IIA** (che è identica al composto della rivendicazione 1):

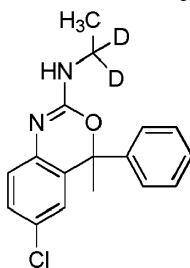


IIA

e suoi sali e solvati farmaceuticamente accettabili.

In una forma di realizzazione, i composti della Formula IA hanno ciascuno X¹ che è idrogeno. In una tale forma di realizzazione di questa invenzione, X₁,

X², X³, X⁴, X⁵ e X⁶ sono idrogeno, cosicché l'analogo deuterato dell'etifoxina è un composto avente la struttura della Formula **IIIA**:

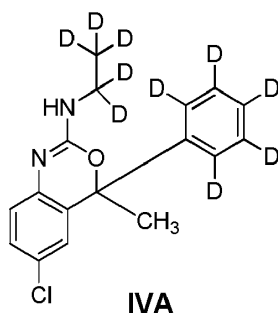


IIIA

e loro sali, solvati e profarmaci farmaceuticamente accettabili.

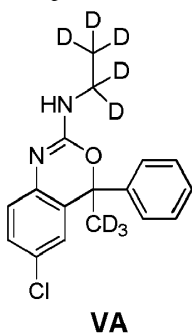
In una forma di realizzazione, i composti della Formula IA hanno ciascuno X¹ e ciascuno X⁶ che sono deuterio. In una forma di realizzazione della presente

invenzione, X², X³, X⁴ e X⁵ sono idrogeno, cosicché l'analogo deuterato dell'etifoxina è un composto avente la struttura della Formula **IVA**:



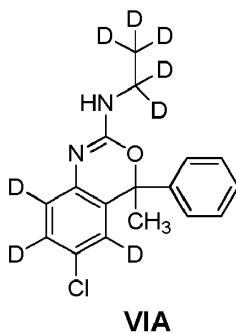
e suoi sali, solvati e profarmaci farmaceuticamente accettabili.

In una forma di realizzazione, i composti della Formula IA hanno ciascun X^1 e ciascun X^2 che sono deuterio. In una tale forma di realizzazione, X^3 , X^4 e X^6 sono idrogeno, cosicché l'analogo deuterato dell'etifoxina è un composto avente la struttura della Formula VA:



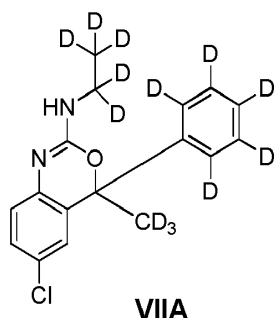
e suoi sali, solvati e profarmaci farmaceuticamente accettabili.

In una forma di realizzazione, i composti della Formula IA hanno ciascun X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , e X^6 che sono deuterio. In una tale forma di realizzazione della presente invenzione, X^5 e X^6 sono idrogeno in modo che l'analogo deuterato dell'etifoxina sia un composto avente la struttura della Formula VIA:



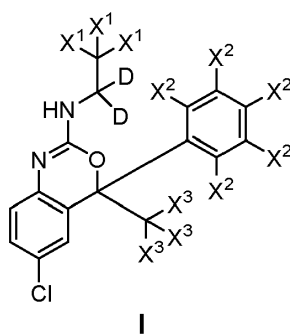
e suoi sali, solvati e profarmaci farmaceuticamente accettabili.

In una forma di realizzazione, i composti della Formula IA hanno ciascun X^1 , X^5 e X^6 che sono deuterio. In una forma di realizzazione di questa invenzione, X^2 , X^3 e X^4 sono idrogeno, cosicché l'analogo deuterato dell'etifoxina è un composto avente la struttura della Formula VIIa:



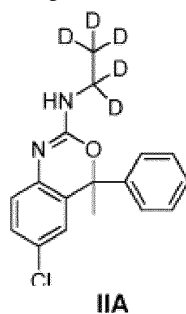
e suoi sali, solvati e profarmaci farmaceuticamente accettabili.

In un aspetto, la presente domanda descrive composti di formula **I**:



e loro sali, solvati e profarmaci farmaceuticamente accettabili, in cui: ciascuno tra X^1 , X^2 e X^3 è indipendentemente selezionato tra idrogeno e deuterio. In una forma di realizzazione, in tali composti ciascun X^1 è deuterio.

Secondo la presente invenzione, X^2 e X^3 sono idrogeno cosicché l'analogo deuterato dell'etifoxina è un composto avente la struttura della Formula **IIA**:



e suoi sali e solvati farmaceuticamente accettabili.

Nella presente invenzione l'analogo deuterato dell'etifoxina è la 6-cloro-*N*-(etil- d_5)-4-metil-4-fenil-4*H*-3,1-benzossazina-2-ammina e i suoi sali e solvati farmaceuticamente accettabili.

In un esempio descritto (non parte dell'invenzione) l'analogo deuterato dell'etifoxina è la 6-cloro-*N*-(etil- d_5)-4-metil-4-(fenil- d_5)-4*H*-3,1-benzossazina-2-ammina e i relativi sali, solvati e profarmaci farmaceuticamente accettabili.

In un altro esempio descritto (non parte dell'invenzione) l'analogo deuterato dell'etifoxina è la 6-cloro-*N*-(etil-d₅)-4-(metil-d₃)-4-(fenil-d₅)-4*H*-3,1-benzossazina-2-ammina e i relativi sali, solvati e profarmaci farmaceuticamente accettabili.

In ancora un altro esempio descritto (non parte dell'invenzione) l'analogo deuterato dell'etifoxina è la 6-cloro-*N*-(etil-1,1-d₂)-4-metil-4-fenil-4*H*-3,1-benzossazina-2-ammina e i relativi sali, solvati e profarmaci farmaceuticamente accettabili.

In alcune forme di realizzazione, un composto di formula **IIA**: 6-cloro-*N*-(etil-d₅)-4-metil-4-fenil-4*H*-3,1-benzossazina-2-ammina ha un fattore di arricchimento isotopico per ogni atomo di deuterio designato di almeno 3500 (incorporazione di deuterio del 52,5% ad ogni atomo di deuterio designato), almeno 4000 (incorporazione di deuterio del 60%), almeno 4500 (incorporazione di deuterio del 67,5%), almeno 5000 (75% di deuterio), almeno 5500 (incorporazione di deuterio dell'82,5%), almeno 6000 (incorporazione di deuterio del 90%), almeno 6333,3 (incorporazione di deuterio del 95%), almeno 6466,7 (incorporazione di deuterio del 97%), almeno 6533 (incorporazione di deuterio del 98%), almeno 6600 (incorporazione di deuterio del 99%), o almeno 6633,3 (incorporazione di deuterio del 99,5%).

In un aspetto, il composto di Formula **IIA** è un isomero deuterato di *S*-etifoxina enantiomericamente puro. Nelle composizioni fornite nella presente, l'analogo deuterato enantiomericamente puro della *S*-etifoxina o un suo sale o solvato farmaceuticamente accettabile possono essere presenti con altri ingredienti attivi o inattivi. Ad esempio, una composizione farmaceutica contenente l'analogo deuterato enantiomericamente puro della *S*-etifoxina può comprendere, ad esempio, circa il 90% di eccipiente e circa il 10% di analogo deuterato enantiomericamente puro della *S*-etifoxina. In alcune forme di realizzazione, l'analogo deuterato enantiomericamente puro *S*-etifoxina in tali composizioni può, ad esempio, comprendere almeno circa il 99,9% in peso di analogo deuterato della *S*-etifoxina e al massimo circa lo 0,1% in peso di analogo deuterato della *R*-etifoxina. In alcune forme di realizzazione, il principio attivo può essere formulato con pochi o nessun eccipiente o veicolo.

In un aspetto, il composto di Formula **IIA** è un isomero deuterato enantiomericamente della *R*-etifoxina. Nelle composizioni fornite nella presente, l'analogo deuterato enantiomericamente puro *R*-etifoxina o un suo sale o solvato farmaceuticamente accettabile possono essere presenti con altri ingredienti attivi o inattivi. Ad esempio, una composizione farmaceutica contenente l'analogo deuterato enantiomericamente puro *R*-etifoxina può comprendere, ad esempio, circa il 90% di eccipiente e circa il 10% di analogo deuterato enantiomericamente puro della *R*-etifoxina. In alcune forme di realizzazione, l'analogo deuterato enantiomericamente puro *R*-etifoxina in tali composizioni può, ad esempio, comprendere almeno circa il 99,9% in peso di analogo deuterato di *R*-etifoxina e al massimo circa lo 0,1% in peso di analogo deuterato di *R*-etifoxina. In alcune forme di realizzazione, il principio attivo può essere formulato con pochi o nessun eccipiente o veicolo.

In un altro aspetto, i composti dell'invenzione in cui qualsiasi atomo non designato come deuterio è presente nella sua naturale abbondanza isotopica.

In un altro aspetto, sono fornite composizioni farmaceutiche che comprendono un eccipiente farmaceuticamente accettabile e un composto della Formula **IIA**, nonché sali e solvati farmaceuticamente accettabili dello stesso.

Metodi di trattamento

I riferimenti a metodi di trattamento nei paragrafi successivi di questa descrizione devono essere interpretati come riferimenti ai composti, composizioni farmaceutiche e farmaci della presente invenzione per l'uso in un metodo per il trattamento dell'organismo umano (o animale) mediante terapia (o per la diagnosi).

In una forma di realizzazione, un composto dell'invenzione di Formula **IIA**, e i suoi sali e solvati farmaceuticamente accettabili, viene somministrato a un soggetto in una quantità efficace per modulare il recettore GABA_A.

In una forma di realizzazione, un composto dell'invenzione di Formula **IIA**, e i suoi sali e solvati farmaceuticamente accettabili, viene somministrato a un soggetto in una quantità efficace per aumentare i neurosteroidi e/o gli steroidi neuroattivi.

In una forma di realizzazione, i composti o la composizione della presente invenzione agiscono come modulatori del complesso recettoriale GABA_A e aumentano gli steroidi neuroattivi endogeni e hanno proprietà ansiolitiche, e/o anticonvulsivanti, e/o sedative/ipnotiche, e/o anestetiche, e/o neuroprotettive.

In alcune forme di realizzazione, vengono forniti metodi per il trattamento o la prevenzione di una condizione sensibile all'etifoxina, che comprendono la somministrazione a un soggetto che ne ha bisogno di una quantità terapeutamente efficace di un composto di Formula **IIA** e di sali e solvati farmaceuticamente accettabili dello stesso.

In una forma di realizzazione, i composti della Formula **IIA** e i loro sali e solvati farmaceuticamente accettabili sono usati per trattare i disturbi del SNC, del SNP e/o le condizioni infiammatorie somministrando a un soggetto che ne ha bisogno una quantità terapeutamente efficace.

In una forma di realizzazione, il composto di Formula **IIA** e i suoi sali farmaceuticamente accettabili sono usati per trattare i disturbi del SNC. In tali forme di realizzazione, i disturbi del SNC includono la sclerosi multipla, il rilassamento muscolare nella spasticità spinale, le degenerazioni retiniche e i danni fotoindotti alla retina, inclusi la fotoretinite, la retinite pigmentosa, la degenerazione maculare associata all'età (AMD) e la degenerazione maculare, paralisi cerebrale, nevralgia del trigemino, emicrania, morbo di Alzheimer, corea di Huntington, morbo di Parkinson, malattia di Creutzfeldt-Jakob, polineurite paraneoplastica, malattia di Friedreich, delirio, demenza e disturbi amnestici e altri disturbi cognitivi (delirio; demenza, come la demenza di tipo Alzheimer, la demenza vascolare, la demenza dovuta a malattia da HIV, la demenza dovuta a trauma cranico, la demenza dovuta a morbo di Parkinson, la demenza dovuta a malattia di Huntington, la demenza dovuta a malattia di Pick, demenza dovuta alla malattia di Creutzfeldt-Jakob, demenza dovuta a condizioni cliniche generali, demenza indotta da sostanze, demenza dovuta a eziologia multipla, demenza NOS (di seguito "non altrimenti specificato" è abbreviato

NOS); disturbi amnestici (come disturbo amnestico dovuto a condizioni cliniche generali, disturbo amnestico indotto da sostanze, disturbo amnestico NOS; disturbo cognitivo NOS); incidenti vascolari cerebrali ischemici o emorragici, inclusi ictus e lesioni cerebrali traumatiche (TBI), facomatosi (in particolare neurofibromatosi), sclerosi laterale amiotrofica, atrofia muscolare spinale, schizofrenia, disturbi dell'umore (come disturbo depressivo, compreso il disturbo depressivo maggiore a episodio singolo o ricorrente, disturbo distimico, disturbo depressivo NOS; disturbo bipolare, inclusi disturbo bipolare I, disturbo bipolare II, disturbo ciclotimico, disturbo bipolare NOS, disturbo dell'umore dovuto a condizioni cliniche generali, disturbo dell'umore indotto da sostanze, disturbo dell'umore NOS), sintomi da astinenza da farmaci, balbuzie, autismo, disturbi dello spettro autistico, disturbi convulsivi come l'epilessia; disturbi d'ansia (attacco di panico senza agorafobia, attacco di panico con agorafobia, agorafobia senza anamnesi di attacco di panico, fobia specifica, fobia sociale, disturbo ossessivo compulsivo, disturbo da stress post-traumatico, disturbo da stress acuto, disturbo d'ansia generalizzato, disturbo d'ansia dovuto a una condizione clinica, disturbo d'ansia indotto da sostanze, disturbo d'ansia non altrimenti specificato (NOS)), disturbi dell'umore, disturbi del sonno (disturbo primario del sonno, inclusi insonnia primaria, ipersonnia primaria, narcolessia, disturbo del sonno legato alla respirazione, disturbo del sonno legato al ritmo circadiano, dissonnia NOS; parasonnia, inclusi il disturbo da incubo, il disturbo da terrore del sonno, il disturbo da sonnambulismo, parasonnia NOS; disturbo del sonno secondario a un altro disturbo mentale, inclusi disturbo del sonno secondario ad ansia, disturbo dell'umore e/o altro disturbo mentale; disturbo del sonno dovuto a condizioni cliniche generali e disturbo del sonno indotto da sostanze), deficit di attenzione, deficit di attenzione e iperattività e disturbo da comportamento dirompente (disturbo da deficit di attenzione/iperattività - tipo combinato, tipo prevalentemente disattento e tipo prevalentemente iperattivo-impulsivo; disturbo da deficit di attenzione/iperattività NOS; disturbo della condotta, disturbo oppositivo provocatorio e disturbo da comportamento dirompente NOS), disturbi associati a sostanze, disturbi alimentari come anoressia e bulimia.

In alcune forme di realizzazione, il composto di Formula **IIA** e i suoi sali farmaceuticamente accettabili sono utili per il trattamento, la prevenzione, il miglioramento o la gestione di malattie o disturbi, inclusi, senza limiti, disturbi del sistema nervoso centrale, come l'epilessia, incidenti vascolari cerebrali ischemici o emorragici, malattie neurodegenerative, come la malattia di Charcot-Marie-Tooth o la malattia di Friedreich, le facomatosi, in particolare le neurofibromatosi, le malattie neuropatiche, come la neuropatia da carenza, in particolare di tipo alcolico, la neuropatia tossica o indotta da farmaci, in particolare dalla vincristina, la neuropatia associata a un disturbo metabolico come il diabete, neuropatia associata a un processo infiammatorio, in particolare la sindrome di Guillain-Barre, malattie neuropatiche infettive, in particolare l'Herpes zoster, e malattie radicoloneuropatiche, polineurite paraneoplastica, sclerosi multipla, sclerosi laterale amiotrofica, atrofia muscolare spinale, schizofrenia, depressione, tumori cerebrali, morbo di Parkinson, e demenze, come il morbo di Alzheimer, la malattia di Pick o la demenza vascolare, la sclerosi multipla, la rigenerazione dei nervi, le malattie neurodegenerative, il rilassamento muscolare nella spasticità spinale, la paralisi cerebrale, la nevralgia del trigemino, l'emigrania, il morbo di Alzheimer, il dolore, i sintomi da

astinenza da droghe e i disturbi convulsivi come l'epilessia.

In alcune forme di realizzazione, i composti o le composizioni della presente invenzione sono utili nel trattamento di disturbi mentali, come ansia, depressione, epilessia, disturbi ossessivo-compulsivi, disturbo da deficit dell'attenzione (ADD), disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD), disturbi del sonno, disturbi alimentari come anoressia e bulimia, attacchi di panico e altri disturbi mentali.

In alcune forme di realizzazione, il disturbo del sistema centrale è selezionato tra sclerosi multipla, rilassamento muscolare nella spasticità spinale, paralisi cerebrale, nevralgia del trigemino, emicrania, morbo di Alzheimer, corea di Huntington, morbo di Parkinson, malattia di Creutzfeldt-Jakob, malattie neurodegenerative, delirio, demenza, disturbi amnestici, disturbi cognitivi; incidenti vascolari cerebrali ischemici o emorragici, inclusi ictus e lesioni cerebrali traumatiche (TBI), facomatosi, sclerosi laterale amiotrofica, atrofia muscolare spinale, schizofrenia, disturbi dell'umore, depressione, sintomi di astinenza da droghe, balbuzie, autismo, disturbi dello spettro autistico, disturbi convulsivi, epilessia, disturbi d'ansia, disturbi del sonno, disturbo da deficit di attenzione, disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività, disturbi del comportamento dirompente e disturbi associati a sostanze.

In alcune forme di realizzazione, il composto di Formula **IIA** è utilizzato per trattare disturbi neuropatici selezionati tra neuropatia diabetica, neuropatia indotta da farmaci, neuropatia infiammatoria, neuropatia periferica, nevralgia indotta da HIV e nevralgia post-erpetica, neuropatie associate a carenza enzimatica come nella malattia di Fabry e nella malattia di Krabbe, neuropatie motorie e sensoriali ereditarie come la malattia di Charcot-Marie-Tooth

In alcune forme di realizzazione il composto della Formula **IIA** viene utilizzato per trattare disturbi del sistema nervoso centrale selezionati tra disturbi cognitivi, delirio, demenza, demenza di tipo Alzheimer, demenza vascolare, demenza dovuta a malattia da HIV, demenza dovuta a trauma cranico, demenza dovuta a morbo di Parkinson, demenza dovuta a malattia di Huntington, demenza dovuta a malattia di Pick, demenza dovuta a malattia di Creutzfeldt-Jakob e disturbi amnestici.

In alcune forme di realizzazione, il composto di Formula **IIA** viene utilizzato per il trattamento della sclerosi multipla.

In alcune forme di realizzazione il composto di Formula **IIA** viene utilizzato per trattare l'epilessia.

In alcune forme di realizzazione il composto di Formula **IIA** è usato per trattare disturbi del sistema nervoso centrale, selezionati tra disturbi d'ansia, attacco di panico senza agorafobia, attacco di panico con agorafobia, agorafobia senza anamnesi di attacco di panico, fobia specifica, fobia sociale, disturbo ossessivo compulsivo, disturbo da stress post-traumatico, disturbo acuto da stress, disturbo d'ansia generalizzato, disturbo d'ansia dovuto a una condizione clinica, disturbo d'ansia indotto da sostanze e disturbo d'ansia non altrimenti specificato (NOS).

In alcune forme di realizzazione, il composto di Formula **IIA** viene utilizzato per il trattamento della sclerosi laterale amiotrofica.

In alcune forme di realizzazione, il composto di Formula **IIA** viene utilizzato per trattare l'atrofia muscolare spinale.

In alcune forme di realizzazione il composto di Formula **IIA** è utilizzato per trattare disturbi del sistema nervoso centrale selezionati tra i disturbi dell'umore, il disturbo depressivo, inclusi il disturbo depressivo maggiore - singolo episodio o ricorrente, il disturbo distimico, il disturbo depressivo NOS; il disturbo bipolare, inclusi il disturbo bipolare I, il disturbo bipolare II, il disturbo ciclotimico, il disturbo bipolare NOS, il disturbo dell'umore dovuto a condizioni cliniche generali, il disturbo dell'umore indotto da sostanze e il disturbo dell'umore NOS.

In alcune forme di realizzazione, il composto di Formula **IIA** viene utilizzato per il trattamento di disturbi infiammatori. In un aspetto, il disturbo infiammatorio è l'artrite reumatoide.

In alcune forme di realizzazione, il composto della Formula **IIA** viene utilizzato per trattare i disturbi della motilità intestinale. In un aspetto, il disturbo della motilità intestinale è la sindrome dell'intestino irritabile.

In alcune forme di realizzazione, il composto della Formula **IIA** è utile nel trattamento di malattie o disturbi, inclusi, senza limiti, disturbi cardiovascolari come l'ipertensione.

In alcune forme di realizzazione, il composto di Formula **IIA** è utile come analgesico o antidepressivo.

In alcune forme di realizzazione, il composto della Formula **IIA** è utile nel trattamento o nella prevenzione delle degenerazioni retiniche e dei danni fotoindotti alla retina, inclusi fotoretinite, retinite pigmentosa, degenerazione maculare associata all'età (AMD) e degenerazione maculare.

Terapia combinata

In certe forme di realizzazione, il composto di Formula **IIA** fornito nella presente viene somministrato in combinazione con uno o più altri principi attivi, come ad esempio altri agenti efficaci per i disturbi del SNC o i disturbi mentali. Tali agenti includono, ma non sono limitati ai seguenti: agonisti e antagonisti dei recettori della serotonina (incluso il 5-HT1A); antagonisti dei recettori delle neurochinine o antagonisti del recettore del fattore di rilascio della corticotropina (CRF1); agonisti dei recettori della melatonina; agonisti nicotinici, agenti muscarinici, inibitori dell'acetilcolinesterasi e agonisti dei recettori della dopamina.

In alcune forme di realizzazione, gli altri agenti attivi sono arilpiperazine, ad esempio buspirone, gepirone, ipsapirone e tondospirone; derivati delle benzodiazepine come alprazolam, bromazepam, camazepam, clordiazepossido, clobazam, clorazepato, chotiazepam, cloxazolam, diazepam, etil loflazepato, etizolam, fluidazepam, flutazolam, flutoprazepam, halazepam, ketazolam, lorazepam, loxapina, medazepam, metaclozepam, mexazolam, nordazepam, oxazepam, oxazolam, pinazepam, prazepam e tofisopam; carbammati come ciclarbamato, emilcamato, idrossifenamato, meprobamato, fenprobamato e tibamato; e altri come alpidem, benzocetamina, captodiamina, clormezanone, flesinoxan, fluoresone, acido glutammico, idrossizina, lesopitron, mecloralurea, mefenoxalone, mirtazepina, oxanamide, fenaglicodolo, suriclone e zatosetron.

In alcune forme di realizzazione, l'altro agente attivo è fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, orfluvoxamina, venlafaxina, mirtazapina, nefazodone, trazodone, bupropione, litio, acido valproico, carbamazepina, neurontin, lamictal, ziprasidone, risperidone, quetiapina, fenelzina, tranilcipromina, amitriptilina, protriptilina, desipramina, nortriptilina, trimipramina, perfenazina, maprotilina, mirtazapina, metilfenidato o destroamfetamina.

In alcune forme di realizzazione, l'altro agente attivo è un antidepressivo, come un antidepressivo triciclico ("TCA"), un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina ("SSRI"), un inibitore della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina ("SNRI"), un inibitore della ricaptazione della dopamina ("DRI"), un inibitore della ricaptazione della noradrenalina ("NRI"), un inibitore della ricaptazione della dopamina e della noradrenalina ("DNRI"), un inibitore della monoammino ossidasi ("MAO"), un bloccante dei recettori alfa-2 o un altro antidepressivo.

TCA esemplificativi includono senza limitazione: amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, nortriptilina, protriptilina e trimipramina.

SSRI esemplificativi includono la sertralina, il metabolita demetilsertralina della sertralina, la fluoxetina, la norfluoxetina (metabolita fluoxetina desmetile), la fluvoxamina, la paroxetina, il citalopram, il metabolita desmetilcitalopram del citalopram, l'escitalopram, la d,1-fenfluramina, la femoxetina, l'ifoxetina, la cianodotiepina, la litoxetina, la cericlamina e la dapoxetina.

NRI esemplificativi includono, senza limiti, la reboxetina e tutti gli isomeri della reboxetina, cioè (R/R,S/S,R/S,S/R), la desipramina, la maprotilina, la lofepramina, l'oxaprotilina, la fezolamina, l'atomoxetina, la nomifensina, la viloxazina o la mianserina.

SNRI esemplificativi includono la venlafaxina, il metabolita O-desmetilvenlafaxina della venlafaxina, la clomipramina, il metabolita desmetilclomipramina della clomipramina, la duloxetina, il milnacipran, l'imipramina e il nefazodone.

MAO esemplificativi includono la fenelzina, la tranilcipromina, l'isocarbossazide e la selegilina.

Bloccanti dei recettori alfa-2 esemplificativi includono, senza limiti, la mirtazapina.

Altri antidepressivi utili sono il bupropione, il metabolita del bupropione, l'idrossibupropione e il trazodone.

In una forma di realizzazione, nei metodi forniti nella presente, "i composti o le composizioni della presente invenzione sono utilizzati come composti non solvati o liberi.

In un'altra forma di realizzazione, nei metodi forniti nella presente, i composti o le composizioni della presente invenzione sono utilizzati come sale, ad esempio come sale di cloridrato.

In un'altra forma di realizzazione, nei metodi forniti nella presente, i composti o le composizioni della presente invenzione sono utilizzati come solvato.

Formulazioni

I composti dell'invenzione sono somministrati per via orale in una dose giornaliera totale da circa 0,01 mg/kg/dose a circa 100 mg/kg/dose, alternativamente da circa 0,1 mg/kg/dose a circa 10 mg/kg/dose. Si può ricorrere all'uso di preparazioni a rilascio programmato per controllare la velocità di rilascio del principio attivo. La dose può essere somministrata in un numero di dosi divise se vantaggioso. Quando si utilizzano altri metodi (inclusa la somministrazione endovenosa), i composti vengono somministrati nel tessuto interessato a una velocità compresa tra 0,05 e 10 mg/kg/ora, alternativamente da 0,1 a 1 mg/kg/ora. Tali velocità sono facilmente mantenute quando questi composti vengono somministrati per via endovenosa, come descritto di seguito.

Ai fini della presente invenzione, i composti possono essere somministrati in vari modi, inclusi per via orale, parenterale, per inalazione, per via topica o rettale in formulazioni contenenti veicoli, adiuvanti ed eccipienti farmaceuticamente accettabili. Il termine parenterale come usato qui include iniezioni sottocutanee, endovenose, intramuscolari e intraarteriose con varie tecniche di infusione. L'iniezione intraarteriosa e endovenosa, come utilizzata nella presente, comprende la somministrazione attraverso cateteri. In genere si usa la somministrazione orale.

Le composizioni farmaceutiche contenenti il principio attivo possono essere in qualsiasi forma adatta al metodo di somministrazione previsto. Per l'uso orale si possono preparare, ad esempio, compresse, pasticche, pastiglie, sospensioni acquose o oleose, polveri o granuli disperdibili, emulsioni, capsule dure o molli, sciroppi o elisir. Le composizioni destinate all'uso orale possono essere preparate secondo qualsiasi metodo noto nella tecnica per la produzione di composizioni farmaceutiche e tali composizioni possono contenere uno o più agenti inclusi agenti dolcificanti, agenti aromatizzanti, agenti coloranti e agenti conservanti al fine di ottenere una preparazione appetibile. Sono accettabili le compresse contenenti il principio attivo in miscela con eccipienti farmaceuticamente accettabili non tossici che sono adatti alla produzione di compresse. Questi eccipienti possono essere, per esempio, diluenti inerti come carbonato di calcio o carbonato di sodio, lattosio, fosfato di calcio o fosfato di sodio; agenti di granulazione e disintegranti, per esempio, amido di mais, o acido alginico; agenti leganti, per esempio amido, gelatina o acacia; e agenti lubrificanti, per esempio stearato di magnesio, acido stearico o talco. Le compresse possono essere non rivestite o possono essere rivestite con tecniche note inclusa la microincapsulazione per ritardare la disintegrazione e l'adsorbimento nel tratto gastrointestinale e quindi fornire un'azione prolungata per un periodo più lungo. Ad esempio, può essere usato un materiale ritardante quale gliceril monostearato o gliceril distearato da solo o in combinazione con una cera.

Le formulazioni per uso orale possono essere presentate come capsule di gelatina dura in cui il principio attivo è mescolato con un diluente solido inerte, per esempio, fosfato di calcio o caolino, o come capsule di gelatina morbida in cui il principio attivo è mescolato con acqua o un mezzo oleoso, per esempio, olio di arachidi, paraffina liquida o olio di oliva.

Le sospensioni acquose dell'invenzione contengono i materiali attivi in una miscela con eccipienti adatti alla produzione di sospensioni acquose. Tali eccipienti includono un agente di sospensione, come sodio carbossimetilcellulosa, metilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa, alginato di sodio,

polivinilpirrolidone, gomma adragante e gomma acacia, e agenti disperdenti o umettanti, come un fosfatide presente in natura (inclusa la lecitina), un prodotto di condensazione di un ossido di alchilene con un acido grasso (incluso il poliossietilene stearato), un prodotto di condensazione dell'ossido di etilene con un alcol alifatico a catena lunga (incluso l'eptadecaetilenossietanolo), un prodotto di condensazione dell'ossido di etilene con un estere parziale derivato da un acido grasso ed esitol anidride (incluso poliossietilen sorbitan monooleato). Le sospensioni acquose possono anche contenere uno o più conservanti, per esempio etile o n-propile p-idrossibenzoato, uno o più agenti coloranti, uno o più agenti aromatizzanti e uno o più agenti dolcificanti, come saccarosio o saccarina.

Le sospensioni oleose possono essere formulate sospendendo il principio attivo in un olio vegetale, per esempio olio di arachidi, olio di oliva, olio di sesamo o olio di cocco, o in un olio minerale come la paraffina liquida. Le sospensioni oleose possono contenere un agente addensante, per esempio cera d'api, paraffina dura o alcol cetilico. Agenti dolcificanti, quali quelli indicati precedentemente, e agenti aromatizzanti possono essere aggiunti per fornire una preparazione orale appetibile. Queste composizioni possono essere conservate con l'aggiunta di un antiossidante come l'acido ascorbico.

Le polveri e i granuli disperdibili dell'invenzione, adatti alla preparazione di una sospensione acquosa mediante l'aggiunta di acqua, contengono il principio attivo in miscela con un agente disperdente o umettante, un agente di sospensione e uno o più conservanti. Gli agenti disperdenti o umettanti e gli agenti di sospensione adatti sono esemplificati da quelli illustrati in precedenza. Possono essere presenti anche eccipienti aggiuntivi, ad esempio agenti dolcificanti, aromatizzanti e coloranti.

Le composizioni farmaceutiche dell'invenzione possono anche essere sotto forma di emulsioni olio-in-acqua. La fase oleosa può essere costituita da un olio vegetale, come l'olio di oliva o l'olio di arachide, da un olio minerale, come la paraffina liquida, o da una miscela di questi. Gli agenti emulsionanti adatti includono gomme naturali, per esempio gomma d'acacia o gomma adragante, fosfatidi naturali, per esempio lecitina di soia, esteri o esteri parziali derivati da acidi grassi ed esitol anidridi, per esempio sorbitan monooleato, e prodotti di condensazione di questi esteri parziali con ossido di etilene, per esempio poliossietilen sorbitan monooleato. L'emulsione può anche contenere agenti dolcificanti e aromatizzanti.

Sciropi ed elisir possono essere formulati con agenti dolcificanti, per esempio glicerolo, sorbitolo o saccarosio. Tali formulazioni possono anche contenere un demulcente, un conservante, un agente aromatizzante o colorante.

Le composizioni farmaceutiche dell'invenzione possono essere sotto forma di una preparazione iniettabile sterile, quale una sospensione acquosa o oleosa iniettabile sterile. Questa sospensione può essere formulata secondo la tecnica nota usando tali agenti disperdenti o umettanti e agenti di sospensione adatti che sono stati menzionati sopra. La preparazione iniettabile sterile può anche essere una soluzione o sospensione iniettabile sterile in un diluente o solvente non tossico parenteralmente accettabile, quale una soluzione in 1,3-butandiolo o preparata come una polvere liofilizzata. Tra i veicoli e i solventi accettabili

che possono essere impiegati ci sono acqua, soluzione di Ringer e soluzione isotonica di cloruro di sodio. Inoltre, gli oli fissi sterili possono essere convenzionalmente impiegati come solvente o mezzo di sospensione. A questo scopo, può essere impiegato qualsiasi olio fisso blando, inclusi i mono- o digliceridi sintetici. Inoltre, gli acidi grassi come l'acido oleico possono allo stesso modo essere impiegati nella preparazione di sostanze iniettabili.

La quantità di principio attivo che può essere combinata con i materiali veicolo per produrre una singola forma farmaceutica varierà a seconda dell'ospite trattato e della particolare modalità di somministrazione. Ad esempio, una formulazione a rilascio programmato destinata alla somministrazione orale all'uomo può contenere da 1 a 1000 mg circa di materiale attivo compoundizzato con una quantità appropriata e conveniente di materiale veicolo che può variare da circa il 5 a circa il 95% della composizione totale. La composizione farmaceutica può essere preparata in modo da fornire quantità facilmente misurabili per la somministrazione. Ad esempio, una soluzione acquosa destinata all'infusione endovenosa dovrebbe contenere da circa 3 a 330 µg di principio attivo per millilitro di soluzione, in modo che possa avvenire l'infusione di un volume adeguato a una velocità di circa 30 ml/ora.

Come indicato precedentemente, le formulazioni della presente invenzione adatte per la somministrazione orale possono essere presentate come unità discrete quali capsule, cachet, o compresse ciascuna contenente una quantità predeterminata del principio attivo; come polvere o granuli o come soluzione o sospensione in un liquido acquoso o non acquoso; o come un'emulsione liquida olio in acqua o un'emulsione liquida acqua in olio. Il principio attivo può essere somministrato anche come bolo, elettuario o pasta.

Una compressa può essere preparata mediante compressione o stampaggio, opzionalmente con uno o più adiuvanti ausiliari. Le compresse possono essere preparate comprimendo in un'apposita macchina il principio attivo in forma scorrevole, come polvere o granuli, opzionalmente mescolato con un legante (inclusi povidone, gelatina, idrossipropilmetilcellulosa), un lubrificante, un diluente inerte, un conservante, un disintegrante (inclusi sodio amido glicolato, povidone reticolato, sodio carbossimetilcellulosa reticolata), un tensioattivo o un agente disperdente. Compresse stampate possono essere realizzate stampando in una macchina adeguata una miscela del composto in polvere umidificata con un diluente liquido inerte. Le compresse possono essere opzionalmente rivestite o incise e possono essere formulate in modo da fornire un rilascio lento o controllato del principio attivo in esse contenuto utilizzando, ad esempio, idrossipropilmetilcellulosa in percentuali variabili per fornire il profilo di rilascio desiderato. Le compresse possono essere facoltativamente dotate di un rivestimento enterico, per garantire il rilascio in parti dell'intestino diverse dallo stomaco. Ciò è particolarmente vantaggioso per i composti della Formula **IIA** quando tali composti sono sensibili all'idrolisi acida.

Le formulazioni adatte alla somministrazione topica in bocca includono pastiglie che comprendono il principio attivo in una base aromatizzata, di solito saccarosio e acacia o adragante; pastiglie che comprendono il principio attivo in una base inerte come gelatina e glicerina, o saccarosio e acacia; e collutori che comprendono il principio attivo in un veicolo liquido adatto.

Le formulazioni per la somministrazione rettale possono essere presentate sotto forma di supposta con una base adeguata che comprende, ad esempio, burro di cacao o un salicilato.

Le formulazioni adatte alla somministrazione vaginale possono essere presentate sotto forma di ovuli, tamponi, creme, gel, paste, schiume o formulazioni spray contenenti, oltre al principio attivo, tali veicoli noti nell'arte per essere adatti.

Formulazioni adatte alla somministrazione parenterale includono soluzioni per iniezioni sterili isotoniche acquose e non acquose che possono contenere anti-ossidanti, tamponi, batteriostatici e soluti che rendono la formulazione isotonica con il sangue del ricevente desiderato; e sospensioni sterili acquose e non acquose che possono includere agenti di sospensione e agenti addensanti. Le formulazioni possono essere presentate in contenitori monodose o multidose sigillati, ad esempio ampole e fiale, e possono essere conservate in una condizione essiccata per congelamento (liofilizzata) che richiede soltanto l'aggiunta del veicolo liquido sterile, ad esempio acqua per iniezioni, immediatamente prima dell'uso. Le soluzioni e le sospensioni per iniezione possono essere preparate da polveri, granuli e compresse sterili del tipo precedentemente descritto.

Le formulazioni a dosaggio unitario adatte sono quelle contenenti una dose o unità giornaliera, una sottodose giornaliera, o una loro frazione adatta, di un composto di Formula **IIA**.

Le formulazioni della presente invenzione includono il composto di Formula IIA o i suoi sali o solvati farmaceuticamente accettabili come unico agente farmaceuticamente attivo. In alternativa, le formulazioni possono includere uno o più ulteriori agenti attivi, inclusi quelli descritti nel paragrafo Terapia combinata.

Si comprenderà, tuttavia, che il livello di dose specifico per ogni particolare paziente dipenderà da una serie di fattori, inclusi l'attività del composto specifico impiegato, l'età, il peso corporeo, lo stato di salute generale, il sesso e la dieta dell'individuo da trattare, il tempo e la via di somministrazione, la velocità di escrezione, altri farmaci che sono stati precedentemente somministrati e la gravità della particolare malattia in corso di terapia, come ben compreso dagli esperti nella tecnica.

L'invenzione fornisce anche un kit comprendente una quantità terapeuticamente efficace di un composto della Formula IIA, o di un suo sale o solvato farmaceuticamente accettabile, e istruzioni per il trattamento di un paziente umano affetto da condizioni soggette a modulazione del complesso recettoriale GABA_A; o aumento dei livelli di neurosteroidi e steroidi neuroattivi endogeni; disturbi del SNC; disturbi del SNP; o di condizioni infiammatorie come sopra descritto. Il kit può anche includere uno o più agenti attivi, compresi quelli descritti nel paragrafo Terapia combinata.

Esempi di chimica sintetica

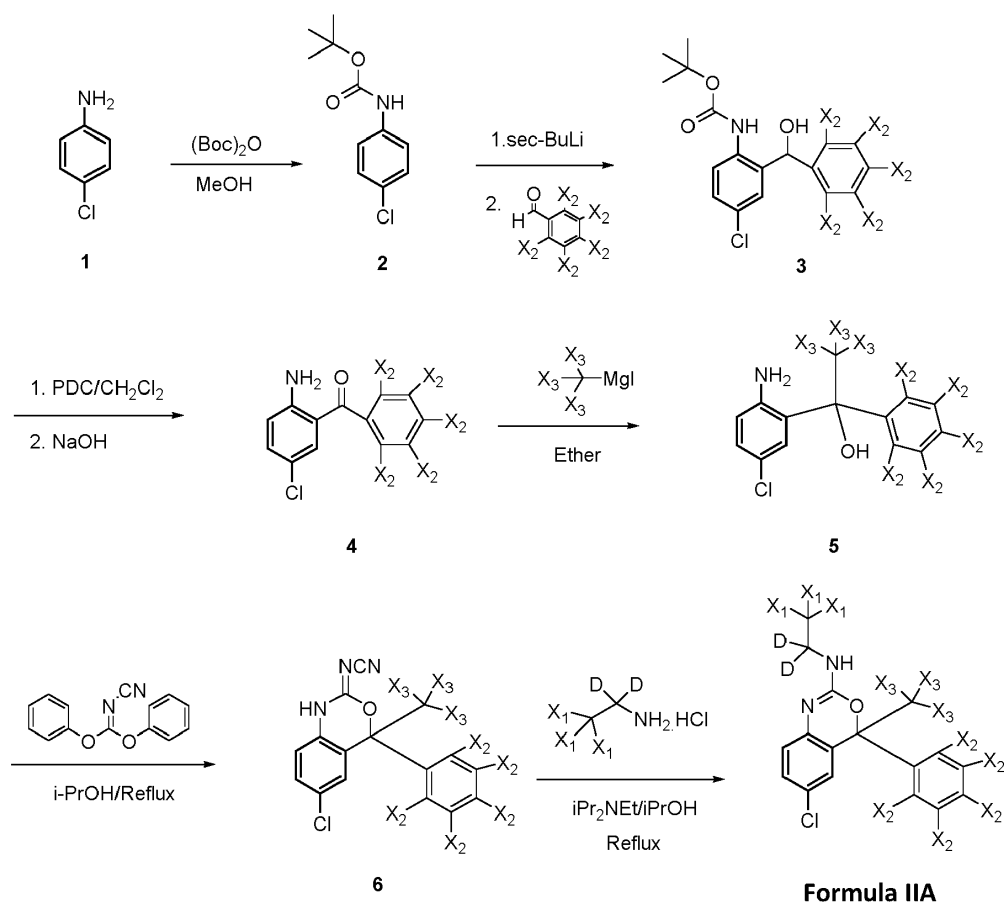
Le procedure standard, le trasformazioni chimiche e i relativi metodi sono ben noti all'esperto nella tecnica e tali metodi e procedure sono stati descritti, ad

esempio, in riferimenti standard come Fiesers' Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, New York, NY, 2002; Organic Reactions, vols. 1-83, John Wiley and Sons, New York, NY, 2006; March J. and Smith M.: Advanced Organic Chemistry, 6^a ed., John Wiley and Sons, New York, NY; e Larock R.C.: Comprehensive Organic Transformations, Wiley-VCH Publishers, New York, 1999.

Le reazioni che utilizzano composti aventi gruppi funzionali possono essere eseguite su composti con gruppi funzionali che possono essere protetti. Un composto o derivati "protetti" indica derivati di un composto in cui uno o più siti reattivi o gruppi funzionali sono bloccati da gruppi protettori. I derivati protetti sono utili nella preparazione dei composti della presente invenzione o di per sé; i derivati protetti possono essere l'agente biologicamente attivo. Un esempio di testo completo che elenca i gruppi protettori adatti si trova in T. W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3a edizione, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

Un composto della Formula **IIA** può essere sintetizzato come illustrato nello schema 1:

Scheme 1



“Scheme” = schema

“Ether” = etere

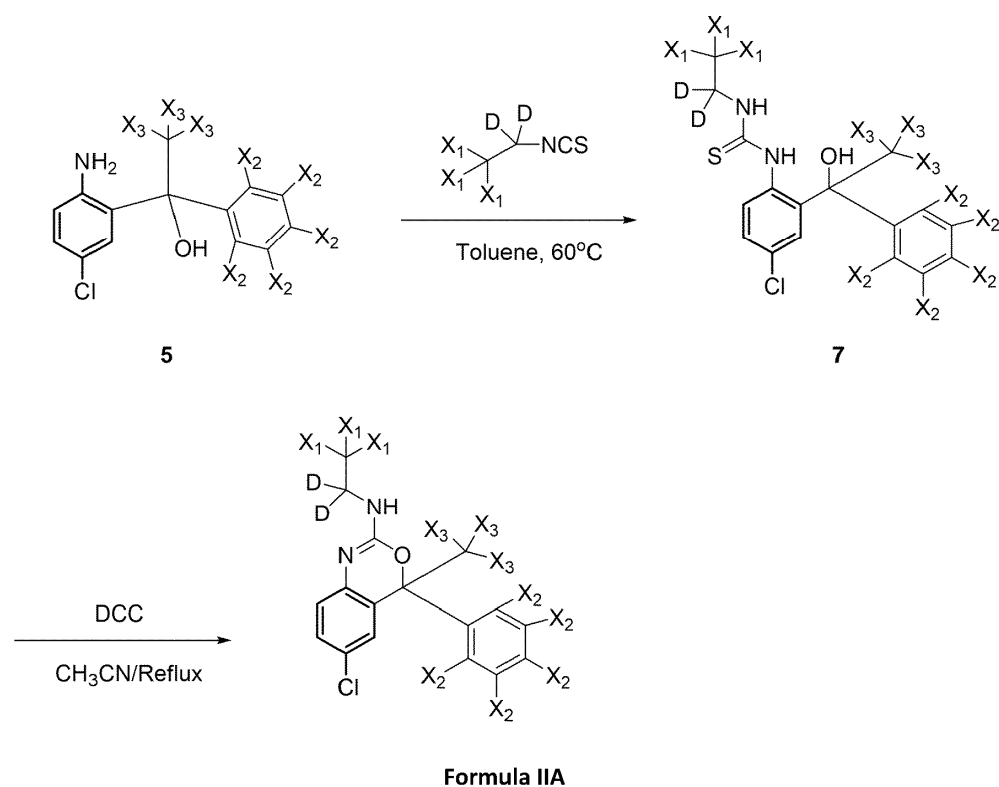
“reflux” = riflusso

X₁ è deuterio, mentre X₂ e X₃ sono idrogeno

La protezione del gruppo amminico della p-cloro anilina **1** con mezzi noti nella tecnica si ottiene trattando l'ammina **1** con di-t-butil dicarbonato. Come descritto da E. Azim *et al.* in *J. Label. Compds. Radiopharm.* XXXIX:907, 1997, l'orto-litiazione di **2** seguita dall'aggiunta di benzaldeide produce l'alcool terziario **3**. Un'ulteriore ossidazione benzilica di **3** seguita dalla scissione idrolitica del gruppo amminico protettivo fornisce il composto **4**. L'aggiunta di metile di Grignard in etere dietilico produce l'alcool terziario **5**. Come descritto da Garratt, P.J *et al.* in *Tetrahedron*, 45 (3), 829, 1989, l'alcol **5** viene fatto reagire con il difenil-cianocarbonimidato ottenendo il composto **6**. Un'ulteriore reazione con etilammina deuterata in alcol isopropilico a riflusso produce composti di Formula **IIA**.

Un composto di Formula **IIA** può inoltre essere sintetizzato dall'intermedio **5**, come illustrato nello schema 2:

Scheme 2



“Scheme” = schema

“reflux” = riflusso

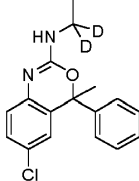
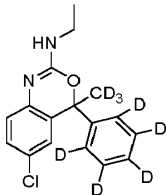
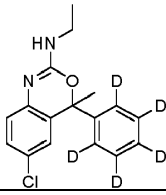
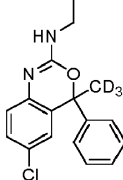
X1 è deuterio, mentre X₂ e X₃ sono idrogeno

Come descritto da E. Azim *et al.* in *J. Label. Compds. Radiopharm.* XXXIX:907, 1997, trattando l'intermedio **5** con isotiocianato di etile deuterato a 60 °C in toluene si ottiene la tiourea **7**. Come descritto da S-W You *et al.* in *Bull. Korean Chem. Soc.* 2001, (22), 11, 1270, la tiourea **7** viene fatta reagire con dicicloesilcarbodiimmide in acetonitrile a riflusso ottenendo composti di Formula **IIA**.

I seguenti esempi da 2 a 7 non sono secondo l'invenzione e sono presenti solo a scopo illustrativo.

Tabella 1.

Esempio numero	Esempio nome	Esempio struttura
1	6-cloro-N-(etil-d ₅)-4-metil-4-fenil-4H-3,1-benzossazin-2-ammina	
2	6-cloro-N-(etil-d ₅)-4-metil-4-(fenil-d ₅)-4H-3,1-benzossazin-2-ammina	
3	6-cloro-N-(etil-d ₅)-4-(metil-d ₃)-4-(fenil-d ₅)-4H-3,1-benzossazin-2-ammina	
4	6-cloro-N-(etil-1,1-d ₂)-4-metil-4-fenil-4H-3,1-benzossazin-2-ammina	

		
5	6-cloro-N-etil-4-(metil-d3)-4-(fenil-d5)-4H-3,1-benzossazin-2-ammina	
6	6-cloro-N-etil-4-metil-4-(fenil-d5)-4H-3,1-benzossazin-2-ammina	
7	6-cloro-N-etil-4-(metil-d3)-4-fenil-4H-3,1-benzossazin-2-ammina	

Esempio 1

Sintesi della 6-cloro-N-(etil-d5)-4-metil-4-fenil-4H-3,1-benzossazin-2-ammina

Sintesi di 1-(2-ammino-5-clorofenil)-1-feniletan-1-olo: al 2-ammino-5-clorobenzofenone (2,34 mmoli, 541 mg) in etere dietilico (10mL) sotto un'atmosfera di azoto a 0°C è stato aggiunto a gocce ioduro di metilmagnesio (3,12 mL, 3,0 M in etere dietilico). La miscela di reazione è stata agitata e lasciata riscaldare a temperatura ambiente. Dopo 5 ore, la miscela è stata raffreddata a 0°C e sono stati aggiunti con cura dei cubetti di ghiaccio, seguiti da acqua fredda. La soluzione salina è stata aggiunta per separare le fasi. Lo strato di etere è stato separato. Lo strato acquoso è stato estratto con una quantità uguale di etere. Gli strati eterici combinati sono stati anidrificati su solfato di magnesio, filtrati e concentrati sotto vuoto ottenendo l'alcol terziario (2,14 mmoli, 530 mg). MS: (M+H) 248.

Sintesi di N-(6-cloro-4-metil-4-fenil-1,4-diidro-2H-benzo[d][1,3]ossazin-2-ilidene)cianammide: il difenil cianocarbonimidato (10,3 mmoli, 2,53 g) e 1-(2-

ammino-5-clorofenil)-1-feniletan-1-olo (9,36 mmoli, 2,32 g) sono stati aggiunti all'isopropanolo (40 mL) e la miscela di reazione è stata sottoposta a riflusso per 24 ore sotto atmosfera di azoto. Il solvente è stato rimosso sotto vuoto e il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash (gel di silice) (eluente 2% MeOH/ CH₂Cl₂) ottenendo N-(6-cloro-4-metil-4-fenil-1,4-diidro-2H-benzo[d][1,3]ossazin-2-ilidene)cianammide come sostanza solida bianca (2,7 mmoli, 800 mg). MS: (M-) 296.

Sintesi della 6-cloro-N-(etil-d₅)-4-metil-4-fenil-4H-3,1-benzossazin-2-ammina: la d₅-etilammina cloridrato (0,69 mmoli, 59 mg) (incorporazione di deuterio del 99%) è stata aggiunta in una beuta contenente N-(6-cloro-4-metil-4-fenil-1,4-diidro-2H-benzo[d][1,3]ossazin-2-ilidene)cianammide (100 mg, 0,35 mmol) e base di Hunig (0,7 mmol, 0,12 mL) in isopropanolo (1 mL). La miscela è stata agitata a riflusso per 12 ore. Sono stati aggiunti d₅-etilammina cloridrato (0,69 mmol, 59 mg) e base di Hunig (0,7 mmol, 0,12 mL) addizionali e la miscela di reazione è stata agitata a riflusso per altre 12 ore. Il solvente è stato quindi rimosso sotto vuoto e il residuo è stato purificato mediante HPLC in fase inversa (colonna Agilent C18 eclipse plus) ottenendo 6-cloro-N-(etil-d₅)-4-metil-4-fenil-4H-3,1-benzossazin-2-ammina (0,11 mmoli, 33 mg) come sostanza solida cerosa. MS: (M+H) 306.

Esempio 2

Sintesi della 6-cloro-N-(etil-d₅)-4-metil-4-(fenil-d₅)-4H-3,1-benzossazin-2-ammina

Sintesi del terz-butil (4-cloro-2-(idrossi(fenil-d₅)metil)fenil)carbammato: una soluzione di terz-butil (4-clorofenil)carbammato (2,03 g, 8,92 mmoli) sciolto in 52 mL di THF anidro a -78°C è stata trattata con 16 mL (22,4 mmoli, 2,5 eq.) di una soluzione 1,4M di *sec*-butilitio in cicloesano, aggiunta tramite siringa in 25 minuti. La miscela di reazione è stata lasciata riscaldare a -25°C ed è stata trattata con d₆-benzaldeide (900 µL) (incorporazione di deuterio del 98%). Dopo l'aggiunta, la miscela di reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata quindi raffreddata a 0°C, spenta con 26 mL di una soluzione acquosa saturata di NH₄Cl e 50 mL di acqua. Lo strato acquoso è stato lavato con EtOAc (50 mL). Gli strati organici riuniti sono stati lavati con soluzione salina, anidrificati su MgSO₄, filtrati e concentrati ottenendo 3,4 g di un olio giallo. L'olio residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su gel di silice (4:1 esani/EtOAc) ottenendo terz-butil (4-cloro-2-(idrossi(fenil-d₅)metil)fenil)carbammato come olio giallo (2,45 g, 7,24 mmoli). MS: (M+H) 339.

Sintesi del terz-butil (2-(benzoil-2,3,4,5,6-d₅)-4-clorofenil)carbammato: una soluzione di terz-butil (4-cloro-2-(idrossi(fenil-d₅)metil)fenil)carbammato (1,5 g, 4,41 mmol) è stata sciolta in 40 mL di CH₂Cl₂ e trattata con NaOAc (1,14 g), Celite (1,82 g) e PCC (1,48 g) aggiunti in porzioni. La miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 90 minuti. Sono stati aggiunti altri 500 mg di PCC e l'agitazione è proseguita per un'altra ora. La miscela di reazione è stata caricata su una colonna di gel di silice ed eluita con CH₂Cl₂. Le frazioni raccolte sono state fatte evaporare ottenendo terz-butil (2-(benzoil-2,3,4,5,6-d₅)-4-clorofenil)carbammato (1,12 g, 3,33 mmoli). MS: (M+H) 337.

Sintesi di (2-ammino-5-clorofenil)(fenil-d5)metanone: una soluzione di *tert*-butil (2-(benzoil-2,3,4,5,6-d5)-4-clorofenil)carbammato (1,05 g, 3,12 mmol) in EtOH (17 mL) è stata trattata con una soluzione acquosa di NaOH al 10% (2,5 M; 3,4 mL) aggiunta a gocce. La miscela è stata quindi sottoposta a riflusso per 24 ore. Sono stati aggiunti altri 3 mL di NaOH 2,5 N e la miscela di reazione è stata sottoposta a riflusso per altre 7 ore. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente, il solvente organico è stato rimosso in vacuo. Il residuo è stato diluito con acqua ghiacciata. È stato estratto con 75 mL di EtOAc. Le fasi sono state separate. Lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc (2 x 40 mL). Gli strati organici combinati sono stati lavati con acqua (50 mL, soluzione salina addizionata alle fasi separate) e soluzione salina. Dopo anidificazione (MgSO₄), la miscela è stata filtrata e concentrata in vacuo. Per ottenere un olio rosso-arancio che si è solidificato a riposo (730 mg). La miscela di reazione grezza è stata purificata mediante cromatografia flash su gel di silice eluendo con CH₂Cl₂ al 100%. Il prodotto è stato ottenuto come sostanza solida giallo-arancio (610 mg, 2,58 mmol). MS: (M+H) 237

Sintesi di 1-(2-ammino-5-clorofenil)-1-(fenil-d5)etan-1-olo: al 2-ammino-5-clorobenzofenone (1,7 mmoli, 402 mg) in etere etilico (10 mL) sotto un'atmosfera di azoto a 0 °C è stato aggiunto a gocce lo ioduro di metilmagnesio (6,8 mL, 3,0M in etere dietilico). La miscela di reazione è stata agitata e lasciata riscaldare a temperatura ambiente. Dopo 1,5 ore, la miscela è stata raffreddata a 0°C e sono stati aggiunti con cura dei cubetti di ghiaccio, seguiti da acqua fredda. La soluzione salina è stata aggiunta per separare le fasi. Lo strato eterico è stato separato. Lo strato acquoso è stato estratto con una quantità uguale di etere. Gli strati eterici combinati sono stati anidrificati su solfato di magnesio, filtrati e concentrati sotto vuoto ottenendo l'alcol terziario (1,33 mmoli, 335 mg). MS: (M+H) 253.

Sintesi di 1-(4-cloro-2-(1-idrossi-1-(fenil-d5)etil)fenil)-3-(etil-d5)tiourea: all'1-(2-ammino-5-clorofenil)-1-(fenil-d5)etan-1-olo (167 mg, 0,67mmoli) in toluene (3 mL) è stato aggiunto d5-etil isotiocianato (0,99 mmol, 88 µL). La miscela è stata agitata a 60°C per 24 ore. Il solvente è stato rimosso in vacuo e il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su gel di silice eluendo con esani/EtOAc 3/1 ottenendo il prodotto (0,6 mmol, 204 mg) MS: (M+H) 340.

Sintesi del d₅-etil isotiocianato:

etil d₅-etilditiocarbammato: il sale d₅-etilammina cloridrato (1,27 g, 14,7 mmoli) (incorporazione del 99% di deuterio) è stato sospeso in CHCl₃ privo di EtOH (8 mL) e raffreddato in un bagno di acqua e ghiaccio e trattato con Et₃N puro (4,1 mL, 29,4 mmoli) aggiunto a gocce tramite siringa. CS₂ puro (969 µL, 16,2 mmoli) è stato aggiunto a gocce tramite siringa e il bagno freddo è stato rimosso. La miscela densa è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore e raffreddata in un bagno di ghiaccio-sale a -10°C. Lo iodoetano puro (1,2 mL, 15,0 mmoli) è stato aggiunto a gocce alla miscela di reazione fredda tramite siringa. La miscela di reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente e agitata per una notte. La soluzione risultante è stata concentrata in vacuo e il residuo è stato trattato con 60 mL ciascuno di EtOAc e una soluzione di HCl 1M. Lo strato organico è stato lavato con acqua (40 mL), anidrificato

(MgSO₄), filtrato e concentrato in vacuo, ottenendo 2,07 g di olio marrone.

d₅-etil isotiocianato: una beuta dotata di una testa di distillazione contenente etil d₅-etiliditiocarbammato è stato posto in un bagno di sabbia a 150°C e riscaldato a 230°C. Un liquido giallo chiaro è stato raccolto man mano che viene distillato. Questo liquido è stato riscaldato a 80°C per rimuovere l'etantiolo, lasciando il d₅-etil isotiocianato come liquido giallo chiaro.

Sintesi della (6-cloro-N-(etil-d₅)-4-metil-4-(fenil-d₅)-4H-3,1-benzossazin-2-ammina: a una soluzione agitata di 1-(4-cloro-2-(1-idrossi-1-(fenil-d₅)etil)fenil)-3-(etil-d₅)tiourea (100 mg, 0,29 mmol) in acetonitrile (2 mL) è stata aggiunta dicicloesilcarbodiimmide (0,45 mmol, 91 mg). La miscela di reazione è stata riscaldata a refluxo per 3 ore. Il solvente è stato fatto evaporare e il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su gel di silice eluendo con esani/EtOAc 85/15 ottenendo (6-cloro-N-(etil-d₅)-4-metil-4-(fenil-d₅)-4H-3,1-benzossazin-2-ammina. MS: (M+H) 311.

Esempio 3

Sintesi di -6-cloro-N-(etil-d₅)-4-(metil-d₃)-4-(fenil-d₅)-4H-3,1 benzossazin-2-ammina: seguendo gli stessi passaggi descritti nell'esempio 2 e sostituendo lo ioduro di metilmagnesio con lo ioduro di d₃-metilmagnesio (preparato da d₃-iodometano con l'incorporazione di deuterio del 99,5%) si ottiene la 6-cloro-N-(etil-d₅)-4-(metil-d₃)-4-(fenil-d₅)-4H-3,1-benzossazin-2-ammina. MS: (M+H) 314.

Esempio 4

Sintesi di 6-cloro-N-(etil-1,1-d₂)-4-metil-4-fenil-4H-3,1-benzossazin-2-ammina: seguendo gli stessi passaggi descritti nell'esempio 1 e sostituendo d₅-etilammina cloridrato con 1,1-d₂-etilammina cloridrato (incorporazione del 98% di deuterio) si ottiene la 6-cloro-N-(etil-1,1-d₂)-4-metil-4-fenil-4H-3,1-benzossazina-2-ammina. MS: (M+H) 303.

Esempio 5

Sintesi di 6-cloro-N-etil-4-(metil-d₃)-4-(fenil-d₅)-4H-3,1-benzossazin-2-ammina: seguendo gli stessi passaggi descritti nell'esempio 2 e sostituendo il d₅-etilisotiocianato con l'etilisotiocianato e sostituendo lo ioduro di metilmagnesio con lo ioduro di d₃-metilmagnesio si ottiene la 6-cloro-N-etil-4-(metil-d₃)-4-(fenil-d₅)-4H-3,1-benzossazina-2-ammina. MS: (M+H) 309.

Esempio 6

Sintesi di 6-cloro-N-etil-4-metil-4-(fenil-d₅)-4H-3,1-benzossazin-2-ammina: seguendo gli stessi passaggi descritti nell'esempio 2 e sostituendo il d₅-etilisotiocianato con l'etilisotiocianato si ottiene la 6-cloro-N-etil-4-metil-4-(fenil-d₅)-4H-3,1-benzossazin-2-ammina. MS: (M+H) 306.

Esempio 7

Sintesi di 6-cloro-N-etil-4-(metil-d₃)-4-fenil-4H-3,1-benzossazin-2-ammina: seguendo gli stessi passaggi descritti nell'esempio 2 e sostituendo il d₅-

etilisotiocianato con l'etilisotiocianato e sostituendo lo ioduro di metilmagnesio con lo ioduro di d₃-metilmagnesio e sostituendo la d₆-benzaldeide con la benzaldeide si ottiene la 6-cloro-N-etil-4-(metil-d₃)-4-fenil-4H-3,1-benzossazin-2-ammina. MS: (M+H) 304.

Esempio 8

Sintesi di 6-cloro-N-(etil-d₅)-4-(metil-d₃)-4-fenil-4H-3,1-benzossazin-2-ammina: seguendo gli stessi passaggi descritti nell'esempio 1 e sostituendo lo ioduro di metilmagnesio con lo ioduro di d₃-metilmagnesio si ottiene la 6-cloro-N-(etil-d₅)-4-(metil-d₃)-4-fenil-4H-3,1-benzossazin-2-ammina.

Esempio 9

Sintesi di 6-cloro-N-(etil-1,1-d₂)-4-metil-4-(fenil-d₅)-4H-3,1-benzossazin-2-ammina: seguendo gli stessi passaggi descritti nell'esempio 2 e sostituendo il d₅-etilisotiocianato con l'1,1-d₂-etilisotiocianato (preparato da 1,1-d₂-etilammina cloridrato (incorporazione del 98% di deuterio)) si ottiene la 6-cloro-N-(etil-1,1-d₂)-4-metil-4-(fenil-d₅)-4H-3,1-benzossazin-2-ammina.

Esempio 10

Sintesi di 6-cloro-N-(etil-1,1-d₂)-4-(metil-d₃)-4-(fenil-2-d)-4H-3,1-benzossazin-2-ammina: seguendo gli stessi passaggi descritti nell'esempio 1 e sostituendo lo ioduro di metilmagnesio con lo ioduro di d₃-metilmagnesio e d₅-etilammina cloridrato con 1,1-d₂-etilammina cloridrato (preparato a partire da 1,1-d₂-iodoetano (incorporazione del 98% di deuterio)) si ottiene la 6-cloro-N-(etil-1,1-d₂)-4-(metil-d₃)-4-(fenil-d₂)-4H-3,1-benzossazin-2-ammina.

Esempio 11

Sintesi di 6-cloro-N-(etil-d₂)-4-(metil-d₃)-4-(fenil-d₅)-4H-3,1-benzossazin-2-ammina: seguendo gli stessi passaggi descritti nell'esempio 3 e sostituendo d₅-etil isotiocianato con l'1,1-d₂-etilisotiocianato si ottiene la 6-cloro-N-(etil-1,1-d₂)-4-(metil-d₃)-4-(fenil-d₅)-4H-3,1-benzossazin-2-ammina.

Esempi biologici

A. Valutazione della stabilità metabolica

I composti sono stati valutati per la stabilità metabolica dei microsomi epatici presso Eurofins/Cerep (St. Charles, MO). Sono state utilizzate le condizioni standard per il saggio di stabilità dei microsomi epatici di Cerep descritte da Obach *et al.* in *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 283, 46, 1997. I composti del test a una concentrazione di 0,1 µM sono stati incubati per un massimo di 60 minuti in duplicato. La concentrazione proteica microsomiale era di 0,1 mg/mL. Il composto progenitore è stato rilevato mediante analisi HPLC-MS/MS. La percentuale di composto rimanente è stata calcolata confrontando l'area del picco del composto progenitore in ogni punto temporale con il tempo zero. L'emivita è stata stimata dalla pendenza dell'intervallo lineare iniziale della curva logaritmica del composto progenitore restante rispetto al tempo, supponendo una cinetica di primo ordine. La clearance intrinseca apparente è stata ulteriormente calcolata dal valore dell'emivita per i saggi con i microsomi.

I risultati dello studio di stabilità dei microsomi epatici umani sono riportati nella Tabella 2 qui di seguito:

Tabella 2

	Emivita (minuti)		
Composto	Esperimento 1	Esperimento 2	Media
Etifoxina	23	21,9	22
Esempio 1	39,7	41,8	41

I composti descritti negli esempi 6 e 7 sono stati testati nelle stesse condizioni, ma con un diverso lotto di microsomi epatici umani. Entrambi hanno mostrato un'emivita media di 18 minuti.

I risultati dello studio di stabilità dei microsomi epatici di ratto sono riportati nella Tabella 3 qui di seguito:

Tabella 3

	Emivita (minuti)		
Composto	Esperimento 1	Esperimento 2	Media
Etifoxina	7,7	7,4	8
Esempio 1	13,8	13,8	14

I risultati dello studio di stabilità del microsoma epatico umano rivelano che l'emivita dell'Esempio 1 è circa dell'86% più lunga di quella dell'etifoxina.

I risultati dello studio di stabilità del microsoma epatico di ratto rivelano che l'emivita dell'Esempio 1 è circa il 75% più lunga di quella dell'etifoxina.

B. Valutazione della farmacocinetica nei ratti per il composto Esempio 1

I composti sono stati valutati per i profili farmacocinetici in ratti maschi Sprague-Dawley presso Shanghai Chempartner, Shanghai, Cina. L'etifoxina cloridrato e il sale cloridrato del composto descritto nell'esempio 1 sono stati somministrati a ratti Sprague-Dawley tramite sondino orale (PO). Ogni composto è stato somministrato alla dose di 50 mg/kg a tre ratti (N=3 ratti/composto; totale 6 ratti nello studio). Ogni composto è stato formulato in soluzione salina PEG400/70/30 a una concentrazione di 5 mg/mL (10 mL/kg di volume di iniezione/ratto). I campioni di sangue sono stati prelevati da ciascun ratto a 10, 20, 30, 45 minuti e 1, 2, 4 e 12 ore dopo la somministrazione. I campioni di sangue sono stati messi su ghiaccio e centrifugati per ottenere il plasma. I campioni di plasma sono stati analizzati per le concentrazioni del composto dosato in ogni punto temporale mediante LC-MS/MS utilizzando uno

spettrometro di massa AB-Sciex API-400. Il limite inferiore di quantificazione di ciascun composto era di 1 ng/mL. I parametri farmacocinetici sono stati determinati mediante analisi non compartimentale con il software WinNonlin 6.2.

La figura 1 mostra i dati in media per l'etifoxina cloridrato e il sale cloridrato somministrati del composto descritto nell'esempio 1. La tabella 4 sotto mostra l' AUC_{0-12} e la C_{max} medie osservate per l'etifoxina cloridrato e per il sale cloridrato del composto descritto nell'esempio 1.

Tabella 4

Composto	AUC_{0-12} (ora*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)
Etifoxina cloridrato	3380	1140
Esempio 1 cloridrato	8337	1930

Come si può osservare dalla tabella 4, l' AUC_{0-12} e la C_{max} del sale cloridrato del composto descritto nell'esempio 1 sono 2,5 volte e 1,7 volte superiori a quelle dell'etifoxina cloridrato. Questi risultati indicano una diminuzione del metabolismo pre-sistemico con conseguente maggiore biodisponibilità del farmaco non metabolizzato. La diminuzione del metabolismo pre-sistemico può determinare una minore inter e intra-variabilità. L'aumento dell'esposizione al farmaco può comportare una riduzione della frequenza di somministrazione, poiché il livello terapeutico minimo del farmaco può essere ottenuto per un periodo di tempo più lungo. L'aumento dell'esposizione al farmaco consente anche di ridurre la dose, con conseguenti minori potenziali effetti avversi, in quanto è possibile ottenere livelli plasmatici di farmaco simili con una dose inferiore. I dati relativi alla concentrazione plasmatica media in funzione del tempo sono riportati nella Figura 1.

Le varie caratteristiche e forme di realizzazione della presente invenzione, citate nei singoli paragrafi, si applicano, a seconda dei casi, agli altri paragrafi, *mutatis mutandis*. Di conseguenza, le caratteristiche specificate in un paragrafo possono essere combinate con quelle specificate in altri paragrafi, a seconda dei casi.

Nel descrivere le forme di realizzazione della presente domanda, si utilizza una terminologia specifica per motivi di chiarezza. Tuttavia, l'invenzione non intende essere limitata alla terminologia specifica così selezionata. Tutti gli esempi presentati sono rappresentativi e non limitativi. Senza ulteriore descrizione, si ritiene che un comune esperto nella tecnica possa, utilizzando la descrizione e gli esempi illustrativi precedenti, preparare e utilizzare i composti della presente invenzione e mettere in pratica i metodi rivendicati. Resta quindi inteso che, entro l'ambito di protezione delle rivendicazioni, l'invenzione può essere messa in pratica in modo diverso da quello specificamente descritto.

RIVENDICAZIONI

1. Composto 6-cloro-*N*-(etil-*d*₅)-4-metil-4-fenil-4*H*-3,1-benzossazin-2-ammina o suo sale o solvato farmaceuticamente accettabile, in cui un deuterio è presente in un'abbondanza che è almeno 3340 volte superiore all'abbondanza naturale del deuterio.
2. Composto secondo la rivendicazione 1, in cui detto composto è l'analogo enantiomericamente puro *S*-etifoxina, o l'analogo enantiomericamente puro *R*-etifoxina o suo sale o solvato farmaceuticamente accettabile.
3. Composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-2, in cui ogni atomo non designato come deuterio è presente nella sua abbondanza isotopica naturale.
4. Composizione farmaceutica comprendente il composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-3, o suo sale o solvato farmaceuticamente accettabile, ed un eccipiente farmaceuticamente accettabile.
5. Composto secondo la rivendicazione 1-3 o composizione secondo la rivendicazione 4 per l'uso nel trattamento di un disturbo del sistema nervoso centrale, del sistema nervoso periferico o di una condizione infiammatoria.
6. Composto per l'uso secondo la rivendicazione 5, in cui l'uso è per il trattamento di un disturbo del sistema centrale come sclerosi multipla, degenerazioni retiniche e danni fotoindotti alla retina, rilassamento muscolare nella spasticità spinale, atrofia muscolare spinale, paralisi cerebrale, nevralgia del trigemino, emicrania, morbo di Alzheimer, corea di Huntington, morbo di Parkinson, malattia di Creutzfeldt-Jakob, malattia di Friedreich, delirio, demenza, disturbo amnestico, disturbo cognitivo; incidente vascolare cerebrale ischemico o emorragico, inclusi ictus e lesioni cerebrali traumatiche (TBI), facomatosi, sclerosi laterale amiotrofica, schizofrenia, disturbo dell'umore, depressione, sintomi da astinenza da farmaci, balbuzie, disturbo dello spettro autistico, disturbo convulsivo, epilessia, disturbo d'ansia, disturbo del sonno, disturbo da deficit di attenzione, disturbo da deficit di attenzione e iperattività, disturbo del comportamento dirompente, disturbo associato a droghe, demenza di tipo Alzheimer, demenza vascolare, demenza dovuta a malattia da HIV, demenza dovuta a trauma cranico, demenza dovuta a morbo di Parkinson, demenza dovuta a malattia di Huntington, demenza dovuta a malattia di Pick, demenza dovuta a malattia di Creutzfeldt-Jakob, ansia, attacco di panico senza agorafobia, attacco di panico con agorafobia, agorafobia senza anamnesi di attacco di panico, fobia specifica, fobia sociale, disturbo ossessivo compulsivo, disturbo da stress post-traumatico, disturbo da stress acuto, disturbo d'ansia generalizzato, disturbo d'ansia dovuto a una condizione clinica, disturbo d'ansia indotto da sostanze, disturbo d'ansia non altrimenti specificato (NOS), disturbo dell'umore, disturbo depressivo, inclusi il disturbo depressivo maggiore a episodio singolo o ricorrente, disturbo distimico, disturbo depressivo NOS, disturbo bipolare, compreso il disturbo bipolare I, il disturbo bipolare II, il disturbo ciclotimico, il disturbo bipolare NOS, il disturbo dell'umore dovuto a una condizione clinica generale, il disturbo dell'umore indotto da sostanze o il disturbo dell'umore NOS.

7. Composto per l'uso secondo la rivendicazione 5, in cui l'uso è per il trattamento di un disturbo nervoso periferico come la neuropatia diabetica, la neuropatia indotta da farmaci, la neuropatia infiammatoria, la neuropatia indotta da carenza enzimatica, la neuropatia motoria ereditaria, la neuropatia sensoriale, la neuropatia periferica, la nevralgia indotta da HIV o la nevralgia post-erpetica.

8. Composto secondo la rivendicazione 5, in cui l'uso è per il trattamento di una condizione infiammatoria come l'artrite reumatoide o di un disturbo della motilità intestinale come la sindrome dell'intestino irritabile.

* * * * *

Si attesta la perfetta conformità della traduzione che precede.


Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

LEGENDA DELLE TAVOLE DI DISEGNO

TAVOLA 1/1

FIGURA 1

"Etifoxine" = Etifoxina

"Example 1" = Esempio 1

"Plasma concentration (ng/mL)" = Concentrazione plasmatica (ng/mL)

"Time (hr)" = Tempo (ore)

"Figure 1: Mean plasma concentration-time profiles of etifoxine and example 1 after a PO dose of 50 mg/kg in male Sprague-Dawley rats" = Figura 1: profili di concentrazione plasmatica media-tempo dell'etifoxina e dell'esempio 1 dopo una dose PO di 50 mg/kg in ratti Sprague-Dawley maschi

* * * * *

Si attesta la perfetta conformità della traduzione che precede.


USBM - CPI-090

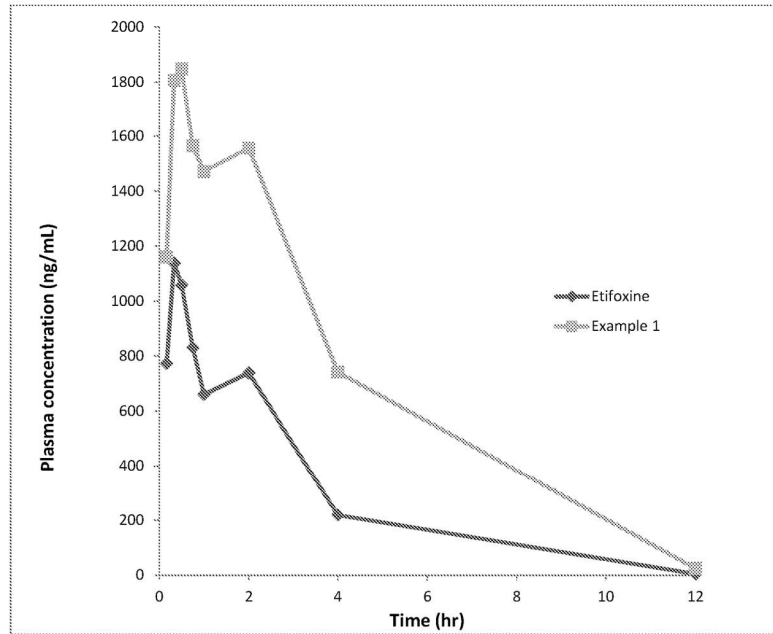


Figure 1: Mean plasma concentration-time profiles of etifoxine and example 1 after a PO dose of 50 mg/kg in male Sprague-Dawley rats