



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2152709 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

C07D 471/08 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61P 11/14 (2006.01)

C07B 59/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2012.06.25
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2012.02.22
(86)	Europeisk søknadsnr	08747238.7
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.04.30
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.02.17
(30)	Prioritet	2007.05.01 US 915130 P 2007.05.08 US 916662 P 2007.09.28 US 976044 P
(84)	Utpelte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(60)	Utskilt	11000763.0 / 2 345 653 11000764.8 / 2 357 183
(73)	Innehaver	Concert Pharmaceuticals Inc., 99 Hayden Avenue, Suite 100, Lexington, MA 02421, USA
(72)	Oppfinner	TUNG, Roger, 99 Hayden Avenue 100, Lexington, MA 02421, USA
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Morfinanforbindelser
(56)	Anførte publikasjoner	G. HEINKELE ET. AL.: "Synthesis of [2H3]-dextromethorphan and its major urinary metabolites [2H3]-dextrorphan and [2H3]-dextrorphan-beta-glucoronide" JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS, vol. 45, 2002, pages 1153-1158, XP002490642, T.H. EICHHOLD ET. AL.: "Highly sensitive high-performance liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method for the analysis of dextromorphan in human plasma." JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY B, vol. 698, 1997, pages 147-154, XP002490644, H. BÖLCSKEI ET. AL.: "Synthesis of deuterated dextromethorphan derivatives." ARKIVOK, vol. 2008, no. iii, 1 March 2008 (2008-03-01), pages 182-193, XP002490643, G. HEINKELE ET. AL.: "Synthesis of [2H]-labelled phase I metabolites using 1-[2H]-pyridinium hydrochloride." JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS, vol. 48, 2005, pages 457-461, XP002490645

BAKGRUNN

Denne redegjørelsen omhandler nye morfinanforbindelser og deres derivater, farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav. Denne redegjørelsen tilveiebringer også sammensetninger omfattende en forbindelse ifølge denne redegjørelsen og anvendelsen av slike sammensetninger i fremgangsmåter for behandling av sykdommer og tilstander som fordelaktig blir behandlet ved administrering av en σ_1 reseptoragonist som også har NMDA antagonistaktivitet.

Dekstrometorfan er for tiden et av de mest allment brukte antitussiva. Også kjent ved det kjemiske navnet (+)-3-metoksy-17-metyl-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinan, blir dekstrometorfan markedsført som Zenvia[®] og Neurodex[®] i form av et produkt omfattende dekstrometorfan hydrobromid og kinidinsulfat.

I tillegg til den fysiologiske aktiviteten anført over, er dekstrometorfan også en agonist av σ_2 reseptoren, en N-metyl-D-aspartat (NDMA) antagonist og en $\alpha_3\beta_4$ nikotinisk reseptorantagonist. Dekstrometorfan inhiberer nevrotransmittere, slik som glutamat, fra å aktivere reseptorer i hjernen. Opptak av dopamin og serotonin blir også inhibert.

Dekstrometorfan er godkjent for bruk i reseptfrie hostedempende produkter. Det er for tiden i fase I kliniske forsøk for behandling av pasienter med stemmespasmer (voice spasms) og fase III kliniske studier for behandling av Retts syndrom (<http://www.clinicaltrials.gov>). Dekstrometorfan blir studert med andre legemidler i et fase II klinisk forsøk som karakteriserer smerteprosesseringsmekanismer i subjekter med irritabel tarm syndrom (<http://www.clinicaltrials.gov/>). Dekstrometorfan er også i fase I kliniske forsøk for behandling av hyperalgesi i metadon-vedlikeholdte pasienter (<http://www.clinicaltrials.gov/>).

I tillegg er en kombinasjon av dekstrometorfan hydrobromid og kinidinsulfat for tiden i fase III kliniske forsøk for behandling av diabetisk nevropatismerte. (<http://www.clinicaltrials.gov>). Denne legemiddelkombinasjonen er også i fase III kliniske forsøk for behandling av ufrivillig følelsesmessig uttalelseslidelse (Involuntary Emotional Expression Disorder) (IEED), også kjent som pseudobulbar affekt, i subjekter som lider av Alzheimers sykdom, slag, Parkinsons sykdom og traumatisk hjerneskade (<http://www.clinicaltrials.gov>).

Dekstrometorfan blir metabolisert i leveren. Nedbrytning begynner med O- og N-demetylering for å danne primære metabolitter dekstrorfan og 3-metoksy-morfinan, begge disse blir videre henholdsvis N- og O-demetylert til 3-hydroksy-morfinan. Disse tre metabolittene antas å være terapeutisk aktive. En viktig metabolsk katalysator er cytokromen P450 enzym 2D6 (CPY2D6), som er ansvarlig for O-demetyleringreaksjonene av dekstrometorfan og 3-metoksymorfinan. N-demetyleringen av dekstrometorfan og dekstrorfan blir katalysert ved enzymer i den beslektede CPY3A familien. Konjugater av

dekstrorfan og 3-hydroksymorfinan kan bli detektert i human plasma og urin innen timer etter inntak.

Dekstrometorfanmisbruk har blitt knyttet til dens aktive metabolitt, deksorfan. De PCP-like virkningene som skyldes deksrometorfan blir mer pålitelig produsert ved deksorfan og derfor kan misbrukspotensiale hos mennesker skyldes deksrometorfanmetabolisme til deksorfan. (Miller, SC et al., *Addict Biol*, 2005, 10(4): 325-7, Nicholson, KL et al., *Psychopharmacology (Berl)*, 1999 Sep 1, 146(1): 49-59., Pender, ES et al., *Pediatr Emerg Care*, 1991, 7: 163-7). Én studie på de psykotropiske virkningene av deksrometorfan fant at normale, raske omsettere (EMer) rapporterte et større misbrukspotensiale sammenlignet med langsomme omsettere (PMer) som tilveiebringer bevis for at deksorfan bidrar til deksrometorfanmisbrukspotensiale (Zawertailo LA, et al., *J Clin Psychopharmacol*, 1998 Aug, 18(4): 332-7).

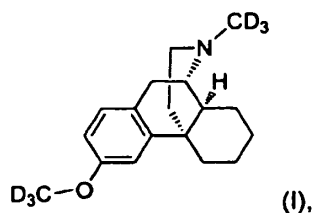
En betydelig del av befolkningen har en funksjonell mangel i CYP2D6 enzymet. Fordi den viktigste metabolske veien for deksrometorfan krever CYP2D6, resulterer den reduserte aktiviteten derfor i mye større virkningsvarighet og større legemiddelvirksomheter i CYP2D6-manglende subjekter. I tillegg til iboende funksjonell mangel, er visse medisinske behandlinger, slik som antidepressiva, potente inhibitorer av CYP2D6 enzymet. Med dets langsomme metabolisme i noen mennesker, kan deksrometorfan, spesielt i kombinasjon med andre medisinsk(e) behandling(er), føre til alvorlige ugunstige hendelser.

En lengre enn anbefalt varighet av et legemiddel i kroppen kan tilveiebringe fortsatte fordelaktige virkninger, men det kan også skape eller forlenge uønskede bivirkninger. Uønskede bivirkninger ved anbefalte doser av deksrometorfanterapi inkluderer kvalme, dårlig appetitt, diaré, døsighet, svimmelhet og impotens.

Det er følgelig ønskelig å tilveiebringe en forbindelse som har de fordelaktige aktiviteter av deksrometorfan og også kan ha andre fordeler, f.eks. reduserte ugunstige bivirkninger, med en redusert metabolsk tilbøyelighet, til å ytterligere forlenge sin farmakologisk effektive levetid, forbedre subjektets etterlevelse, og, potensielt, å redusere befolkningens farmakokinetiske variabilitet og/eller redusere dens potensiale for farlige legemiddel-legemiddel vekselvirkninger eller redusere sannsynligheten for deksrometorfanmisbruk på grunn av dannelsen av metabolitter slik som deksorfan.

Annen relevant teknikk inkluderer Heinkele G et al. (*Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 2002, 45(13): 1153-1158, DOI: 10.1002/jlcr.640) og Eichhold TM et al. (*Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 1997, 698(1-2): 147-154, ISSN 0378-4347, DOI: 10.1016/S0378-4347(97)00308-3).

Ifølge et første aspekt av foreliggende oppfinnelse er det tilveiebrakt en forbindelse med formel I:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

- 5 Fortrinnsvis, foreligger ethvert atom som ikke er betegnet som deuterium ved dets naturlige isotopiske hyppighet.

Tilveiebrakt er også en pyrogen-fri sammensetning omfattende forbindelsen eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge foreliggende oppfinnelse og en akseptabel bærer. Fortrinnsvis blir sammensetningen formulert for farmasøytisk administrasjon og bærer.

10 reren er en farmasøytisk akseptabel bærer.

Tilveiebrakt er også en forbindelse, farmasøytisk akseptabelt salt derav eller sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse, for bruk i en fremgangsmåte for behandling av menneske- eller dyrekroppen. Fortrinnsvis er bruken behandlingen av en sykdom eller tilstand valgt fra følelsesmessig labilitet; pseudobulbar affekt; autisme; nevrologiske li-

15 delser; nevrodegenerative sykdommer; hjerneskade; lidelser med forstyrrelser av bevissthet; kardiovaskulære sykdommer; glaukom; tardiv dyskinesi; diabetisk nevropati; retinopatiske sykdommer; sykdommer eller lidelser forårsaket av homocystein-indusert apoptose; sykdommer eller lidelser forårsaket av forhøyede nivåer av homocystein; kronisk smerte; terapirefraktær smerte; nevropatisk smerte; sympatetisk mediert smerte; smerte

20 assosiert med gastrointestinal dysfunksjon; epileptiske anfall; tinnitus; seksuell dysfunksjon; terapirefraktær hoste; dermatitt; avhengighetslidelser; Retts syndrom (RTT); stemmelidelser på grunn av ukontrollerte laryngeale muskelspasmer; metotreksatnevrotoksisitet; og fatigue forårsaket av kreft. Mer foretrukket, er bruken i behandlingen av nevropatisk smerte eller pseudobulbar affekt. Mer foretrukket, er bruken i behandlingen

25 av pseudobulbar affekt.

Fortrinnsvis, omfatter sammensetningen videre et andre terapeutisk middel som er nyttig i behandlingen eller forhindringen av en sykdom eller tilstand valgt fra følelsesmessig labilitet; pseudobulbar affekt; autisme; nevrologiske lidelser; nevrodegenerative sykdommer; hjerneskade; lidelser med forstyrrelse av bevissthet; kardiovaskulære syk-

30 dommer; glaukom; tardiv dyskinesi; diabetisk nevropati; retinopatiske sykdommer; sykdommer eller lidelser forårsaket av homocystein-indusert apoptose; sykdommer eller lidelser forårsaket av forhøyede nivåer av homocystein; kronisk smerte; terapirefraktær smerte; nevropatisk smerte; sympatetisk mediert smerte; smerte assosiert med gastrointestinal dysfunksjon; epileptiske anfall; tinnitus; seksuell dysfunksjon; terapirefraktær

hoste; dermatitt; avhengighetslidelser; Retts syndrom (RTT); stemmelidelser på grunn av ukontrollerte laryngeale muskelspasmer; metotreksatnevrotoksisitet; og fatigue forårsaket av kreft. Fortrinnsvis blir det andre terapeutiske midlet valgt fra kinidin, kinidinsulfat, oksykodon og gabapentin.

5 Tilveiebrakt er også separate doseringsformer av:

(i) en forbindelse, farmasøytisk akseptabelt salt derav eller sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse; og

(ii) et andre terapeutisk middel nyttig i behandlingen eller forhindringen av en sykdom eller tilstand valgt fra følelsesmessig labilitet; pseudobulbar affekt; autisme; 10 nevrologiske lidelser; nevrodegenerative sykdommer; hjerneskade; lidelser med forstyrrelse av bevissthet; kardiovaskulære sykdommer; glaukom; tardiv dyskinesi; diabetisk nevropati; retinopatiske sykdommer; sykdommer eller lidelser forårsaket av homocystein-indusert apoptose; sykdommer eller lidelser forårsaket av forhøyede nivåer av homocystein; kronisk smerte; terapirefraktær smerte; nevropatisk smerte; sympatetisk mediert smerte; smerte assosiert med gastrointestinal 15 dysfunksjon; epileptiske anfall; tinnitus; seksuell dysfunksjon; terapirefraktær hoste; dermatitt; avhengighetslidelser; Retts syndrom (RTT); stemmelidelser på grunn av ukontrollerte laryngeale muskelspasmer; metotreksatnevrotoksisitet; og fatigue forårsaket av kreft,

20 hvori forbindelsen, det farmasøytisk akseptable salt derav eller sammensetningen og det andre terapeutiske midlet er assosiert med hverandre. Fortrinnsvis er det andre terapeutiske midlet valgt fra kinidin, kinidinsulfat, oksykodon og gabapentin.

Tilveiebrakt er også en pakke omfattende separate doseringsformer ifølge foreliggende oppfinnelse.

25 Fortrinnsvis, er det andre midlet for samtidig administrasjon.

Fortrinnsvis, er det andre midlet for separat administrasjon.

Fortrinnsvis, omfatter en sammensetning, separat doseringsform eller pakke ifølge foreliggende oppfinnelse, 10-60 mg av forbindelsen med formel I eller farmasøytisk akseptabelt salt derav og 2,5-30 mg kinidin.

30 Tilveiebrakt er også anvendelsen av en forbindelse, farmasøytisk akseptabelt salt derav eller sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse i tilvirkningen av et medikament for behandlingen av en sykdom eller tilstand valgt fra følelsesmessig labilitet; pseudobulbar affekt; autisme; nevrologiske lidelser; nevrodegenerative sykdommer; hjerneskade; lidelser med forstyrrelse av bevissthet; kardiovaskulære sykdommer; glaukom; 35 tardiv dyskinesi; diabetisk nevropati; retinopatiske sykdommer; sykdommer eller lidelser forårsaket av homocystein-indusert apoptose; sykdommer eller lidelser forårsaket av forhøyede nivåer av homocystein; kronisk smerte; terapirefraktær smerte; nevropatisk smer-

te; sympatetisk mediert smerte; smerte assosiert med gastrointestinal dysfunksjon; epileptiske anfall; tinnitus; seksuell dysfunksjon; terapirefraktær hoste; dermatitt; avhengighetslidelser; Retts syndrom (RTT); stemmelidelser på grunn av ukontrollerte laryngeale muskelpasmer; metotreksatnevrotoksisitet; og fatigue forårsaket av kreft. Fortrinnsvis, er sykdommen eller tilstanden nevropatisk smerte eller pseudobulbar affekt. Mer foretrukket er sykdommen eller tilstanden pseudobulbar affekt.

Fortrinnsvis er bruken sammen med et andre terapeutisk middel nyttig i behandlingen eller forhindringen av en sykdom eller tilstand valgt fra følelsesmessig labilitet; pseudobulbar affekt; autisme; nevrologiske lidelser; nevrodegenerative sykdommer; hjerneskade; lidelser med forstyrrelse av bevissthet; kardiovaskulære sykdommer; glaukom; tardiv dyskinesi; diabetisk nevropati; retinopatiske sykdommer; sykdommer eller lidelser forårsaket av homocystein-indusert apoptose; sykdommer eller lidelser forårsaket av forhøyede nivåer av homocystein; kronisk smerte; terapirefraktær smerte; nevropatisk smerte; sympatetisk mediert smerte; smerte assosiert med gastrointestinal dysfunksjon; epileptiske anfall; tinnitus; seksuell dysfunksjon; terapirefraktær hoste; dermatitt; avhengighetslidelser; Retts syndrom (RTT); stemmelidelser på grunn av ukontrollerte laryngeale muskelpasmer; metotreksatnevrotoksisitet; og fatigue forårsaket av kreft. Fortrinnsvis er det andre terapeutiske midlet valgt fra kinidin, kinidinsulfat, oksykodon og gabapentin.

Fortrinnsvis, er det andre midlet kinidin og doseringsmengden av forbindelsen med formel I eller farmasøytisk akseptabelt salt derav er 10-60 mg og doseringsmengden av kinidin er 2,5-30 mg.

Videre foretrukne kjennetegn er definert i de vedlagte kravene.

KORT BESKRIVELSE AV TEGNINGENE

Figur 1 avbilder stabiliteten over tid for forskjellige forbindelser ifølge redegjørelsen i makakape levermikrosomer.

Figur 2 avbilder stabiliteten over tid for forskjellige forbindelser ifølge redegjørelsen i humane levermikrosomer.

Figur 3 avbilder stabiliteten over tid for forskjellige forbindelser ifølge redegjørelsen i 2D6 Supersomes (RTM).

Figur 4 avbilder plasmanivåer av forbindelse 101, dekstrometorfan, så vel som deutererte dekstrorfanisotopologer og dekstrorfan, i aper i fravær av kinidin med-dosering.

Figur 5 avbilder plasmanivåer av forbindelse 101, dekstrometorfan, så vel som deutererte dekstrorfanisotopologer og dekstrorfan, i aper med-dosert med kinidin.

Figur 6 avbilder urinnivåer av forbindelse 101, dekstrometorfan, så vel som deutererte dekstrorfanisotopologer og dekstrorfan, som en funksjon av kinidinkonsentrasjon i aper.

DETALJERT BESKRIVELSE

5 Definisjoner

Begrepe "forbedre" og "behandle" blir brukt om hverandre og inkluderer terapeutisk og/eller profylaktisk behandling. Begge begreper betyr minske, undertrykke, dempe, svekke, stoppe eller stabilisere utviklingen eller progresjonen av en sykdom (f.eks. en sykdom eller lidelse beskrevet heri).

10 "Sykdom" betyr enhver tilstand eller lidelse som skader eller forstyrrer den normale funksjonen av en celle, vev eller organ.

Det vil bli erkjent at noe variasjon av naturlig isotopisk hyppighet forekommer i en syntetisert forbindelse avhengig av opphavet av kjemiske materialer brukt i syntesen. Et preparat av dekstrometorfan vil derfor inherent inneholde små mengder deutererte
 15 og/eller ^{13}C -holdige isotopologer. Konsentrasjonen av naturlig rikelige stabile hydrogen- og karbonisotoper er, på tross av denne variasjonen, liten og uvesentlig sammenlignet med graden av stabil isotopisk substitusjon av forbindelser ifølge denne redegjørelsen. Se, for eksempel, Wada E et al, Seikagaku 1994, 66:15; Ganes LZ et al, Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol 1998, 119:725. I en forbindelse ifølge denne redegjørelsen, når
 20 en spesiell posisjon er betegnet som å ha deuterium, blir det forstått at hyppigheten av deuterium ved den posisjonen er betydelig større enn den naturlige hyppigheten av deuterium, som er 0,015 %. En posisjon betegnet som å ha deuterium har typisk en minimum isotopisk anrikningsfaktor på minst 3000 (45 % deuteriuminkorporering) ved hvert atom betegnet som deuterium i nevnte forbindelse.

25 Begrepet "isotopisk anrikningsfaktor" som brukt heri betyr forholdet mellom den isotopiske hyppighet og den naturlige hyppighet av en spesifisert isotop.

I andre utførelsesformer, har en forbindelse ifølge denne redegjørelsen en isotopisk anrikningsfaktor for hvert betegnet deuteriumatom på minst 3500 (52,5 % deuteriuminkorporering ved hvert utpekt deuteriumatom), minst 4000 (60 % deuteriuminkorporering), minst 4500 (67,5 % deuteriuminkorporering), minst 5000 (75 % deuteriuminkorporering), minst 5500 (82,5 % deuteriuminkorporering), minst 6000 (90 % deuteriuminkorporering), minst 6333,3 (95 % deuteriuminkorporering), minst 6466,7 (97 % deuteriuminkorporering), minst 6600 (99 % deuteriuminkorporering) eller minst 6633,3 (99,5 % deuteriuminkorporering).

35 I forbindelsene ifølge denne redegjørelsen er ethvert atom ikke spesifikt betegnet som en spesiell isotop ment å representere enhver stabil isotop av det atomet. Med mindre noe annet er angitt, når en posisjon er betegnet spesifikt som "H" eller "hydrogen", blir

det forstått at posisjonen har hydrogen ved dets naturlige hyppighet isotopisk sammensetning.

Begrepet "isotopolog" angir en enhet som har den samme kjemiske struktur og formel som en spesifikk forbindelse ifølge denne redegjørelsen, med unntak av den isotopiske sammensetning ved én eller flere posisjoner, f.eks. H vs. D. En isotopolog avviker derfor fra en spesifikk forbindelse ifølge denne redegjørelsen i den isotopiske sammensetningen derav.

Begrepet "forbindelse," som brukt heri, er også tenkt å inkludere hvilke som helst salter, solvater eller hydrater derav.

Et salt av en forbindelse ifølge denne redegjørelsen blir dannet mellom en syre og en basisk gruppe av forbindelsen, slik som en aminofunksjonell gruppe eller en base og en sur gruppe av forbindelsen, slik som en karboksylfunksjonell gruppe. Ifølge en annen utførelsesform, er forbindelsen et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt.

Begrepet "farmasøytisk akseptabel," som brukt heri, angir en komponent som er, innen omfanget av sunn medisinsk vurdering, egnet for bruk i kontakt med vevene til mennesker og andre pattedyr uten unødvendig toksisitet, irritasjon, allergisk respons og lignende og er i samsvar med et fornuftig fordel/risiko forhold. Et "farmasøytisk akseptabelt salt" betyr et hvilket som helst ikke-toksisk salt som, etter administrasjon til en resipient, er i stand til å tilveiebringe, enten direkte eller indirekte, en forbindelse ifølge denne redegjørelsen. Et "farmasøytisk akseptabelt motion" er en ionisk del av et salt som er ikke toksisk når det blir frigitt fra saltet etter administrasjon til en resipient.

Syrer som vanligvis anvendes for å danne farmasøytisk akseptable salter inkluderer uorganiske syrer slik som hydrogenbisulfid, saltsyre, hydrogenbromidsyre, hydrogenjodidsyre, svovelsyre og fosforsyre, så vel som organiske syrer slik som paratoluensulfonsyre, salisylsyre, vinsyre, bivinsyre, askorbinsyre, maleinsyre, benzensulfonsyre, fumar-
syre, glukonsyre, glukuronsyre, maursyre, glutaminsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, benzensulfonsyre, melkesyre, oksalsyre, para-bromfenylsulfonsyre, karbonsyre, ravsyre, sitronsyre, benzosyre og eddiksyre, så vel som beslektede uorganiske og organiske syrer. Slike farmasøytisk akseptable salter inkluderer derfor sulfat, pyrosulfat, bisulfat, sulfitt, bisulfitt, fosfat, monohydrogenfosfat, dihydrogenfosfat, metafosfat, pyrofosfat, klorid, bromid, jodid, acetat, propionat, dekanooat, kaprylat, akrylat, format, isobutytrat, kaprat, heptanoat, propiolat, oksalat, malonat, succinat, suberat, sebacat, fumarat, maleat, butyn-1,4-dioat, heksyn-1,6-dioat, benzoat, klorbenzoat, metylbenzoat, dinitrobenzoat, hydrok-
sybenzoat, metoksybenzoat, ftalat, tereftalat, sulfonat, xylensulfonat, fenylacetat, fenyl-
propionat, fenylbutyrat, citrat, laktat, β -hydroksybutyrat, glykolat, maleat, tartrat, metan-
sulfonat, propansulfonat, naftalen-1-sulfonat, naftalen-2-sulfonat, mandelat og andre salter. I én utførelsesform, inkluderer farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter de dannet

med mineralsyrer slik som saltsyre og hydrogenbromidsyre og spesielt de dannet med organiske syrer slik som maleinsyre.

Som brukt heri, betyr begrepet "hydrat" en forbindelse som videre inkluderer en støkiometrisk eller ikke-støkiometrisk mengde av vann bundet ved ikke-kovalente inter-
5 molekylære krefter.

Som brukt heri, betyr begrepet "solvat" en forbindelse som videre inkluderer en støkiometrisk eller ikke-støkiometrisk mengde av løsemiddel slik som vann, aceton, etanol, metanol, diklormetan, 2-propanol eller lignende, bundet ved ikke-kovalente intermolekylære krefter.

10 Forbindelsene ifølge foreliggende redegjørelse (f.eks. forbindelser med formel I), kan inneholde et asymmetrisk karbonatom, for eksempel, som resultatet av deuteriumsubstitusjon eller på annen måte. Som sådan, kan forbindelser ifølge denne redegjørelsen eksistere enten som individuelle enantiomerer eller blandinger av de to enantiomerene. Følgelig vil en forbindelse ifølge foreliggende redegjørelse inkludere både racemiske
15 blandinger og også individuelle respektive stereoisomerer som i hovedsak er fri for en annen mulig stereoisomer. Begrepet "hovedsakelig fri for andre stereoisomerer" som brukt heri betyr at det foreligger mindre enn 25 % av andre stereoisomerer, fortrinnsvis mindre enn 10 % av andre stereoisomerer, mer foretrukket mindre enn 5 % av andre stereoisomerer og mest foretrukket mindre enn 2 % av andre stereoisomerer eller mindre enn
20 "X" % av andre stereoisomerer (hvor X er et tall mellom 0 og 100, inklusive). Fremgangsmåter for å oppnå eller syntetisere en individuell enantiomer for en gitt forbindelse er velkjent innen faget og kan bli anvendt ettersom det er gjennomførbart til endelige forbindelser eller utgangsmateriale eller mellomprodukter.

Begrepet "stabile forbindelser," som brukt heri, angir forbindelser som innehar
25 stabilitet tilstrekkelig til å tillate deres tilvirkning og som opprettholder integriteten av forbindelsen i en tilstrekkelig tidsperiode til å være nyttig for hensiktene detaljert heri (f.eks. formulering til terapeutiske produkter, mellomprodukter for bruk i produksjon av terapeutiske forbindelser, isolerbare eller lagringsdyktige intermediære forbindelser, behandling av en sykdom eller tilstand som responderer til terapeutiske midler).

30 "D" angir deuterium.

"Stereoisomer" angir både enantiomerer og diastereomerer.

Gjennom hele denne spesifikasjonen, kan en variabel bli referert til generelt (f.eks. "hver R") eller kan bli referert til spesifikt (f.eks. R¹ eller R²). Med mindre noe annet er indikert, når en variabel er referert til generelt, er den ment å inkludere alle spesifikke utførelsesformer av den spesielle variablen.
35

I et annet sett av utførelsesformer, foreligger et hvilket som helst atom som ikke er betegnet som deuterium i en hvilken som helst av utførelsesformene presentert over ved dets naturlige isotopiske hyppighet.

I et annet sett av utførelsesformer, blir forbindelsen med formel I isolert eller renset, *f.eks.* foreligger forbindelsen med formel I ved en renhet på minst 50 vekt-% (f.eks. minst 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 %, 98,5 %, 99 %, 99,5 % eller 99,9 %) av den totale mengden av isotopologer med formel I som foreligger, respektivt. I noen utførelsesformer kan derfor en sammensetning omfattende en forbindelse med formel I inkludere en fordeling av isotopologer av forbindelsen, forutsatt at minst 50 % av isotopologene på vektbasis er den anførte forbindelsen.

I noen utførelsesformer, har en hvilken som helst posisjon i forbindelsen med formel I betegnet som å ha D en minimum deuteriuminkorporering på minst 45 % (*f.eks.* minst 52,5 %, minst 60 %, minst 67,5 %, minst 75 %, minst 82,5 %, minst 90 %, minst 95 %, minst 97 %, minst 99 % eller minst 99,5 %) ved de den angitte posisjonen(e) av forbindelsen med formel I. I noen utførelsesformer, kan derfor en sammensetning omfattende en forbindelse med formel I inkludere en fordeling av isotopologer av forbindelsen, forutsatt at minst 45 % av isotopologene inkluderer en D ved de(n) angitte posisjonen(e).

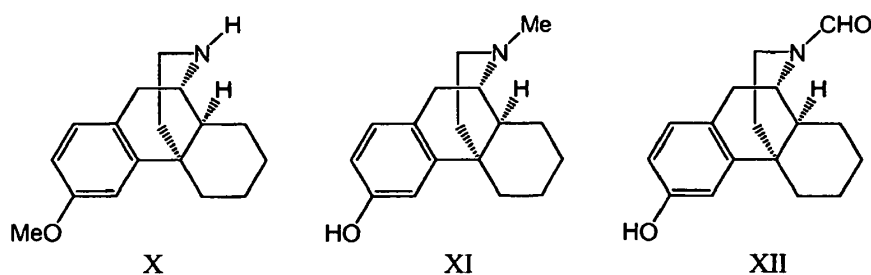
I noen utførelsesformer, er en forbindelse med formel I "hovedsakelig fri for" andre isotopologer av forbindelsen, *f.eks.* foreligger det mindre enn 50 %, mindre enn 25 %, mindre enn 10 %, mindre enn 5 %, mindre enn 2 %, mindre enn 1 % eller mindre enn 0,5 % av andre isotopologer.

Syntesen av forbindelser med formel I kan enkelt bli oppnådd ved syntesekjemikere med ordinær erfaring. Relevante prosedyrer og mellomprodukter er vist, for eksempel i Kim HC et al., *Bioorg Med Chem Lett* 2001, 11:1651 og Newman AH et al., *J Med Chem* 1992, 35:4135.

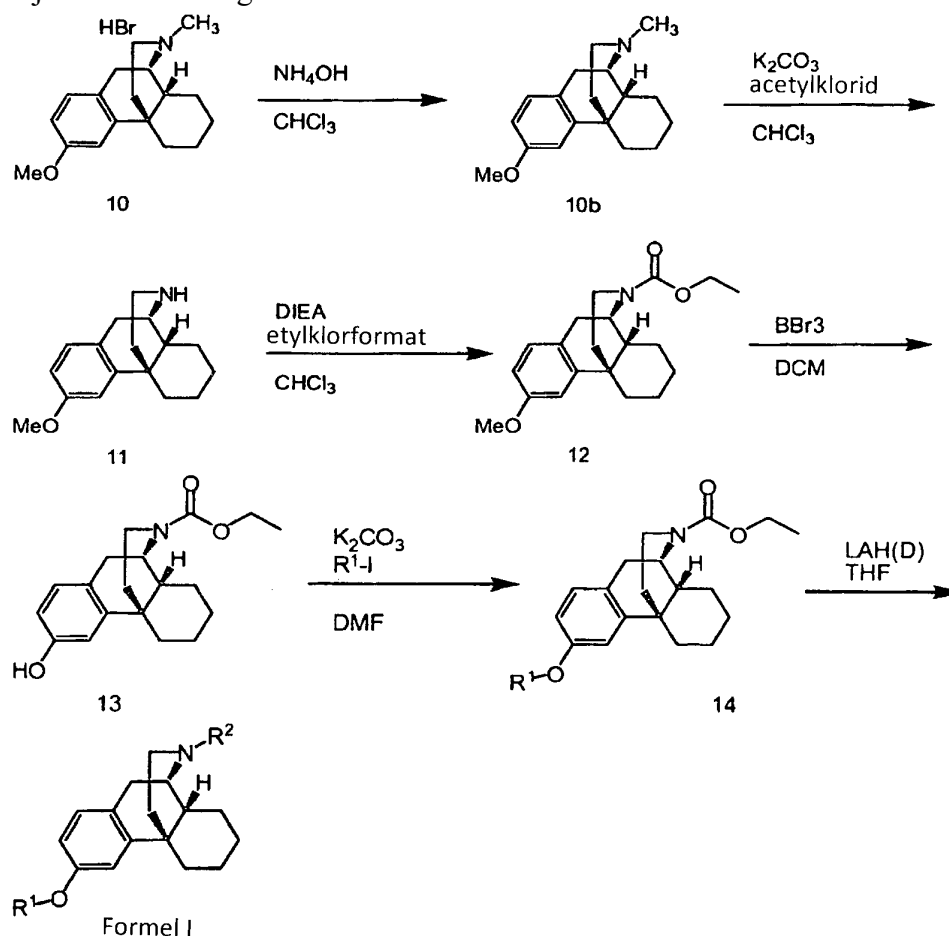
Slike fremgangsmåter kan bli utført ved anvendelse av tilsvarende deutererte og eventuelt, andre isotop-holdige reagenser og/eller mellomprodukter for å syntetisere forbindelsene beskrevet heri eller starte standard synteseprotokoller kjent i faget for å introdusere isotopiske atomer til en kjemisk struktur.

30 **Eksempelvis syntese**

En passende fremgangsmåte for å syntetisere forbindelser med formel I substituerer de egnede deutererte mellomprodukter og reagenser i syntesemetoder anvendt for fremstillingen av dekstrometorfan. Forbindelser med formel I kan bli fremstilt fra ett av de kjente mellomproduktene X, XI og XII vist under og fra beslektede mellomprodukter som enkelt kan bli oppnådd fra kjente prosedyrer.



Skjema 1 viser en generell rute til forbindelsene med formel I.



- 5 Skjema 1 viser en generell rute for fremstilling av forbindelser med formel I hvori R^1 ikke er CH_3 . HBr saltet, **10** blir, etter behandling med NH_4OH , N-demetylt for å gi **11**. Acylering av aminet **11** ved anvendelse av etylchlorformatet tilveiebringer karbamatet **12** som deretter blir O-demetylt ved anvendelse av BBr_3 for å gi alkoholen **13**. Forbindelse **13** blir behandlet, i nærvær av base, med en passende deuterert jodmetan for å gi
- 10 eteren **14**, som blir redusert ved anvendelse av enten litiumaluminumdeuterid (LAD) for å gi forbindelser med formel I hvori $R^2=CD_3$ eller litiumaluminumhydrid (LAH) for å gi forbindelser med formel I hvori $R^2=CH_3$. For de forbindelsene med formel I hvori R^1 er CH_3 , blir karbamat **12** direkte behandlet med LAD for å produsere en forbindelse hvor R^2 er CD_3 .

Forskjellige R^1 grupper (som definert i formel I) kan bli introdusert ved O-alkylering av det egnede fenolmellomprodukt ved anvendelse av et R^1 -alkyleringsmiddel, slik som et alkylhalogenid (for eksempel, jod- R^1), ifølge fremgangsmåter generelt kjent innen faget. Forskjellige R^2 grupper (som definert i formel I) kan bli introdusert ved N-alkylering ved anvendelse av et R^2 -alkyleringsmiddel (for eksempel, jod- R^2) eller ved reduksjon av N-formylgruppen med en deuterert reagens, slik som deuteroboran ifølge fremgangsmåter generelt kjent innen faget.

De spesifikke tilnærmelser og forbindelser vist over er ikke tenkt å være begrensende. De kjemiske strukturene i skjemaene heri avbilder variabler som herved er definert i samsvar med definisjoner av kjemiske grupper (andeler, atomer, etc.) for den tilsvarende posisjonen i forbindelsesformlene heri, enten de er identifisert ved det samme variabelnavnet (dvs. R^1 eller R^2) eller ikke. Egnetheten for en kjemisk gruppe i en forbindelsesstruktur for bruk i syntesen av en annen forbindelse er innen kunnskapen til en fagmann.

Ytterligere fremgangsmåter for å syntetisere forbindelser med formel I og deres syntetiske forstadier, inkludert de innen ruter som ikke er eksplisitt vist i skjemaer heri, er innen verktøyene til kjemikere med ordinær erfaring innen faget. Syntetisk kjemi transformasjoner og beskyttende gruppe metodologier (beskyttelse og avbeskyttelse) nyttig i syntetisering av de anvendelige forbindelser er kjent innen faget og inkluderer, for eksempel, de beskrevet i Larock R, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); Greene TW et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); Fieser L et al., Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); og Paquette L, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) og etterfølgende utgaver derav.

Kombinasjoner av substituenten og variabler en ser for seg ved denne redegjørelsen er bare de som resulterer i dannelsen av stabile forbindelser.

Sammensetninger

Redegjørelsen tilveiebringer også pyrogen-frie sammensetninger omfattende en effektiv mengde av en forbindelse med formel I (f.eks. inkludert enhver av formlene heri) eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller hydrat av nevnte forbindelse; og en akseptabel bærer. Fortrinnsvis blir en sammensetning ifølge denne redegjørelsen formulert for farmasøytisk bruk ("en farmasøytisk sammensetning"), hvori bæreren er en farmasøytisk akseptabel bærer. Bæreren(e) er "akseptable" i den betydning at de er kompatible med de andre ingrediensene i formuleringen og, i tilfelle en farmasøytisk akseptabel bærer, ikke skadelige for resipienten derav i en mengde brukt i medikamentet.

Farmasøytisk akseptable bærere, adjuvanter og vehikler som kan bli brukt i de farmasøytiske sammensetningene ifølge denne redegjørelsen inkluderer, men er ikke begrenset til, ionebyttere, alumina, aluminiumstearat, lecitin, serumproteiner, slik som hu-

mant serum albumin, buffersubstanser slik som fosfater, glysin, sorbinsyre, kaliumsorbat, delvis glyseridblandinger av mettede vegetabiliske fettsyrer, vann, salter eller elektrolytter, slik som protaminsulfat, dinatrium hydrogenfosfat, kalium hydrogenfosfat, natriumklorid, sinksalter, kolloidal silika, magnesiumtrisilikat, polyvinylpyrrolidon, cellulose-baserte substanser, polyetylenglykol, natrium karboksymetylcellulose, polyakrylater, vokser, polyetylen-polyoksypropylen-blokk polymerer, polyetylenglykol og ullfett.

Hvis krevet, kan løseligheten og den biologiske tilgjengeligheten av forbindelsene ifølge foreliggende redegjørelse i farmasøytiske sammensetninger bli forbedret ved fremgangsmåter velkjent innen faget. Én fremgangsmåte inkluderer anvendelsen av lipideksi-
pienser i formuleringen. Se "Oral Lipid-Based Formulations: Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs (Drugs and the Pharmaceutical Sciences)," David J. Hauss, ed. Informa Healthcare, 2007; og "Role of Lipid Excipients in Modifying Oral and Parenteral Drug Delivery: Basic Principles and Biological Examples," Kishor M. Wasan, ed. Wiley-Interscience, 2006.

En annen kjent fremgangsmåte for å forbedre biologisk tilgjengelighet er anvendelsen av en amorf form av en forbindelse ifølge denne redegjørelsen eventuelt formulert med en poloksamer, slik som LUTROL™ og PLURONIC™ (BASF Corporation) eller blokk-kopolymerer av etylenoksid og propylenoksid. Se United States patent 7,014,866; og United States patentpublikasjoner 2006/0094744 og 2006/0079502.

De farmasøytiske sammensetninger ifølge redegjørelsen inkluderer de egnet for oral, rektal, nasal, topisk (inkludert bukkal og sublingual), vaginal eller parenteral (inkludert subkutan, intramuskulær, intravenøs og intradermal) administrasjon. I visse utførelsesformer, blir forbindelsen ifølge formlene heri administrert transdermalt (f.eks. ved anvendelse av et transdermalt plaster eller iontoforetiske teknikker). Andre formuleringer kan passende bli presentert i enhetsdoseringsform, f.eks. tabletter, forlenget frigivelses- kapsler og i liposomer og kan bli fremstilt ved en hvilke som helst fremgangsmåter velkjent innen faget farmasi. Se, for eksempel, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA (17. utg. 1985).

Slike preparative fremgangsmåter inkluderer trinnet med å bringe ingredienser, slik som bæreren som utgjør én eller flere tilleggsingredienser, i assosiasjon med molekylet som skal bli administrert. Generelt blir sammensetningene fremstilt ved enhetlig og grundig bringe de aktive ingrediensene til assosiasjon med flytende bærere, liposomer eller finkelte faste bærere eller begge deler og deretter, hvis nødvendig, forme produktet.

I visse utførelsesformer, blir forbindelsen administrert oralt. Sammensetninger ifølge foreliggende redegjørelse egnet for oral administrasjon kan bli presentert som diskrete enheter slik som kapsler, doseposser eller tabletter som hver inneholder en forutbestemt mengde av den aktive ingrediensen; et pulver eller granuler; en løsning eller en sus-

pensjon i en vandig væske eller en ikke-vandig væske; en olje-i-vann flytende emulsjon; en vann-i-olje flytende emulsjon; pakket i liposomer; eller som en bolus, etc. Myke gelatinkapsler kan være nyttige for å inneholde slike suspensjoner, som fordelaktig kan øke hastigheten for forbindelsesabsorpsjon.

- 5 I tilfelle tabletter for oral bruk, inkluderer bærere som vanligvis blir brukt laktose og maisstivelse. Smørende midler, slik som magnesiumstearat, blir også typisk tilsatt. For oral administrasjon i en kapselform, inkluderer nyttige fortynningsmidler laktose og tørket maisstivelse. Når vandige suspensjoner blir administrert oralt, er den aktive ingrediensen kombinert med emulgerings- og suspenderingsmidler. Hvis ønsket, kan visse søt-
- 10 nings- og/eller smaks- og/eller fargestoffer bli tilsatt.

Sammensetninger egnet for oral administrasjon inkluderer sugetabletter omfattende ingrediensene i en smakssatt basis, vanligvis sukrose og akasie eller tragant; og pastiller omfattende den aktive ingrediensen i en inert basis slik som gelatin og glyserol eller sukrose og akasie.

- 15 Sammensetninger egnet for parenteral administrasjon inkluderer vandige og ikke-vandige sterile injeksjonsløsninger som kan inneholde antioksidanter, buffere, bakteriostater og stoffer i løsning som gjør formuleringen isotonisk med blodet til den tenkte resipienten; og vandige og ikke-vandige sterile suspensjoner som kan inkludere suspenderingsmidler og fortykningsmidler. Formuleringene kan bli presentert i enhetsdose- eller
- 20 multidosebeholdere, for eksempel, forseglede ampuller og vialer og kan bli lagret i en frysetørket (lyofilisert) tilstand som bare krever tilsetningen av den sterile flytende bæreren, for eksempel vann for injeksjoner, umiddelbart før bruk. Ekstemporerte injeksjonsløsninger og suspensjoner kan bli fremstilt fra sterile pulvere, granuler og tabletter.

- Slike injeksjonsløsninger kan være i form, for eksempel, av en steril injiserbar
- 25 vandig eller oljeaktig suspensjon. Denne suspensjonen kan bli formulert ifølge teknikker kjent i faget ved anvendelse av egnede dispergerende eller fuktende midler (slik som, for eksempel, Tween 80) og suspenderingsmidler. Det sterile injiserbare preparatet kan også være en steril injiserbar løsning eller suspensjon i et ikke-toksisk parenteralt-akseptabelt fortynningsmiddel eller løsemiddel, for eksempel, som en løsning i 1,3-butandiol. Blant
- 30 de akseptable vehikler og løsemidler som kan bli anvendt er mannitol, vann, Ringers løsning og isotonisk natriumkloridløsning. I tillegg, blir sterile, fikserte oljer konvensjonelt anvendt som et løsemiddel eller suspenderingsmedium. For dette formål, kan enhver smakløs fiksert olje bli anvendt inkludert syntetiske mono- eller diglyserider. Fettsyrer, slik som oleinsyre og dens glyseridderivater er nyttige i fremstillingen av injiserbare
- 35 sammensetninger, det samme er naturlige farmasøytisk-akseptable oljer, slik som olivenolje eller ricinusolje, spesielt i deres polyoksyetylerter versjoner. Disse oljeløsningene eller

suspensjonene kan også inneholde et lang-kjedet alkohol fortynningsmiddel eller dispergeringsmiddel.

De farmasøytiske sammensetningene ifølge denne redegjørelsen kan bli administrert i form av suppositorier for rektal administrasjon. Disse sammensetningene kan bli fremstilt ved blanding av en forbindelse ifølge denne redegjørelsen med en egnet ikke-irriterende eksipiens som er fast ved romtemperatur men flytende ved rektaltemperaturen og derfor vil smelte i rektum for å frigi de aktive komponentene. Slike materialer inkluderer, men er ikke begrenset til, kakaosmør, bivoks og polyetylenglykoler.

De farmasøytiske sammensetningene ifølge denne redegjørelsen kan bli administrert ved nasal aerosol eller inhalasjon. Slike sammensetninger blir fremstilt ifølge teknikker velkjent i faget farmasøytisk formulering og kan bli fremstilt som løsninger i saltløsning, ved anvendelse av benzylalkohol eller andre egnede konserveringsmidler, absorpsjonsfremmere for å forbedre biologisk tilgjengelighet, fluorkarboner og/eller andre solubilisierende eller dispergerende midler kjent innen faget. Se, f.eks.: Rabinowitz JD og Zaffaroni AC, US Patent 6,803,031, overdratt til Alexza Molecular Delivery Corporation.

Topisk administrasjon av de farmasøytiske sammensetningene ifølge denne redegjørelsen er spesielt nyttig når den ønskede behandlingen involverer områder eller organer som er lett tilgjengelige ved topisk påføring. For topisk påføring topisk til huden, skulle den farmasøytiske sammensetningen bli formulert med en egnet salve som inneholder de aktive komponentene suspendert eller oppløst i en bærer. Bærere for topisk administrasjon av forbindelsene ifølge denne redegjørelsen inkluderer, men er ikke begrenset til, mineralolje, flytende petroleum, hvit petroleum, propylenglykol, polyoksyetylen polyoksypropylen forbindelse, emulgeringsvoks og vann. Alternativt kan den farmasøytiske sammensetningen bli formulert med en egnet lotion eller krem som inneholder den aktive forbindelsen suspendert eller oppløst i en bærer. Egnede bærere inkluderer, men er ikke begrenset til, mineralolje, sorbitanmonostearat, polysorbat 60, cetylestervoks, cetylarylalkohol, 2-oktyldodekanol, benzylalkohol og vann. De farmasøytiske sammensetningene ifølge denne redegjørelsen kan også bli topisk påført til det nedre tarmsystemet ved rektal suppositorieformulering eller i en egnet klystérformulering. Topisk-transdermale plastre og iontoforetisk administrasjon er også inkludert i denne redegjørelsen.

Påføring av de aktuelle terapeutika kan være lokal, slik som å bli administrert på det interessante stedet. Forskjellige teknikker kan bli brukt for å tilveiebringe de aktuelle sammensetninger på det interessante stedet, slik som injeksjon, bruk av katetere, trokarer, prosjektiler, pluronic gel, stenter, forlenget legemiddelfrigivelsespolymerer eller annen anordning som sørger for innvendig tilgang.

Ifølge enda en annen utførelsesform, kan derfor forbindelsene ifølge denne redegjørelsen bli inkorporert i sammensetninger for belegging av en implanterbar medisinsk anordning, slik som proteser, kunstige klaffer, vaskulære transplantater, stenter eller kate-
tere. Egnede belegg og den generelle fremstilling av belagte implanterbare anordninger er
5 kjent innen faget og er eksemplifisert i US Patenter 6,099,562; 5,886,026; og 5,304,121.
Beleggene er typisk biologisk kompatible polymere materialer slik som en hydrogelpolymer, polymetyldisiloksan, polykaprolakton, polyetylenglykol, polymelkesyre, etylenvinyllacetat og blandinger derav. Beleggene kan eventuelt bli videre dekket ved et egnet
toppsjikt av fluorsilikon, polysakkarider, polyetylenglykol, fosfolipider eller kombinasjo-
10 ner derav for å gi kontrollert frigivelseskarakteristikk i sammensetningen. Belegg for
invasive anordninger skal bli inkludert innen definisjonen av farmasøytisk akseptabel bærer, adjuvans eller vehikkel, slik de begrepene blir brukt heri.

Ifølge en annen utførelsesform, tilveiebringer redegjørelsen en fremgangsmåte for å belegge en implanterbar medisinsk anordning omfattende trinnet med å bringe nevnte
15 anordning i kontakt med beleggingssammensetningen beskrevet over. Det vil være åpenbart for fagfolkene at beleggingen av anordningen vil forekomme før implantering til et pattedyr.

Ifølge en annen utførelsesform, tilveiebringer redegjørelsen en fremgangsmåte for å impregnere en implanterbar legemiddelfrigivelsesanordning omfattende trinnet med å
20 bringe nevnte legemiddelfrigivelsesanordning i kontakt med en forbindelse eller sammensetning ifølge denne redegjørelsen. Implanterbare legemiddelfrigivelsesanordninger inkluderer, men er ikke begrenset til, biologisk nedbrytbare polymerkapsler eller kuler, ikke-nedbrytbare, diffunderbare polymerkapsler og biologisk nedbrytbare polymerbrikker.

Ifølge en annen utførelsesform, tilveiebringer redegjørelsen en implanterbar medisinsk anordning belagt med en forbindelse eller en sammensetning omfattende en forbindelse ifølge denne redegjørelsen, slik at nevnte forbindelse er terapeutisk aktiv.
25

Ifølge en annen utførelsesform; tilveiebringer redegjørelsen en implanterbar legemiddelfrigivelsesanordning impregnert med eller inneholdende en forbindelse eller en sammensetning omfattende en forbindelse ifølge denne redegjørelsen, slik at nevnte forbindelse blir frigitt fra nevnte anordning og er terapeutisk aktiv.
30

Hvis et organ eller vev er tilgjengelig på grunn av fjerning fra subjektet, kan slik organ eller vev bli badet i et medium som inneholder en sammensetning ifølge denne redegjørelsen, en sammensetning ifølge denne redegjørelsen kan bli malt på organet eller en sammensetning ifølge denne redegjørelsen kan bli anvendt på en hvilken som helst annen
35 passende måte.

I en annen utførelsesform, omfatter en sammensetning ifølge denne redegjørelsen videre et andre terapeutisk middel. Det andre terapeutiske midlet kan bli valgt fra en hvil-

ken som helst forbindelse eller terapeutisk middel kjent for å ha eller som viser fordelaktige egenskaper når administrert med en forbindelse som har den samme virkningsmekanismen som deksmetorfan. Slike midler inkluderer de indikert som å være nyttige i kombinasjon med deksmetorfan, inkludert men ikke begrenset til, de beskrevet i U.S. 5 patenter nr. 4,316,888; 4,446,140; 4,694,010; 4,898,860; 5,166,207; 5,336,980; 5,350,756; 5,366,980; 5,863,927; RE38,115; 6,197,830; 6,207,164; 6,583,152; og 7,114,547; så vel som i US patentpublikasjoner 2001/0044446; 2002/0103109; 2004/0087479; 2005/0129783; 2005/0203125; og 2007/0191411.

Det andre terapeutiske midlet er fortrinnsvis et middel nyttig i behandlingen eller 10 forhindringen av en sykdom eller tilstand valgt fra følelsesmessig labilitet; pseudobulbar affekt; autisme; nevrologiske lidelser og nevrodegenerative sykdommer, slik som, f.eks. demens, amyotropisk lateral sklerose (ALS, også kjent som Leu Gehrings sykdom), Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom og multippel sklerose; lidelser med forstyrrelse av bevissthet; hjernesker, slik som, f.eks. slag, traumatisk hjerneskade, iskemisk hendelse, 15 hypoksisk hendelse og nevronal død; lidelser med forstyrrelse av bevissthet; kardiovaskulære sykdommer, slik som, f.eks. perifere vaskulære sykdommer, myokardiale infarkt og aterosklerose; glaukom, tardiv dyskinesi; diabetisk nevropati; retinopatiske sykdommer; sykdommer eller lidelser forårsaket av homocystein-indusert apoptose; sykdommer eller lidelser forårsaket av forhøyede nivåer av homocystein; kronisk smerte; terapirefraktær 20 smerte; nevropatisk smerte, sympatetisk mediert smerte, slik som, allodyn, hyperpati, hyperalgesi, dysestesi, parestesi, deafferentasjonssmerte og anesthesia dolorosa smerte; smerte assosiert med gastrointestinal dysfunksjon, inkludert, f.eks. irritabel tarmsyndrom; munnsmerter; epileptiske anfall; tinnitus; seksuell dysfunksjon; terapirefraktær hoste; dermatitt; avhengighetslidelser, slik som, f.eks. misbruk eller avhengighet av stimuleringsmidler, nikotin, morfin, heroin, andre opiater, amfetaminer, kokain og alkohol; Retts 25 syndrom (RT); stemmelidelser på grunn av ukontrollerte laryngeale muskelspasmer, inkludert f.eks. abduktor spasmodisk dysfoni, adduktor spasmodisk dysfoni, muskulær spenningsdysfoni og skjelvende stemme (vocal tremor); metotreksatnevrotoksisitet; og fatigue forårsaket av kreft.

30 I én utførelsesform, blir det andre terapeutiske midlet valgt fra kinidin, kinidinsulfat, LBH589 (Novartis), oksykodon og gabapentin.

I en annen utførelsesform, tilveiebringer redegjørelsen separate doseringsformer av en forbindelse ifølge denne redegjørelsen og ett eller flere av et hvilket som helst av det andre terapeutiske midlet beskrevet over, hvori forbindelsen og det andre terapeutiske 35 midlet er assosiert med hverandre. Begrepet "assosiert med hverandre" som brukt heri betyr at de separate doseringsformene er pakket sammen eller på annen måte festet til hverandre slik at det er lett åpenbart at de separate doseringsformene er tenkt å bli solgt

og administrert sammen (innen mindre enn 24 timer fra hverandre, konsekutivt eller samtidig).

I de farmasøytiske sammensetningene ifølge redegjørelsen, foreligger forbindelsen ifølge foreliggende redegjørelse i en effektiv mengde. Som brukt heri, angir begrepet "effektiv mengde" en mengde som, når administrert i et korrekt doseringsregime, er tilstrekkelig til å redusere eller forbedre alvorlighetsgraden, varigheten eller progresjonen av lidelsen som blir behandlet, forhindre fremskridelsen av lidelsen som blir behandlet, forårsake tilbakegangen av lidelsen som blir behandlet eller forbedre eller styrke de(n) profylaktiske eller terapeutiske virkningen(e) av en annen terapi.

Sammenhengen av doseringer for dyr og mennesker (basert på milligram per kvadratmeter kroppsoverflate) er beskrevet i Freireich et al., (1966) Cancer Chemother. Rep 50: 219. Kroppsoverflateareal kan bli omtrentlig bestemt fra høyde og vekt av subjektet. Se, f.eks. Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., 1970,537.

I én utførelsesform, kan en effektiv mengde av en forbindelse ifølge denne redegjørelsen spenne fra 0,4 mg til 400 mg, fra 4,0 mg til 350 mg, fra 10 mg til 90 mg eller fra 30 mg til 45 mg, inklusive.

Effektive doser vil også variere, som erkjent ved fagpersonene, avhengig av sykdommene som blir behandlet, alvorlighetsgraden av sykdommen, administrasjonsruten, kjønn, alderen og den generelle helsetilstanden til subjektet, eksipiensbruk, muligheten til samtidig bruk med andre terapeutiske behandlinger slik som bruk av andre midler og vurderingen til den behandlende lege. For eksempel, kan veiledning for valg av en effektiv dose bli bestemt ved referanse til den foreskrivende informasjonen for dektrometorfan.

Forbindelsene ifølge foreliggende redegjørelse og de farmasøytiske sammensetningene som omfatter dem beviser en lengre clearance og gir et høyere plasmaeksponeeringsnivå 12 timer etter dosering sammenlignet med en farmasøytisk sammensetning omfattende den samme mengden dektrometorfan på en molbasis ("molar ekvivalent dektrometorfansammensetning"). I én utførelsesform, tilveiebringer redegjørelsen derfor en farmasøytisk sammensetning omfattende en effektiv mengde av en forbindelse med formel I, administrasjonen av denne til et subjekt resulterer i et plasmaeksponeeringsnivå som er større enn plasmaeksponeeringsnivået for en molar ekvivalent dektrometorfansammensetning som blir administrert ved anvendelse av det samme doseringsregimet.

I en annen utførelsesformer, er plasmaeksponeeringsnivået minst 110 %, 115 %, 120 %, 125 %, 130 %, 135 %, 140 %, 145 % eller mer av plasmaeksponeeringsnivået av dektrometorfan produsert ved en molar ekvivalent dektrometorfansammensetning som blir administrert til et ekvivalent subjekt.

I en annen utførelsesform tilveiebringer redegjørelsen en farmasøytisk sammensetning omfattende 10-60 mg av en forbindelse med formel I, hvori administrasjonen av den farmasøytiske sammensetningen til et subjekt resulterer i et plasmaeksponeringsnivå i området på 250-750 nanogram (ng)-time (h)/ml (AUC).

- 5 I en annen utførelsesform tilveiebringer redegjørelsen en farmasøytisk sammensetning omfattende 10-60 mg av en forbindelse med formel I, hvori administrasjonen av den farmasøytiske sammensetningen til et subjekt resulterer i et plasmaeksponeringsnivå i området på 400-1600 ng-h/ml (AUC).

- 10 I en annen utførelsesform tilveiebringer redegjørelsen en farmasøytisk sammensetning omfattende 10-60 mg av en forbindelse med formel I, hvori administrasjonen av den farmasøytiske sammensetningen til et subjekt resulterer i et plasmaeksponeringsnivå i området på 500-1500 ng-h/ml (AUC).

- 15 I en annen utførelsesform tilveiebringer redegjørelsen en farmasøytisk sammensetning omfattende 10-60 mg av en forbindelse med formel I, hvori administrasjonen av den farmasøytiske sammensetningen til et subjekt resulterer i et plasmaeksponeringsnivå i området på 1000-1500 ng-h/ml (AUC).

- 20 I en annen utførelsesform tilveiebringer redegjørelsen en farmasøytisk sammensetning omfattende en effektiv mengde av en forbindelse med formel I, administrasjonen av denne til et subjekt resulterer i en reduksjon i rate og mengde av metabolittproduksjon sammenlignet med en molar ekvivalent dekstrometorfansammensetning som blir administrert ved anvendelse av det samme doseringsregimet.

- 25 I en annen utførelsesform tilveiebringer redegjørelsen en farmasøytisk sammensetning omfattende 10-60 mg av en forbindelse med formel I, administrasjonen av denne til et subjekt resulterer i et plasmaeksponeringsnivå av deutererte dekstrorfanisotopologer mindre enn eller lik 1000 ng-h/ml.

I en annen utførelsesform tilveiebringer redegjørelsen en farmasøytisk sammensetning omfattende 10-60 mg av en forbindelse med formel I, administrasjonen av denne til et subjekt resulterer i et plasmaeksponeringsnivå av deutererte dekstrorfanisotopologer mindre enn eller lik 750 ng-h/ml.

- 30 I en annen utførelsesform tilveiebringer redegjørelsen en farmasøytisk sammensetning omfattende 10-60 mg av en forbindelse med formel I, administrasjonen av denne til et subjekt resulterer i et plasmaeksponeringsnivå av deutererte dekstrorfanisotopologer mindre enn eller lik 500 ng-h/ml.

- 35 I en annen utførelsesform tilveiebringer redegjørelsen en farmasøytisk sammensetning omfattende en effektiv mengde av en forbindelse med formel I, administrasjonen av denne til et subjekt resulterer i både en økning i plasmaeksponeringsnivået av en forbindelse med formel I og en reduksjon i plasmaeksponeringsnivået av dekstrometorfan-

metabolittisotopologer, spesielt deutererte dekstrorfanisotopologer, sammenlignet med plasmaeksponeringsnivåene av dekstrometorfan og dekstrorfan produsert fra en molar ekvivalent dekstrometorfansammensetning som blir administrert i det samme doseringsregimet.

5 I en annen utførelsesform tilveiebringer redegjørelsen en farmasøytisk sammensetning omfattende 10-60 mg av en forbindelse med formel I, nevnte sammensetning tilveiebringer et plasmaeksponeringsnivå av en forbindelse med formel I på fra 1750 til omkring 250 ng-h/ml etter gjentatt administrasjon til et subjekt hver 12. time gjennom stasjonære tilstander.

10 For farmasøytiske sammensetninger som omfatter et andre terapeutiske middel, er en effektiv mengde av det andre terapeutiske midlet mellom omkring 0,01 % til 100 % av doseringen som normalt blir anvendt i et monoterapiregime ved anvendelse av bare det midlet. De normale monoterapeutiske doseringer av disse andre terapeutiske midler er velkjent innen faget. Se, f.eks. Wells et al., red., Pharmacotherapy Handbook, 2. utgave,
15 Appleton og Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000).

Det er forventet at noen av de andre terapeutiske midlene det refereres til over vil virke synergistisk med forbindelsene ifølge denne redegjørelsen. Når dette forekommer, vil det tillate at den effektive doseringen av det andre terapeutiske midlet og/eller forbindelsen ifølge denne redegjørelsen blir redusert fra den krevet i en monoterapi. Dette har
20 den fordel at det minimerer toksiske bivirkninger av enten det andre terapeutiske midlet av en forbindelse ifølge denne redegjørelsen, synergistiske forbedringer i virksomhet, forbedret enkelhet for administrasjon eller bruk og/eller redusert total kostnad for forbindelsesfremstilling eller formulering.

25 I én utførelsesform tilveiebringer derfor redegjørelsen en farmasøytisk sammensetning omfattende 10-60 mg av en forbindelse med formel I og 2,5-30 mg kinidin, nevnte sammensetning tilveiebringer et maksimalt plasmaeksponeringsnivå etter gjentatt administrasjon hver 12. til 24. time gjennom stasjonære tilstander for en forbindelse med formel I i et subjekt på fra omkring 1750 til omkring 250 ng-h/ml, hvori administrasjonen
30 av nevnte sammensetning til et subjekt resulterer i en reduksjon i plasmaeksponeringsnivået av deutererte dekstrorfanisotopologer sammenlignet med den samme molare mengden av en forbindelse med formel I administrert uten kinidinen.

I en annen utførelsesform tilveiebringer redegjørelsen en farmasøytisk sammensetning omfattende 10-60 mg av en forbindelse med formel I og 2,5-20 mg kinidin, nevnte sammensetning tilveiebringer et maksimalt plasmaeksponeringsnivå etter gjentatt ad-
35 ministrasjon hver 12. til 24. time gjennom stasjonære tilstander for en forbindelse med formel I i et subjekt på fra omkring 1750 til omkring 250 ng-h/ml, hvori administrasjonen

av nevnte sammensetning til et subjekt resulterer i en reduksjon i plasmaeksponeringsnivået av deutererte dekstrorfanisotopologer sammenlignet med den samme molare mengden av en forbindelse med formel I administrert uten kinidinen.

I en annen utførelsesform tilveiebringer redegjørelsen en farmasøytisk sammensetning omfattende 10-60 mg av en forbindelse med formel I og 2,5-10 mg kinidin, nevnte sammensetning tilveiebringer et maksimalt plasmaeksponeringsnivå etter gjentatt administrasjon hver 12. til 24. time gjennom stasjonære tilstander for en forbindelse med formel I i et subjekt på fra omkring 1750 til omkring 250 ng-h/ml, hvori administrasjonen av nevnte sammensetning til et subjekt resulterer i en reduksjon i plasmaeksponeringsnivået av deutererte dekstrorfanisotopologer sammenlignet med den samme molare mengden av en forbindelse med formel I administrert uten kinidinen.

I en annen utførelsesform tilveiebringer redegjørelsen en farmasøytisk sammensetning omfattende 15-45 mg av en forbindelse med formel I og 2,5-30 mg kinidin, nevnte sammensetning tilveiebringer et maksimalt plasmaeksponeringsnivå etter gjentatt administrasjon hver 12. til 24. time gjennom stasjonære tilstander for en forbindelse med formel I i et subjekt på fra omkring 1750 til omkring 250 ng-h/ml, hvori administrasjonen av nevnte sammensetning til et subjekt resulterer i en reduksjon i plasmaeksponeringsnivået av deutererte dekstrorfanisotopologer sammenlignet med den samme molare mengden av en forbindelse med formel I administrert uten kinidinen.

I en annen utførelsesform tilveiebringer redegjørelsen en farmasøytisk sammensetning omfattende 20-35 mg av en forbindelse med formel I og 2,5-30 mg kinidin, nevnte sammensetning tilveiebringer et maksimalt plasmaeksponeringsnivå etter gjentatt administrasjon hver 12. til 24. time gjennom stasjonære tilstander for en forbindelse med formel I i et subjekt på fra omkring 1750 til omkring 250 ng-h/ml, hvori administrasjonen av nevnte sammensetning til et subjekt resulterer i en reduksjon i plasmaeksponeringsnivået av deutererte dekstrorfanisotopologer sammenlignet med den samme molare mengden av en forbindelse med formel I administrert uten kinidinen.

I en annen utførelsesform tilveiebringer redegjørelsen en farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse med formel I og kinidin, nevnte sammensetning tilveiebringer høyere urinkonsentrasjoner av en forbindelse med formel I og lavere urinkonsentrasjoner av deutererte dekstrorfanisotopologer i et subjekt sammenlignet med urinkonsentrasjoner av dekstrometorfan og dekstrorfan i et ekvivalent subjekt som resulterer fra administrasjonen av en molar ekvivalent dekstrometorfansammensetning som i tillegg omfatter den samme mengde av kinidin og administrert ifølge det samme doseringsregimet.

Fremgangsmåter for behandling

I en annen utførelsesform tilveiebringer redegjørelsen en fremgangsmåte for å modulere aktiviteten av σ_2 reseptoren, N-metyl-D-aspartat (NDMA) eller aktiviteten av den $\alpha 3\beta 4$ nikotiniske reseptoren i en celle, omfattende å bringe en celle i kontakt med én eller flere forbindelser med formel I.

I en annen utførelsesform tilveiebringer redegjørelsen en fremgangsmåte for å inhibere nevrotransmittere, slik som glutamat, fra å aktivere reseptorer i hjernen og/eller inhibere opptaket av dopamin og serotonin ved å administrere en forbindelse med formel I.

Ifølge en annen utførelsesform, tilveiebringer redegjørelsen en fremgangsmåte for å behandle et subjekt som lider av eller er utsatt for, en sykdom som fordelaktig blir behandlet ved dektrometorfan omfattende trinnet med å administrere til nevnte subjekt en effektiv mengde av en forbindelse med formel I eller en sammensetning omfattende en slik forbindelse. Slike sykdommer er velkjent i faget og er vist i, men ikke begrenset til, de beskrevet i U.S. patenter nr. 4,316,888; 4,446,140; 4,694,010; 4,898,860; 5,166,207; 5,336,980; 5,350,756; 5,366,980; 5,863,927; RE38,115; 6,197,830; 6,207,164; 6,583,152; og 7,114,547; så vel som i US patentpublikasjoner 2001/0044446; 2002/0103109; 2004/0087479; 2005/0129783; 2005/0203125; og 2007/0191411.

Slike sykdommer inkluderer, men er ikke begrenset til, følelsesmessig labilitet; pseudobulbar affekt; autisme; nevrologiske lidelser og nevrodegenerative sykdommer, slik som, f.eks. demens, amyotropisk lateral sklerose (ALS, også kjent som Leu Gehrigs sykdom), Alzheimers sykdom, Parkinsons og multippel sklerose; lidelser med forstyrrelse av bevissthet; hjerneskader, slik som, f.eks. slag, traumatisk hjerneskade, iskemisk hendelse, hypoksisk hendelse og nevronal død; lidelser med forstyrrelse av bevissthet; kardiovaskulære sykdommer, slik som, f.eks. perifere vaskulære sykdommer, slag, myokardiale infarkt og aterosklerose; glaukom, tardiv dyskinesi; diabetisk nevropati; retinopatiske sykdommer; sykdommer eller lidelser forårsaket av homocystein-indusert apoptose; sykdommer eller lidelser forårsaket av forhøyede nivåer av homocystein; kronisk smerte; terapirefraktær smerte; nevropatisk smerte, sympatetisk mediert smerte, slik som, allodyni, hyperpati, hyperalgesi, dysestesi, parestesi, deafferentasjonssmerte og anesthesia dolorosa smerte; smerte assosiert med gastrointestinal dysfunksjon, inkludert, f.eks. irritabel tarmsyndrom; munnsmerter; epileptiske anfall; tinnitus; seksuell dysfunksjon; terapirefraktær hoste; dermatitt; avhengighetslidelser, slik som, f.eks. misbruk eller avhengighet av stimuleringsmidler, nikotin, morfin, heroin, andre opiater, amfetaminer, kokain og alkohol; Retts syndrom (RTT); stemmelidelser på grunn av ukontrollerte laryngeale muskelspasmer, inkludert f.eks. abduktor spasmodisk dysfoni, adduktor spasmodisk dysfoni,

muskulær spenningsdysfoni og skjelvende stemme; metotreksatnevrotoksisitet; og fatigue forårsaket av kreft.

I én spesiell utførelsesform, blir fremgangsmåten ifølge denne redegjørelsen brukt for å behandle et subjekt som lider av eller er utsatt for en sykdom eller tilstand valgt fra
 5 diabetisk nevropati, Retts syndrom (RTT); stemmelidelser på grunn av ukontrollerte laryngeale muskelspasmer, inkludert f.eks. abduktor spasmodisk dysfoni, adduktor spasmodisk dysfoni, muskulær spenningsdysfoni og skjelvende stemme; metotreksatnevrotoksisitet; og fatigue forårsaket av kreft.

I én spesiell utførelsesform, blir forbindelsen med formel I eller en sammensetning omfattende slik forbindelse brukt for å behandle et subjekt som lider av eller er utsatt
 10 for nevropatisk smerte. I en annen utførelsesform, blir forbindelsen brukt for å behandle et subjekt som lider av pseudobulbar affekt.

Fremgangsmåter beskrevet heri inkluderer også de hvori subjektet er identifisert som å ha behov for en spesiell fastsatt behandling. Identifisering av et subjekt med behov
 15 for slik behandling kan være i vurderingen av et subjekt eller yrkesutøver innen helsepleie og kan være subjektiv (f.eks. skjønn) eller objektiv (f.eks. målbar ved en test eller diagnostisk metode).

I fremgangsmåtene beskrevet heri, blir en farmasøytisk sammensetning omfattende en effektiv mengde av en forbindelse med formel I administrert til et subjekt, og resulterer i et plasmaeksponeringsnivå som er større enn plasmaeksponeringsnivået av en molar
 20 ekvivalent dekstrometorfansammensetning som blir administrert ved anvendelse av det samme doseringsregimet. Plasmaeksponeringsnivået er minst 110 %, 115 %, 120 %, 125 %, 130 %, 135 %, 140 %, 145 % eller mer av plasmaeksponeringsnivået av dekstrometorfan produsert ved en molar ekvivalent dekstrometorfansammensetning som blir administrert til et ekvivalent subjekt.
 25

I en annen utførelsesform tilveiebringer redegjørelsen en fremgangsmåte for å behandle en sykdom i et subjekt med behov for slik behandling, nevnte fremgangsmåte omfatter å administrere til subjektet en farmasøytisk sammensetning omfattende 10-60 mg av
 en forbindelse med formel I, hvori administrasjonen av den farmasøytiske sammensetningen til subjektet resulterer i et plasmaeksponeringsnivå i området på 250-750 nano-
 30 gram (ng)-time (h)/ml (AUC).

I en annen utførelsesform tilveiebringer redegjørelsen en fremgangsmåte for å behandle en sykdom i et subjekt med behov for slik behandling, nevnte fremgangsmåte omfatter å administrere til subjektet en farmasøytisk sammensetning omfattende 10-60 mg av
 35 en forbindelse med formel I, hvori administrasjonen av den farmasøytiske sammensetningen til subjektet resulterer i et plasmaeksponeringsnivå i området på 400-1600 ng-h/ml (AUC).

I en annen utførelsesform tilveiebringer redegjørelsen en fremgangsmåte for å behandle en sykdom i et subjekt med behov for slik behandling, nevnte fremgangsmåte omfatter å administrere til subjektet en farmasøytisk sammensetning omfattende 10-60 mg av en forbindelse med formel I, hvori administrasjonen av den farmasøytiske sammensetningen til subjektet resulterer i et plasmaeksponeringsnivå i området på 500-1500 ng-h/ml (AUC).

I en annen utførelsesform tilveiebringer redegjørelsen en fremgangsmåte for å behandle en sykdom i et subjekt med behov for slik behandling, nevnte fremgangsmåte omfatter å administrere til subjektet en farmasøytisk sammensetning omfattende 10-60 mg av en forbindelse med formel I, hvori administrasjonen av den farmasøytiske sammensetningen til subjektet resulterer i et plasmaeksponeringsnivå i området på 1000-1500 ng-h/ml (AUC).

I en annen utførelsesform tilveiebringer redegjørelsen en fremgangsmåte for å behandle en sykdom i et subjekt med behov for slik behandling, nevnte fremgangsmåte omfatter å administrere til subjektet en farmasøytisk sammensetning omfattende en mengde av en forbindelse med formel I, effektiv til å avta i rate og mengde av metabolittproduksjon sammenlignet med en molar ekvivalent dekstrometorfansammensetning som blir administrert ved anvendelse av det samme doseringsregimet.

I en annen utførelsesform tilveiebringer redegjørelsen en fremgangsmåte for å behandle en sykdom i et subjekt med behov for slik behandling, nevnte fremgangsmåte omfatter å administrere til subjektet en farmasøytisk sammensetning omfattende 10-60 mg av en forbindelse med formel I, administrasjonen av denne til et subjekt resulterer i et plasmaeksponeringsnivå av deutererte dekstorfanisotopologer mindre enn eller lik 1000 ng-h/ml.

I en annen utførelsesform tilveiebringer redegjørelsen en fremgangsmåte for å behandle en sykdom i et subjekt med behov for slik behandling, nevnte fremgangsmåte omfatter å administrere til subjektet en farmasøytisk sammensetning omfattende 10-60 mg av en forbindelse med formel I, administrasjonen av denne til et subjekt resulterer i et plasmaeksponeringsnivå av deutererte dekstorfanisotopologer mindre enn eller lik 750 ng-h/ml.

I en annen utførelsesform tilveiebringer redegjørelsen en fremgangsmåte for å behandle en sykdom i et subjekt med behov for slik behandling, nevnte fremgangsmåte omfatter å administrere til subjektet en farmasøytisk sammensetning omfattende 10-60 mg av en forbindelse med formel I, administrasjonen av denne til et subjekt resulterer i et plasmaeksponeringsnivå av deutererte dekstorfanisotopologer mindre enn eller lik 500 ng-h/ml.

I en annen utførelsesform tilveiebringer redegjørelsen en fremgangsmåte for å behandle en sykdom i et subjekt med behov for slik behandling, nevnte fremgangsmåte omfatter å administrere til subjektet en farmasøytisk sammensetning omfattende 10-60 mg av en forbindelse med formel I, administrasjonen av denne til et subjekt resulterer i både en
 5 økning i plasmaeksponeringsnivået av en forbindelse med formel I og en reduksjon i plasmaeksponeringsnivået av dektrometorfanmetabolittisotopologer, spesielt deutererte dektrometorfanisotopologer, sammenlignet med plasmaeksponeringsnivåene av dektrometorfan og dektrometorfan produsert fra en molar ekvivalent dektrometorfansammensetning som blir administrert i det samme doseringsregimet.

10 I en annen utførelsesform tilveiebringer redegjørelsen en fremgangsmåte for å behandle en sykdom i et subjekt med behov for slik behandling, nevnte fremgangsmåte omfatter å administrere til subjektet en farmasøytisk sammensetning omfattende 10-60 mg av en forbindelse med formel I, nevnte sammensetning tilveiebringer et plasmaeksponeringsnivå av en forbindelse med formel I på fra omkring 1750 til omkring 250 ng-h/ml
 15 etter gjentatt administrasjon til et subjekt hver 12. time gjennom stasjonære tilstander.

I en annen utførelsesform, omfatter en hvilken som helst av fremgangsmåtene for behandling over, det videre trinn med med-administrering til subjektet av ett eller flere andre terapeutiske midler. Valget av det andre terapeutiske midlet kan bli gjort fra et hvilket som helst andre terapeutiske middel kjent for å være nyttig for med-administrasjon
 20 med dektrometorfan. Valget av andre terapeutisk middel er også avhengig av den spesielle sykdommen eller tilstanden som skal bli behandlet. Eksempler på andre terapeutiske midler som kan bli anvendt i fremgangsmåtene ifølge denne redegjørelsen er de presentert over for bruk i kombinasjonssammensetninger omfattende en forbindelse ifølge denne redegjørelsen og et andre terapeutiske middel.

25 Kombinasjonsterapiene ifølge denne redegjørelsen inkluderer spesielt med-administrering til et subjekt med behov for det, av en forbindelse med formel I eller en sammensetning omfattende slik forbindelse; og kinidinsulfat hvori subjektet lider av eller er utsatt for diabetisk nevropati.

I en annen utførelsesform tilveiebringer redegjørelsen en fremgangsmåte for å behandle et subjekt som lider av ikke-små-cellet lungekreft eller malignt pleuralt mesoteliom ved med-administrering til subjektet med behov derav av en forbindelse med formel I eller en sammensetning omfattende slik forbindelse; og LBH589.

Begrepet "med-administrert" som brukt heri betyr at det andre terapeutiske midlet kan bli administrert sammen med en forbindelse ifølge denne redegjørelsen som del av en
 35 enkelt doseringsform (slik som en sammensetning ifølge denne redegjørelsen omfattende en forbindelse ifølge redegjørelsen og et andre terapeutiske middel som beskrevet over) eller som separate, multiple doseringsformer. Alternativt kan det ytterligere middel bli

administrert før, konsekutivt med eller etter administrasjonen av en forbindelse ifølge denne redegjørelsen. I slik kombinasjonsterapibehandling, blir både forbindelsene ifølge denne redegjørelsen og de(t) andre terapeutiske midlet(ene) administrert ved konvensjonelle fremgangsmåter. Administrasjonen av en sammensetning ifølge denne redegjørelsen, omfattende både en forbindelse ifølge redegjørelsen og et andre terapeutiske middel, til et subjekt utelukker ikke den separate administrasjon av det samme terapeutiske midlet, et hvilket som helst annet andre terapeutiske middel eller en hvilken som helst forbindelse ifølge denne redegjørelsen til nevnte subjekt på et annet tidspunkt i løpet av et behandlingsforløp.

10 Effektive mengder av disse andre terapeutiske midler er velkjent for fagfolkene og veiledning for dosering kan bli funnet i patenter og publiserte patentsøknader det refereres til heri, så vel som i Wells et al., red., Pharmacotherapy Handbook, 2. utgave, Appleton og Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe utgave, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000) og andre
15 medisinske tekster. Det er imidlertid godt innenfor den erfarne fagpersonens ressurser å bestemme det andre terapeutiske middels optimale område for effektiv mengde.

 I én utførelsesform av redegjørelsen, hvor et andre terapeutisk middel blir administrert til et subjekt, er den effektive mengden av forbindelsen ifølge denne redegjørelsen mindre enn dets effektive mengde ville være hvis det andre terapeutiske midlet ikke blir
20 administrert. I en annen utførelsesform, er den effektive mengden av det andre terapeutiske midlet mindre enn dets effektiv mengde ville være hvis forbindelsen ifølge denne redegjørelsen ikke blir administrert. På denne måten kan uønskede bivirkninger assosiert med høye doser av det ene eller andre midlet bli minimert. Andre potensielle fordeler (inkludert uten begrensning forbedrede doseringsregimer og/eller redusert legemiddel-
25 kostnad) vil være åpenbare for fagfolkene.

 I enda et annet aspekt, tilveiebringer redegjørelsen anvendelsen av en forbindelse med formel I alene eller sammen med ett eller flere av de andre terapeutiske midler beskrevet over i tilvirkningen av et medikament, enten som en enkelt sammensetning eller som separate doseringsformer, for behandling eller forhindring i et subjekt av en sykdom, lidelse eller symptom presentert over. Et annet aspekt av redegjørelsen er en forbindelse med formel I for bruk i behandlingen eller forhindringen i et subjekt av en sykdom, lidelse eller symptom derav beskrevet heri.

 I en annen utførelsesform, tilveiebringer derfor redegjørelsen en fremgangsmåte for å behandle en sykdom i et subjekt med behov for slik behandling, fremgangsmåten
35 omfatter med-administrering av 10-60 mg av en forbindelse med formel I og 2,5-30 mg kinidin, slik at sammensetningen tilveiebringer et maksimalt plasmaekspanderingsnivå etter gjentatt administrasjon hver 12. til 24. time gjennom stasjonære tilstander for en for-

bindelse med formel I i et subjekt på fra omkring 1750 til omkring 250 ng-h/ml, hvori administrasjonen av nevnte sammensetning til et subjekt resulterer i en reduksjon i plasmaeksponeringsnivået av deutererte dekstrorfanisotopologer sammenlignet med den samme molare mengden av en forbindelse med formel I administrert uten kinidinen.

- 5 I en annen utførelsesform, tilveiebringer derfor redegjørelsen en fremgangsmåte for å behandle en sykdom i et subjekt med behov for slik behandling, fremgangsmåten omfatter med-administrering av 10-60 mg av en forbindelse med formel I og 2,5-20 mg kinidin, slik at sammensetningen tilveiebringer et maksimalt plasmaeksponeringsnivå etter gjentatt administrasjon hver 12. til 24. time gjennom stasjonære tilstander for en forbindelse med formel I i et subjekt på fra omkring 1750 til omkring 250 ng-h/ml, hvori administrasjonen av nevnte sammensetning til et subjekt resulterer i en reduksjon i plasmaeksponeringsnivået av deutererte dekstrorfanisotopologer sammenlignet med den samme molare mengden av en forbindelse med formel I administrert uten kinidinen.

- 15 I en annen utførelsesform, tilveiebringer derfor redegjørelsen en fremgangsmåte for å behandle en sykdom i et subjekt med behov for slik behandling, fremgangsmåten omfatter med-administrering av 10-60 mg av en forbindelse med formel I og 2,5-10 mg kinidin, slik at sammensetningen tilveiebringer et maksimalt plasmaeksponeringsnivå etter gjentatt administrasjon hver 12. til 24. time gjennom stasjonære tilstander for en forbindelse med formel I i et subjekt på fra omkring 1750 til omkring 250 ng-h/ml, hvori administrasjonen av nevnte sammensetning til et subjekt resulterer i en reduksjon i plasmaeksponeringsnivået av deutererte dekstrorfanisotopologer sammenlignet med den samme molare mengden av en forbindelse med formel I administrert uten kinidinen.

- 25 I en annen utførelsesform, tilveiebringer derfor redegjørelsen en fremgangsmåte for å behandle en sykdom i et subjekt med behov for slik behandling, fremgangsmåten omfatter med-administrering av 15-45 mg av en forbindelse med formel I og 2,5-30 mg kinidin, slik at sammensetningen tilveiebringer et maksimalt plasmaeksponeringsnivå etter gjentatt administrasjon hver 12. til 24. time gjennom stasjonære tilstander for en forbindelse med formel I i et subjekt på fra omkring 1750 til omkring 250 ng-h/ml, hvori administrasjonen av nevnte sammensetning til et subjekt resulterer i en reduksjon i plasmaeksponeringsnivået av deutererte dekstrorfanisotopologer sammenlignet med den samme molare mengden av en forbindelse med formel I administrert uten kinidinen.

- 35 I en annen utførelsesform, tilveiebringer derfor redegjørelsen en fremgangsmåte for å behandle en sykdom i et subjekt med behov for slik behandling, fremgangsmåten omfatter med-administrering av 20-35 mg av en forbindelse med formel I og 2,5-30 mg kinidin, slik at sammensetningen tilveiebringer et maksimalt plasmaeksponeringsnivå etter gjentatt administrasjon hver 12. til 24. time gjennom stasjonære tilstander for en forbindelse med formel I i et subjekt på fra omkring 1750 til omkring 250 ng-h/ml, hvori

administrasjonen av nevnte sammensetning til et subjekt resulterer i en reduksjon i plasmaeksponeringsnivået av deutererte dekstrorfanisotopologer sammenlignet med den samme molare mengden av en forbindelse med formel I administrert uten kinidinen.

I en annen utførelsesform, tilveiebringer derfor redegjørelsen en fremgangsmåte for å behandle en sykdom i et subjekt med behov for slik behandling, fremgangsmåten omfatter med-administrering av en forbindelse med formel I og kinidin, slik at sammensetningen tilveiebringer høyere urinkonsentrasjoner av en forbindelse med formel I og lavere urinkonsentrasjoner av deutererte dekstrorfanisotopologer i et subjekt sammenlignet med urinkonsentrasjoner av dekstrometorfan og dekstrorfan i et ekvivalent subjekt som resulterer fra administrasjonen av en molar ekvivalent dekstrometorfansammensetning som i tillegg omfatter den samme mengden kinidin og administrert ifølge det samme doseringsregimet.

Diagnostiske metoder og kits

Forbindelsene og sammensetningene ifølge denne redegjørelsen er også nyttige som reagenser i fremgangsmåter for å bestemme konsentrasjonen av dekstrometorfan i løsning eller biologisk prøve slik som plasma, undersøke metabolismen av dekstrometorfan og andre analytiske studier.

Ifølge én utførelsesform tilveiebringer redegjørelsen en fremgangsmåte for å bestemme konsentrasjonen, i en løsning eller en biologisk prøve, av dekstrometorfan, omfattende trinnene med å:

- a) tilsette en kjent konsentrasjon av en forbindelse med formel I til løsningen av biologisk prøve;
- b) utsette løsningen eller den biologiske prøven for en måleanordning som skiller dekstrometorfan fra en forbindelse med formel I;
- c) kalibrere måleanordningen for å korrelere den detekterte mengden av forbindelsen med formel I med den kjente konsentrasjonen av forbindelsen med formel I tilsatt til den biologiske prøven eller løsningen; og
- d) måle mengden dekstrometorfan i den biologiske prøven med nevnte kalibrerte måleanordning; og
- e) bestemme konsentrasjonen av dekstrometorfan i løsningen av prøve ved anvendelse av korrelasjonen mellom detektert mengde og konsentrasjon oppnådd for en forbindelse med formel I.

Måleanordninger som kan skille dekstrometorfan fra den tilsvarende forbindelse med formel I inkluderer enhver måleanordning som kan skille mellom to forbindelser som avviker fra hverandre bare i isotopisk hyppighet. Eksempelvis inkluderer måleanordninger et massespektrometer, NMR-spektrometer eller IR-spektrometer.

I en annen utførelsesform, er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å bestemme mengden av dekstrometorfan i en løsning eller en biologisk prøve, omfattende å:

- a) tilsette en kjent mengde av en forbindelse med formel I til løsningen eller den biologiske prøven;
- 5 b) detektere minst ett signal for en forbindelse med formel I og minst ett signal for dekstrometorfan i en måleanordning som er i stand til å skille mellom de to forbindelsene;
- c) korrelere det minst ene signalet detektert for en forbindelse med formel I med den kjente mengden av forbindelsen med formel I tilsatt til løsningen eller den biologiske prøven; og
- 10 d) bestemme mengden av dekstrometorfan i løsningen eller den biologiske prøven ved anvendelse av korrelasjonen mellom det minst ene signalet detektert av forbindelsen med formel I og mengden tilsatt til løsningen eller den biologiske prøven av en forbindelse med formel I.

- 15 I en annen utførelsesform tilveiebringer redegjørelsen en fremgangsmåte for å evaluere den metabolske stabiliteten av en forbindelse med formel I omfattende trinnene med å kontakte forbindelsen med formel I med en metaboliserende enzymkilde i en tidsperiode og sammenligne mengden av forbindelsen med formel I med de metabolske produktene av forbindelsen med formel I etter tidsperioden.

- 20 I en beslektet utførelsesform, tilveiebringer redegjørelsen en fremgangsmåte for å evaluere den metabolske stabiliteten av en forbindelse med formel I i et subjekt etter administrasjon av forbindelsen med formel I. Denne fremgangsmåten omfatter trinnene med å oppnå en serum-, blod-, vevs-, urin- eller fecesprøve fra subjektet ved en tidsperiode etter administrasjonen av forbindelsen med formel I til subjektet; og sammenligne mengden av forbindelsen med formel I med de metabolske produktene av forbindelsen med
- 25 formel I i serum-, blod-, vevs-, urin- eller fecesprøven.

- Foreliggende redegjørelse tilveiebringer også kits for bruk for å behandle diabetisk nevropati, Retts syndrom (RTT); stemmelidelser på grunn av ukontrollerte laryngeale muskelspasmer, inkludert f.eks. abduktor spasmodisk dysfoni, adduktor spasmodisk dysfoni, muskulær spenningsdysfoni og skjelvende stemme; metotreksatnevrotoksisitet; og fatigue forårsaket av kreft. Disse kitene omfatter (a) en farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse med formel I eller et salt, hydrat eller solvat derav, hvori nevnte farmasøytiske sammensetning er i en beholder; og (b) instruksjoner som beskriver en fremgangsmåte for anvendelse av den farmasøytiske sammensetningen for å behandle
- 30 pseudobulbar affekt; diabetisk nevropati; Retts syndrom (RTT); stemmelidelser på grunn av ukontrollerte laryngeale muskelspasmer, inkludert f.eks. abduktor spasmodisk dysfoni,
 - 35

adduktor spasmodisk dysfoni, muskulær spenningsdysfoni og skjelvende stemme; metotreksatnevrotoksisitet; og fatigue forårsaket av kreft.

Beholderen kan være ethvert kar eller annen forseglet eller forseglbar apparatur som kan holde nevnte farmasøytiske sammensetning. Eksempler inkluderer flasker, ampuller, delte eller fler-kammer holdere flasker, hvori hver avdeling eller kammer omfatter en enkelt dose av nevnte sammensetning, en delt foliepakke hvori hver avdeling omfatter en enkelt dose av nevnte sammensetning eller en dispenser som fordeler enkle doser av nevnte sammensetning. Beholderen kan være i enhver konvensjonell fasong eller form som kjent i faget som er laget av et farmasøytisk akseptabelt materiale, for eksempel en papir- eller pappeske, en glass- eller plastflaske eller -krukke, en gjenlukkbare pose (for eksempel, for å holde en "refill" av tabletter for plassering i en forskjellig beholder) eller en blisterpakning med individuelle doser for utpressing av pakningen ifølge et terapeutisk skjema. Den anvendte beholderen kan avhenge av den nøyaktige doseringsformen som er involvert, for eksempel ville en konvensjonell pappeske ikke generelt bli brukt for å holde en flytende suspensjon. Det kan tenkes at mer enn én beholder kan bli brukt sammen i en enkelt pakke for å markedsføre en enkelt doseringsform. For eksempel kan tabletter være inneholdt i en flaske, som i sin tur er inneholdt innen en eske. I én utførelsesform, er beholderen en blisterpakning.

Kitene ifølge denne redegjørelsen kan også omfatte en anordning for å administrere eller å måle ut en enhetsdose av den farmasøytiske sammensetningen. Slik anordning kan inkludere en inhalator hvis nevnte sammensetning er en inhalerbar sammensetning; en sprøyte og nål hvis nevnte sammensetning er en injiserbar sammensetning; en sprøyte, skje, pumpe eller et kar med eller uten volummarkeringer hvis nevnte sammensetning er en oral flytende sammensetning; eller enhver annen måle- eller leveringsanordning egnet for doseringsformuleringen av sammensetningen som foreligger i kitet.

I viss utførelsesform, kan kitene ifølge denne redegjørelsen omfatte, i et separat kar av beholder, en farmasøytisk sammensetning omfattende et andre terapeutiske middel, slik som ett av de listet over for bruk for med-administrasjon med en forbindelse ifølge denne redegjørelsen.

30 EKSEMPLER

Eksempel 1. Synteser av forbindelsene 100, 101 og 108.

Hvert av trinnene og nummererte mellomprodukter beskrevet under refererer til de tilsvarende trinn og mellomprodukter i skjema 1, *supra*.

35 (+)-3-metoksy-17-metyl-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinan (**10b**). Til et reaksjonskar ble det tilsatt (+)-3-metoksy-17-metyl-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinan, HBr salt (3,00g, 8,5 mmol), NH₃ i CH₃OH (2,0 M, 8,5 ml, 17,0 mmol) og en rørepinne. Reaksjonsblandingen ble omrørt

ved RT i 1 h. Det resulterende materialet ble konsentrert på en rotasjonsfordamper, deretter fortynnet med CHCl_3 (50 ml) og H_2O (50 ml). Lagene ble separert og vannlaget ble ekstrahert med CHCl_3 (50 ml). De kombinerte organiske lagene ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert på en rotasjonsfordamper for å gi 2,88 g av **10b** som et luftig hvitt faststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,12 (ddd, $J_1=24,7$, $J_2=12,6$, $J_3=3,8$, 1H), 1,23-1,43 (m, 5H), 1,49-1,52 (m; 1H), 1,62-1,65 (m, 1H); 1,72 (td, $J_1=12,6$, $J_2=4,9$, 1H), 1,81 (dt, $J_1=12,6$, $J_2=3,3$, 1H), 2,07 (td, $J_1=12,6$, $J_2=3,3$, 1H), 2,33-2,47 (m, 5H), 2,57 (dd, $J_1=18,1$, $J_2=5,5$, 1H), 2,79 (dd, $J_1=5,5$, $J_2=3,3$, 1H), 2,98 (d, $J=18,1$, 1H), 6,68 (dd, $J_1=8,2$, $J_2=2,7$, 1H), 6,80 (d, $J=2,7$, 1H), 7,02 (d, $J=8,8$, 1H).

(+)-3-metoksy-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinan (**11**). Faststoffet **10b** (6,79 g, 25,1 mmol) ble plassert i et reaksjonskar med CHCl_3 og en rørepinne. K_2CO_3 (13,85 g, 100,2 mmol) ble tilsatt og blandingen ble omrørt ved RT under en atmosfære av N_2 i 10 min før tilsetningen av acetylklorid (7,866 g, 100,2 mmol). Den resulterende reaksjonsblanding, fremdeles under en atmosfære av N_2 , ble omrørt under tilbakeløpsbetingelser i 7 h, deretter filtrert gjennom en pute av celitt. Det organiske filtratet ble konsentrert på en rotasjonsfordamper og det resulterende råmaterialet ble oppløst i CH_3OH deretter omrørt under tilbakeløpsbetingelser i 1 h. Løsningen ble konsentrert på en rotasjonsfordamper deretter tørket under vakuum for å gi 6,78 g av **11** som et off-white faststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,04-1,13 (m, 1H), 1,19-1,29 (m, 1H), 1,37-1,66 (m, 6H), 2,37 (d, $J=13,5$, 2H), 2,54 (bs, 1H), 2,80 (s, 2H), 2,95-2,99 (m, 1H), 3,12-3,18 (m, 2H), 3,48 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 6,76 (dd, $J_1=8,3$, $J_2=2,6$, 1H), 6,80 (d, $J=2,3$, 1H), 7,07 (d, $J=8,3$, 1H).

(+)-17-etylkarbamat-3-metoksy-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinan (**12**). Til et reaksjonskar utstyrt med en rørepinne ble det tilsatt **11** (6,025g, 2,48 mmol) oppløst i CHCl_3 (100 ml). Diisopropyletylamin (DIEA; 16,32 g, 126,3 mmol) ble tilsatt og blandingen ble omrørt i 10 min ved romtemperatur under nitrogen før tilsetningen av etylklorformat (13,094 g, 76,8 mmol). Reaksjonsblanding ble omrørt under tilbakeløpsbetingelser under nitrogen i 3 h, på det punkt viste tlc (20 % etylacetat/heksan) fullstendig forbruk av utgangsmateriale, **11**. Det organiske laget ble fjernet og vasket først med 1M HCl og deretter med mettet NaHCO_3 . De vandige lagene fra hver vask ble kombinert og tilbakeekstrahert med 50 ml CHCl_3 . Det organiske laget fra tilbakeekstraksjonen ble kombinert med det organiske laget fra vaskingene og de kombinerte organiske lagene ble tørket over NaSO_4 . Den organiske løsningen ble deretter filtrert, konsentrert på en rotasjonsfordamper ble deretter renset via automatisert flashkolonnekromatografi (0-30 % etylacetat/heksan) for å gi 5,37 g av **12** som en klar lysegul olje.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,06 (ddd, $J_1=25,3$, $J_2=12,6$, $J_3=3,8$, 1H), 1,21-1,39 (m, 7H), 1,45-1,60 (m, 3H), 1,65-1,70 (m, 2H), 2,34-2,37 (m, 1H), 2,54-2,69 (m, 2H), 3,04-3,12 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,86 (ddd, $J_1=42,3$, $J_2=13,7$, $J_3=3,8$, 1H), 4,12 (q, $J=7,14$, 2H), 4,31 (dt, $J_1=56,6$, $J_2=4,3$, 1H), 6,71 (dd, $J_1=8,8$, $J_2=2,2$, 1H), 6,82 (d, $J=2,7$, 1H), 7,00 (tilsynelatende t, $J=8,2$, 1H).

(+)-17-etylkarbamat-3-hydroksy-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinan (**13**). I et reaksjonskar utstyrt med en rørepinne ble karbamatet **12** (2,43 g, 7,4 mmol) oppløst i DCM (20 ml) og den resulterende løsningen ble avkjølt til 0  C. BBr₃ (9,24 g, 36,9 mmol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble omrørt under en atmosfære av N₂ ved 0  C i 20 min (på denne tiden viste tlc i 20 % etylacetat/heksan at reaksjonen var fullstendig). En løsning av 27 % NH₄OH i is ble plassert i et glassbeger med en rørepinne og reaksjonsblandingen ble langsomt tilsatt med omrøring. Den resulterende blandingen ble omrørt i 20 min og ble deretter ekstrahert med 4:1 CHCl₃/CH₃OH (200 ml). Det organiske laget ble tørket over Na₂SO₄, filtrert, deretter konsentrert på en rotasjonsfordamper. Råmaterialet ble rensert via automatisert flashkolonnekromatografi (CH₃OH med 1 % NH₄OH / CHCl₃, 0-10 %). De rene fraksjonene ble konsentrert på en rotasjonsfordamper for å gi 1,48 g av **13** som et hvitt faststoff.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,04-1,12 (m, 1H), 1,22-1,36 (m, 7H), 1,45-1,59 (m, 3H), 1,63-1,67 (m, 2H), 2,30-2,33 (m, 1H), 2,52-2,66 (m, 2H), 3,06 (dt, $J_1=18,4$, $J_2=5,9$, 1H), 3,84 (ddd, $J_1=35,8$, $J_2=13,8$, $J_3=6,1$, 1H), 4,10-4,18 (m, 2H), 4,31 (dt, $J_1=53,9$, $J_2=3,1$, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,93 (tilsynelatende t, $J=7,8$, 1H).

(+)-17-etylkarbamat-3-d₃-metoksy-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinan (**14**; $R^1=CD_3$). Produktet **13** (1,48 g, 4,7 mmol) ble oppløst i DMF (20 ml) i et reaksjonskar utstyrt med en rørepinne. Til denne løsningen ble det tilsatt K₂CO₃ (2,97 g, 21,5 mmol). Blandingen ble omrørt under en atmosfære av N₂ ved RT i 10 min f r tilsetningen av CD₃I (1,02 g, 7,0 mmol). Den resulterende reaksjonsblandingen ble omrørt over natten ved RT på denne tiden viste tlc (20 % etylacetat/heksan) fullstendig reaksjon. Blandingen ble fortynnet med H₂O og ble deretter ekstrahert med etyleter (3 x 30 ml). De kombinerte organiske lagene ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og filtratet konsentrert på en rotasjonsfordamper til en klar gul olje. Rensing via automatisert flashkolonnekromatografi (0-20 % etylacetat/heksan) og konsentrasjon av rene fraksjoner på en rotasjonsfordamper ga 793 mg av produkt.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,01-1,11 (m, 1H), 1,22-1,39 (m, 7H), 1,45-1,59 (m, 3H), 1,62-1,70 (m, 2H), 2,34-2,37 (m, 1H), 2,54-2,69 (m, 2H), 3,04-3,12 (m, 1H), 3,84 (ddd, $J_1=43,2$, $J_2=13,8$, $J_3=4,8$, 1H), 4,09-4,17 (m, 2H), 4,31 (dt, $J_1=56,4$, $J_2=3,4$, 1H), 6,71 (dd, $J_1=8,4$, $J_2=2,5$, 1H), 6,82 (d, $J=2,7$, 1H), 7,00 (tilsynelatende t, $J=8,2$, 1H).

(+)-3-*d*₃-metoksy-17-dimetyl-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinan (Forbindelse 101). Til et reaksjonskar utstyrt med en rørepinne, ble det tilsatt THF (5 ml) og LAD (100 mg, 2,4 mmol). Slurrien ble avkjølt til 0 °C fulgt av tilsetningen av en løsning av produkt **14** (R¹=CD₃, 397 mg, 1,2 mmol) i THF (5 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt under en atmosfære av N₂ i 2 h på denne tiden viste tlc (20 % etylacetat/heksan) at reaksjonen var fullstendig. Blandingen ble deretter quenched ved tilsetningen av magnesiumsulfat heptahydrat inntil opphør av gassutvikling. Etyleter (25 ml) ble tilsatt til kolben, slurrien ble filtrert og det organiske filtratet ble konsentrert på en rotasjonsfordamper til en olje. Råproduktet ble rensert via automatisert flashkolonnekromatografi (CH₃OH med 1 % NH₄OH / CHCl₃, 0-10 %), konsentrert på en rotasjonsfordamper, deretter oppløst i en mettet løsning av HBr i dioksan. Blandingen ble omrørt i 10 min, ble konsentrert på en rotasjonsfordamper, deretter tørket under vakuum i 3 d for å gi 204 mg av forbindelse 101.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,08 (ddd, $J_1=25,1$, $J_2=12,6$, $J_3=3,3$, 1H), 1,22-1,32 (m, 1H), 1,35-1,48 (m, 4H), 1,60 (dd, $J_1=39,0$, $J_2=12,6$, 2H), 2,02 (dt, $J_1=13,2$, $J_2=4,0$, 1H), 2,17 (d, $J=11,9$, 1H), 2,34 (t, $J=13,5$, 2H), 2,75-2,80 (m, 1H), 2,88 (dd, $J_1=18,8$, $J_2=5,3$, 1H), 3,01 (d, $J=18,5$, 1H), 3,15 (s, 1H), 6,73 (d, $J=8,6$, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,05 (d, $J=8,6$, 1H). **HPLC** (metode: 150 mm C18-RP kolonne - gradientmetode 5-95 % ACN; Bølgelengde: 254 nm): retensjonstid: 6,74 min. **MS** (M+H⁺): 278,4.

(+)-3-*d*₃-metoksy-17-metyl-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinan (Referanseforbindelse 100). Til et reaksjonskar utstyrt med en rørepinne, ble det tilsatt THF (5 ml) og LAH (91 mg, 2,4 mmol). Slurrien ble avkjølt til 0 °C fulgt av tilsetningen av produkt **14** (R¹=CD₃, 397 mg, 1,2 mmol) oppløst i THF (5 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt under en atmosfære av N₂ i 2 h på denne tiden viste tlc (20 % etylacetat/heksan) at reaksjonen var fullstendig. Blandingen ble deretter quenched ved tilsetningen av magnesiumsulfat heptahydrat inntil opphør av gassutvikling. Etyleter (25 ml) ble tilsatt til kolben, slurrien ble filtrert og det organiske filtratet ble konsentrert på en rotasjonsfordamper til en olje. Råproduktet ble rensert via automatisert flashkolonnekromatografi (CH₃OH med 1 % NH₄OH / CHCl₃, 0-10 %), konsentrert på en rotasjonsfordamper, deretter oppløst i en mettet løsning av HBr i dioksan. Blandingen ble omrørt i 10 min, ble konsentrert på en rotasjonsfordamper, deretter tørket under vakuum i 3 d for å gi 200 mg av referanseforbindelse 100.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,07-1,16 (m, 1H), 1,22-1,32 (m, 1H), 1,34-1,46 (m, 4H), 1,59 (dd, $J_1=41,0$, $J_2=12,6$, 2H), 1,94 (t, $J=12,6$, 1H), 2,06 (d, $J=12,9$, 1H), 2,26 (t, $J=12,6$, 1H), 2,36 (d, $J=13,2$, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,67 (d, $J=12,2$, 1H), 2,78 (dd, $J_1=18,8$, $J_2=5,0$, 1H); 3,06 (d, $J=19,2$, 2H), 6,72 (d, $J=8,3$, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,05 (d, $J=8,6$, 1H). **HPLC** (metode: 150 mm C18-RP kolonne - gradientmetode 5-95 % ACN; Bølgelengde: 254 nm): retensjonstid: 6,86 min. **MS** (M+H⁺): 275,2.

(+)-3-metoksy-17-*d*₃-metyl-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinan (Referanseforbindelse 108).

Til et reaksjonskar utstyrt med en rørepinne, ble det tilsatt THF (2 ml) og LAD (99 mg, 2,4 mmol). Slurrien ble avkjølt til 0 °C fulgt av den gradvise tilsetning av karbamat 12 (195 mg, 6,0 mmol) oppløst i THF (3 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt under en atmosfære av N₂ i 10 min på denne tiden viste tlc (20 % etylacetat/heksan) at reaksjonen var fullstendig. Blandingen ble deretter quenched ved tilsetningen av magnesiumsulfat heptahydrat inntil opphør av gassutvikling. Det resulterende faststoffet ble vasket med etyleter, filtrert og det organiske filtratet ble konsentrert på en rotasjonsfordamper til en olje. Råproduktet ble rensert via automatisert flashkolonnekromatografi (CH₃OH med 1 % NH₄OH / CHCl₃, 90 %), konsentrert på en rotasjonsfordamper og deretter oppløst i en mettet løsning av HBr i dioksan. Blandingen ble omrørt i 10 min og deretter konsentrert på en rotasjonsfordamper for å gi 74 mg av produkt.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (ddd, $J_1=25,4$, $J_2=12,7$, $J_3=3,9$, 1H), 1,08-1,18 (m, 1H), 1,24-1,36 (m, 2H), 1,43-1,52 (m, 3H), 1,62 (d, $J=12,7$, 1H), 1,78 (td, $J_1=13,7$, $J_2=4,4$, 1H), 1,96 (d, $J=12,2$, 1H), 2,41-2,47 (m, 2H), 2,97 (dd, $J_1=19,5$, $J_2=5,9$, 1H), 3,10-3,18 (m, 2H), 3,60-3,63 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 6,81-6,84 (m, 2H), 7,13 (d, $J=9,3$, 1H), 9,60 (bs, 1H). HPLC (metode: 150 mm C18-RP kolonne - gradientmetode 5-95 % ACN; Bølgelengde: 280 nm): retensjonstid: 6,91 min. MS (M+H⁺): 275,7.

Eksempel 2. Mikrosomale analyser.

Visse *in vitro* levermetabolismestudier har blitt beskrevet tidligere i de følgende referanser: Obach, RS Drug Metab Disp 1999,27:1350; Houston, JB et al, Drug Metab Rev 1997, 29:891; Houston, JB Biochem Pharmacol 1994, 47:1469; Iwatsubo, T et al, Pharmacol Ther 1997, 73:147; og Lave, T et al, Pharm Res 1997, 14:152.

Formålene ved denne studien var å bestemme den metabolske stabiliteten av testforbindelsene i poolde humane og sjimpanse levermikrosomale inkuberings. Prøver av testforbindelsene, eksponert for poolde humane eller sjimpanse levermikrosomer, ble analysert ved anvendelse av HPLC-MS (eller MS/MS) deteksjon. For bestemmelse av metabolsk stabilitet, ble multippel reaksjonsovervåkning (MRM) brukt for å måle forsvinningen av testforbindelsene.

Ekperimentelle prosedyrer: Humane lever og makakape levermikrosomer ble oppnådd fra XenoTech, LLC (Lenexa, KS). Inkuberingsblandingen ble fremstilt som følger:

Reaksjonsblandingssammensetning

Levermikrosomer	0,5, 1,0 eller 2,0 mg/ml
NADPH	1 mM
Kaliumfosfat, pH 7,4	100 mM
Magnesiumklorid	10 mM
Testforbindelse (dekstrometorfan, forbindelse 100, forbindelse 101, forbindelse 108)	0,10, 0,25, 1 μ M

Inkubering av testforbindelser med levermikrosomer: Reaksjonsblandingen, minus kofaktorer, ble fremstilt. En alikvot av reaksjonsblandingen (uten kofaktorer) ble inkubert i et ristende vannbad ved 37 °C i 3 minutter. En annen alikvot av reaksjonsblandingen ble fremstilt som den negative kontrollen. Testforbindelsen ble tilsatt til både reaksjonsblandingen og den negative kontrollen ved en endelig konsentrasjon på 0,10, 0,25 eller 1 μ M. En alikvot av reaksjonsblandingen ble fremstilt som en blank kontroll, ved tilsetningen av rent organisk løsemiddel (ingen testforbindelse blir tilsatt). Reaksjonen ble initiert ved tilsetningen av kofaktorer (ikke tilsatt til de negative kontrollene) og deretter inkubert i et ristende vannbad ved 37 °C. Alikvoter (200 μ l) ble trukket ut i triplikat at flere tidspunkter og kombinert med 800 μ l is-kald 50/50 acetonitril/dH₂O for å terminere reaksjonen. De positive kontrollene, testosteron og propranolol, så vel som dekstrometorfan, ble hver kjørt samtidig med testforbindelsene i separate reaksjoner.

Alle prøvene ble analysert ved anvendelse av LC-MS (eller MS/MS). En LC-MRM-MS/MS metode blir brukt for metabolsk stabilitet. For testing i makakapelevermikrosomer, ble det brukt en sluttkonsentrasjon på 1 μ M av hver forbindelse og 0,5 mg/ml av mikrosomer. Figur 1 beviser at referanseforbindelse 100 og forbindelse 101 hadde større stabilitet enn dekstrometorfan i ape-levermikrosomer. Stabiliteten av referanseforbindelse 108 i ape-levermikrosomer var lignende med den for dekstrometorfan.

Lignende resultater ble oppnådd ved anvendelse av humane levermikrosomer. Figur 2 beviser at omtrent 45 % av forbindelse 101 og 42 % av forbindelse 100 forble intakt etter 30 minutters inkubering eller 0,25 μ M av hver forbindelse med 2 mg/ml humane levermikrosomer. I motsetning til det var bare omkring 33 % av dekstrometorfan fremdeles intakt etter den samme tidsperioden. Forbindelse 108 beviste lignende stabilitet for dekstrometorfan.

Den relative stabilitet av forbindelsene 100 og 101 sammenlignet med dekstrome- torfan i humane levermikrosomer forble den samme selv ved en lav (0,1 μ M) konsentra-

sjon av forbindelse (data ikke vist). Redusering av konsentrasjonen av humane lever-mikrosomer bremser ned metabolismen av alle testforbindelsene. Etter en 30 minutters eksponering for 0,5 mg/ml forble omtrent 75 % av forbindelse 101 og 71 % av forbindelse 100 intakt. Dekstrometorfan viste en høyere labilitet med at bare omkring 65 % var tilbake etter den 30 minutters inkuberingen.

Eksempel 3: Evaluering av metabolsk stabilitet i CYP2D6 SUPERSOMES™.

Human CYP2D6 + P450 reduktase SUPERSOMES™ ble innkjøpt fra GenTest (Woburn, MA, USA). En 1,0 ml reaksjonsblanding som inneholder 25 pmol SUPERSOMES™, 2,0 mM NADPH, 3,0 mM MgCl og 0,1 µM av forskjellige forbindelser med formel I (forbindelser 100, 101 og 108) i 100 mM kaliumfosfatbuffer (pH 7,4) ble inkubert ved 37 °C i triplikat. Positive kontroller inneholdt 0,1 µM dekstrometorfan istedenfor en forbindelse med formel I. Negative kontroller brukte kontroll insektcellecytosol (insektcellemikrosomer som manglet ethvert humant metabolsk enzym) innkjøpt fra GenTest (Woburn, MA, USA). Alikvoter (50 µl) ble fjernet fra hver prøve og plassert i brønner av en multi-brønn plate ved 0, 2, 5, 7, 12, 20 og 30 minutter og til hver ble det tilsatt 50 µl iskald acetonitril med 3 µM haloperidol som en intern standard for å stoppe reaksjonen.

Plater som inneholder de fjernede alikvotene ble deretter plassert i -20 °C fryser i 15 minutter for å avkjøles. Etter avkjøling, ble 100 µl avionisert vann tilsatt til alle brønner i platen. Plater ble deretter spunnet i sentrifugen i 10 minutter ved 3000 rpm. En por-sjon av supernatanten (100 µl) ble deretter fjernet, plassert i en ny plate og analysert ved anvendelse av massespektrometri.

Figur 3 viser resultatene av Supersomes eksperimentet. Igjen var forbindelsene 100 og 101 mye mer stabile overfor metabolisme enn dekstrometorfan eller forbindelse 108. Omtrent 47 % av forbindelse 101 og 40 % av forbindelse 100 forble intakt etter en 30 minutters inkubering med 2D6 Supersomes™. I motsetning, kunne intet intakt dekstrometorfan bli detektert på 20 minutters tidspunktet.

Resultatene over foreslår alle at nærværet av deuterium ved R¹ posisjonen i forbindelseene ifølge denne redegjørelsen gir større metabolsk stabilitet til forbindelsen sammenlignet med dekstrometorfan.

Eksempel 4: Evaluering av farmakokinetika av testartikler C20148 og C10003 i makakaper etter oral administrasjon i kombinasjon med kinidin

FORMÅL- formålet med denne studien var å samle plasmaprøver fra makakaper på forskjellige tidspunkter etter oral administrasjon av testartikler i kombinasjon. Prøvene ble brukt for bestemmelsen av plasmalegemiddelnivåer ved LC/MS/MS for å estimere farmakokinetiske parametere. Denne studien ble utført i samsvar med Shanghai Medici-

lon Inc. standard driftsprosedyrer (SOPs). Sponsoren tilveiebrakte testforbindelsene og intern standardforbindelse.

Dyrehold- Dyrene som ble brukt var makakaper, som i perioden for initiering av behandling, var 3-4 år gamle og veide mellom 4-6 kg.

5 Miljø og akklimatisering- miljømessige kontroller for dyrerommet ble satt for å opprettholde en temperatur på 23 ± 2 °C, fuktighet på 50 - 70 % og en 12-timer lys/12-time mørke syklus. Etter behov ble 12-timer mørke syklusen midlertidig avbrutt for å romme studieprosedyrer. Dyrene var tidligere akklimatisert til studieprosedyrer før innledende doseadministrasjon.

10 Mat og vann-SL-M1 (Shanghai Shilin Biotech Incorporation) ble tilveiebrakt *ad libitum* gjennom hele "i-live delen" av studien. Vann var tilgjengelig *ad libitum*. Det var ingen kjente forurensninger i maten eller vannet som forstyrret denne studien.

- Dyre-utvalg og fasting— dyr som skulle bli brukt i testen ble valgt- basert på total helsetilstand og akklimatisering til liv i bur. Oral arm ble å bli fastet over natten.

15 Grunnlegging -studier som anvender vanlige pattedyrs-laboratoriedyr slik som mus, rotter, hunder og aper er grunnleggende og rutinemessig brukt for evalueringen av de farmakokinetiske karakteristikkene av nye kjemiske entiteter. Antallet dyr i hver gruppe er det minimale antall som er nødvendig for vurderingen av variabilitet mellom forsøksdyr.

20 EKSPERIMENTELT DESIGN-Fire makakaper ble brukt i denne studien.

Antall dyr		Behandling							
Gruppe	Hann	Hunn	Testartikkel	Dosenivå* (mg/kg)	Dosekons* (mg/ml)	Dosevolum (ml/kg)	Vehikkel**	Doseringsrute	Samle
1	1	0	Dex ^a & forbindelse 101	1 hver forbindel- se 4 hver forbindel- se	1 hver forbindelse 4 hver forbindelse	1 hver forbindelse	H2O	PO, BID (12 H)	Plasma, urin
			Kinidin	0	0	1(Vehikkel blank)	DMI:ETOH:PG		
2	1	0	Dex ^a & forbindelse 101	1 hver forbindel- se	1 hver forbindelse	1	H2O	PO, BID (12 H)	Plasma, urin
			Kinidin	0,5	0,5	1	DMI:ETOH:PG		
3	1	0	Dex ^a & forbindelse 101	1 hver forbindel- se	1 hver forbindelse	1	H2O	PO, BID (12 H)	Plasma, urin
			Kinidin	1,5	1,5	1	DMI:ETOH:PG		

Dosering fremstilling og administrasjon- forbindelse 101 og dekstrometorfan ble hver oppløst i vann opp til 2 mg/ml. Kombinasjonsdosen ble fremstilt ved blanding av begge ved 1:1 for å gi en konsentrasjon på 1 mg/ml for hver forbindelse. Konsentrasjonen av hver forbindelse i doseringsløsningen ble bekreftet på nytt ved HPLC. Kinidin ble
 5 fremstilt i DMI : EtOH : PG : vann (10:15:35:40, v/v/v/v) ved 3 mg/ml og dosert separat. Dosene ble gitt BID oralt med et intervall på 12 timer. Doseringsvolum av dekstrometorfan/forbindelse 100 blandingen var 1 ml/kg. Doseringsvolum av kinidin ble bestemt basert på dosen hvert dyr fikk. Dosevolumer for hvert forsøksdyr ble bestemt basert på individuell kroppsvekt. Kroppsvekter ble tatt på hver dag for doseadministrasjon og ble re-
 10 gistrert.

Blodprøvesamling-blodprøvetakning fant sted på dag 6 etter oral administrasjon av den siste dosen (dose 11). Blod (omtrent 1 ml) ble samlet via femoralvenen i rør som inneholder natriumheparin antikoaguleringsmiddel ved 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3,5, 6 og 8 timer. Plasmaen ble separert via sentrifugering og lagret i -20 °C før analyse.

15 Urinprøvesamling- Urinprøver mellom to doser på dag 5 (for 12 timer mellom doser 9 og 10) ble samlet i en plate og kvantifisert ved volum. Etter samling, skulle urinprøvene bli lagret i -20 °C og deretter sendt tilbake til kunden.

Akseptable tidsområder- Blodprøver for hvert tidspunkt ble samlet innen 10 % for tidspunktene før den første timen og innen ± 5 minutter for tidspunktene etter 1 time.

20 Prøvehåndtering og lagring- Blod ble lagret på is eller ved omtrent 5 °C før sentrifugering for å oppnå plasmaprøver. Sentrifugering fant sted innen 30 minutter etter blodsamling for å høste plasma (maksimalt volum). Plasmaprøver ble lagret på tørris eller ved omtrent -20 °C inntil analyse.

Antemortem observasjoner- I løpet av dosering og på tidspunktene for blodsam-
 25 linger, ble dyrene observert for enhver klinisk relevant abnormalitet inkludert matforbruk, vekt, injeksjonssted, aktivitet eller feces og urin, for eksempel.

Prøveanalyse- analyser av plasmaprøver ble utført ved den bioanalytiske gruppen hos Medicilon/MPI Inc. Konsentrasjonene av begge opphavsforbindelsene (dekstrometorfan og forbindelse 100) og 2 metabolitter (dekstrorfan og dekstrorfan-D3) i plasma & urin
 30 ble bestemt ved anvendelse av en høytytelsesvæskeskromatografi/massespektrometri (HPLC/MS/MS API 3000) metode. Fortynning ved anvendelse av makakapeplasmablank ble anvendt hvis prøvekonsentrasjonen var over ULOQ for kalibreringsstandardkurve. Dataervervelses- og kontrollsystemet ble dannet ved anvendelse av Analyst 1.4 programvare fra ABI Inc.

35 Resultatene er oppsummert i figurene 4, 5 og 6. Figur 4 viser plasmanivåene av forbindelse 101 og deuterert dekstrorfan sammenlignet med dekstrometorfan og dekstrorfan uten kinidin med-administrasjon. Figur 4 beviser at høyere plasmakonsentrasjonsni-

vår av forbindelse 101 blir observert sammenlignet med dekstrometorfan når forbindelse 101 og dekstrometorfan blir administrert til aper ved den samme dosen (4 mg). Figur 4 viser også at metabolisme av forbindelse 101 til deutererte dekstrorfanisotopologer blir redusert i forhold til metabolisme av dekstrometorfan til dekstrorfan. Som indikert i bak-

5 grunnsdelen av denne søknaden, kan misbrukspotensialet av dekstrometorfan mer pålite-

lig tilskrives dekstrorfan og misbrukspotensiale i mennesker av dekstrometorfanmetabo-

lisme til dekstrometorfan. Figur 4 foreslår derfor at forbindelsene ifølge redegjørelsen kan

være nyttige for å redusere metabolisme av dekstrometorfanisotopologer til dekstrorfani-

sotopologer og derfor for å redusere misbrukspotensialet av slike forbindelser.

10 Figur 5 oppsummerer meddoseringsdata. Resultatene indikerer at forbindelse 101 plasmanivåer er større enn dekstrometorfanplasmanivåer når hver forbindelse blir med-

administrert med den samme mengden kvindin. Den relative virkningen av det å øke kvi-

nidindose har en større virkning på plasmanivået av forbindelse 101 enn det har på

dekstrometorfan.

15 Figur 6 avbilder urinnivåer av forbindelse 101 og dekstrometorfan, så vel som

deutererte dekstrorfanisotopologer og dekstrorfan som en funksjon av kinidinkon-

sentrasjon i aper. Forbindelse 101 og dekstrometorfannivåer blir påvirket ved økende ki-

nidinkonsentrasjon. Ved den samme kinidinkonsentrasjonen, er det mindre forbindelse

101 i urinen enn dekstrometorfan. Kinidinkonsentrasjon påvirker også metabolitnivåer i

20 urinen. Dataene indikerer at det er mindre deutererte dekstrorfanisotopologer enn

dekstrorfan i urinen for en gitt kinidinkonsentrasjon.

Eksempel 5: Radioligandanalysedata som måler binding av forbindelser til

NMDA (PCP) og sigma-1 reseptoren

Analysene ble kjørt ved MDS Pharma Services ifølge de følgende referanser: Sie-

25 gel BW, Sreekrishna K og Baron BM (1996) Binding of the radiolabeled glycine site an-

tagonist [3H]MDS105,519 to homomeric NMDA-NR1a reseptors. Eur J Pharmacol.

312(3):357-365; Goldman ME, Jacobson AE, Rice KC og Paul SM (1985); og Differen-

tiation of [.H] phencyclidine and (+)-[.H]SKF-10047 binding sites in rat cerebral cortex.

FEBS Lett. 190:333-336. Ganapathy ME, Prasad PD, Huang W, Seth P, Leibach FH og

30 Ganapathy V (1999) Molecular and ligand-binding characterization of the s-reseptor in

the Jurkat human T lymphocyte cell line. J Pharmacol Exp Ther. 289: 251-260.

Analysemetoder:

Glutamat, NMDA, Glysin

Kilde:	Wistar rotte cerebral cortex
Ligand:	0,33 nM [³ H] MDL-105519
Vehikkel:	1 % DMSO
Inkubering tid/temp:	30 minutter @ 4 °C
Inkuberingsbuffer:	50 mM HEPES, pH 7,7
Ikke-spesifikk ligand:	10 µM MDL-105519
KD:	6 nM *
BMAX:	3,7 pmol/mg protein*
Spesifikk binding:	85 % *
Kvantifiseringsmetode:	Radioligandbinding
Signifikanskriterier:	≥ 50 % av maks stimulering eller inhibering

Glutamat, NMDA, fencyklidin

Kilde:	Wistar rotte cerebral cortex
Ligand:	4 nM [³ H] TCP
Vehikkel:	1 % DMSO
Inkubering tid/temp:	45 minutter @ 25 °C
Inkuberingsbuffer:	10 mM tris-HCl, pH 7,4
Ikke-spesifikk ligand:	1 µM dizolcipine ((+)-MK-801)
KD:	8,4 nM *
BMAX:	0,78 pmol/mg protein*
Spesifikk binding:	94 % *
Kvantifiseringsmetode:	Radioligandbinding
Signifikanskriterier:	≥ 50 % av maks stimulering eller inhibering

Sigma $\sigma 1$

Kilde:	Humane Jurkat celler
Ligand:	8 nM [^3H] haloperidol
Vehikkel:	1 % DMSO
Inkubering tid/temp:	4 timer @ 25 °C
Inkuberingsbuffer:	5 mM kaliumfosfat, pH 7,5
Ikke-spesifikk ligand:	10 μM haloperidol
KD:	5,8 nM *
BMAX:	0,71 pmol/mg protein*
Spesifikk binding:	80 % *
Kvantifiseringsmetode:	Radioligandbinding
Signifikanskriterier:	≥ 50 % av maks stimulering eller inhibering

*Historisk verdi

Resultater.

Bindingsresultatene er oppsummert i den følgende tabellen for forbindelse 101
 5 sammenlignet med dektrometorfan.

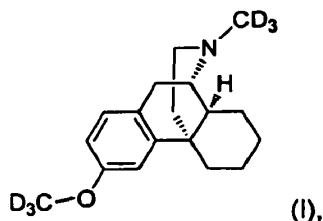
	Dekstrometorfan	Forbindelse 101
NMDA (PCP)	$2,79 \pm 0,39 \text{ uM}$	$3,46 \pm 0,34 \text{ uM}$
Sigma $\sigma 1$	$3,55 \pm 0,19 \text{ uM}$	$2,02 \pm 0,24 \text{ uM}$

Uten videre beskrivelse, antas det at en fagperson, ved anvendelse av den foregående beskrivelse og de illustrerende eksemplene, kan lage og utnytte forbindelsene ifølge
 10 foreliggende redegjørelse og praktisere de krevde fremgangsmåter. Det skulle bli forstått at den foregående diskusjon og eksemplene utelukkende presenterer en detaljert beskrivelse av visse foretrukne utførelsesformer. Det vil være åpenbart for fagfolkene at for-

skjellige modifikasjoner og ekvivalenter kan bli gjort uten å avvike fra omfanget av de vedlagte kravene.

Patentkrav

1. Forbindelse med formel I:



- 5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 1, hvori et hvilket som helst atom som ikke er betegnet som deuterium foreligger ved dets naturlige isotopiske hyppighet.

10

3. Pyrogen-fri sammensetning omfattende forbindelsen eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av de foregående krav og en akseptabel bærer.

4. Sammensetning ifølge krav 3 formulert for farmasøytisk administrasjon og hvori
15 bæreren er en farmasøytisk akseptabel bærer.

5. Forbindelse, farmasøytisk akseptabelt salt derav eller sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, for bruk i en fremgangsmåte for behandling av menneske- eller dyrekroppen.

20

6. Forbindelse, farmasøytisk akseptabelt salt derav eller sammensetning ifølge krav 5, for bruk i behandling av en sykdom eller tilstand valgt fra følelsesmessig labilitet; pseudobulbar affekt; autisme; nevrologiske lidelser; nevrodegenerative sykdommer; hjerneskade; lidelser med forstyrrelse av bevissthet; kardiovaskulære sykdommer; glaukom; tardiv dyskinesi; diabetisk nevropati; retinopatiske sykdommer; sykdommer eller lidelser forårsaket av homocystein-indusert apoptose; sykdommer eller lidelser forårsaket av forhøyede nivåer av homocystein; kronisk smerte; terapiresistente smerte; nevropatisk smerte; sympatetisk mediert smerte; smerte assosiert med gastrointestinal dysfunksjon; epileptiske anfall; tinnitus; seksuell dysfunksjon; terapiresistente hoste; dermatitt; avhengighetslidelser; Retts syndrom (RTT); stemmelidelser på grunn av ukontrollerte laryngeale muskelpasmer; metotreksatnevrotoksisitet; og fatigue forårsaket av kreft.
- 25
30

7. Forbindelse, farmasøytisk akseptabelt salt derav eller sammensetning ifølge krav 6, for bruk i behandling av nevropatisk smerte eller pseudobulbar affekt.
8. Forbindelse, farmasøytisk akseptabelt salt derav eller sammensetning ifølge krav 7, for bruk i behandling av pseudobulbar affekt.
9. Sammensetning ifølge krav 3 eller 4 eller kravene 5-8 når avhengig av krav 3 eller 4, videre omfattende et andre terapeutiske middel nyttig i behandlingen eller forhindringen av en sykdom eller tilstand valgt fra følelsesmessig labilitet; pseudobulbar affekt; autisme; nevrologiske lidelser; nevrodegenerative sykdommer; hjerneskade; lidelser med forstyrrelse av bevissthet; kardiovaskulære sykdommer; glaukom; tardiv dyskinesi; diabetisk nevropati; retinopatiske sykdommer; sykdommer eller lidelser forårsaket av homocystein-indusert apoptose; sykdommer eller lidelser forårsaket av forhøyede nivåer av homocystein; kronisk smerte; terapirefraktær smerte; nevropatisk smerte; sympatetisk mediert smerte; smerte assosiert med gastrointestinal dysfunksjon; epileptiske anfall; tinnitus; seksuell dysfunksjon; terapirefraktær hoste; dermatitt; avhengighetslidelser; Retts syndrom (RTT); stemmelidelser på grunn av ukontrollerte laryngeale muskelspasmer; metotreksatnevrotoksisitet; og fatigue forårsaket av kreft.
10. Sammensetning ifølge krav 9, hvori det andre terapeutiske midlet er valgt fra kinidin, kinidinsulfat, oksykodon og gabapentin.
11. Separate doseringsformer av:
 - (i) en forbindelse, farmasøytisk akseptabelt salt derav eller sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4; og
 - (ii) et andre terapeutiske middel nyttig i behandlingen eller forhindringen av en sykdom eller tilstand valgt fra følelsesmessig labilitet; pseudobulbar affekt; autisme; nevrologiske lidelser; nevrodegenerative sykdommer; hjerneskade; lidelser med forstyrrelse av bevissthet; kardiovaskulære sykdommer; glaukom; tardiv dyskinesi; diabetisk nevropati; retinopatiske sykdommer; sykdommer eller lidelser forårsaket av homocystein-indusert apoptose; sykdommer eller lidelser forårsaket av forhøyede nivåer av homocystein; kronisk smerte; terapirefraktær smerte; nevropatisk smerte; sympatetisk mediert smerte; smerte assosiert med gastrointestinal dysfunksjon; epileptiske anfall; tinnitus; seksuell dysfunksjon; terapirefraktær hoste; dermatitt; avhengighetslidelser; Retts syndrom (RTT); stemmelidelser på grunn av ukontrollerte laryngeale muskelspasmer; metotreksatnevrotoksisitet; og fatigue forårsaket av kreft,

hvori nevnte forbindelse, farmasøytisk akseptable salt derav eller sammensetning og andre terapeutiske middel er assosiert med hverandre.

12. Separate doseringsformer ifølge krav 11, hvori nevnte andre terapeutiske middel
5 er valgt fra kinidin, kinidinsulfat, oksykodon og gabapentin.

13. Pakke omfattende separate doseringsformer ifølge krav 11 eller 12.

14. Separate doseringsformer eller en pakke ifølge et hvilket som helst av kravene 11-
10 13, hvori nevnte andre middel er for samtidig administrasjon.

15. Separate doseringsformer eller en pakke ifølge et hvilket som helst av kravene 11-
13, hvori nevnte andre middel er for separat administrasjon.

15 16. Sammensetning, separate doseringsformer eller pakke ifølge et hvilket som helst
av kravene 9-15, omfattende 10-60 mg av forbindelsen med formel I eller farmasøytisk
akseptabelt salt derav og 2,5-30 mg kinidin.

17. Anvendelse av en forbindelse, farmasøytisk akseptabelt salt derav eller sammen-
20 setning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4 i tilvirkningen av et medikament for
behandlingen av en sykdom eller tilstand valgt fra følelsesmessig labilitet; pseudobulbar
affekt; autisme; nevrologiske lidelser; nevrodegenerative sykdommer; hjerneskade; lidel-
ser med forstyrrelse av bevissthet; kardiovaskulære sykdommer; glaukom; tardiv dyskine-
si; diabetisk nevropati; retinopatiske sykdommer; sykdommer eller lidelser forårsaket av
25 homocystein-indusert apoptose; sykdommer eller lidelser forårsaket av forhøyede nivåer
av homocystein; kronisk smerte; terapirefraktær smerte; nevropatisk smerte; sympatetisk
mediert smerte; smerte assosiert med gastrointestinal dysfunksjon; epileptiske anfall; tin-
nitus; seksuell dysfunksjon; terapirefraktær hoste; dermatitt; avhengighetslidelser; Retts
syndrom (RTT); stemmelidelser på grunn av ukontrollerte laryngeale muskelspasmer;
30 metotreksatnevrotoksisitet; og fatigue forårsaket av kreft.

18. Anvendelse ifølge krav 17, hvori sykdommen eller tilstanden er nevropatisk smer-
te eller pseudobulbar affekt.

35 19. Anvendelse ifølge krav 18, hvori sykdommen eller tilstanden er pseudobulbar af-
fekt.

20. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 17-19, sammen med et andre terapeutiske middel nyttig i behandlingen eller forhindringen av en sykdom eller tilstand valgt fra følelsesmessig labilitet; pseudobulbar affekt; autisme; nevrologiske lidelser; neurodegenerative sykdommer; hjerneskade; lidelser med forstyrrelse av bevissthet; kardio-
5 vaskulære sykdommer; glaukom; tardiv dyskinesi; diabetisk nevropati; retinopatiske sykdommer; sykdommer eller lidelser forårsaket av homocystein-indusert apoptose; sykdommer eller lidelser forårsaket av forhøyede nivåer av homocystein; kronisk smerte; tera-
10 pirefraktær smerte; nevropatisk smerte; sympatetisk mediert smerte; smerte assosiert med gastrointestinal dysfunksjon; epileptiske anfall; tinnitus; seksuell dysfunksjon; tera-
pirefraktær hoste; dermatitt; avhengighetslidelser; Retts syndrom (RTT); stemmelidelser på grunn av ukontrollerte laryngeale muskelspasmer; metotreksatnevrotoksisitet; og fatigue forårsaket av kreft.

21. Anvendelse ifølge krav 20, hvori det andre terapeutiske midlet er valgt fra kinidin,
15 kinidinsulfat, oksykodon og gabapentin.

22. Anvendelse ifølge krav 20 eller 21, hvori det andre midlet er kinidin og hvori doseringsmengden av forbindelsen med formel I eller farmasøytisk akseptabelt salt derav er 10-60 mg og doseringsmengden av kinidin er 2,5-30 mg.

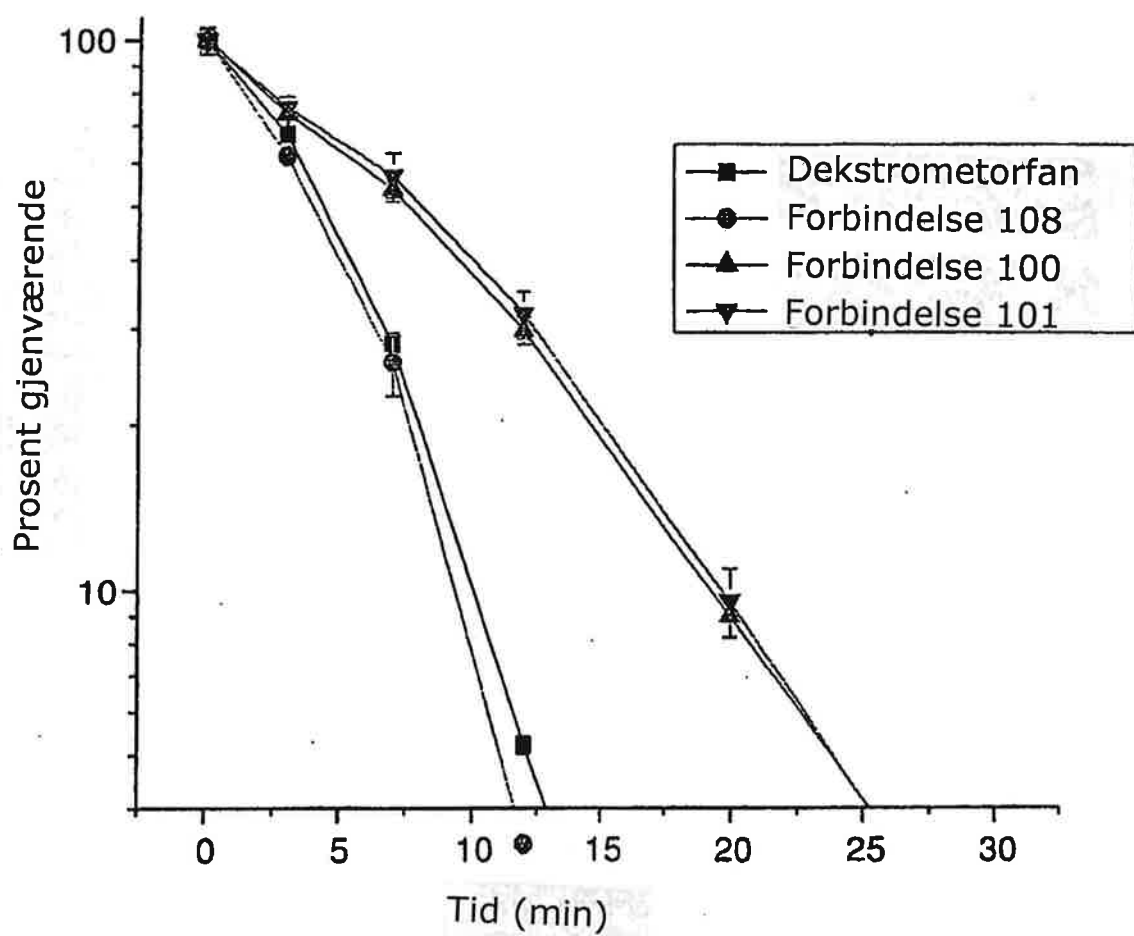
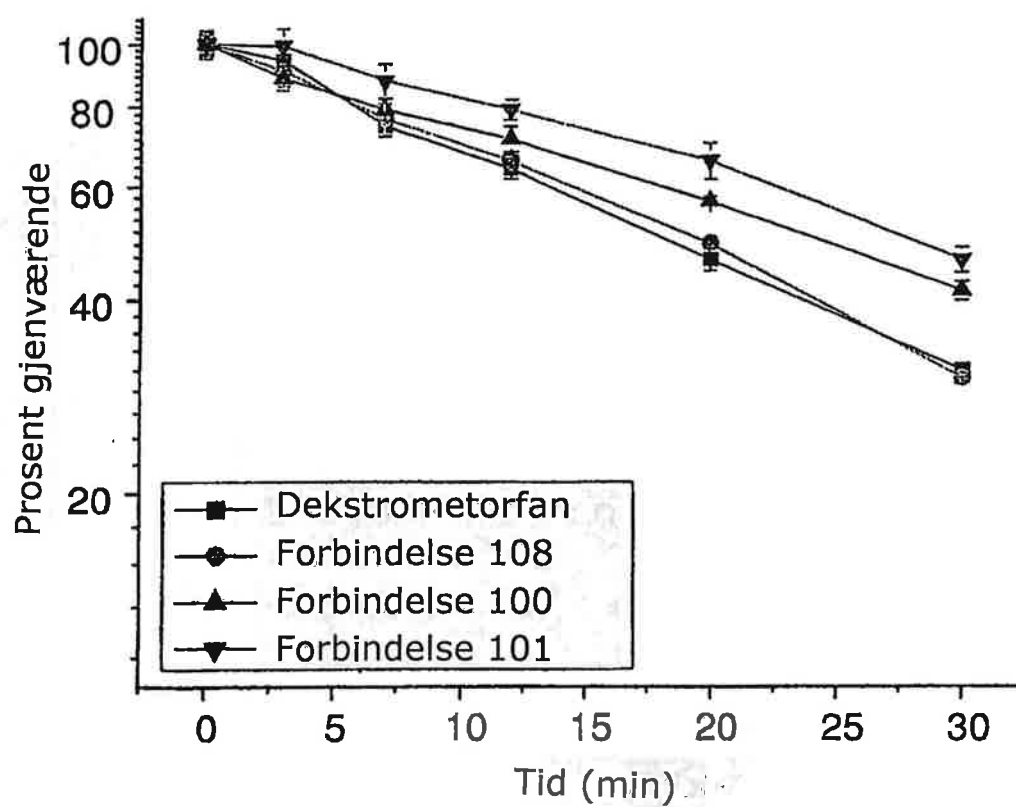
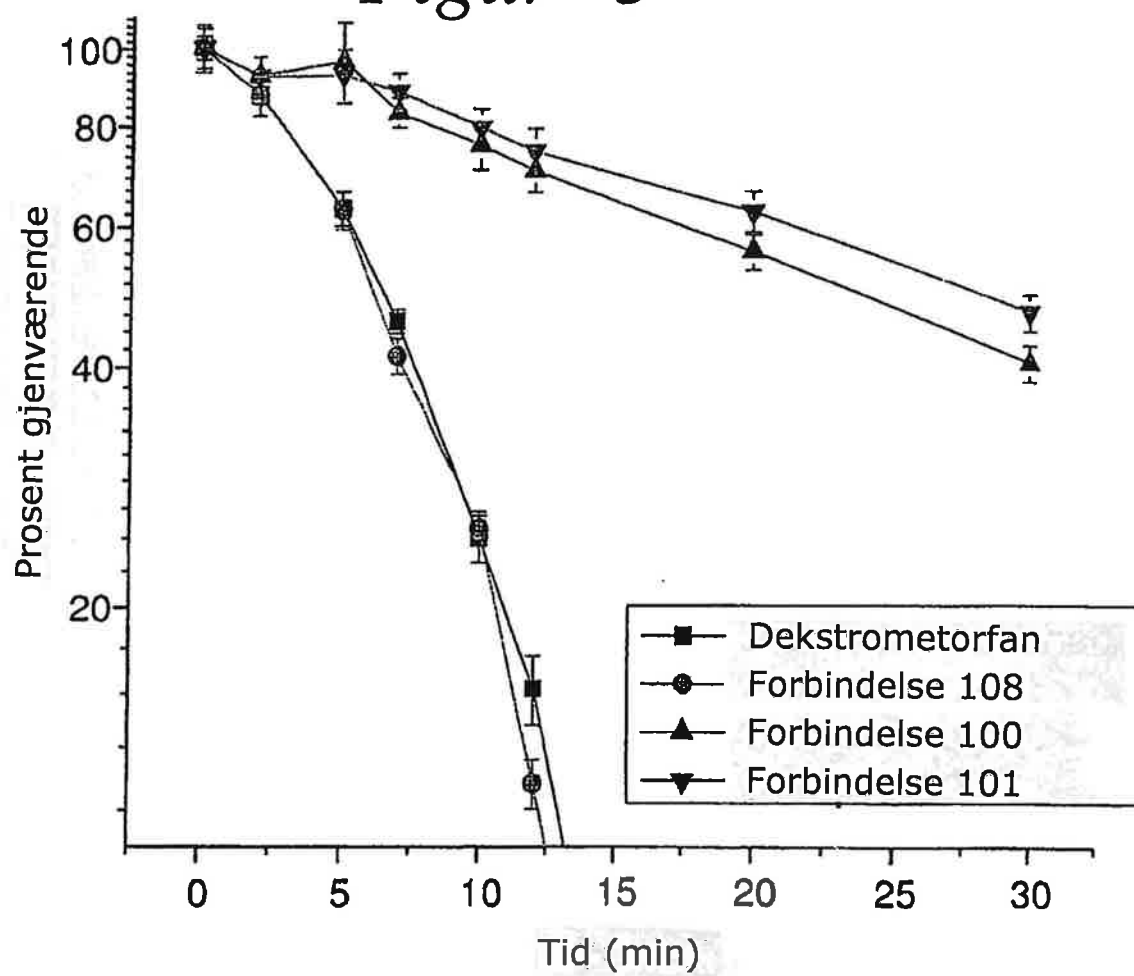
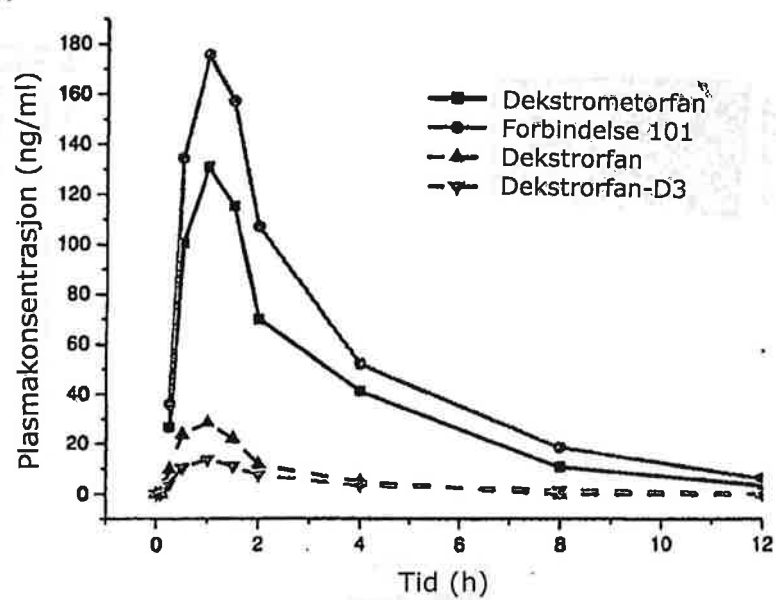
FIG. 1

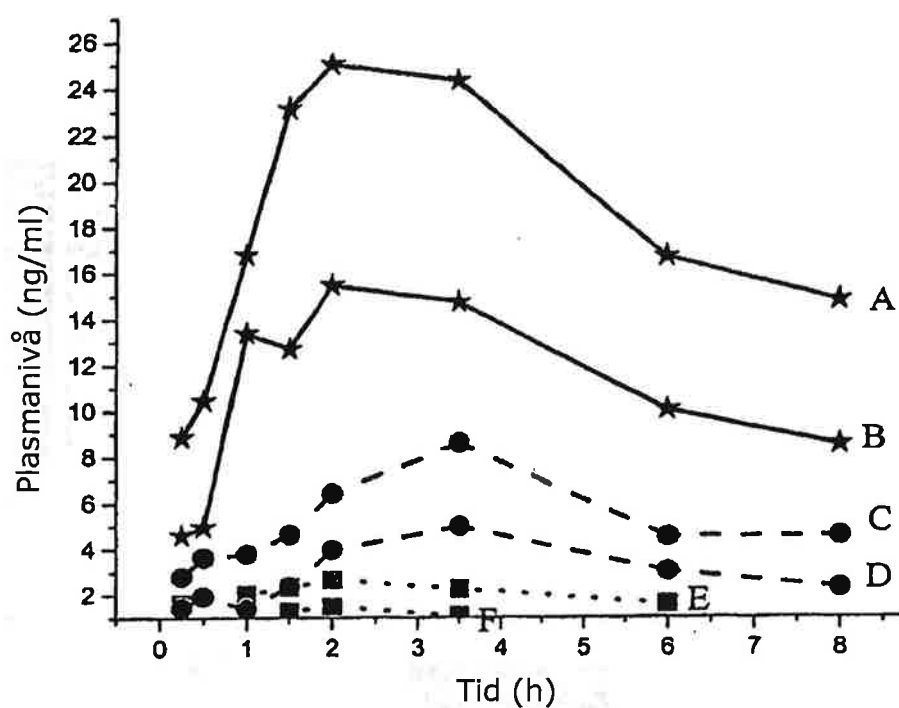
FIG. 2

Figur 3

Figur 4

4 mg/kg av hvert legemiddel P.O.

Figur 5



- A 6 mg kvinidin, 1 mg forbindelse 101
 B 6 mg kvinidin, 1 mg dekstrometorfan
 C 1,5 mg kvinidin, 1 mg forbindelse 101
 D 1,5 mg kvinidin, 1 mg dekstrometorfan
 E 0,5 mg kvinidin, 1 mg dekstrometorfan
 F 0,5 mg kvinidin, 1 mg forbindelse 101

Figur 6