

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 840 078**

51 Int. Cl.:

**C07D 221/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.07.2017 PCT/US2017/040623**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.01.2018 WO18009488**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2017 E 17740223 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.12.2020 EP 3478664**

54 Título: **Métodos para la síntesis de dextrometorfano deuterado**

30 Prioridad:

**04.07.2016 WO PCT/CN2016/088414**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**06.07.2021**

73 Titular/es:

**AVANIR PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
30 Enterprise, Suite 400  
Aliso Viejo, CA 92656, US**

72 Inventor/es:

**JOHNSON, MATT;  
ZHAO, CUNXIANG;  
MENG, WEIHUA;  
LU, ZHIJUN y  
LI, YAN**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**ES 2 840 078 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Métodos para la síntesis de dextrometorfano deuterado

II. Campo

- 5 Esta descripción proporciona los métodos para preparar compuestos de dextrometorfano deuterados y sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

A. Antecedentes

10 El dextrometorfano es actualmente uno de los antitusivos más usados. También conocido por el nombre químico de (+)-3-metoxi-17-metil-(9 $\alpha$ ,13 $\alpha$ ,14 $\alpha$ )-morfinano, el dextrometorfano en forma de un producto que comprende bromhidrato de dextrometorfano y sulfato de quinidina, fue aprobado por el Departamento Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. en octubre de 2010 para el tratamiento del afecto pseudobulbar bajo el nombre comercial Nuedexta™. Véase [www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/obdetail.cfm?AppI\\_No=021879&TABLE1=OB\\_Rx](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/obdetail.cfm?AppI_No=021879&TABLE1=OB_Rx)

15 El dextrometorfano (DM), el isómero d no opioide del análogo de la codeína levorfanol, se ha usado ampliamente durante aproximadamente 50 años como agente antitusivo de venta libre (OTC). El DM tiene una farmacología compleja, con afinidad de unión a varios receptores diferentes, con actividad primaria en el sistema nervioso central (SNC). El DM es bien conocido por su actividad como un antagonista débil del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) no competitivo ( $K_i$  = 1500 nM) (Tortella y otros, Trends Pharmacol Sci. 1989;10(12):501-7; Chou YC y otros, Brain Res. 1999;821(2):516-9; Netzer R y otros, Eur J Pharmacol. 1993;238(2-3):209-16; Jaffe DB y otros, Neurosci Lett. 1989;105(1-2):227-32) con el potencial asociado de actividad excitadora anti-glutamato. El DM también es un potente agonista sigma-1 (Zhou GZ y otros, Eur J Pharmacol. 1991;206(4):261-9; Maurice T y otros, Brain Res Brain Res Rev.2001;37(1-3):116-32; Cobos EJ y otros, Curr Neuropharmacol. 2008;6(4):344-66) ( $K_i$  = 200 nM), y se une con alta afinidad al transportador de serotonina (SERT;  $K_i$  = 40 nM). Aunque el DM tiene solo afinidad moderada por el transportador de norepinefrina ( $K_i$  = 13  $\mu$ M), inhibe eficazmente la captación de norepinefrina ( $K_i$  = 240 nM) (Codd EE y otros, J Pharmacol Exp Ther. 1995;274(3):1263-70). El DM es un antagonista de los receptores nicotínicos de acetilcolina  $\alpha$ 3 $\beta$ 4, con un valor de IC50 informado (concentración que da como resultado una inhibición del 50 %) de 0,7  $\mu$ M (Damaj y otros, J Pharmacol Exp Ther. 2005;312(2):780-5).

25 Como resultado de una o más de estas interacciones, el DM disminuye la liberación de glutamato estimulada por potasio (Annels SJ y otros, Brain res. 1991;564(2):341-3) y modula la neurotransmisión de monoaminas (serotonina, norepinefrina y dopamina) (Codd EE y otros, J Pharmacol Exp Ther. 1995;274(3):1263-70; Maurice T y otros, Pharmacol Ther. 2009; 124(2):195-206; Maurice T y otros, Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1997;21(1):69-102). El antagonismo de DM de los receptores nicotínicos de acetilcolina  $\alpha$ 3 $\beta$ 4 (Damaj MI y otros, J Pharmacol Exp Ther. 2005;312(2):780-5) puede tener implicaciones para ciertos trastornos del movimiento del SNC y de la adicción (Silver AA y otros, J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2001;40(9):1103-10). Cuando se administra solo, el DM se metaboliza rápidamente en el hígado principalmente a dextrorfano (DX), lo que resulta en una biodisponibilidad extremadamente baja y, por lo tanto, limita la exposición del SNC. Aunque el DX interactúa con algunos de los mismos receptores que el DM, pero con diferentes afinidades por los receptores clave, experimenta una rápida conjugación a glucurónidos, lo que evita en gran medida que cruce la barrera hematoencefálica, reduciendo así los efectos sobre el SNC a las dosis prescritas (Church J y otros, Eur J Pharmacol. 1985;111(2):185-90; Franklin PH y otros, Mol Pharmacol. 1992;41(1):134-46).

35 El dextrometorfano está aprobado para su uso en productos supresores de la tos de venta libre. Actualmente se encuentra en ensayos clínicos en fase I para tratar sujetos con espasmos de voz y en estudios clínicos en fase II para tratar el Síndrome de Rett (RTT) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)). El dextrometorfano también está siendo evaluado en ensayos clínicos en fase II/III para el tratamiento de trastornos del espectro autista, y en estudios clínicos de fase I/II para el tratamiento del edema macular diabético ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

40 El dextrometorfano está siendo estudiado en combinación con la naltrexona en un ensayo clínico en fase II para el tratamiento de la Enfermedad de la Guerra del Golfo y en ensayos clínicos en fase II con otros fármacos (por ejemplo, difenhidramina, pantoprazol, famotidina) para el tratamiento del accidente cerebrovascular agudo y el edema cerebral. ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

45 Además, una combinación de bromhidrato de dextrometorfano y sulfato de quinidina se encuentra actualmente en ensayos clínicos en fase II para el tratamiento de adultos con autismo, y en estudios clínicos en fase IV para el tratamiento de pacientes con afección pseudobulbar con afecciones prevalentes como demencia, accidente cerebrovascular y lesión cerebral traumática ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)). Esta combinación también se encuentra en ensayos clínicos en fase II para el tratamiento de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica, para la depresión mayor resistente al tratamiento y para la prevención y modificación de la progresión de la enfermedad en la migraña episódica, y actualmente se encuentra en ensayos clínicos en fase IV para la tratamiento del afecto pseudobulbar en pacientes con enfermedad de Alzheimer ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

50 El dextrometorfano se metaboliza en el hígado. La degradación comienza con la O- y N-desmetilación para formar los metabolitos primarios dextrorfano y 3-metoxi-morfinano, los cuales se desmetilan aún más en N y O, respectivamente, a

3-hidroximorfinano (véase más abajo la Vía de Biotransformación del Dextrometorfano). La enzima 2D6 del citocromo P450 (CYP2D6) es responsable de las reacciones de O-desmetilación del dextrometorfano y el 3-metoximorfinano. La N-desmetilación del dextrometorfano y el dextrorfanano es catalizada por enzimas relacionadas con la familia CYP3A. Los conjugados de dextrorfanano y 3-hidroximorfinano pueden detectarse en el plasma y la orina humanos pocas horas después de la ingestión.

5

10

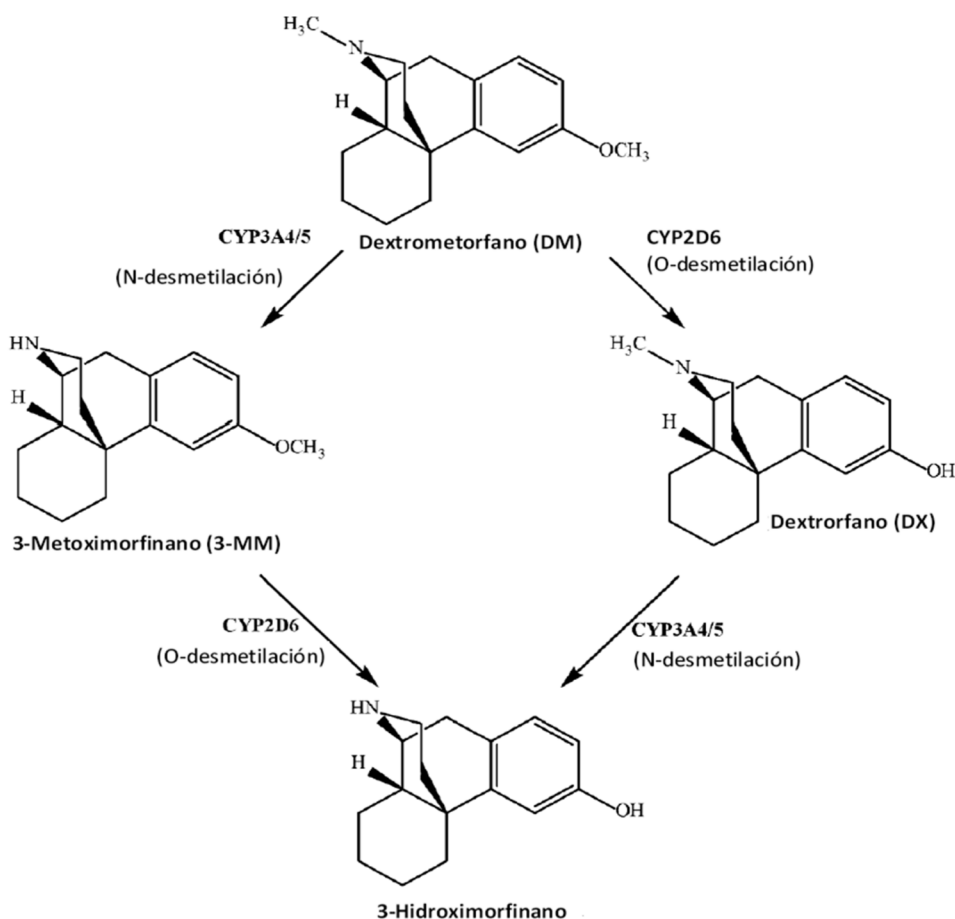
15

20

25

30

35



### Vía de Biotransformación del Dextrometorfano

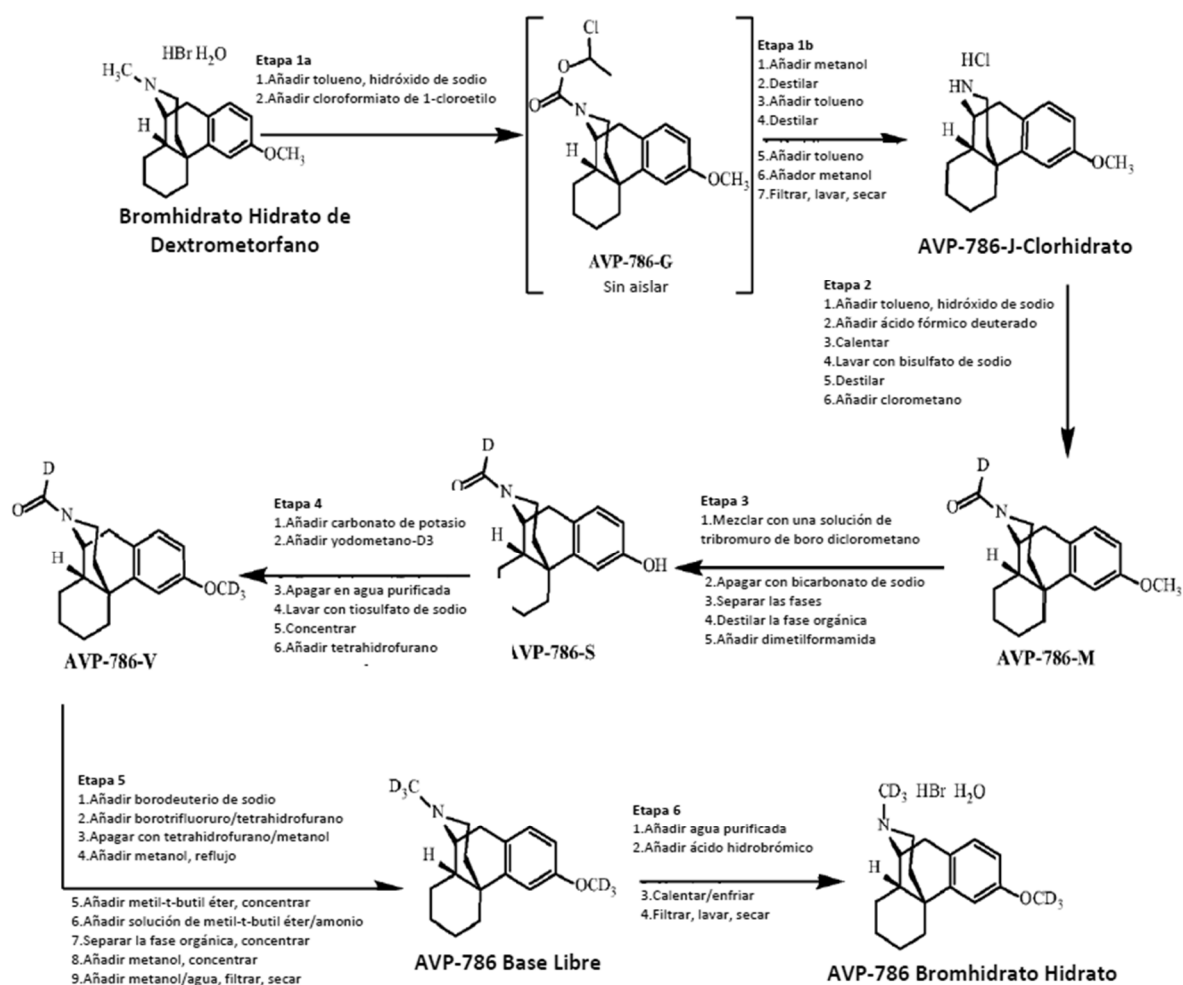
40

45

La incorporación selectiva de deuterio en lugar de hidrógeno (deuteración) tiene el efecto único de retener la potencia bioquímica y la selectividad de compuestos fisiológicamente activos mientras, en casos seleccionados, permite beneficios sustanciales a su perfil terapéutico general (por ejemplo, impacta positivamente su tasa metabólica, seguridad, eficacia, tolerabilidad de un agente terapéutico). Véase Harbeson & Tung, Medchem News Núm. 2, Mayo de 2014; Tung, Innovations in Pharmaceutical Technology Issue 32, 2010. La síntesis de derivados de dextrometorfano deuterados con enriquecimiento isotópico entre 97-98 % ha sido informada por Bölcskei y otros (Bölcskei y otros, ARKIVOC, 2008: 182-193) para estudios farmacocinéticos. También se conoce el O-derivado de CD<sub>3</sub> de dextrometorfano (es decir, d3-DM), pero su síntesis no se publicó (Bölcskei y otros, ARKIVOC, 2008: 182-193, Eichold y otros, J. Chromatogr B Biomed Sci Appl, 1997; 698: 147-154). El documento WO 2008/137474 describe nuevos compuestos de morfinano y sus derivados, sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

50

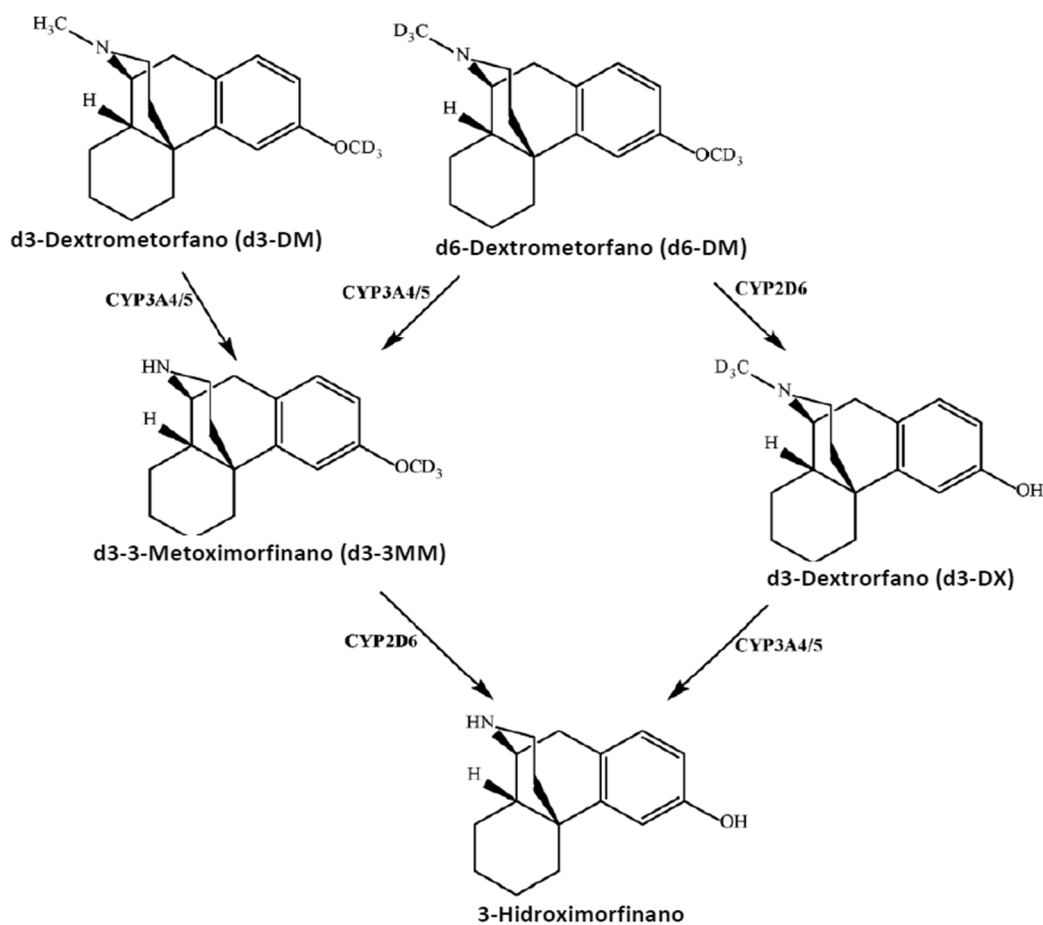
Se muestra un método para sintetizar dextrometorfano deuterado *infra* (es decir, Proceso AVP-786 de Segunda Generación). Este método usa tres reactivos deuterados diferentes (ácido fórmico deuterado, borodeuterio de sodio y yodometano-D3) que complica la cadena de suministro, especialmente a escala comercial. Como resultado, se necesita un proceso mejorado para simplificar la cadena de suministro y proporcionar etapas de proceso que sean operativamente sencillas. Los controles adicionales en las etapas intermedias también garantizarían que la pureza de la sustancia farmacéutica sea igual o mejor que la de los procesos anteriores.



### Proceso AVP-786 de Segunda Generación

5

Al igual que su contraparte no deuterada, el dextrometorfano deuterado también puede metabolizarse en el hígado. Las principales vías metabólicas humanas para d3-DM y d6-DM se muestran más abajo (Vía de Biotransformación del Dextrometorfano Deuterado). La vía metabólica del dextrometorfano deuterado refleja la vía del dextrometorfano no deuterado. Primero, d3-DM y/o d6-DM se someten a N-desmetilación para formar el metabolito primario d3-3-metoximorfinano (d3-3MM). Además, d6-DM también puede someterse a O-desmetilación para formar el metabolito primario d3-dextrofrano (d3-DX). Entonces, tanto el d3-3MM como el d3-DX pueden metabolizarse a 3-hidroximorfinano. La enzima 2D6 del citocromo P450 (CPY2D6) es responsable de las reacciones de O-desmetilación de d6-DM y d3-3MM, mientras que la N-desmetilación de d3- y d6-DM y d3-DX son catalizadas por enzimas relacionadas con la familia CPY3A.



### Vía de Biotransformación del d3-DM y d6-DM

El abuso de dextrometorfano se ha relacionado con su metabolito activo, el dextrorfanano. Los efectos similares al PCP atribuidos al dextrometorfano son producidos de manera más confiable por el dextrorfanano y, por lo tanto, el potencial de abuso en humanos puede atribuirse al metabolismo del dextrometorfano a dextrorfanano. Véase Miller, SC y otros, *Addict Biol*, 2005, 10(4):325-7; Nicholson, KL y otros, *Psychopharmacology (Berl)*, 1 de Septiembre de 1999, 146(1):49-59; Pender, ES y otros, *Pediatr Emerg Care*, 1991, 7:163-7. Un estudio sobre los efectos psicotrópicos del dextrometorfano encontró que los metabolizadores rápidos informaron un mayor potencial de abuso en comparación con los metabolizadores lentos, lo que proporciona evidencia de que el dextrorfanano contribuye al potencial de abuso del dextrometorfano. Véase Zawertailo LA, y otros, *J Clin Psychopharmacol*, Agosto de 1998, 18(4):332-7.

Una fracción significativa de la población tiene una deficiencia funcional en la enzima CYP2D6. Por tanto, debido a que la principal vía metabólica del dextrometorfano requiere CYP2D6, la actividad disminuida da como resultado una duración de acción mucho mayor y mayores efectos del fármaco en sujetos con deficiencia de CYP2D6. Además de la deficiencia funcional intrínseca, ciertos medicamentos, tales como los antidepresivos, son potentes inhibidores de la enzima CYP2D6. Con su metabolismo más lento en algunas personas, el dextrometorfano, especialmente en combinación con otros medicamentos, puede provocar efectos adversos graves.

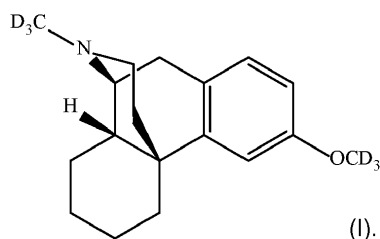
Una duración superior a la recomendada de un fármaco en el cuerpo puede proporcionar efectos beneficiosos continuos, pero también puede crear o prolongar efectos secundarios no deseados. Los efectos secundarios no deseados a las dosis recomendadas de terapia con dextrometorfano incluyen náuseas, pérdida de apetito, diarrea, somnolencia, mareos e impotencia.

En consecuencia, es conveniente proporcionar un compuesto que tenga las actividades beneficiosas del dextrometorfano y que también pueda tener otros beneficios, por ejemplo, efectos secundarios adversos reducidos, con una disminución del riesgo metabólico, para extender aún más su vida farmacológica efectiva, mejorar el cumplimiento del sujeto y, potencialmente, para disminuir la variabilidad farmacocinética de la población y/o disminuir su potencial de interacciones medicamentosas peligrosas o disminuir la posibilidad de abuso de dextrometorfano debido a la formación de metabolitos tal como el dextrorfanano.

## Sumario

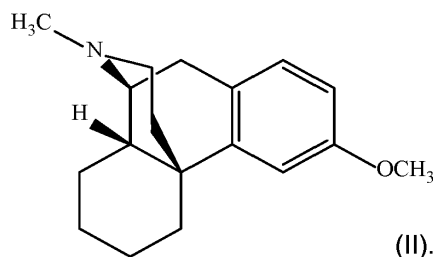
En la presente descripción se describen los métodos convenientes y económicos para convertir el dextrometorfano en dextrometorfano deuterado. En una modalidad, el método proporciona mejores rendimientos aislados y pureza para los intermediarios y también mejores rendimientos y pureza para los compuestos finales en comparación con los métodos anteriores. Por ejemplo, en algunas modalidades, los rendimientos son > 70 % y la pureza es > 90 % en comparación con los métodos anteriores. Y en algunas modalidades, los rendimientos son aproximadamente el 75 % y la pureza típica  $\geq 98$  % en comparación con los métodos anteriores. En una modalidad, la síntesis usa un único reactivo deuterado, yodometano-D<sub>3</sub>. En algunas modalidades, el uso de un único reactivo deuterado simplifica la cadena de suministro en comparación con los métodos anteriores. En una modalidad, los controles en una o más etapas intermedias aseguran que la pureza del fármaco sea la misma o mejor que los procesos anteriores.

La descripción proporciona los métodos para sintetizar compuestos dextrometorfano deuterados. La descripción proporciona un método para la síntesis de un compuesto dextrometorfano deuterado de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

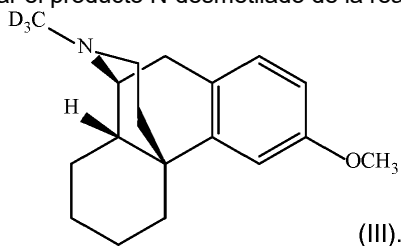


En una modalidad, el método comprende

(i) N-desmetilar la amina terciaria de un compuesto dextrometorfano de Fórmula (II)



El método comprende además (ii) deuterar el producto N-desmetilado de la reacción (i) a un compuesto de Fórmula (III)



El proceso de deuteración de la reacción (ii) implica la N-metilación en presencia de una base y de yodometano-D<sub>3</sub>. En una modalidad, el proceso de deuteración de la reacción (ii) se produce a una temperatura en el intervalo de -90 °C a 90 °C incluidos.

El método comprende, además, en la reacción (iii), O-desmetilar el grupo metoxi de Fórmula (III).

El método comprende, además, en la reacción (iv), deuterar el producto O-desmetilado de la reacción (iii) al compuesto de Fórmula (I). La reacción de deuteración (iv) implica la O-metilación en presencia de una base y de yodometano-D<sub>3</sub>. En una modalidad, la reacción de deuteración (iv) se produce a una temperatura en el intervalo de -10 °C a 10 °C incluidos.

En una modalidad, la reacción de N-desmetilación (i) se realiza en presencia de clorofornio de 1-cloroetilo. En una modalidad, la reacción de N-desmetilación (i) comprende además añadir metanol y aplicar calor cuando la reacción de N-desmetilación (i) se ha completado  $\geq 93$  %. En una modalidad, la reacción de N-desmetilación (i) comprende además aplicar un vacío cuando la N-desmetilación se completa  $\geq 98$  % hasta que la cantidad de metanol se reduce a no más de 100 ppm. En una modalidad, la reacción de N-desmetilación (i) comprende además añadir tolueno antes de aplicar el vacío.

En una modalidad, el compuesto de Fórmula (II) está presente en no más del 2 %.

5 En una modalidad, la base usada en la reacción (ii) para la deuteración del producto N-desmetilado de la reacción (i) a un compuesto de Fórmula (III) mediante N-metilación se elige entre carbonato de sodio, carbonato de cesio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, terc-butóxido de potasio, hidruro de sodio, n-butil litio, diisopropilamida de litio y una amina orgánica terciaria. En una modalidad, la base de amina orgánica terciaria usada en la reacción (ii) es trietilamina o diisopropiletilamina. En una modalidad, la base usada en la reacción (ii) es n-butil litio. En una modalidad, la temperatura usada en la reacción (ii) está en el intervalo de -90 °C a 0 °C incluidos. En una modalidad, la temperatura usada en la reacción (ii) está en el intervalo de -90 °C a -50 °C incluidos. En una modalidad, la temperatura usada en la reacción (ii) está en el intervalo de -90 °C a -70 °C incluidos.

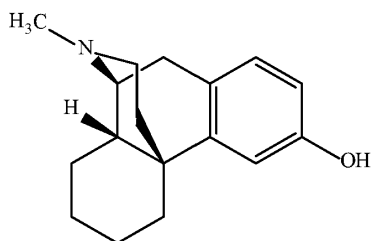
10 En una modalidad, la reacción de O-desmetilación (iii) se lleva a cabo en presencia de ácido bromhídrico.

En una modalidad, la base usada en la reacción (iv) para la deuteración del compuesto O-desmetilado de la reacción (iii) al compuesto de Fórmula (I) por O-metilación se elige entre carbonato de potasio, hidruro de sodio, metóxido de sodio y t-butóxido de potasio. En una modalidad, la base usada en la reacción (iv) es t-butóxido de potasio. En una modalidad, la temperatura usada en la reacción (iv) está en el intervalo de -3 °C a -1 °C incluidos.

15 En una modalidad, el compuesto de Fórmula (I) es una sal de bromhidrato. En una modalidad, la sal de bromhidrato es un monohidrato.

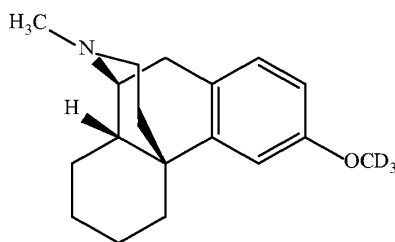
En una modalidad, cualquier átomo no designado como deuterio en el compuesto está presente como isótopo natural en abundancia.

20 En una modalidad, la descripción proporciona un método para sintetizar compuestos de dextrometorfano de fórmula (I) que comprende: (i) O-desmetilar el grupo metoxi de un compuesto dextrometorfano de Fórmula (II) a un compuesto de Fórmula (VIII)



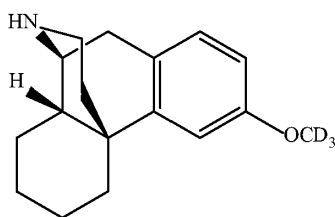
(VIII).

30 El método comprende además (ii) deuterar el compuesto O-desmetilado de Fórmula (VIII) por O-metilación a un compuesto de Fórmula (VII)



(VII).

40 La reacción de deuteración (ii) ocurre en presencia de una base y yodometano-D<sub>3</sub>. La reacción de deuteración (ii) se produce a una temperatura en el intervalo de -10 °C a 10 °C incluidos. El método comprende además (iii) N-desmetilar la amina terciaria de un compuesto de dextrometorfano de Fórmula (VII) de (ii) a un compuesto de Fórmula (IX)



(IX).

50 El método comprende además (iv) deuterar el compuesto N-desmetilado de Fórmula (IX) al compuesto de Fórmula (I) mediante N-metilación. En una modalidad, la reacción de deuteración (iv) ocurre en presencia de una base y yodometano-

D<sub>3</sub>. En una modalidad, la reacción de deuteración (iv) se produce a una temperatura en el intervalo de -90 °C a 90 °C incluidos.

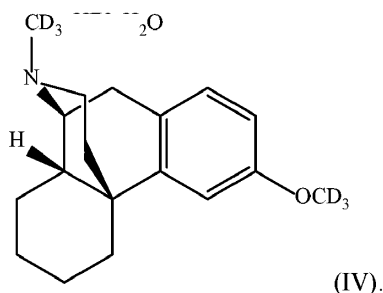
En una modalidad, la reacción de O-desmetilación (i) se lleva a cabo en presencia de ácido bromhídrico.

5 En una modalidad, la base usada en la reacción (ii) para la deuteración del producto O-desmetilado de la reacción (i) por O-metilación se elige entre carbonato de potasio, hidruro de sodio, metóxido de sodio y t-butóxido de potasio. En una modalidad, la base usada en la reacción (ii) es t-butóxido de potasio. En una modalidad, la temperatura usada en la reacción (ii) está en el intervalo de -3 °C a -1 °C incluidos.

10 En una modalidad, la reacción de N-desmetilación (iii) se lleva a cabo en presencia de cloroforniato de 1-cloroetilo. En una modalidad, la reacción de N-desmetilación descrita en la reacción (iii) comprende además añadir metanol y aplicar calor cuando la reacción de N-desmetilación (iii) se ha completado  $\geq 93$  %. En una modalidad, la reacción de N-desmetilación (iii) comprende además aplicar un vacío cuando la N-desmetilación se completa  $\geq 98$  % hasta que la cantidad de metanol se reduce a no más de 100 ppm. En una modalidad, la reacción de N-desmetilación (iii) comprende además añadir tolueno antes de aplicar el vacío. En una modalidad, el compuesto de Fórmula (VII) está presente en no más del 2 %.

15 En una modalidad, la base usada en la reacción (iv) para la deuteración del compuesto N-desmetilado de la reacción (iii) a un compuesto de Fórmula (I) por N-metilación se elige entre carbonato de sodio, carbonato de cesio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, terc-butóxido de potasio, hidruro de sodio, n-butil litio, diisopropilamida de litio y una amina orgánica terciaria. En una modalidad, la base de amina orgánica terciaria usada en la reacción (iv) es trietilamina o diisopropilamida. En una modalidad, la base usada en la reacción (iv) es n-butil litio. La temperatura usada en la reacción (iv) está en el intervalo de -90 °C a 0 °C incluidos. En una modalidad, la temperatura usada en la reacción (iv) está en el intervalo de -90 °C a -50 °C incluidos. En una modalidad, la temperatura usada en la reacción (iv) está en el intervalo de -90 °C a -70 °C incluidos.

20 En una modalidad, se proporciona un método para la síntesis de un compuesto dextrometorfano deuterado de Fórmula (IV) que comprende convertir el compuesto de Fórmula (I) producido por cualquiera de los métodos proporcionados en la presente descripción en una sal de bromhidrato monohidratado de Fórmula (IV) por cristalización mediante el uso de una solución que comprende ácido bromhídrico.



25 En una modalidad, el compuesto de Fórmula (IV) es una sal de bromhidrato. En una modalidad, la sal de bromhidrato de un compuesto de Fórmula (IV) es un monohidrato.

30 En una modalidad, los métodos proporcionan ventajosamente formas de preparar dextrometorfano deuterado con un rendimiento significativo mediante una metodología menos costosa y más sencilla en comparación con los métodos anteriores. En una modalidad, se mejora el rendimiento de dextrometorfano deuterado en comparación con los métodos descritos anteriormente. En una modalidad, los métodos usan ventajosamente un único reactivo deuterado, yodometano-D<sub>3</sub>, lo que simplifica la cadena de suministro. En una modalidad, el único reactivo deuterado es, pero no se limita a, dimetilsulfóxido deuterado, brometano-D<sub>3</sub> (metil-d<sub>3</sub> bromuro), metil-D<sub>3</sub> triflato o dimetilsulfato deuterado. Un experto en la técnica también reconocería otros reactivos deuterados de agentes metilantes estándar que pueden usarse.

### 45 III. Descripción detallada

Debe entenderse que la descripción general anterior y la siguiente descripción detallada son solamente ilustrativas y explicativas y no son restrictivas de la invención, como se reivindicó. Ciertos detalles de una o más modalidades de la invención se exponen en la descripción más abajo. Los expertos en la técnica reconocerán que existen numerosas variaciones y modificaciones de la invención que están abarcadas por su alcance. Otras características o ventajas de la presente descripción resultarán evidentes a partir de los ejemplos representativos que siguen, y también de las reivindicaciones adjuntas.

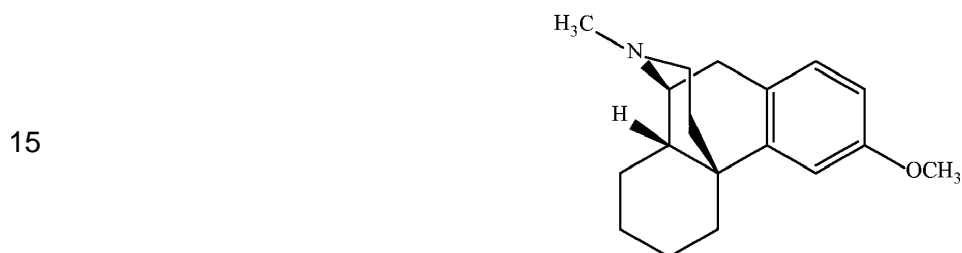
50 Como se usa en la presente descripción, la nomenclatura para compuestos que incluyen compuestos orgánicos, puede darse mediante el uso de nombres comunes, recomendaciones de nomenclatura IUPAC, IUBMB o CAS. Un experto en



la técnica puede determinar fácilmente la estructura de un compuesto si se le da un nombre, ya sea mediante reducción sistémica de la estructura del compuesto mediante el uso de convenciones de denominación o mediante software disponible comercialmente, tal como CHEMDRAW™ (Cambridgesoft Corporation, EE.UU.).

5 Esta descripción incluye varios valores numéricos. Se debe entender que hay un número de valores descritos en la presente descripción, y que cada valor se describe además en la presente descripción como "aproximadamente" ese valor particular además del propio valor. Por ejemplo, si se describe el valor "10", entonces "aproximadamente 10" también se describe. Se entiende además que cada unidad entre dos unidades particulares en un intervalo descrito también está descrita. Por ejemplo, si se describe un intervalo de 10-15, también se describen al menos 11, 12, 13 y 14.

10 La química del dextrometorfano y sus análogos se describe en varias referencias tales como Rodd, E. H., Ed., Chemistry of Carbon Compounds (Elsevier Publ., N.Y., 1960), Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics, Choi Brain Res. 1987, 403: 333-336, y la Patente de EE.UU. Núm. 4,806,543 a Choi. Su estructura química es como sigue:



20 El dextrometorfano (DM) es el nombre común del (+)-3-metoxi-N-metilmorfinano. Es una molécula particular de una clase de moléculas que son análogos dextrorrotatorios de opioides similares a la morfina. El término "opiáceo" se refiere a medicamentos derivados del opio, tales como morfina y codeína. Como se usa en la presente descripción, el término "opiáceo" es más amplio. Incluye los opiáceos, pero también incluye otros fármacos, naturales o sintéticos, que actúan como analgésicos o sedantes en los mamíferos.

25 Se reconocerá que se produce cierta variación de la abundancia isotópica natural en un compuesto sintetizado en dependencia del origen de los materiales químicos usados en la síntesis. Por lo tanto, una preparación de dextrometorfano contendrá inherentemente pequeñas cantidades de isotopólogos deuterados y/o que contengan <sup>13</sup>C. La concentración de isótopos de hidrógeno y carbono estables abundantes de forma natural, a pesar de esta variación, es pequeña en comparación con el grado de sustitución isotópica estable de los compuestos de esta descripción. Véase, *por ejemplo*, Wada E y otros, Seikagaku 1994,66:15; Ganes L Z y otros, Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol 1998, 119:725. En un compuesto de esta descripción, cuando una posición particular se designa con deuterio, se entiende que la abundancia de deuterio en esa posición es sustancialmente mayor que la abundancia natural de deuterio, que es aproximadamente 0,015%. En una modalidad, una posición designada como que tiene deuterio tiene un factor de enriquecimiento isotópico mínimo de al menos 3000 (45 % de incorporación de deuterio) en cada átomo designado como deuterio en dicho compuesto.

30 Como se usa en la presente descripción, el término "factor de enriquecimiento isotópico" tal como se usa en la presente significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. En otras modalidades, un compuesto de esta descripción tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de, pero que no se limita a, al menos 3500 (52,5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60 % de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5 % de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75 % de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5 % de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90 % de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95 % de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97 % de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99 % de incorporación de deuterio) o al menos 6633,3 (99,5 % de incorporación de deuterio).

35 En los compuestos de esta descripción, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular representa cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique de cualquier otra manera, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural.

45 Como se usa en la presente descripción, el término "isotopólogo" se refiere a una especie que tiene la misma estructura química y fórmula que un compuesto específico de esta descripción, con la excepción de la composición isotópica en una o más posiciones, por ejemplo, H frente a D. Así un isotopólogo difiere de un compuesto específico de esta descripción en la composición isotópica del mismo.

50 El término "compuesto", como se usa en la presente descripción, también pretende incluir cualquier sal, solvato o hidrato del mismo.

Como se usa en la presente descripción, una sal de un compuesto de esta descripción se forma entre un ácido y un grupo básico del compuesto, tal como un grupo funcional amino, o una base y un grupo ácido del compuesto, tal como un grupo

funcional carboxilo. De acuerdo con otra modalidad, el compuesto es una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

Como se usa en la presente descripción, el término "farmacéuticamente aceptable", se refiere a un componente que es, dentro del alcance del criterio médico, adecuado para usar en contacto con los tejidos de humanos y otros mamíferos sin una excesiva toxicidad, irritación, reacción alérgica y similares, y son proporcionales con una relación beneficio/riesgo razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de esta descripción. Un "contraión farmacéuticamente aceptable" es una porción iónica de una sal que no es tóxica cuando se libera de la sal tras la administración a un receptor.

Los ácidos comúnmente empleados para formar sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, ácidos inorgánicos tales como bisulfuro de hidrógeno, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, así como también ácidos orgánicos tales como para-ácido toluensulfónico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido bitartárico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido besílico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido fórmico, ácido glutámico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido láctico, ácido oxálico ácido, ácido parabromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico y ácido acético, así como ácidos orgánicos e inorgánicos relacionados. Tales sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexino-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, tereftalato, sulfonato, xileno sulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, hidroxibuterato, glicolato, maleato, tartrato, metanosulfonato, propansulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato y otras sales.

En una modalidad, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a aquellas formadas con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, y especialmente aquellas formadas con ácidos orgánicos tales como ácido maleico.

Como se usa en la presente, el término "hidrato" significa un compuesto que incluye, además, una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua enlazada por fuerzas intermoleculares no covalentes.

Como se usa en la presente, el término "solvato" significa un compuesto que incluye además una cantidad estequiométrica o no-estequiométrica de solvente tal como, agua, acetona, etanol, metanol, diclorometano, 2-propanol, o similares, unidos por fuerzas intermoleculares no-covalentes.

Los compuestos de la presente descripción pueden contener un átomo de carbono asimétrico, por ejemplo, como resultado de la sustitución de deuterio o de cualquier otra manera. Como tal, los compuestos de esta descripción pueden existir como enantiómeros individuales, o mezclas de los dos enantiómeros. En consecuencia, un compuesto de la presente descripción incluirá mezclas racémicas también los estereoisómeros respectivos individuales que están sustancialmente libres de otro estereoisómero posible. El término "sustancialmente libre de otros estereoisómeros" como se usa en la presente significa que hay presencia de menos de 25 % de otros estereoisómeros, menos de 10 % de otros estereoisómeros, menos de 5 % de otros estereoisómeros y menos de 2 % o menos de "X" % de otros estereoisómeros (en donde X es un número entre 0 y 100, incluidos). Los métodos para obtener o sintetizar un enantiómero individual para un compuesto dado se conocen bien en la técnica y pueden aplicarse en la medida de lo posible a los compuestos finales o al material de partida o intermediarios.

El término "compuestos estables", como se usa en la presente, se refiere a compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir su fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un período de tiempo suficiente para ser útiles para los fines detallados en la presente descripción (por ejemplo, la formulación en productos terapéuticos, productos intermedios para usar en la producción de compuestos terapéuticos, compuestos intermedios aislables o almacenables, tratamiento de una enfermedad o afección que responde a agentes terapéuticos).

Como se usa en la presente descripción, "D" se refiere a deuterio.

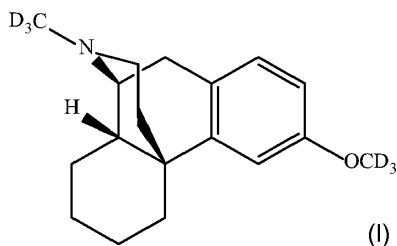
Como se usa en la presente descripción, los términos "reactivo deuterado", "reactivo de deuterio" y "reactivo deuterante" se usan indistintamente para indicar un reactivo en el que al menos un átomo de deuterio se ha incorporado selectivamente en lugar de hidrógeno (deuteración).

Como se usa en la presente descripción, "estereoisómero" se refiere tanto a enantiómeros como a diastereómeros.

Como se usa en la presente descripción, el término "un equivalente" se refiere a la cantidad de una sustancia que reacciona con un mol de otra sustancia.

La presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (I), que incluye sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables.

5



10

El compuesto de Fórmula (I) puede aislarse o purificarse, por ejemplo, el compuesto de Fórmula (I) está presente con una pureza de al menos 50 % en peso (por ejemplo, al menos 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 %, 98,5 %, 99 %, 99,5 % o 99,9 %) de la cantidad total de isotopólogos de Fórmula (I) presentes, respectivamente. Por tanto, una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I) puede incluir una distribución de isotopólogos del compuesto, siempre que al menos el 50 % de los isotopólogos en peso sean el compuesto mencionado.

15

Cualquier posición en el compuesto de Fórmula (I) designada con D tiene una incorporación mínima de deuterio de al menos 45 % (por ejemplo, al menos 52,5 %, al menos 60 %, al menos 67,5 %, al menos 75 %, al menos 82,5 % al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 97 %, al menos 99 % o al menos 99,5 %) en la posición o posiciones designadas del compuesto de fórmula (I). Por tanto, una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I) puede incluir una distribución de isotopólogos del compuesto, siempre que al menos el 45 % de los isotopólogos incluyan una D en la posición o posiciones designadas.

20

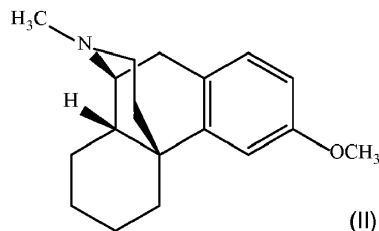
Un compuesto de Fórmula (I) puede estar "sustancialmente libre" de otros isotopólogos del compuesto, por ejemplo, menos del 50 %, menos del 25 %, menos del 10 %, menos del 5 %, menos del 2 %, menos del 1 %, o menos del 0,5 % de otros isotopólogos están presentes.

Cualquier átomo no designado como deuterio en el compuesto está presente en su abundancia isotópica natural.

25

En una modalidad, el método comprende (i) desmetilar la amina terciaria de un compuesto de dextrometorfan de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

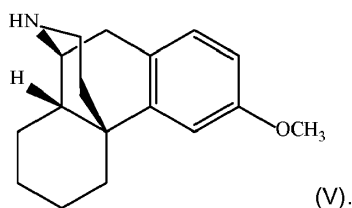
30



35

para obtener un compuesto desmetilado de fórmula (V) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

40



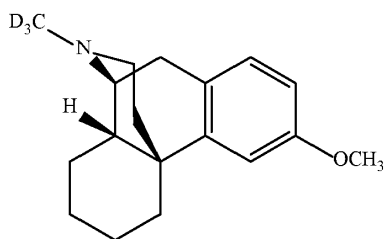
45

Por ejemplo, en una modalidad, el proceso de N-desmetilación de un compuesto de dextrometorfan comprende tratar el material de partida de dextrometorfan, cuando está presente en forma de sal monohidratada, con una base para producir el material de partida N-metilado como base libre. En una modalidad, la base es una base inorgánica. En una modalidad, la base inorgánica puede ser, pero no se limita a, al menos uno de hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o hidróxido de calcio. En una modalidad, la base es hidróxido de sodio. En una modalidad, se disuelve una solución de sal de dextrometorfan en un solvente orgánico y se mezcla con una solución básica acuosa y se agita. En una modalidad, el solvente orgánico puede ser, pero no se limita a, tolueno, hexano, cloroformo, acetato de etilo, tetrahidrofurano, cloruro de metileno o éter dietílico. En una modalidad, el solvente orgánico es tolueno. En una modalidad, la capa orgánica se separa de la capa acuosa y luego la capa orgánica se lava con agua hasta pH neutro y se seca azeotrópicamente.

50

En una modalidad, el proceso de N-desmetilación se lleva a cabo con reactivos comunes conocidos tales como haluro de cianógeno, haluro de acilo y varios cloroformatos. En una modalidad, el haluro de acilo puede ser, pero no se limita a,

- 5 cloruro de acetilo. En una modalidad, el cloroformiato puede ser, pero no se limita a, al menos uno de entre cloroformiato de 1-cloroetilo, cloroformiato de etilo o cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo. En una modalidad, el cloroformiato es cloroformiato de 1-cloroetilo. En una modalidad, el carbamato se elimina subsecuentemente al calentar la mezcla de reacción y añadir metanol hasta que se obtiene un compuesto de Fórmula (V) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, la reacción de N-desmetilación se realiza a una temperatura no extrema, por ejemplo, desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. En una modalidad, la temperatura ambiente está en el intervalo de 18 °C a 25 °C incluidos. En una modalidad, la reacción progresa a una temperatura más elevada, por ejemplo, de 30 °C a 100 °C incluidos. En una modalidad, el intervalo de temperatura es de 40 °C a 90 °C incluidos. En una modalidad, el intervalo de temperatura es de 50 °C a 80 °C incluidos. En una modalidad, el intervalo de temperatura es de 60 °C a 70 °C incluidos.
- 10 En una modalidad, la reacción de N-desmetilación puede realizarse bajo una atmósfera inerte, por ejemplo, pero que no se limita a, nitrógeno, para mantener un entorno libre de humedad. En una modalidad, el solvente puede eliminarse para producir el carbamato intermediario. En una modalidad, el carbamato se hidroliza luego, por ejemplo, mediante reacción con Zn y ácido acético en una solución acuosa, o mediante la adición de metanol y el calentamiento de la mezcla de reacción a reflujo.
- 15 En una modalidad, la reacción de N-desmetilación (i) se lleva a cabo en presencia de cloroformiato de 1-cloroetilo hasta que la reacción se completa  $\geq 93$  %. En una modalidad, la funcionalidad carbamato se elimina luego mediante el uso de metanol y calor. En una modalidad, el metanol se elimina mediante vacío cuando la N-desmetilación se completa  $\geq 98$  %. En una modalidad, la cantidad de metanol restante no es más de 100 ppm.
- 20 En una modalidad, se añade de nuevo un solvente orgánico a la mezcla de reacción en la reacción (i) y el solvente se elimina al vacío. En una modalidad, el solvente orgánico es, pero no se limita a, tolueno. En una modalidad, este procedimiento se repite hasta que la cantidad de metanol sea de aproximadamente 100 ppm o menos.
- 25 En una modalidad, se añade un alcohol a la mezcla de reacción en la reacción (i) para reducir las impurezas a los niveles objetivo. En una modalidad, el alcohol es, pero no se limita a, isopropanol.
- 30 En una modalidad, el nivel de impurezas para el dextrometorfano se reduce a no más del 2,0 %. En una modalidad, el nivel de impurezas para el dextrometorfano se reduce a no más del 2,5 %. En una modalidad, el nivel de impurezas para el dextrometorfano se reduce a no más del 3 %. En una modalidad, el nivel de impurezas para el dextrometorfano se reduce a no más del 3,5 %. En una modalidad, el nivel de impurezas para el dextrometorfano se reduce a no más del 4 %. En una modalidad, el nivel de impurezas para el dextrometorfano se reduce a no más del 4,5 %. En una modalidad, el nivel de impurezas para el dextrometorfano se reduce a no más del 5 %. En una modalidad, el nivel de impurezas para el dextrometorfano se reduce a no más del 5,5 %. En una modalidad, el nivel de impurezas para el dextrometorfano se reduce a no más del 6 %. En una modalidad, el nivel de impurezas para el dextrometorfano se reduce a no más del 6,5 %. En una modalidad, el nivel de impurezas para el dextrometorfano se reduce a no más del 7 %. En una modalidad, se añade isopropanol adicional en la reacción (i) para reducir las impurezas a los niveles objetivo.
- 35 En una modalidad, el compuesto de fórmula (V) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se aísla mediante filtración y se aclara con un solvente orgánico. En una modalidad, el solvente orgánico es, pero no se limita a, tolueno. En una modalidad, el compuesto de Fórmula (V) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se seca a continuación a aproximadamente 50 °C hasta que el nivel de solvente orgánico es  $\leq 3$  %. En una modalidad, el compuesto de fórmula (V) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se seca a aproximadamente 40 °C hasta que el nivel de solvente orgánico es  $\leq 3$  %. En una modalidad, el compuesto de Fórmula (V) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se seca a aproximadamente 30 °C hasta que el nivel de solvente orgánico es  $\leq 3$  %.
- 40 En una modalidad, el compuesto de Fórmula (V) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se seca a aproximadamente 40 °C hasta que el nivel de solvente orgánico es  $\leq 2$  %. En una modalidad, el compuesto de Fórmula (V) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se seca a aproximadamente 30 °C hasta que el nivel de solvente orgánico es  $\leq 2$  %.
- 45 En una modalidad, el compuesto de Fórmula (V) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se seca a aproximadamente 40 °C hasta que el nivel de solvente orgánico es  $\leq 1$  %. En una modalidad, el compuesto de Fórmula (V) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se seca a aproximadamente 30 °C hasta que el nivel de solvente orgánico es  $\leq 1$  %.
- En una modalidad, el rendimiento del producto en la reacción (i) es  $>70$  % con una pureza de aproximadamente  $>90$  %.
- En una modalidad, el método comprende además en la reacción (ii) deuteroar el compuesto N-desmetilado de Fórmula (V) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reacción (i) a un compuesto de Fórmula (III)



(III)

por N-metilación en presencia de una base y un reactivo deuterado a una temperatura en el intervalo de -90 °C a 90 °C incluidos.

En una modalidad, la reacción de N-metilación puede realizarse bajo una atmósfera inerte, por ejemplo, nitrógeno o argón, para mantener un ambiente libre de humedad.

En una modalidad, la temperatura usada en la reacción (ii) está en el intervalo de -80 °C a 80 °C incluidos, -70 °C a 70 °C incluidos, -60 °C a 60 °C incluidos, -50 °C a 50 °C incluidos, -40 °C a 40 °C incluidos, -30 °C a 30 °C incluidos, -20 °C a 20 °C incluidos, o -10 °C a 10 °C incluidos.

Por ejemplo, en una modalidad, la reacción (ii) comprende disolver un compuesto de Fórmula (V) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un solvente orgánico y enfriar la solución. En una modalidad, el solvente orgánico es, pero no se limita a, al menos uno de los éteres (por ejemplo, éter dietílico, éter dibutilo, metil terc-butil éter), cloruro de metileno, dioxano, tolueno, pentano o tetrahidrofurano. En una modalidad, el solvente orgánico es tetrahidrofurano. En una modalidad, la temperatura se reduce a una temperatura en el intervalo de -90 °C a 0 °C incluidos. En una modalidad, la temperatura se reduce a una temperatura en el intervalo de -85 °C a -5 °C incluidos, -75 °C a -15 °C incluidos, -65 °C a -25 °C incluidos, -55 °C a -35 °C incluidos, o -45 °C a -40 °C incluidos.

En una modalidad, luego se agrega una base a la reacción (ii), seguido de la adición de un reactivo deuterado.

En una modalidad, el reactivo deuterado puede ser, pero no se limita a, yodometano-D<sub>3</sub>, dimetilsulfato-D<sub>6</sub>, o metil-d<sub>3</sub> triflato. En una modalidad, el reactivo deuterado es yodometano-D<sub>3</sub>. En una modalidad, la reacción se lleva a cabo en una base adecuada. En una modalidad, una base adecuada puede ser, pero no se limita a, una base orgánica (por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina) o una base inorgánica (por ejemplo, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio).

En una modalidad, las bases usadas en la reacción (ii) pueden elegirse entre, pero que no se limitan a, carbonato de sodio, carbonato de cesio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, terc-butóxido de potasio, hidruro de sodio, alquil-litio (por ejemplo, n-butil litio, s-butil litio, t-butil litio, n-hexil-litio), amidas de litio (por ejemplo, diisopropilamida de litio, hexametildesilazida de litio) y una amina orgánica terciaria (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, trisopropilamina, diisopropiletilamina).

En una modalidad, la amina orgánica terciaria es trietilamina o diisopropiletilamina. En una modalidad, el alquil-litio es n-butil litio. En una modalidad, la amida de litio es diisopropilamida de litio.

En una modalidad, la base elegida en la reacción (ii) es n-butil litio.

En una modalidad, la base usada en la reacción (ii) puede usarse en cualquier cantidad o concentración adecuada que sea una cantidad efectiva, es decir, que promueva o facilite la reacción de intercambio (ii). Por ejemplo, en una modalidad, la base se usa en una cantidad de 0,9 a 10 equivalentes. En una modalidad, la base se usa en una cantidad de 2-8 equivalentes, 3-7 equivalentes o 4-6 equivalentes. En una modalidad, la base se usa en una cantidad de 1,5 a 2,5 equivalentes. En una modalidad, la base se usa en una cantidad de 0,9 a 1,3 equivalentes.

En una modalidad, el reactivo deuterado usado en la reacción (ii) es, pero no se limita a, yodometano-D<sub>3</sub>.

En una modalidad, la mezcla de reacción de la reacción (ii) se controla para lograr la conversión deseada. En una modalidad, se añaden porciones adicionales de reactivo deuterado, en dependencia del nivel restante de d<sub>6</sub>-DM-J (véase Esquema 1, reacción (ii)).

En una modalidad, la reacción (ii) se lleva a cabo a cualquier temperatura adecuada que permita que proceda la N-metilación deseada.

En una modalidad, el intervalo de temperatura en la reacción (ii) es de -90 °C a 90 °C incluidos.

En una modalidad, la temperatura usada en la reacción (ii) está en el intervalo de -90 °C a 0 °C incluidos.

En una modalidad, la temperatura usada en la reacción (ii) está en el intervalo de -90 °C a -50 °C incluidos.

En una modalidad, la temperatura usada en la reacción (ii) está en el intervalo de -80 °C a -70 °C incluidos.

5 En una modalidad, la mezcla de reacción (ii) luego se apaga mediante la adición de un reactivo de extinción. En una modalidad, el reactivo de extinción es una solución ligeramente ácida. En una modalidad, el reactivo de extinción es un solvente orgánico. En una modalidad, el solvente orgánico puede ser, pero no se limita a, metanol o etanol. En una modalidad, el reactivo de extinción es un ácido acuoso. En una modalidad, el ácido acuoso puede ser, pero no se limita a, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido cítrico o ácido acético. En una modalidad, el reactivo de extinción es una sal inorgánica. En una modalidad, la sal inorgánica puede ser, pero no se limita a, cloruro de amonio, bicarbonato de sodio o una sal de fosfato. En una modalidad, el reactivo de extinción es cloruro de amonio acuoso. En una modalidad, el reactivo de extinción es agua. En una modalidad, se añade cloruro de amonio acuoso a la mezcla de reacción (ii) y la mezcla de reacción se calienta a presión reducida para eliminar cualquier yodometano-D3 restante. En una modalidad, el yodometano-D3 sin reaccionar se evapora al vacío a una temperatura en el intervalo de -50 °C a -40 °C incluidos. En una modalidad, se añade agua purificada a la mezcla de reacción (ii). En una modalidad, luego se separa la fase orgánica. En una modalidad, la fase acuosa se extrae con un solvente orgánico. En una modalidad, el solvente orgánico puede ser, pero no se limita a, dietiléter o metil-t-butiléter. En una modalidad, el solvente orgánico es metil-t-butiléter. En una modalidad, la fase orgánica combinada se concentra al vacío y el solvente se cambia por un alcohol adecuado. En una modalidad, el alcohol es, pero no se limita a, al menos uno de entre metanol, etanol o isopropanol. En una modalidad, el alcohol es metanol. En una modalidad, se agrega lentamente agua purificada y la mezcla se enfría. En una modalidad, el compuesto de fórmula (III) se aísla por filtración, se lava con agua purificada y se seca.

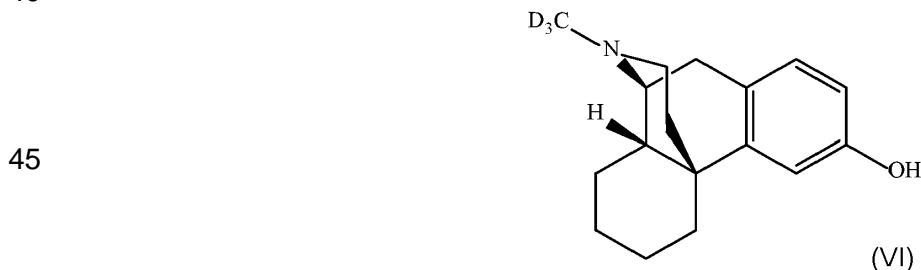
20 En una modalidad, cuando se completa la reacción para la mezcla de reacción (ii), se añade n-butil litio adicional para consumir el exceso de yodometano-D3. En una modalidad, la mezcla de reacción (ii) luego se apaga mediante la adición de un reactivo de extinción. En una modalidad, el reactivo de extinción es una solución ligeramente ácida. En una modalidad, el reactivo de extinción es un solvente orgánico. En una modalidad, el solvente orgánico puede ser, pero no se limita a, metanol o etanol. En una modalidad, el reactivo de extinción es un ácido acuoso. En una modalidad, el ácido acuoso puede ser, pero no se limita a, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido cítrico o ácido acético. En una modalidad, el reactivo de extinción es una sal inorgánica. En una modalidad, la sal inorgánica puede ser, pero no se limita a, cloruro de amonio, bicarbonato de sodio o una sal de fosfato. En una modalidad, el reactivo de extinción es cloruro de amonio acuoso. En una modalidad, luego se agrega agua purificada a la mezcla de reacción (ii). En una modalidad, luego se separa la fase orgánica. En una modalidad, la fase acuosa se extrae con un solvente orgánico. En una modalidad, el solvente orgánico puede ser, pero no se limita a, dietiléter o metil-t-butiléter. En una modalidad, el solvente orgánico es metil-t-butiléter. En una modalidad, la fase orgánica combinada se concentra al vacío y el solvente se cambia por un alcohol adecuado. En una modalidad, el alcohol es, pero no se limita a, al menos uno de entre metanol, etanol o isopropanol. En una modalidad, el alcohol es metanol. En una modalidad, se agrega lentamente agua purificada y la mezcla se enfría. En una modalidad, el compuesto de fórmula (III) se aísla por filtración, se lava con agua purificada y se seca.

30 En una modalidad, el compuesto de Fórmula (III) se recristaliza en metanol/agua. En una modalidad, el rendimiento es >70 % con una pureza >90 %.

35 En una modalidad, el compuesto de Fórmula (III) es una sal de bromhidrato.

En una modalidad, la sal de bromhidrato del compuesto de Fórmula (III) es un monohidrato.

40 En una modalidad, el método comprende además, en la reacción (iii), la O-desmetilación del compuesto O-metilado de Fórmula (III) de la reacción (ii) a un compuesto de Fórmula (VI).



50 Por ejemplo, en una modalidad, un compuesto de Fórmula (III) se mezcla con un ácido adecuado y se calienta hasta que el nivel de d6-DM-J es  $\leq 1$  %. En una modalidad, se mezcla un compuesto de Fórmula (III) con un ácido adecuado y se calienta hasta que el nivel de d6-DM-J es  $\leq 1,5$  %. En una modalidad, se mezcla un compuesto de Fórmula (III) con un ácido adecuado y se calienta hasta que el nivel de d6-DM-J es  $\leq 2$  %. En una modalidad, se mezcla un compuesto de Fórmula (III) con un ácido adecuado y se calienta hasta que el nivel de d6-DM-J es  $\leq 2,5$  %. En una modalidad, se mezcla un compuesto de Fórmula (III) con un ácido adecuado y se calienta hasta que el nivel de d6-DM-J es  $\leq 3$  %. En una modalidad, se mezcla un compuesto de Fórmula (III) con un ácido adecuado y se calienta hasta que el nivel de d6-DM-J

es  $\leq 3,5$  %. En una modalidad, se mezcla un compuesto de Fórmula (III) con un ácido adecuado y se calienta hasta que el nivel de d6-DM-J es  $\leq 4$  %. En una modalidad, se mezcla un compuesto de Fórmula (III) con un ácido adecuado y se calienta hasta que el nivel de d6-DM-J es  $\leq 4,5$  %. En una modalidad, se mezcla un compuesto de Fórmula (III) con un ácido adecuado y se calienta hasta que el nivel de d6-DM-J es  $\leq 5$  %.

5 En una modalidad, el ácido es, pero no se limita a, tribromuro de boro o ácido bromhídrico. En una modalidad, el ácido es ácido bromhídrico.

10 En una modalidad, la mezcla de reacción (iii) luego se enfría y se mezcla con una base adecuada. En una modalidad, la base es, pero no se limita a, al menos uno de entre hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de calcio, carbonato de disodio o hidróxido de amonio. En una modalidad, la base es carbonato de potasio. En una modalidad, se añade luego un solvente orgánico a la mezcla de reacción. En una modalidad, el solvente orgánico es, pero no se limita a, al menos uno de entre cloruro de metileno, acetato de etilo, éter dietílico, tetrahidrofurano o 2-metiltetrahidrofurano. En una modalidad, el solvente orgánico es 2-metiltetrahidrofurano. En una modalidad, la fase orgánica se separa luego y se lava con agua purificada. En una modalidad, la fase acuosa combinada se extrae adicionalmente con un solvente orgánico. En una modalidad, el solvente orgánico es, pero no se limita a, al menos uno de entre cloruro de metileno, acetato de etilo, éter dietílico, tetrahidrofurano o 2-metiltetrahidrofurano. En una modalidad, el solvente orgánico es 2-metiltetrahidrofurano. En una modalidad, la fase orgánica combinada se concentra luego al vacío y el solvente se intercambia por un solvente orgánico apolar. En una modalidad, el solvente orgánico apolar es, pero no se limita a, al menos uno de entre pentano, hexano, n-heptano, tolueno, 1,4-dioxano o éter dietílico. En una modalidad, el solvente orgánico apolar es n-heptano. En una modalidad, la mezcla se enfría, se filtra, se lava con el solvente orgánico apolar y se seca.

15 En una modalidad, el rendimiento de un compuesto de fórmula (VI) es  $>70$  % con una pureza  $>96$  %.

20 En una modalidad, el método comprende además, en la reacción (iv), la O-metilación del compuesto O-desmetilado de Fórmula (VI) de la reacción (iii) al compuesto de Fórmula (I) en presencia de una base y un reactivo deuterado a temperaturas en el intervalo de  $-10$  °C a  $10$  °C incluidos.

25 Por ejemplo, en una modalidad, se mezcla un compuesto de Fórmula (VI) con un solvente orgánico y se analiza el contenido de agua de la solución resultante. En una modalidad, el solvente orgánico puede ser, pero no se limita a, un solvente aprótico (por ejemplo, dioxano, éter dietílico, cloruro de metileno). En una modalidad, el solvente orgánico es, pero no se limita a, al menos uno de entre cloruro de metileno, dioxano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, éter dietílico o dimetilformamida. En una modalidad, el solvente orgánico es dimetilformamida. En una modalidad, si el contenido de agua es  $>0,05$  %, se añade un agente de secado a la mezcla y se elimina por filtración después de agitar. En una modalidad, el agente de secado es, pero no se limita a, tamices moleculares con diferentes tamaños de los poros. En una modalidad, los tamices moleculares tienen un tamaño de los poros de  $3$  Å a  $5$  Å. En una modalidad, el agente de secado es un polvo de tamiz molecular con un tamaño de los poros de  $4$  Å.

30 En una modalidad, la O-metilación se realiza en presencia de una base y yodometano-D<sub>3</sub> a temperaturas en el intervalo de  $-10$  a  $10$  °C incluidos. En una modalidad, la base puede ser, pero no se limita a, al menos uno de hidróxido de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio, metóxido de sodio, t-butóxido de sodio o t-butóxido de potasio.

35 En una modalidad, la O-metilación se realiza en presencia de una base y yodometano-D<sub>3</sub> a temperaturas en el intervalo de  $-3$  a  $-1$  °C incluidos.

40 En una modalidad, en la reacción (iv) puede elegirse una base de carbonato de potasio, hidruro de sodio, metóxido de sodio y t-butóxido de potasio.

En una modalidad, la base elegida en la reacción (iv) es t-butóxido de potasio.

45 En una modalidad, la O-metilación se realiza en presencia de t-butóxido de potasio. En una modalidad, se añade el t-butóxido de potasio a la solución de la mezcla de reacción y, después de agitar, se añade una solución de yodometano-D<sub>3</sub> en dimetilformamida. En una modalidad, la reacción continúa hasta que queda  $\leq 5$  % de un compuesto de Fórmula (VI), aunque pueden tolerarse niveles más altos. En una modalidad, se agrega agua purificada y se aísla por filtración un compuesto de Fórmula (I). En una modalidad, la torta de filtración se lava con agua y se seca para dar un compuesto de Fórmula (I).

En una modalidad, el rendimiento del compuesto de fórmula (I) es  $>70$  % con una pureza  $>96$  %.

50 En una modalidad, la temperatura usada en la reacción (iv) está en el intervalo de  $-10$  °C a  $10$  °C incluidos.

En una modalidad, la temperatura usada en la reacción (iv) está en el intervalo de  $-3$  °C a  $-1$  °C incluidos.

En una modalidad, la reacción (v) del método comprende además convertir el compuesto de Fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, la sal es una sal de bromhidrato monohidratado de Fórmula (IV). En una modalidad, la sal se forma mediante cristalización mediante el uso de una solución que comprende ácido bromhídrico.

5 En una modalidad, en la reacción (v), se filtran una o más soluciones mediante el uso de un filtro de 0,45  $\mu\text{m}$  y se llevan a cabo una o más operaciones en una sala limpia de Clase 100 000. En una modalidad, se mezclan agua purificada y un compuesto de Fórmula (I) en un reactor. En una modalidad, se agrega una solución de ácido bromhídrico, seguida de agua purificada. En una modalidad, la mezcla resultante se calienta hasta que se forma una solución y luego se enfría para permitir que ocurra la cristalización. En una modalidad, la mezcla se calienta y enfría a través de varios ciclos para optimizar el tamaño de las partículas y luego se enfría a temperatura ambiente. En una modalidad, el producto se aísla por filtración, se lava con agua purificada y se seca para dar un compuesto de Fórmula (IV). En una modalidad, el secado se realiza a 30-50  $^{\circ}\text{C}$ . En una modalidad, el secado se realiza a 40-45  $^{\circ}\text{C}$ .

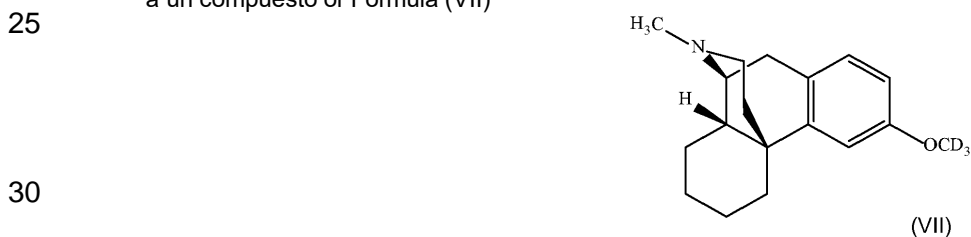
10 En una modalidad, el rendimiento de un compuesto de Fórmula (IV) es de aproximadamente 75 % con una pureza  $\geq 98$  %.

15 En una modalidad, la descripción actual también proporciona un método para sintetizar un dextrometorfano deuterado de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende

(i) deuterar un compuesto dextrometorfano de Fórmula (II)



a un compuesto of Fórmula (VII)



30 mediante la O-desmetilación del grupo metoxi de un compuesto dextrometorfano de Fórmula (II) a un compuesto de Fórmula (VIII)



(ii) deuterar el producto de reacción O-desmetilado de (i) a un compuesto de Fórmula (VII) por O-metilación en presencia de una base y un reactivo deuterado a temperaturas en el intervalo de -10  $^{\circ}\text{C}$  a 10  $^{\circ}\text{C}$  incluidos;

(iii) N-desmetilar la amina terciaria de un compuesto de dextrometorfano de Fórmula (VII) a un compuesto de Fórmula (IX);



50 y (iv) deuterar el producto de reacción N-desmetilado de (iii) al compuesto de Fórmula (I) por N-metilación en presencia de una base y un reactivo deuterado a una temperatura en el intervalo de -90  $^{\circ}\text{C}$  a 90  $^{\circ}\text{C}$  incluidos.



En una modalidad, el método comprende la (i) O-desmetilación del compuesto O-metilado de Fórmula (II) a un compuesto de Fórmula (VIII).

Por ejemplo, en una modalidad, un compuesto de Fórmula (II) se mezcla con un ácido adecuado y se calienta hasta que el nivel del material de partida (es decir, un compuesto de Fórmula II) es  $\leq 1$  %. En una modalidad, el ácido es, pero no se limita a, tribromuro de boro o ácido bromhídrico. En una modalidad, el ácido es ácido bromhídrico.

5

En una modalidad, la mezcla de reacción (i) se enfría luego y se mezcla con una base adecuada. En una modalidad, la base es, pero no se limita a, al menos uno de entre hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de calcio, carbonato de disodio o hidróxido de amonio. En una modalidad, la base es carbonato de potasio. En una modalidad, se añade luego un solvente orgánico a la mezcla de reacción. En una modalidad, el solvente orgánico es, pero no se limita a, al menos uno de entre cloruro de metileno, acetato de etilo, éter dietílico, tetrahidrofurano o 2-metiltetrahidrofurano. En una modalidad, el solvente orgánico es 2-metiltetrahidrofurano. En una modalidad, la fase orgánica se separa luego y se lava con agua purificada. En una modalidad, la fase acuosa combinada se extrae adicionalmente con un solvente orgánico. En una modalidad, el solvente orgánico es, pero no se limita a, al menos uno de entre cloruro de metileno, acetato de etilo, éter dietílico, tetrahidrofurano o 2-metiltetrahidrofurano. En una modalidad, el solvente orgánico es 2-metiltetrahidrofurano. En una modalidad, la fase orgánica combinada se concentra luego al vacío y el solvente se intercambia con un solvente orgánico. En una modalidad, el solvente orgánico es un solvente orgánico apolar. En una modalidad, el solvente orgánico apolar es, pero no se limita a, al menos uno de entre pentano, hexano, n-heptano, tolueno, 1,4-dioxano o éter dietílico. En una modalidad, el solvente orgánico apolar es n-heptano. En una modalidad, la mezcla se enfría, se filtra, se lava con el solvente orgánico apolar y se seca para producir un compuesto de Fórmula (VIII). En una modalidad, el rendimiento para un compuesto de fórmula (VIII) es  $>70$  % con una pureza  $>96$  %.

10

15

20

En una modalidad, el método comprende la reacción de (ii) O-metilación del compuesto O-desmetilado de Fórmula (VIII) de la reacción (i) al compuesto de Fórmula (VII) en presencia de una base y un reactivo deuterado a temperaturas en el intervalo de  $-10$  °C a  $10$  °C incluidos.

Por ejemplo, en una modalidad, se mezcla un compuesto de Fórmula (VIII) con un solvente orgánico y se analiza el contenido de agua de la solución resultante. En una modalidad, el solvente orgánico puede ser, pero no se limita a, un solvente aprótico (por ejemplo, dioxano, éter dietílico, cloruro de metileno). En una modalidad, el solvente orgánico es, pero no se limita a, al menos uno de entre cloruro de metileno, dioxano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, éter dietílico o dimetilformamida. En una modalidad, el solvente orgánico es dimetilformamida. En una modalidad, si el contenido de agua de la mezcla es  $>0,05$  %, entonces se añade un agente de secado a la mezcla y se elimina por filtración después de agitar. En una modalidad, el agente de secado es, pero no se limita a, tamices moleculares con diferentes tamaños de los poros. En una modalidad, los tamices moleculares tienen un tamaño de los poros de 3 Å a 5 Å. En una modalidad, el agente de secado es un polvo de tamiz molecular con un tamaño de los poros de 4Å.

25

30

En una modalidad, la reacción de O-metilación se realiza en presencia de una base e yodometano-D<sub>3</sub> a temperaturas en el intervalo de  $-10$  a  $10$  °C incluidos. En una modalidad, la base puede ser, pero no se limita a, al menos uno de hidróxido de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio, metóxido de sodio, t-butóxido de sodio o t-butóxido de potasio.

35

En una modalidad, la reacción de O-metilación se realiza en presencia de una base y un reactivo deuterado a temperaturas en el intervalo de  $-3$  a  $-1$  °C incluidos.

En una modalidad, el reactivo deuterado usado en la reacción de O-metilación (ii) es yodometano-D<sub>3</sub>.

40

En una modalidad, en la reacción (ii) puede elegirse una base de carbonato de potasio, hidruro de sodio, metóxido de sodio y t-butóxido de potasio.

En una modalidad, la base elegida para la reacción (ii) es t-butóxido de potasio.

En una modalidad, la reacción de O-metilación se realiza en presencia de t-butóxido de potasio. En una modalidad, se añade el t-butóxido de potasio a la solución de la mezcla de reacción y, después de agitar, se añade una solución de yodometano-D<sub>3</sub> en dimetilformamida. En una modalidad, la reacción continúa hasta que queda  $\leq 5$  % de un compuesto de Fórmula (VIII), aunque pueden tolerarse niveles más altos. En una modalidad, se añade agua purificada y se aísla por filtración un compuesto de Fórmula (VII). En una modalidad, la torta de filtración se lava con agua y se seca para dar un compuesto de Fórmula (VII). En una modalidad, el rendimiento del compuesto de fórmula (VII) es  $>70$  % con una pureza  $>96$  %.

45

50

En una modalidad, la temperatura usada en la reacción (ii) está en el intervalo de  $-10$  °C a  $10$  °C incluidos.

En una modalidad, la temperatura usada en la reacción (ii) está en el intervalo de  $-3$  °C a  $-1$  °C incluidos.

- 5 En una modalidad, la reacción de N-desmetilación (iii) puede llevarse a cabo con reactivos comunes conocidos tales como, pero que no se limitan a, haluro de cianógeno, haluro de acilo y varios cloroformatos. En una modalidad, el haluro de acilo puede ser, pero no se limita a, cloruro de acetilo. En una modalidad, el cloroformato puede ser, pero no se limita a, al menos uno de entre cloroformato de 1-cloroetilo, cloroformato de etilo o cloroformato de 2,2,2-tricloroetilo. En una modalidad, el cloroformato es cloroformato de 1-cloroetilo. En una modalidad, el carbamato se elimina subsecuentemente al calentar la mezcla de reacción y añadir metanol hasta que se obtiene un compuesto de Fórmula (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, la reacción de N-desmetilación se realiza a una temperatura no extrema, por ejemplo, desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. En una modalidad, la reacción puede progresar a una temperatura más elevada, por ejemplo, de 30 °C a 100 °C incluidos. En una modalidad, el intervalo de temperatura es de 40 °C a 90 °C incluidos. En una modalidad, el intervalo de temperatura es de 50 °C a 80 °C incluidos. En una modalidad, el intervalo de temperatura es de 60 °C a 70 °C incluidos.
- 10 En una modalidad, la reacción de N-desmetilación puede realizarse bajo una atmósfera inerte, por ejemplo, nitrógeno o argón, para mantener un ambiente libre de humedad. En una modalidad, el solvente puede eliminarse para producir el carbamato intermedio. A continuación, se hidroliza, por ejemplo, mediante reacción con Zn y ácido acético en una solución acuosa, o mediante la adición de metanol y el calentamiento de la mezcla de reacción a reflujo.
- 15 En una modalidad, la reacción de N-desmetilación (iii) se realiza en presencia de cloroformato de 1-cloroetilo hasta que la reacción se completa  $\geq 93$  %. En una modalidad, la funcionalidad carbamato se elimina luego mediante el uso de metanol y calor. En una modalidad, el metanol se elimina mediante vacío cuando la N-desmetilación se completa  $\geq 98$  %. En una modalidad, la cantidad de metanol restante no es más de 100 ppm.
- 20 En una modalidad, se añade de nuevo un solvente orgánico a la mezcla de reacción (iii) y el solvente se elimina al vacío. En una modalidad, el solvente orgánico es, pero no se limita a, tolueno. En una modalidad, este procedimiento se repite hasta que la cantidad de metanol sea de aproximadamente 100 ppm o menos.
- 25 En una modalidad, se añade un alcohol a la mezcla de reacción (iii) para reducir las impurezas a los niveles objetivo. En una modalidad, el alcohol es, pero no se limita a, isopropanol. En una modalidad, el nivel de impureza de un compuesto de Fórmula (VII) se determina mediante HPLC.
- En una modalidad, el nivel objetivo de impureza para un compuesto de Fórmula (VII) se reduce a no más del 0,5 %.
- En una modalidad, el nivel de impurezas para un compuesto de Fórmula (VII) se reduce a no más del 2,0 %.
- 30 En una modalidad, se añade isopropanol adicional al producto de la reacción (iii) para reducir las impurezas a los niveles objetivo.
- 35 En una modalidad, el compuesto de Fórmula (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se aísla por filtración y se aclara con un solvente orgánico. En una modalidad, el solvente orgánico es, pero no se limita a, tolueno. En una modalidad, el compuesto de Fórmula (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se seca luego a aproximadamente 50 °C hasta que el nivel de solvente orgánico es de  $\leq 3$  %. En una modalidad, el compuesto de Fórmula (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se seca a aproximadamente 40 °C hasta que el nivel de solvente orgánico es  $\leq 3$  %. En una modalidad, el compuesto de Fórmula (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se seca a aproximadamente 30 °C hasta que el nivel de solvente orgánico es  $\leq 3$  %.
- 40 En una modalidad, el compuesto de Fórmula (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se seca a aproximadamente 40 °C hasta que el nivel de solvente orgánico es  $\leq 2$  %. En una modalidad, el compuesto de Fórmula (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se seca a aproximadamente 30 °C hasta que el nivel de solvente orgánico es  $\leq 2$  %.
- 45 En una modalidad, el compuesto de Fórmula (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se seca a aproximadamente 40 °C hasta que el nivel de solvente orgánico es  $\leq 1$  %. En una modalidad, el compuesto de Fórmula (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se seca a aproximadamente 30 °C hasta que el nivel de solvente orgánico es  $\leq 1$  %.
- 50 En una modalidad, el rendimiento del producto obtenido en la reacción (iii) es  $>70$  % con una pureza de aproximadamente  $>90$  %.
- En una modalidad, el método comprende en la reacción (iv) deuterar el compuesto N-desmetilado de Fórmula (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reacción (iii) a un compuesto de Fórmula (I) mediante N-metilación en presencia de una base y un reactivo deuterado a una temperatura en el intervalo de -90 °C a 90 °C incluidos.
- En una modalidad, la temperatura usada en la reacción (iv) está en el intervalo de -80 °C a 80 °C incluidos, -70 °C a 70 °C incluidos, -60 °C a 60 °C incluidos, -50 °C a 50 °C incluidos, -40 °C a 40 °C incluidos, -30 °C a 30 °C incluidos, -20 °C a 20 °C incluidos, o -10 °C a 10 °C incluidos.

- 5 Por ejemplo, en una modalidad, la reacción (iv) comprende disolver un compuesto de Fórmula (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un solvente orgánico y enfriar la solución. En una modalidad, el solvente orgánico es, pero no se limita a, al menos uno de los éteres (por ejemplo, éter dietílico, éter dibutilo, metil terc-butil éter), cloruro de metileno, dioxano o tetrahidrofurano. En una modalidad, el solvente orgánico es tetrahidrofurano. En una modalidad, una temperatura baja está en el intervalo de -90 °C a 0 °C incluidos. En una modalidad, una temperatura baja está en el intervalo de -85 °C a -5 °C incluidos, -75 °C a -15 °C incluidos, -65 °C a -25 °C incluidos, -55 °C a -35 °C incluidos, o -45 °C a -40 °C incluidos.
- En una modalidad, luego se agrega una base en la reacción (iv), seguido de la adición de un reactivo deuterado.
- 10 En una modalidad, el reactivo deuterado puede ser, pero no se limita a, yodometano-D<sub>3</sub>. En una modalidad, la reacción se lleva a cabo en una base adecuada. En una modalidad, una base adecuada puede ser, pero no se limita a, una base orgánica (por ejemplo, trietilamina, diisopropilamina) o una base inorgánica (por ejemplo, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio).
- 15 En una modalidad, las bases para la reacción (iv) pueden elegirse entre, pero no se limitan a, carbonato de sodio, carbonato de cesio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, terc-butóxido de potasio, hidruro de sodio, alquil-litios (por ejemplo, n-butil litio, s-butil litio, t-butil litio, n-hexil-litio), amidas de litio (por ejemplo, diisopropilamida de litio, hexametildesilazida de litio) y una amina orgánica terciaria (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, triisopropilamina, diisopropilamina).
- 20 En una modalidad, la amina orgánica terciaria usada en la reacción (iv) es trietilamina o diisopropilamina. En una modalidad, la base de alquil-litio usada en la reacción (iv) es n-butil litio. En una modalidad, la base de amida de litio es diisopropilamida de litio.
- En una modalidad, la base elegida en la reacción (iv) es n-butil litio.
- 25 En una modalidad, la base usada en la reacción (iv) puede usarse en cualquier cantidad o concentración adecuada que sea una cantidad efectiva, es decir, que promueva o facilite la reacción de intercambio en la etapa (iv). Por ejemplo, en una modalidad, la base se usa en una cantidad de 0,9 a 10 equivalentes. En una modalidad, la base se usa en una cantidad de 2-8 equivalentes, 3-7 equivalentes o 4-6 equivalentes. En una modalidad, la base se usa en una cantidad de 1,5 a 2,5 equivalentes. En una modalidad, la base se usa en una cantidad de 0,9 a 1,3 equivalentes.
- En una modalidad, el reactivo deuterado usado en la reacción (iv) es yodometano-D<sub>3</sub>.
- 30 En una modalidad, la mezcla de reacción (iv) se controla para lograr la conversión deseada. En una modalidad, se añaden porciones adicionales de reactivo deuterado para consumir el material de partida. En una modalidad, la reacción (iv) se lleva a cabo a cualquier temperatura adecuada que permita que proceda la N-metilación deseada.
- 35 En una modalidad, el intervalo de temperatura en la etapa (iv) es de -90 °C a 90 °C incluidos.
- En una modalidad, la temperatura usada en la reacción (iv) está en el intervalo de -90 °C a 0 °C incluidos.
- En una modalidad, la temperatura usada en la reacción (iv) está en el intervalo de -90 °C a -50 °C incluidos.
- 40 En una modalidad, la temperatura usada en la reacción (iv) está en el intervalo de -80 °C a -70 °C incluidos.
- 45 En una modalidad, en la reacción (iv) la mezcla de reacción luego se apaga mediante la adición de un reactivo de extinción. En una modalidad, el reactivo de extinción es una solución ligeramente ácida. En una modalidad, el reactivo de extinción es, pero no se limita a, cloruro de amonio acuoso. En una modalidad, en la reacción (iv) se añade cloruro de amonio acuoso y la mezcla se calienta a presión reducida para eliminar cualquier yodometano-D<sub>3</sub> restante. En una modalidad, el yodometano-D<sub>3</sub> sin reaccionar se evapora al vacío a una temperatura en el intervalo de -50 °C a -40 °C incluidos. En una modalidad, se añade agua purificada a la mezcla de reacción (iv). En una modalidad, luego se separa la fase orgánica. En una modalidad, la fase acuosa se extrae con un solvente orgánico. En una modalidad, el solvente orgánico puede ser, pero no se limita a, dietiléter o metil-t-butiléter. En una modalidad, el solvente orgánico es metil-t-butiléter. En una modalidad, la fase orgánica combinada se concentra al vacío y el solvente se intercambia con un alcohol adecuado. En una modalidad, el alcohol es, pero no se limita a, al menos uno de entre metanol, etanol o isopropanol. En una modalidad, el alcohol es metanol. En una modalidad, se agrega lentamente agua purificada y la mezcla se enfría. En una modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se aísla por filtración, se lava con agua purificada y se seca.
- 50 En una modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se recrystaliza en metanol/agua. En una modalidad, el rendimiento es >70 % con una pureza >90 %.

En una modalidad, el método comprende en la reacción (v) convertir el compuesto de Fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, la sal es una sal de bromhidrato monohidratado de Fórmula (IV). En una modalidad, la sal se forma mediante cristalización mediante el uso de una solución que comprende ácido bromhídrico.

En una modalidad, en la reacción (v), se filtran una o más soluciones mediante el uso de un filtro de 0,45 µm y se llevan a cabo una o más operaciones en una sala limpia de Clase 100 000. En una modalidad, se mezclan agua purificada y un compuesto de Fórmula (I) en un reactor. En una modalidad, se agrega una solución de ácido bromhídrico, seguida de agua purificada. En una modalidad, la mezcla resultante se calienta hasta que se forma una solución y luego se enfría para permitir que ocurra la cristalización. En una modalidad, la mezcla se calienta y enfría a través de varios ciclos para optimizar el tamaño de las partículas y luego se enfría a temperatura ambiente. En una modalidad, el producto se aísla por filtración, se lava con agua purificada y se seca para dar un compuesto de Fórmula (IV). En una modalidad, el secado se realiza a 30-50 °C. En una modalidad, el secado se realiza a 40-45 °C.

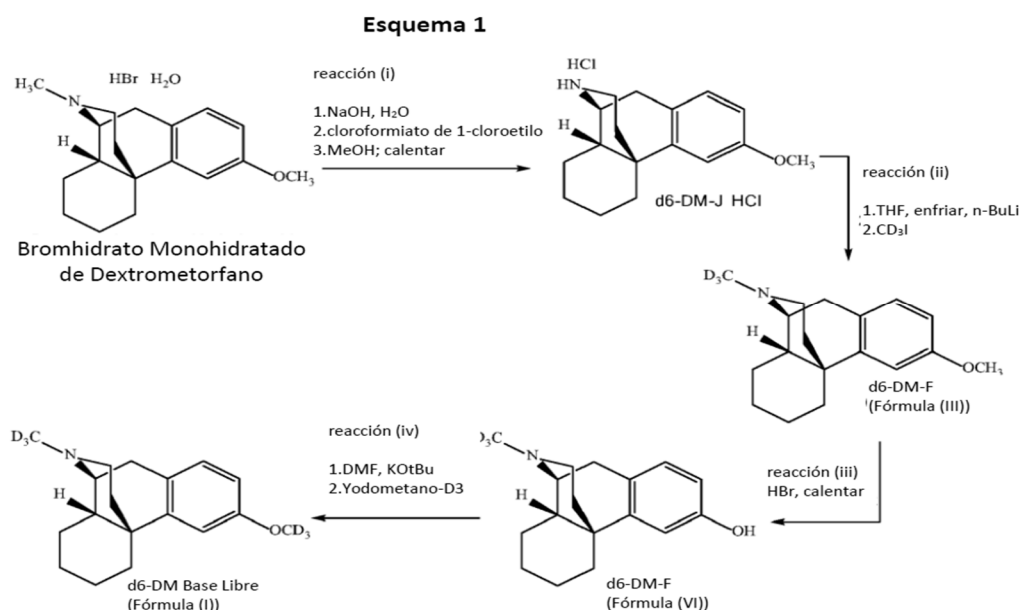
En una modalidad, el rendimiento de un compuesto de Fórmula (IV) es de aproximadamente 75 % con una pureza ≥98 %.

Los esquemas 1 y 2 muestran rutas ilustrativas para el dextrometorfano deuterado de Fórmula (I). El esquema 3 muestra una ruta ilustrativa para un compuesto de Fórmula (IV). Como se muestra en el Esquema 1, el bromhidrato monohidratado de dextrometorfano se trata inicialmente en la reacción (i) con hidróxido de sodio seguido luego por acilación de la amina mediante el uso de cloroformiato de 1-cloroetilo, y posterior eliminación del carbamato al calentar la mezcla de reacción y agregar metanol hasta que se obtiene d6-DM-J HCl. Luego, en la reacción (ii) el compuesto d6-DM-J HCl se N-metila, en presencia de n-BuLi, con un yodometano apropiadamente deuterado para producir d6-DM-F o un compuesto de Fórmula (III). En la reacción (iii) el compuesto d6-DM-F o un compuesto de fórmula (iii) se O-desmetila mediante el uso de ácido bromhídrico para producir el alcohol d6-DM-H o un compuesto de Fórmula VI. El compuesto d6-DM-H o un compuesto de Fórmula (VI) luego se trata en la reacción (iv), en presencia de t-butoxido de potasio, con un yodometano apropiadamente deuterado para producir la Base Libre de d6-DM o un compuesto de Fórmula (I).

Como se muestra en el Esquema 2, en la reacción (i) un compuesto de Fórmula (II) se O-desmetila mediante el uso de ácido bromhídrico para producir el alcohol de Fórmula (VIII). Un compuesto de Fórmula (VIII) se O-metila en la reacción (ii), en presencia de t-butoxido de potasio, con un yodometano apropiadamente deuterado para producir un compuesto de Fórmula (VII). Luego, se N-acila un compuesto de Fórmula (VII) en la reacción (iii) mediante el uso de cloroformiato de 1-cloroetilo seguido de la posterior eliminación del carbamato al calentar la mezcla de reacción y añadir metanol hasta que se obtiene un compuesto de Fórmula (IX). Luego, en la reacción (iv) se N-metila un compuesto de Fórmula (IX), en presencia de n-BuLi, con un yodometano deuterado apropiadamente para producir un compuesto de Fórmula (I).

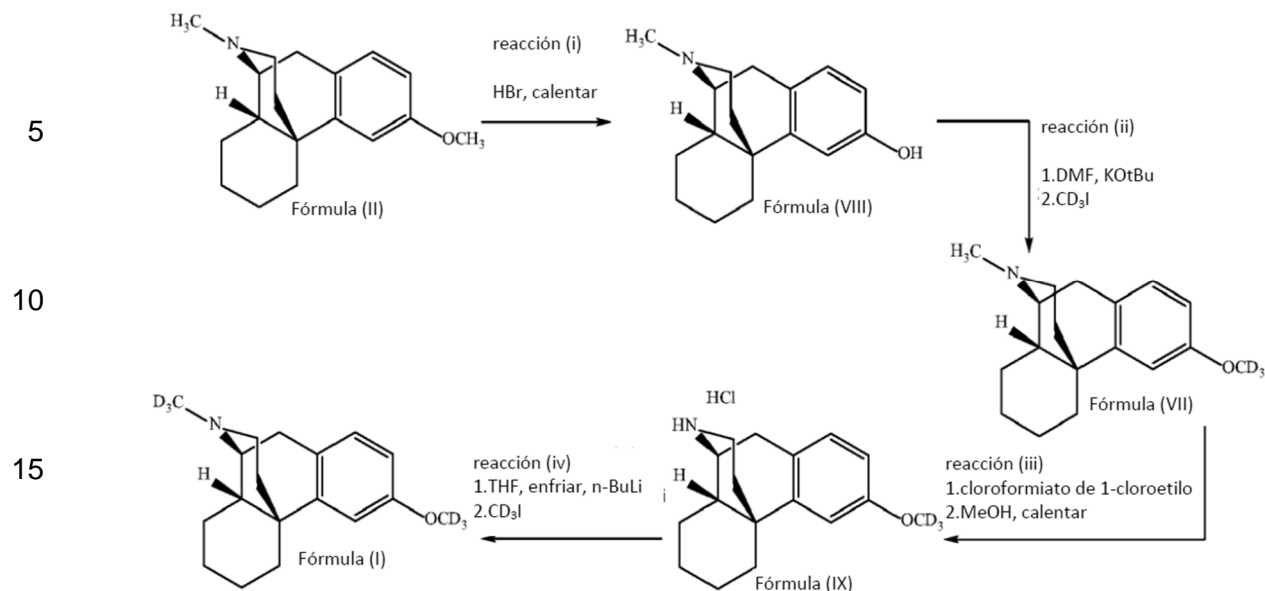
La preparación de un compuesto de Fórmula (IV) se logra mediante el Esquema 3 mediante el uso de un compuesto de Fórmula (I) que puede obtenerse como se muestra en los Esquemas 1 o 2. El tratamiento de un compuesto de base libre d6-DM o un compuesto de Fórmula (I) con agua y una solución de ácido bromhídrico seguido de calentamiento y enfriamiento repetidos produce bromhidrato monohidratado de d6-DM o un compuesto de Fórmula (IV).

En el Esquema 1 se muestra una ruta ilustrativa para la síntesis de un compuesto de Fórmula (I).



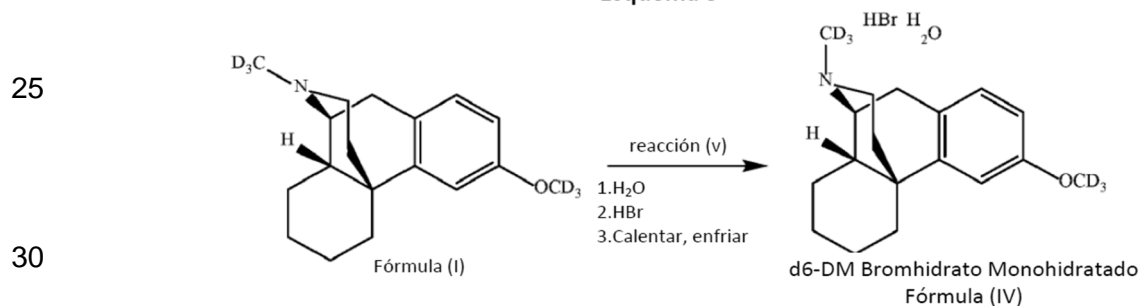
En el Esquema 2 se muestra una ruta alternativa ilustrativa para la síntesis de un compuesto de Fórmula (I).

Esquema 2



20 En el Esquema 3 se muestra una ruta ilustrativa para la síntesis de un compuesto de Fórmula (IV).

Esquema 3



35 Las aproximaciones específicas y compuestos mostrados anteriormente no pretenden ser limitantes. Los métodos adicionales de síntesis de los compuestos de Fórmulas (I) y (IV) y sus precursores sintéticos, que incluyen aquellos dentro de las rutas no explícitas mostradas en los esquemas en la presente descripción, están dentro de los medios de los químicos expertos en la técnica. Las transformaciones químicas de síntesis y las metodologías del grupo protector (protección y desprotección) útiles para la síntesis de los compuestos aplicables se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, los descritos en Larock R, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); Greene, TW y otros, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ra Ed., John Wiley and Sons (1999); Fieser, L y otros, Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); y Paquette, L, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) y las ediciones posteriores de estos.

#### Composiciones

45 La descripción también proporciona las composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto. Puede formularse una composición de esta descripción para uso farmacéutico ("una composición farmacéutica"), en donde la composición comprende un portador farmacéuticamente aceptable. El o los portadores deben ser "farmacéuticamente aceptables" en el sentido de que sean compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales al receptor de estos en una cantidad usada en el medicamento. La composición puede comprender un adyuvante. La composición puede comprender un vehículo.

50 Los portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de esta descripción incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como la albúmina sérica humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua,

sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato de hidrógeno disódico, fosfato de hidrógeno y potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

5 La solubilidad y biodisponibilidad de los compuestos de la presente descripción en composiciones farmacéuticas pueden mejorarse mediante métodos bien conocidos en la técnica. Un método incluye el uso de excipientes lipídicos en la formulación. Véase "Oral Lipid-Based Formulations: Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs (Drugs and the Pharmaceutical Sciences)," David J. Hauss, ed. Informa Healthcare, 2007; y "Role of Lipid Excipients in Modifying Oral and Parenteral Drug Delivery: Basic Principles and Biological Examples," Kishor M. Wasan, ed. Wiley-Inter-science, 2006.

10 Otro método conocido para mejorar la biodisponibilidad es el uso de una forma amorfa de un compuesto de esta descripción opcionalmente formulado con un poloxámero, tal como LUTROL™ y PLURONIC™ (BASF Corporation), o copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno. Véase la Patente de EE.UU. Núm. 7,014,866; y las Publicaciones de Patentes de Estados Unidos 2006/0094744 y 2006/0079502.

15 Las composiciones farmacéuticas de la descripción incluyen aquellas adecuadas para administración oral (por ejemplo, tabletas, cápsulas de liberación sostenida y en liposomas), rectal, nasal, tópico (que incluyen bucal y sublingual), vaginal o parenteral (que incluyen subcutáneo, intramuscular, intravenoso e intradérmico). El compuesto de las fórmulas en la presente descripción puede administrarse por vía transdérmica (por ejemplo, mediante el uso de un parche transdérmico o técnicas iontoforéticas). Otras formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitarias y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Company, Filadelfia, Pa. (17ma ed. 1985).

20 Tales métodos de preparación incluyen la etapa de poner en asociación con la molécula a administrar ingredientes tales como el portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones pueden prepararse mediante la asociación uniforme e íntima de los ingredientes activos con uno o más portadores líquidos, liposomas o portadores sólidos finamente divididos y luego, si se desea, dando forma al producto.

25 La composición puede administrarse oralmente. Las composiciones de la presente descripción adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como, pero que no se limitan a, cápsulas, sobres o tabletas que contienen cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo; un polvo o gránulos; una solución o suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; una emulsión líquida de aceite en agua; una emulsión líquida de agua en aceite; envasado en liposomas; o en bolo, etc. En una modalidad, las cápsulas de gelatina blanda pueden ser útiles para contener tales suspensiones, que pueden aumentar de manera beneficiosa la velocidad de absorción del compuesto.

30 En el caso de las tabletas para uso oral, los portadores usados comúnmente incluyen, pero no se limitan a, lactosa y almidón de maíz. También se añaden típicamente agentes lubricantes, tales como, pero que no se limitan a, estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen, pero no se limitan a, lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se administran suspensiones acuosas por vía oral, el ingrediente activo se combina típicamente con agentes emulsionantes y de suspensión. En una modalidad, si se desea, pueden añadirse ciertos agentes edulcorantes y/o saborizantes y/o colorantes. Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen, pero no se limitan a, pastillas que comprenden los ingredientes en una base saborizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; y pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga.

35 40 Las composiciones adecuadas para administración parenteral incluyen, pero no se limitan a, soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. En una modalidad, las formulaciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en un estado secado por congelación (liofilizado) que requiere solo la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, agua para preparaciones inyectables, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos, y tabletas estériles.

45 50 Tales soluciones de inyección pueden estar en forma, por ejemplo, de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica mediante el uso de dispersantes o agentes humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril, además, puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico y parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse están, pero no se limitan a, manitol, agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. En adición, los aceites fijos, estériles se emplean convencionalmente como solventes o medios de suspensión. Para este propósito se emplea cualquier aceite fijo suave, que incluye, pero no se limita a, monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados de glicéridos, son útiles en la

- preparación de inyectables, al igual que los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como, pero sin limitarse a, aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite además, pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga.
- 5 Las composiciones farmacéuticas de esta descripción también pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones pueden prepararse al mezclar un compuesto de la presente descripción, con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en la técnica para liberar los componentes activos. Tales materiales incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.
- 10 Las composiciones farmacéuticas de esta descripción pueden administrarse, mediante aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se prepararon de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarburos, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes que se conocen en la técnica. Véase, por ejemplo: Rabinowitz J D y Zaffaroni A C, Patente de EE.UU. Núm. 6,803,031, asignado a Alexza Molecular Delivery Corporation.
- 15 La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de esta descripción puede usarse cuando el tratamiento deseado involucra áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica. Para aplicación en forma tópica a la piel, la composición farmacéutica debe formularse con un ungüento adecuado que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en un portador. Los portadores para la administración tópica de los compuestos de esta descripción incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. La composición farmacéutica puede formularse con una loción o crema adecuada que contenga el compuesto activo suspendido o disuelto en un portador. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de esta descripción pueden aplicarse además tópicamente al tracto intestinal inferior mediante una formulación de supositorio rectal o en una formulación adecuada de enema. Los parches transdérmicos tópicos y la administración iontoforética también se incluyen en esta descripción.
- 20 La aplicación de la terapéutica en cuestión puede ser local, de modo que se administre en el sitio de interés. Pueden usarse varias técnicas para proporcionar las composiciones del objeto en el sitio de interés, tales como inyección, uso de catéteres, trócares, proyectiles, gel plurónico, endoprótesis, polímeros de liberación sostenida de fármacos u otro dispositivo que proporcione acceso interno.
- 25 Por tanto, los compuestos de esta descripción pueden incorporarse en composiciones para el recubrimiento de un dispositivo médico implantable, tal como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, endoprótesis o catéteres. Los recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables recubiertos son conocidos en la técnica y se ejemplifican en las Patentes de EE.UU. Núm. 6,099,562; 5,886,026; y 5,304,121. Los revestimientos son típicamente materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, acetato de etilenvinilo y mezclas de los mismos. Los revestimientos, opcionalmente, pueden estar adicionalmente cubiertos por una adecuada capa de acabado de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o sus combinaciones para impartir características de liberación controlada en la composición. Los recubrimientos para dispositivos invasivos deben incluirse dentro de la definición de portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como se usan esos términos en la presente descripción.
- 30 La descripción proporciona un dispositivo implantable de liberación de fármacos impregnado con o que contiene un compuesto o una composición que comprende un compuesto de esta descripción, de manera que dicho compuesto se libera de dicho dispositivo y es terapéuticamente activo. Los dispositivos de liberación de fármacos implantables incluyen, pero no se limitan a, cápsulas o balas de polímero biodegradable, cápsulas de polímero difusibles no degradables y obleas de polímero biodegradable.
- 35 La descripción proporciona un dispositivo médico implantable recubierto con un compuesto o una composición que comprende un compuesto de esta descripción, de manera que dicho compuesto es terapéuticamente activo.
- 40 Cuando un órgano o tejido es accesible debido a la extracción del sujeto, tal órgano o tejido puede bañarse en un medio que contenga una composición de esta descripción, una composición de esta descripción puede pintarse sobre el órgano o una composición de esta descripción puede ser aplicada de cualquier otra forma conveniente.
- 45 Una composición de esta descripción puede comprender además un segundo agente terapéutico. El segundo agente terapéutico puede seleccionarse de cualquier compuesto o agente terapéutico que se sepa que tiene o que demuestra propiedades ventajosas cuando se administra con un compuesto que tiene el mismo mecanismo de acción que el dextrometorfano. Tales agentes incluyen aquellos indicados como útiles en combinación con dextrometorfano, incluidos, pero que no se limita a, los descritos en la Patente de EE.UU. Núm. 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; y 7,114,547; así

como también en las publicaciones de patente de EE.UU. 2001/0044446; 2002/0103109; 2004/0087479; 2005/0129783; 2005/0203125; y 2007/0191411.

5 El segundo agente terapéutico puede ser un agente útil en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección seleccionada de, pero que no se limita a, labilidad emocional; afecto pseudobulbar; autismo; trastornos neurológicos y enfermedades neurodegenerativas tales como, por ejemplo, demencia, esclerosis lateral amiotrófica (ALS, también conocida como enfermedad de Leu Gehrig), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple; alteraciones de la conciencia; lesiones cerebrales tales como, por ejemplo, apoplejía, lesión cerebral traumática, evento isquémico, evento hipóxico y muerte neuronal; enfermedades cardiovasculares tales como, por ejemplo, enfermedades vasculares periféricas, infartos de miocardio y aterosclerosis; glaucoma; discinesia tardía; neuropatía diabética; enfermedades retinopáticas; enfermedades o trastornos provocados por apoptosis inducida por homocisteína; enfermedades o trastornos provocados por niveles elevados de homocisteína; dolor crónico; dolor intratable; dolor neuropático; dolor mediado por simpatía tal como alodinia, hiperpatía, hiperalgesia, disestesia, parestesia, dolor por desaferentación y dolor por anestesia dolorosa; dolor asociado con disfunción gastrointestinal que incluye, por ejemplo, síndrome del intestino irritable; dolor de boca ataques de epilepsia; tinnitus; disfunción sexual; tos intratable; dermatitis; trastornos de adicción tales como, por ejemplo, adicción o dependencia de estimulantes, nicotina, morfina, heroína, otros opiáceos, anfetaminas, cocaína y alcohol; RTT; trastornos de la voz debidos a espasmos musculares laríngeos incontrolados que incluyen, por ejemplo, disfonía espasmódica abductora, disfonía espasmódica aductora, disfonía de tensión muscular y temblor vocal; neurotoxicidad por metotrexato; y fatiga causada por el cáncer.

20 El segundo agente terapéutico puede ser quinidina. La administración conjunta de quinidina tiene al menos dos efectos beneficiosos distintos. Primero, aumenta considerablemente la cantidad de dextrometorfano que circula en la sangre. Además, también produce concentraciones de dextrometorfano más consistentes y predecibles. La investigación que involucra dextrometorfano o la administración conjunta de quinidina y dextrometorfano, y los efectos de la quinidina sobre las concentraciones plasmáticas sanguíneas, se describen en la literatura de patentes (véase, por ejemplo, Patente de EE.UU. Núm. 5,166,207, Patente de EE.UU. Núm. 5,863,927, Patente de EE.UU. Núm. 5,366,980, Patente de EE.UU. Núm. 5,206,248, Patente de EE.UU. Núm. 5,350,756 a Smith).

25 Si bien la quinidina se usa con mayor frecuencia para la administración conjunta, otros agentes, tales como, pero que no se limitan a, los descritos en Inaba y otros, Drug Metabolism and Disposition. 1985;13:443-447, Forme-Pfister y otros, Biochem. Pharmacol. 1988;37:3829-3835, y Broly y otros, Biochem. Pharmacol. 1990;39:1045-1053, también puede administrarse de forma conjunta con dextrometorfano para reducir su metabolismo. Como se informó en Inaba y otros, los inhibidores de CYP2D6 con valores de  $K_i$  (valor de inhibición de Michaelis-Menten) de 50 micromolar o menos incluyen nortriptilina, clorpromazina, domperidona, haloperidol, pipamperona, labetalol, metaprolol, oxprenolol, propranolol, timolol, mexiletina, quinina, difenhidramina, ajmalina, lobelina, papaimina. Los compuestos que tienen actividades inhibitorias particularmente potentes incluyen yohimbina, haloperidol, ajmalina, lobelina y pipamperona, que tienen  $K_i$  valores que oscilan entre 4 y 0,33  $\mu\text{M}$ . Además de los agentes descritos anteriormente, también se ha descubierto que la fluoxetina, vendida por Eli Lilly and Co. con el nombre comercial Prozac, es efectiva para aumentar las concentraciones de dextrometorfano en la sangre de algunas personas. Además, pueden usarse cualquiera de los siguientes compuestos para inhibir el CYP2D6: terbinafina, cinacalcet, buprenorfina, imipramina, bupropión, ritonavir, sertralina, duloxetina, tioridazina, metoclopramida, paroxetina o fluvoxamina. Las dosis de otros antioxidantes variarán con el antioxidante y se determinan de forma individual.

40 La descripción proporciona formas de dosificación separadas de un compuesto de esta descripción y uno o más de cualquiera de los segundos agentes terapéuticos descritos anteriormente, en donde las formas de dosificación del compuesto y el segundo agente terapéutico están asociadas entre sí. El término "asociado entre sí", como se usa en la presente descripción, significa que las formas de dosificación separadas se empaquetan juntas o se unen entre sí, de manera que es fácilmente evidente que las formas de dosificación separadas están destinadas a venderse y administrarse juntas (dentro de 24 horas entre sí, consecutiva o simultáneamente). El compuesto de esta descripción y uno o más de cualquiera de los segundos agentes terapéuticos descritos anteriormente pueden proporcionarse en una única forma de dosificación.

45 En las composiciones farmacéuticas de la descripción, el compuesto de la presente descripción está presente en una cantidad efectiva. Como se usa en la presente descripción, el término "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad que, cuando se administra en un régimen de dosificación adecuado, es suficiente para reducir o mejorar la gravedad, duración o progresión del trastorno que se está tratando, prevenir el avance del trastorno tratado, provocar la regresión del trastorno que se está tratando, o potenciar o mejorar los efectos profilácticos o terapéuticos de otra terapia.

50 La interrelación de las dosis para animales y humanos (basada en miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) se describe en Freireich y otros, (1966) Cancer Chemother. Rep 50: 219. El área superficial corporal puede determinarse aproximadamente a partir de la altura y el peso del sujeto. Véase, por ejemplo, Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., 1970, 537.

Una cantidad efectiva de un compuesto de esta descripción puede variar en el intervalo de 0,4 mg a 400 mg, de 4,0 mg a 350 mg, de 10 mg a 90 mg, o de 30 mg a 45 mg, incluidos. Una cantidad efectiva de un compuesto de esta descripción puede ser de aproximadamente 45 mg, 34 mg, 30 mg, 28 mg, 24 mg, 23 mg, 20 mg, 18 mg, 15 mg o 10 mg.



- Las dosis efectivas también variarán, como reconocen los expertos en la técnica, en dependencia de las enfermedades tratadas, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, el sexo, la edad y el estado general de salud del sujeto, el uso de excipientes, la posibilidad de uso conjunto con otros tratamientos terapéuticos tales como el uso de otros agentes y el juicio del médico tratante. La orientación para seleccionar una dosis efectiva puede determinarse haciendo referencia a la información de prescripción del dextrometorfano.
- 5
- Los compuestos de la presente descripción y las composiciones farmacéuticas que los comprenden demuestran un aclaramiento más prolongado y producen un nivel de exposición plasmática más alto 12 horas después de la dosificación en comparación con una composición farmacéutica que comprende la misma cantidad de dextrometorfano en una base molar ("composición de dextrometorfano equivalente molar"). Por tanto, la descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I, cuya administración a un sujeto da como resultado un nivel de exposición en plasma que es mayor que el nivel de exposición en plasma de una composición de dextrometorfano equivalente molar que se administra mediante el uso del mismo régimen de dosificación.
- 10
- El nivel de exposición plasmática es al menos 110 %, 115 %, 120 %, 125 %, 130 %, 135 %, 140 %, 145 % o más del nivel de exposición plasmática de dextrometorfano producido por una composición de dextrometorfano equivalente molar que se administra a un tema equivalente.
- 15
- La descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I, en donde la administración de la composición farmacéutica a un sujeto da como resultado un nivel de exposición en plasma en el intervalo de 250-750 nanogramos (ng)-hora (h)/mL (AUC).
- 20
- La descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I, en donde la administración de la composición farmacéutica a un sujeto da como resultado un nivel de exposición en plasma en el intervalo de 400-1600 ng-h/ml (AUC).
- 25
- La descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I, en donde la administración de la composición farmacéutica a un sujeto da como resultado un nivel de exposición en plasma en el intervalo de 500-1500 ng-h/ml (AUC).
- 30
- La descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I, en donde la administración de la composición farmacéutica a un sujeto da como resultado un nivel de exposición en plasma en el intervalo de 1000-1500 ng-h/ml (AUC).
- 35
- La descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I, cuya administración a un sujeto da como resultado una disminución en la velocidad y cantidad de producción de metabolitos en comparación con una composición de dextrometorfano equivalente molar que se administra mediante el uso del mismo régimen de dosis.
- 40
- La descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I, cuya administración a un sujeto da como resultado un nivel de exposición en plasma de isotopólogos dextrorfano deuterados menor o igual a 1000 ng-h/ml.
- 45
- La descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I, cuya administración a un sujeto da como resultado un nivel de exposición en plasma de isotopólogos dextrorfano deuterados menor o igual a 750 ng-h/ml.
- 50
- La descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I, cuya administración a un sujeto da como resultado un nivel de exposición en plasma de isotopólogos de dextrorfano deuterados menor o igual a 500 ng-h/ml.
- La descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I, cuya administración a un sujeto da como resultado tanto un aumento del nivel de exposición plasmática de un compuesto de Fórmula I como una disminución del nivel de exposición plasmática de dextrometorfano. isotopólogos de metabolitos, particularmente isotopólogos de dextrorfano deuterados, en comparación con los niveles de exposición plasmática de dextrometorfano y dextrorfano producidos a partir de una composición de dextrometorfano equivalente molar que se administra en el mismo régimen de dosificación.
- La descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I, dicha composición que proporciona un nivel de exposición en plasma de un compuesto de Fórmula I de aproximadamente 1750 a aproximadamente 250 ng-h/ml después de la administración repetida a un sujeto cada 12 horas en condiciones de estado estable.
- Para las composiciones farmacéuticas que comprenden un segundo agente terapéutico, una cantidad efectiva del segundo agente terapéutico está entre aproximadamente el 0,01 % y el 100 % de la dosis que se usa normalmente en un régimen de monoterapia mediante el uso solo de ese agente. Las dosis monoterapéuticas normales de estos segundos

agentes terapéuticos son como se conocen bien en la técnica. Véase, por ejemplo, Wells y otros, Eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2da edición, Appleton y Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR *Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket *Pharmacopoeia* 2000, Edición Deluxe, Tarascon Publishing, Lorna Linda, Calif. (2000).

- 5 Se espera que algunos de los segundos agentes terapéuticos mencionados anteriormente actúen de forma sinérgica con los compuestos de esta descripción. Cuando esto ocurre, permitirá que la dosis efectiva del segundo agente terapéutico y/o el compuesto de esta descripción se reduzca de la requerida en una monoterapia. Esto tiene la ventaja de minimizar los efectos secundarios tóxicos del segundo agente terapéutico de un compuesto de esta descripción, mejoras sinérgicas en la eficacia, facilidad de administración o uso mejorada y/o gasto total reducido de preparación o formulación del compuesto.
- 10 Por tanto, la descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I y 2,5-30 mg de quinidina, dicha composición que proporciona un nivel máximo de exposición en plasma después de la administración repetida cada 12 a 24 horas a través de condiciones de estado estacionario de un compuesto de Fórmula I en un sujeto de aproximadamente 1750 a aproximadamente 250 ng-h/ml, en donde la administración de dicha composición a un sujeto da como resultado una reducción en el nivel de exposición en plasma de isotopólogos dextrorfanos deuterados en comparación con la misma cantidad de compuesto de Fórmula I administrado sin quinidina.
- 15 La descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I y 2,5-20 mg de quinidina, dicha composición que proporciona un nivel máximo de exposición en plasma después de la administración repetida cada 12 a 24 horas a través de condiciones de estado estacionario de un compuesto de Fórmula I en un sujeto de aproximadamente 1750 a aproximadamente 250 ng-h/ml, en donde la administración de dicha composición a un sujeto da como resultado una reducción en el nivel de exposición plasmática de isotopólogos de dextrorfanos deuterados en comparación con la misma cantidad molar de un compuesto de Fórmula I administrada sin quinidina.
- 20 La descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I y 2,5-10 mg de quinidina, dicha composición que proporciona un nivel máximo de exposición en plasma después de la administración repetida cada 12 a 24 horas a través de condiciones de estado estacionario de un compuesto de Fórmula I en un sujeto de aproximadamente 1750 a aproximadamente 250 ng-h/ml, en donde la administración de dicha composición a un sujeto da como resultado una reducción en el nivel de exposición plasmática de isotopólogos de dextrorfanos deuterados en comparación con la misma cantidad molar de un compuesto de Fórmula I administrada sin quinidina.
- 25 La descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende de 15-45 mg de un compuesto de Fórmula I y 2,5-30 mg de quinidina, dicha composición que proporciona un nivel máximo de exposición en plasma después de la administración repetida cada 12 a 24 horas a través de condiciones de estado estacionario de un compuesto de Fórmula I en un sujeto de aproximadamente 1750 a aproximadamente 250 ng-h/ml, en donde la administración de dicha composición a un sujeto da como resultado una reducción en el nivel de exposición en plasma de isotopólogos de dextrorfanos deuterados en comparación con la misma cantidad molar de un compuesto de Fórmula I administrada sin quinidina.
- 30 La descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende 20-35 mg de un compuesto de Fórmula I y 2,5-30 mg de quinidina, dicha composición que proporciona un nivel máximo de exposición en plasma después de la administración repetida cada 12 a 24 horas a través de condiciones de estado estacionario de un compuesto de Fórmula I en un sujeto de aproximadamente 1750 a aproximadamente 250 ng-h/ml, en donde la administración de dicha composición a un sujeto da como resultado una reducción en el nivel de exposición en plasma de isotopólogos de dextrorfanos deuterados en comparación con la misma cantidad molar de un compuesto de Fórmula I administrada sin quinidina.
- 35 La descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I y quinidina, dicha composición que proporciona concentraciones de orina más bajas de un compuesto de Fórmula I y concentraciones de orina más altas de isotopólogos de dextrorfanos deuterados en un sujeto en comparación con las concentraciones de orina de dextrometorfano y dextrorfanos en un equivalente. sujeto resultante de la administración de una composición de dextrometorfano equivalente molar que comprende adicionalmente la misma cantidad de quinidina y se administra de acuerdo con el mismo régimen de dosificación.
- 40 Puede administrarse un compuesto de Fórmula I y quinidina en una dosis combinada o en dosis separadas. Las dosis separadas pueden administrarse sustancialmente de forma simultánea. La relación en peso del compuesto de Fórmula I a la quinidina puede ser de aproximadamente 1:1 o menos. La relación en peso puede ser de aproximadamente 1:1, 1:0,95, 1:0,9, 1:0,85, 1:0,8, 1:0,75, 1:0,7, 1:0,65, 1:0,6, 1:0,55 o 1:0,5 o menos. Igualmente, las dosis pueden tener una relación en peso del compuesto de Fórmula I a quinidina menor de aproximadamente 1:0,5, por ejemplo, aproximadamente 1:0,45, 1:0,4, 1:0,35, 1:0,3, 1:0,25, 1:0,2, 1:0,15, o 1:0,1, 1:0,09, 1:0,08, 1:0,07, 1:0,06, 1:0,05, 1:0,04, 1:0,03, 1:0,02, o 1:0,01, o menos. La relación de peso puede ser por ejemplo, aproximadamente 1:0,75, aproximadamente 1:0,68, aproximadamente 1:0,6, aproximadamente 1:0,56, aproximadamente 1:0,5, aproximadamente 1:0,44, aproximadamente 1:0,39, aproximadamente 1:0,38, aproximadamente 1:0,31, aproximadamente 1:0,30, aproximadamente 1:0,29, aproximadamente 1:0,28, aproximadamente 1:0,27, aproximadamente 1:0,26,
- 45
- 50

aproximadamente 1:0,25, aproximadamente 1:0,24, aproximadamente 1:0,23, aproximadamente 1:0,22, aproximadamente 1:0,21, aproximadamente 1:0,20, aproximadamente 1:0,19, aproximadamente 1:0,18, aproximadamente 1:0,17, aproximadamente 1:0,16, aproximadamente 1:0,15, aproximadamente 1:0,14, aproximadamente 1:0,13, aproximadamente 1:0,12, aproximadamente 1:0,11 y aproximadamente 1:0,10. Las relaciones en peso de la base libre de un compuesto de Fórmula I a la base libre de quinidina pueden ser de aproximadamente 1:0,68, aproximadamente 1:0,56, aproximadamente 1:0,44, aproximadamente 1:0,38. Las relaciones en peso de la base libre de un compuesto de Fórmula I a la base libre de quinidina pueden ser de aproximadamente 1:0,30, aproximadamente 1:0,22, aproximadamente 1:0,19, aproximadamente 1:0,18, aproximadamente 1:0,16 y aproximadamente 1:0,15.

Cuando se administra un compuesto de Fórmula I y quinidina en una relación en peso de 1:1 o menos, se administran menos de 50 mg de quinidina en cualquier momento. Por ejemplo, la quinidina puede administrarse en aproximadamente 30, 25 o 20 mg o menos. Alternativamente, la quinidina puede administrarse a aproximadamente 15, 10, 9,5, 9,0, 8,5, 8,0, 7,5, 7,0, 6,5, 6,0, 5,5, 5,0 o menos. Alternativamente, la quinidina puede administrarse aproximadamente a 5,00, 4,95, 4,90, 4,85, 4,80, 4,75, 4,70, 4,65, 4,60, 4,55, 4,50, 4,45, 4,40, 4,35, 4,30, 4,25, 4,20, 4,15, 4,10, 4,05, 4,00, 3,95, 3,90, 3,85, 3,80, 3,75, 3,70, 3,65, 3,60, 3,55, 3,50, 3,45, 3,40, 3,35, 3,30, 3,25, 3,20, 3,15, 3,10, 3,05, 3,00, 2,95, 2,90, 2,85, 2,80, 2,75, 2,70, 2,65, 2,60, 2,55, 2,50, 2,45, 2,40, 2,35, 2,30, 2,25, 2,20, 2,15, 2,10, 2,05, 2,00, 1,95, 1,90, 1,85, 1,80, 1,75, 1,70, 1,65, 1,60, 1,55, 1,50, 1,45, 1,40, 1,35, 1,30, 1,25, 1,20, 1,15, 1,10, 1,05, 1,00, 0,95, 0,90, 0,85, 0,80, 0,75, 0,70, 0,65, 0,60, 0,55, 0,50, 0,45, 0,40, 0,35, 0,30, 0,25, 0,20, 0,15, 0,10, o 0,05, o menos.

La dosis combinada (o dosis separadas administradas simultáneamente) en una relación en peso de 1:1 o menos puede administrarse una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día o con mayor frecuencia para proporcionar al sujeto un determinado nivel de dosis por día, por ejemplo: 60 mg de quinidina y 60 mg de un compuesto de Fórmula I por día proporcionado en dos dosis, cada dosis que contiene 30 mg de quinidina y 30 mg de un compuesto de Fórmula I; 50 mg de quinidina y 50 mg de un compuesto de Fórmula I por día proporcionado en dos dosis, cada dosis que contiene 25 mg de quinidina y 25 mg de un compuesto de Fórmula I; 40 mg de quinidina y 40 mg de un compuesto de Fórmula I por día proporcionado en dos dosis, cada dosis que contiene 20 mg de quinidina y 20 mg de un compuesto de Fórmula I; 30 mg de quinidina y 30 mg de un compuesto de Fórmula I por día proporcionado en dos dosis, cada dosis que contiene 15 mg de quinidina y 15 mg de un compuesto de Fórmula I; o 20 mg de quinidina y 20 mg de un compuesto de Fórmula I por día proporcionado en dos dosis, cada dosis que contiene 10 mg de quinidina (es decir, aproximadamente 9 mg de base libre de quinidina) y 10 mg de un compuesto de Fórmula I. La cantidad total de un compuesto de Fórmula I y quinidina en una dosis combinada puede ajustarse, en dependencia del número de dosis a administrar por día, para proporcionar una dosis total diaria adecuada al sujeto, mientras se mantiene una relación en peso de 1:1 o menos.

La dosis diaria de un compuesto de Fórmula I y quinidina puede ser de 30 mg de un compuesto de Fórmula IV y 30 mg de sulfato de quinidina. Otras dosis incluyen, por ejemplo, 15 mg de un compuesto de Fórmula IV y 9 mg de sulfato de quinidina (correspondientes a aproximadamente 11 mg de un compuesto de Fórmula I y aproximadamente 7,5 mg de quinidina); 23 mg de un compuesto de fórmula IV y 9 sulfato de quinidina (correspondientes a aproximadamente 17 mg de un compuesto de fórmula I y aproximadamente 7,5 mg de quinidina); 20 mg de un compuesto de Fórmula IV y 10 de sulfato de quinidina (correspondientes a aproximadamente 15 mg de un compuesto de Fórmula I y 8,3 mg de quinidina); 30 mg de un compuesto de Fórmula IV y 10 de sulfato de quinidina (correspondientes a aproximadamente 22 mg de un compuesto de Fórmula I y 8,3 mg de quinidina).

Una dosis de 30 mg de un compuesto de Fórmula IV (de fórmula molecular  $C_{18}H_{19}D_6NO.HBr.H_2O$ ) y 30 mg de sulfato de quinidina (de fórmula molecular  $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2.H_2SO_4.2H_2O$ ) puede administrarse o usarse (correspondiente a aproximadamente 22,22 mg de un compuesto de Fórmula I y 25 mg de quinidina). Otras dosificaciones para un compuesto de Fórmula I o Fórmula IV incluyen, por ejemplo, 24 mg de un compuesto de Fórmula IV y 4,75 mg de sulfato de quinidina (correspondientes a aproximadamente 18 mg de un compuesto de Fórmula I y aproximadamente 3,96 mg de quinidina); 34 mg de un compuesto de Fórmula IV y 4,75 de sulfato de quinidina (correspondientes a aproximadamente 25,18 mg de un compuesto de Fórmula I y aproximadamente 3,96 mg de quinidina); 18 mg de un compuesto de Fórmula IV y 4,9 de sulfato de quinidina (correspondientes a aproximadamente 13,33 mg de un compuesto de Fórmula I y 4,08 mg de quinidina); 24 mg de un compuesto de Fórmula IV y 4,9 de sulfato de quinidina (correspondientes a aproximadamente 17,78 mg de un compuesto de Fórmula I y 4,08 mg de quinidina); 28 mg de un compuesto de Fórmula IV y 4,9 de sulfato de quinidina (correspondientes a aproximadamente 20,74 mg de un compuesto de Fórmula I y 4,08 mg de quinidina); 30 mg de un compuesto de Fórmula IV y 4,9 de sulfato de quinidina (correspondientes a aproximadamente 22,22 mg de un compuesto de Fórmula I y 4,08 mg de quinidina); 34 mg de un compuesto de Fórmula IV y 4,9 de sulfato de quinidina (correspondientes a aproximadamente 25,18 mg de un compuesto de Fórmula I y 4,08 mg de quinidina).

La terapia puede iniciarse con una dosis diaria más baja, por ejemplo, aproximadamente 18 o 30 mg de un compuesto de Fórmula I en combinación con aproximadamente 2,5 a 10 mg de quinidina por día, y aumentarse hasta a aproximadamente 90 mg de un compuesto de Fórmula I en combinación con aproximadamente 10 a 20 mg de quinidina, o más, en dependencia de la respuesta global del sujeto. Los lactantes, los niños, los sujetos mayores de 65 años y aquellos con insuficiencia renal o hepática reciben inicialmente dosis bajas, que pueden ajustarse en función de las respuestas individuales y los niveles en sangre. Generalmente, la mayoría de los sujetos tolera bien una dosis diaria de 18 a 90 mg de un compuesto de Fórmula I y 4,75 a 20 mg de quinidina.

Como resultará evidente para los expertos en la técnica, en algunos casos pueden administrarse dosis fuera de estos intervalos descritos. Además, se observa que el médico especialista o el médico tratante sabrán cómo y cuándo interrumpir, ajustar o terminar la terapia en consideración de la respuesta individual.

#### Usos

- 5 La descripción proporciona uno o más compuestos de Fórmula I para su uso en la modulación de la actividad del receptor  $\sigma_2$ , N-metil-D-aspartato (NDMA), o la actividad del receptor nicotínico  $\alpha 3\beta 4$  en una célula.
- La descripción proporciona un compuesto de Fórmula I para su uso en la inhibición de neurotransmisores, tal como el glutamato, para que activen receptores en el cerebro y/o inhiban la captación de dopamina y serotonina.
- 10 La descripción proporciona un compuesto de Fórmula I o una composición que comprende tal compuesto para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece, o es susceptible a, una enfermedad que se trata de forma beneficiosa con dextrometorfano. Tales enfermedades se conocen bien en la técnica y se describen, pero no se limitan a, las descritas en las Patentes de EE.UU. Núm. 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; y 7,114,547; así como también en las publicaciones de patente de EE.UU. 2001/0044446; 2002/0103109; 2004/0087479; 2005/0129783; 2005/0203125; y 2007/0191411.
- 15 Tales enfermedades incluyen, pero no se limitan a, labilidad emocional; afecto pseudobulbar; autismo; trastornos neurológicos y enfermedades neurodegenerativas tales como, por ejemplo, demencia, esclerosis lateral amiotrófica (ALS, también conocida como enfermedad de Leu Gehrig), enfermedad de Alzheimer, Parkinson y esclerosis múltiple; alteraciones de la conciencia; lesiones cerebrales tales como, por ejemplo, apoplejía, lesión cerebral traumática, evento isquémico, evento hipóxico y muerte neuronal; enfermedades cardiovasculares tales como, por ejemplo, enfermedades vasculares periféricas, accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio y aterosclerosis; glaucoma; discinesia tardía; neuropatía diabética; enfermedades retinopáticas; enfermedades o trastornos provocados por apoptosis inducida por homocisteína; enfermedades o trastornos provocados por niveles elevados de homocisteína; dolor crónico; dolor intratable; dolor neuropático; dolor mediado por simpatía tal como alodinia, hiperpatía, hiperalgesia, disestesia, parestesia, dolor por desaferentación y dolor por anestesia; dolor asociado con disfunción gastrointestinal que incluye, por ejemplo, síndrome del intestino irritable; dolor de boca por ataques de epilepsia; tinnitus; disfunción sexual; tos intratable; dermatitis;
- 20 trastornos de adicción tales como, por ejemplo, adicción o dependencia de estimulantes, nicotina, morfina, heroína, otros opiáceos, anfetaminas, cocaína y alcohol 15; RTT; trastornos de la voz debidos a espasmos musculares laríngeos incontrolables que incluyen, por ejemplo, disfonía espasmódica abductora, disfonía espasmódica aductora, disfonía de tensión muscular y temblor vocal; neurotoxicidad por metotrexato; y fatiga causada por el cáncer.
- 25 Los usos delineados en la presente descripción también incluyen aquellos en donde el sujeto se identifica como que necesita un tratamiento establecido en particular. La identificación de un sujeto que necesita tal tratamiento puede ser a juicio de un sujeto o de un profesional de la salud, y puede ser subjetivo (por ejemplo, una opinión) u objetivo (por ejemplo, medible mediante un método de prueba o diagnóstico).
- 30 En los usos descritos en la presente descripción, se administra a un sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I, lo que da como resultado un nivel de exposición en plasma que es mayor que el nivel de exposición en plasma de una composición de dextrometorfano equivalente molar que se administra mediante el uso del mismo régimen de dosificación. El nivel de exposición plasmática es al menos 110 %, 115 %, 120 % 125 %, 130 %, 135 %, 140 %, 145 % o más del nivel de exposición plasmática de dextrometorfano producido por una composición de dextrometorfano equivalente molar que se administra a un tema equivalente.
- 35 La descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad en un sujeto que necesita dicho tratamiento, dicho método que comprende administrar al sujeto dicha composición, en donde la administración de la composición farmacéutica para el sujeto da como resultado un nivel de exposición en plasma en el intervalo de 250-750 nanogramos (ng)-hora (h)/ml (AUC).
- 40 La descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad en un sujeto que necesita dicho tratamiento, dicho método que comprende administrar al sujeto dicha composición, en donde la administración de la composición farmacéutica para el sujeto da como resultado un nivel de exposición en plasma en el intervalo de 400-1600 ng-h/ml (AUC).
- 45 La descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad en un sujeto que necesita dicho tratamiento, dicho método que comprende administrar al sujeto dicha composición, en donde la administración de la composición farmacéutica para el sujeto da como resultado un nivel de exposición en plasma en el intervalo de 500-1500 ng-h/ml (AUC).
- 50 La descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad en un sujeto que necesita dicho tratamiento, dicho método que comprende administrar al sujeto dicha composición, en donde la administración de la composición farmacéutica para el sujeto da como resultado un nivel de exposición en plasma en el intervalo de 1000-1500 ng-h/ml (AUC).

- 5 La descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad de un compuesto de Fórmula I para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad en un sujeto que necesita dicho tratamiento, dicho método que comprende administrar al sujeto dicha composición, efectiva para disminuir la velocidad y la cantidad de producción de metabolitos en comparación con una composición de dextrometorfano equivalente molar que se administra mediante el uso del mismo régimen de dosificación.
- 10 La descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad en un sujeto que necesita dicho tratamiento, dicho método que comprende administrar al sujeto dicha composición, cuya administración a un sujeto da como resultado un nivel de exposición en plasma de isotopólogos de dextroorfano deuterados menor o igual a 1000 ng-h/ml.
- 15 La descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad en un sujeto que necesita dicho tratamiento, dicho método que comprende administrar al sujeto dicha composición, cuya administración a un sujeto da como resultado un nivel de exposición en plasma de isotopólogos de dextroorfano deuterados menor o igual a 500 ng-h/ml.
- 20 La descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I para su uso en un método para tratar una enfermedad en un sujeto que necesita dicho tratamiento, dicho método que comprende administrar al sujeto dicha composición, cuya administración a un sujeto da como resultado un aumento en el nivel de exposición en plasma de un compuesto de Fórmula I y una disminución en el nivel de exposición en plasma de isotopólogos del metabolito dextrometorfano, particularmente isotopólogos de dextroorfano deuterados, en comparación con los niveles de exposición en plasma de dextrometorfano y dextroorfano producidos a partir de una composición de dextrometorfano equivalente molar que se administra en el mismo régimen de dosificación.
- 25 La descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad en un sujeto que necesita dicho tratamiento, dicho método que comprende administrar al sujeto dicha composición que proporciona un nivel de exposición plasmática de un compuesto de Fórmula I de aproximadamente 1750 a aproximadamente 250 ng-h/ml después de la administración repetida a un sujeto cada 12 horas en condiciones de estado estacionario.
- 30 Cualquiera de los tratamientos anteriores comprende la etapa adicional de administrar conjuntamente al sujeto uno o más segundos agentes terapéuticos. La elección del segundo agente terapéutico puede hacerse a partir de cualquier segundo agente terapéutico que se sepa que es útil para la administración conjunta con dextrometorfano. La elección del segundo agente terapéutico también depende de la enfermedad o afección particular a tratar. Los ejemplos de segundos agentes terapéuticos que pueden emplearse en los métodos de esta descripción son los expuestos anteriormente para su uso en composiciones de combinación que comprenden un compuesto de esta descripción y un segundo agente terapéutico.
- 35 Las terapias de combinación de esta descripción incluyen la administración conjunta a un sujeto que lo necesite de un compuesto de Fórmula I, o una composición que comprende tal compuesto, y sulfato de quinidina.
- 40 El término "administrado de forma conjunta" como se usa en la presente descripción significa que el segundo agente terapéutico puede administrarse junto con un compuesto de esta descripción como parte de una forma de dosificación única (tal como una composición de esta descripción que comprende un compuesto de la descripción y una segunda agente terapéutico como se describió anteriormente) o como formas de dosificación múltiples separadas. En una modalidad, el agente terapéutico adicional puede administrarse antes de, consecutivamente con, o tras la administración de un compuesto de esta descripción. En tal tratamiento de terapia de combinación, tanto los compuestos de esta descripción como los segundos agentes terapéuticos se administran por métodos convencionales. La administración de una composición de esta descripción, que comprende tanto un compuesto de la invención como un segundo agente terapéutico a un sujeto, no impide la administración por separado de ese mismo agente terapéutico, cualquier otro segundo agente terapéutico o cualquier compuesto de esta invención a dicho sujeto en otro momento durante el curso del tratamiento.
- 50 Las cantidades efectivas de estos segundos agentes terapéuticos se conocen bien para los expertos en la técnica y pueden encontrarse guías para la dosificación en las patentes y solicitudes de patente publicadas a las que se hace referencia en la presente descripción, así como también en Wells y otros, Eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2da Edición, Appleton y Lange, Stamford, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Edición Deluxe, Tarascon Publishing, Lorna Linda, Calif. (2000) y otros textos médicos. Sin embargo, está dentro del ámbito del experto determinar el intervalo de la cantidad óptima efectiva del segundo agente terapéutico.

Cuando se administra un segundo agente terapéutico a un sujeto, la cantidad efectiva del compuesto de esta descripción es menor que su cantidad efectiva cuando no se administra el segundo agente terapéutico. En otra modalidad, la cantidad efectiva del segundo agente terapéutico es menor que su cantidad efectiva cuando no se administra el compuesto de esta descripción. De esta manera, pueden minimizarse los efectos secundarios no deseados asociados con dosis altas de cualquiera de los agentes. Otras ventajas potenciales (que incluyen, sin limitación, regímenes de dosificación mejorados y/o coste reducido del fármaco) serán evidentes para aquellos expertos en la técnica.

5 La descripción proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I solo o junto con uno o más de los segundos agentes terapéuticos descritos anteriormente en la fabricación de un medicamento, ya sea como una composición única o como formas de dosificación separadas, para el tratamiento o prevención sujeto de una enfermedad, trastorno o síntoma establecido anteriormente. La descripción proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I para el tratamiento o la prevención en un sujeto de una enfermedad, trastorno o síntoma del mismo descrito en la presente descripción.

10 Por tanto, la descripción proporciona un método para tratar una enfermedad en un sujeto que necesita tal tratamiento, el método que comprende la administración conjunta de 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I y 2,5-30 mg de quinidina, de modo que la composición proporcione un nivel de exposición máximo en el plasma después de la administración repetida cada 12 a 24 horas a través de condiciones de estado estacionario de un compuesto de Fórmula I en un sujeto de aproximadamente 1750 a aproximadamente 250 ng-h/ml, en donde la administración de dicha composición a un sujeto da como resultado una reducción en el nivel de exposición en plasma de isotopólogos dextrorfanos deuterados en comparación con la misma cantidad molar de un compuesto de Fórmula I administrado sin la quinidina.

15 Por tanto, la descripción proporciona un método para tratar una enfermedad en un sujeto que necesita tal tratamiento, el método que comprende la administración conjunta de 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I y 2,5-20 mg de quinidina, de modo que la composición proporcione un nivel de exposición máximo en el plasma después de la administración repetida cada 12 a 24 horas a través de condiciones de estado estacionario de un compuesto de Fórmula I en un sujeto de aproximadamente 1750 a aproximadamente 250 ng-h/ml, en donde la administración de dicha composición a un sujeto da como resultado una reducción en el nivel de exposición en plasma de isotopólogos dextrorfanos deuterados en comparación con la misma cantidad molar de un compuesto de Fórmula I administrado sin la quinidina.

20 Por tanto, la descripción proporciona un método para tratar una enfermedad en un sujeto que necesita tal tratamiento, el método que comprende la administración conjunta de 10-60 mg de un compuesto de Fórmula I y 2,5-10 mg de quinidina, de modo que la composición proporcione un nivel de exposición máximo en el plasma después de la administración repetida cada 12 a 24 horas a través de condiciones de estado estacionario de un compuesto de Fórmula I en un sujeto de aproximadamente 1750 a aproximadamente 250 ng-h/ml, en donde la administración de dicha composición a un sujeto da como resultado una reducción en el nivel de exposición en plasma de isotopólogos dextrorfanos deuterados en comparación con la misma cantidad molar de un compuesto de Fórmula I administrado sin la quinidina.

25 Por tanto, la descripción proporciona un método para tratar una enfermedad en un sujeto que necesita tal tratamiento, el método que comprende la administración conjunta de 15-45 mg de un compuesto de Fórmula I y 2,5-30 mg de quinidina, de modo que la composición proporcione un nivel de exposición máximo en el plasma después de la administración repetida cada 12 a 24 horas a través de condiciones de estado estacionario de un compuesto de Fórmula I en un sujeto de aproximadamente 1750 a aproximadamente 250 ng-h/ml, en donde la administración de dicha composición a un sujeto da como resultado una reducción en el nivel de exposición en plasma de isotopólogos dextrorfanos deuterados en comparación con la misma cantidad molar de un compuesto de Fórmula I administrado sin la quinidina.

30 Por tanto, la descripción proporciona un método para tratar una enfermedad en un sujeto que necesita tal tratamiento, el método que comprende la administración conjunta de 20-35 mg de un compuesto de Fórmula I y 2,5-30 mg de quinidina, de modo que la composición proporcione un nivel de exposición máximo en el plasma después de la administración repetida cada 12 a 24 horas a través de condiciones de estado estacionario de un compuesto de Fórmula I en un sujeto de aproximadamente 1750 a aproximadamente 250 ng-h/ml, en donde la administración de dicha composición a un sujeto da como resultado una reducción en el nivel de exposición en plasma de isotopólogos dextrorfanos deuterados en comparación con la misma cantidad molar de un compuesto de Fórmula I administrado sin la quinidina.

35 Por tanto, la descripción proporciona un método para tratar una enfermedad en un sujeto que necesita tal tratamiento, el método que comprende la administración conjunta de un compuesto de Fórmula I y quinidina, de modo que la composición proporcione concentraciones más bajas en la orina de un compuesto de Fórmula I y concentraciones más altas en la orina de isotopólogos de dextrorfanos deuterados en un sujeto en comparación con las concentraciones en orina de dextrometorfano y dextrorfanos en un sujeto equivalente resultantes de la administración de una composición de dextrometorfano equivalente molar que comprende adicionalmente la misma cantidad de quinidina y se administra de acuerdo con el mismo régimen de dosificación.

40 Por tanto, la descripción proporciona un método para tratar una enfermedad en un sujeto que necesita tal tratamiento, el método que comprende la administración conjunta de un compuesto de Fórmula I y quinidina, de modo que la composición proporcione concentraciones más bajas en la orina de un compuesto de Fórmula I y concentraciones más altas en la orina de isotopólogos de dextrorfanos deuterados en un sujeto en comparación con las concentraciones en orina de dextrometorfano y dextrorfanos en un sujeto equivalente resultantes de la administración de una composición de dextrometorfano equivalente molar que comprende adicionalmente la misma cantidad de quinidina y se administra de acuerdo con el mismo régimen de dosificación.

45 La presente descripción puede entenderse mejor con referencia a los siguientes ejemplos. Aquellos que tengan una experiencia normal en la técnica y accedan a las enseñanzas proporcionadas en la presente descripción reconocerán modificaciones, aplicaciones, modalidades y sustitución de equivalentes adicionales que caen dentro del alcance de la descripción. Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no deben interpretarse, de ninguna manera, como

limitantes del alcance de la descripción. Además, los encabezamientos de sección usados en la presente descripción son solo para propósitos de organización y no se deben interpretar como limitantes de la materia descrita.

#### Ejemplo 1

Síntesis de los compuestos de Fórmula (I). Cada una de las reacciones y los intermediarios enumerados que se describen más abajo se refieren a las reacciones e intermediarios correspondientes en el Esquema 1, supra.

- 5 *Reacción (i) (Intermediario Clorhidrato de d6-DM-J)*: Se mezcló una solución de bromhidrato de dextrometorfano (1,1 kg, 2,97 mol, 1,0 eq) en tolueno (13,2 l, 12 v) con hidróxido de sodio acuoso (concentración 1 M). Después de agitar, se separó la fase orgánica, se lavó con agua hasta pH neutro y se secó azeotrópicamente. Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0,552 kg, 3,86 mol, 1,3 eq) a la solución y la mezcla se agitó hasta que la conversión fue  $\geq 93$  %. La mezcla se calentó a 65~70 °C y se introdujo lentamente metanol (2,09 kg, 1,9 kg/kg). Se continuó calentando hasta que la conversión de la reacción fue  $\geq 98$  %. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío hasta que el nivel de metanol se redujo
- 10 a NMT 100 ppm. Se añadió tolueno (4,0 l, 3,6 v) y la mezcla se concentró de nuevo al vacío. Este procedimiento se continuó hasta que el nivel de metanol residual fue de aproximadamente 100 ppm o menos. Se añadió isopropanol y la mezcla se calentó y enfrió. El nivel de impureza d6-DM-JA y dextrometorfano se determinaron por HPLC (el nivel objetivo fue NMT 0,5 % para d6-DM-JA y NMT 2,0 % para dextrometorfano). El sólido d6-DM-J HCl se aisló por filtración y se enjuagó con porciones de tolueno. Se secó d6-DM-J HCl a aproximadamente 40 °C hasta que el nivel de tolueno fue  $\leq 1$  %.
- 15 El compuesto d6-DM-J HCl se obtuvo con un rendimiento del 84,2 % con una pureza del 98,2 %. <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): 59,67 (2H, s), 7,09 (1H, d, J = 5Hz), 6,81 (1H, d, J = 5Hz), 6,76 (1H, dd, J = 2,5Hz, 1Hz), 3,77 (3H, s), 3,70 (1H, s), 3,14-3,27 (3H, m), 2,78-2,67 (1H, m), 2,34 (1H, d, J = 15Hz), 2,17 (1H, d, J = 10Hz), 2,00 (1H, dt, J = 10Hz, 15Hz), 1,63 (1H, d, J = 15Hz), 1,57~1,33 (5H, m), 1,33~1,20 (1H, m), 1,12-0,97 (1H, m).
- Reacción (ii) (Intermediario d6-DM-F)*: Se disolvió clorhidrato de d6-DM-J (500 g, 1,702 mol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano y se enfrió a -80~-70 °C. Se añadió n-butil litio 2,5 M (1174,5 g, 2,5 eq) seguido de yodometano-D3 (271,3 g, 1,872 mol, 1,1 eq). Se controló la finalización de la reacción y se añadieron porciones adicionales de yodometano-D3 (29,6 g, 0,204 mol, 0,12 eq) hasta que se consumió d6-DM-J. Se añadió cloruro de amonio acuoso (3000 g, 6,0 g/g, concentración del 20 %) y la mezcla se calentó a presión reducida para eliminar cualquier yodometano-D3 restante. Se añadió agua purificada (1 l, 2 v), se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con metil-t-butil éter. La fase orgánica combinada se concentró al vacío y el solvente se cambió por metanol (1 l, 2 v). Se añadió lentamente agua purificada (3,5 l, 7 v) y se enfrió la mezcla. El d6-DM-F se aisló por filtración, se lavó con agua purificada y se secó para dar un compuesto de Fórmula (III). Se recrystalizó d6-DM-F en metanol/agua. El rendimiento obtenido fue del 84,5 % con una pureza del 98,9 %.
- 20 HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): 57,05 (1H, d, J = 10Hz), 6,81(1H, d, J = 5Hz), 6,71 (1 H, dd, J = 5Hz, 10Hz), 3,77 (3H, s), 3,03-2,95 (2H, m), 2,75 (1H, dd, J = 5Hz, 1,5Hz), 2,63 (1H, dd, J = 5Hz, 10Hz), 2,35 (1H, d, J = 15Hz), 2,23 (1H, dt, J = 10Hz, 15Hz), 2,02 (1H, d, J = 15Hz), 1,91 (1H, dt, J = 15Hz, 15Hz), 1,64(1H, d, J = 15Hz), 1,53(1H, d, J = 15Hz), 1,47-1,22 (5H, m), 1,17-1,05 (1H, m).
- Reacción (iii) (Intermediario d6-DM-H)*: Se mezcló d6-DM-F (2576 g, peso = 83,0 %, 7,791 mol, 1,0 eq) con ácido bromhídrico (9608 g, 3,73 g/g) y se calentó a 90~95 °C hasta que el nivel de d6-DM-F fue  $\leq 1$  %. La mezcla fría se mezcló con carbonato de potasio acuoso (concentración del 20 %) y se añadió 2-metiltetrahidrofurano (38,6 l, 15 v). La fase orgánica se separó y se lavó con agua purificada. La fase acuosa combinada se extrajo con 2-metil tetrahidrofurano. La fase orgánica combinada se concentró al vacío y el solvente se cambió por n-heptano. La mezcla se enfrió, se filtró, se lavó con n-heptano y se secó. Se obtuvo el compuesto d6-DM-H con un rendimiento del 78,8 % y con una pureza del 99,0 %.
- 30 HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$ 6,92 (1H, d, J = 5Hz), 6,71 (1H, d, J = 2,5Hz), 6,58 (1H, dd, J = 5Hz, 10Hz), 2,94 (1H, d, J = 20Hz), 2,80~2,75 (1H, m), 2,60 (1H, dd, J = 5Hz, 15Hz), 2,45~2,30 (2H, m), 2,11 (1H, dt, J = 15Hz, 15Hz), 1,78(1H, d, J = 10Hz), 1,72~1,50 (2H, m), 1,50(1H, br s), 1,42~1,10 (6H, m).
- Reacción (iv) (base libre intermediaria d6-DM)*: Se mezcló d6-DM-H (748,7 g, peso = 93,5 %, 2,6883 mol, 1,0 eq) con dimetilformamida (8,12 l, 11,6v) y se analizó el contenido de agua de la solución resultante. Si el contenido de agua era  $>0,05$  %, se añadió polvo de tamiz molecular (4A) y se eliminó después de agitar por filtración. Se añadió t-butóxido de potasio (362,0 g, 3,226 mol, 1,2 eq) a la solución y, después de agitar, se añadió una solución de yodometano-D3 (448,1 g, 3,092 mol, 1,15 eq) en dimetilformamida. La reacción continuó hasta que quedó  $\leq 5$  % de d6-DM-H. Se añadió agua purificada y se aisló la base libre d6-DM por filtración. La torta de filtrado se lavó con agua y se secó para dar un compuesto de Fórmula (I). Se obtuvo un compuesto de la Fórmula I con un rendimiento del 78,9 % y una pureza del 99,3 %.
- 40 HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz):  $\delta$ 7,02 (1H, d, J = 10Hz), 6,79(1H, d, J = 5Hz), 6,68 (1H, dd, J = 5Hz, 10Hz), 2,96 (1H, d, J = 20Hz), 2,82-2,75 (1H, m), 2,58 (1H, dd, J = 5Hz, 20Hz), 2,42 (1H, dd, J = 5Hz, 10Hz), 2,35(1H, d, J = 10Hz), 2,07 (1H, dt, J = 15Hz, 15Hz), 1,81(1H, d, J = 10Hz), 1,76 (1H, dt, J = 15Hz, 15Hz), 1,64(1H, d, J = 10Hz), 1,51 (1 H, d, J = 10Hz), 1,45~1,07 (6H, m).

#### 45 Ejemplo 2

Síntesis de un compuesto de fórmula (IV). Cada una de las reacciones y los intermediarios enumerados que se describen más abajo se refieren a las reacciones e intermediarios correspondientes en el Esquema 3, supra.

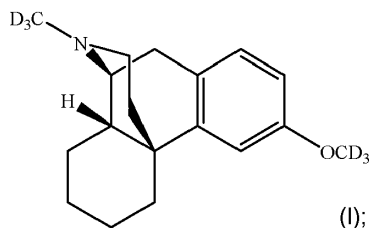
- 50 *Reacción (v) (Hidrobromuro Monohidratado de d6-DM)*: Todas las soluciones se filtraron mediante el uso de un filtro de 0,45  $\mu$ m y todas las operaciones se llevaron a cabo en una sala limpia de clase 100.000. Se mezclaron agua purificada (1,1 l, 4v) y base libre d6-DM (277,4 g, 1,00 mol) en un reactor. Se añadió una solución de ácido bromhídrico (concentración al 48 %, 177,0 g, 1,05 mol), seguida de agua purificada (0,28 l, 1 v). La mezcla resultante se calentó a

5 65~70 °C hasta que se forma una solución y luego se enfría para permitir que ocurra la cristalización. La mezcla se calentó y enfrió durante varios ciclos para optimizar el tamaño de partícula y luego se enfrió a temperatura ambiente. El producto se aisló por filtración, se lavó con agua purificada y se secó a 40-45 °C para dar un compuesto de Fórmula (IV). El compuesto de Fórmula (IV) se obtuvo con un rendimiento del 85,0 % con una pureza del 99,6 %. HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ7,07 (1H, d, *J* = 10 Hz), 6,79 (1H, d, *J* = 3,5 Hz), 6,68 (1 H, d, *J* = 10 Hz), 3,51 (1 H, m), 3,17~29,0 (3 H, m), 2,70~2,20 (4 H, m), 1,63 (1 H, d, *J* = 20 Hz), 1,60~1,35 (5 H, m), 1,30~1,15 (1 H, m), 2,07 (1 H, dq, *J* = 15 Hz, 30 Hz).



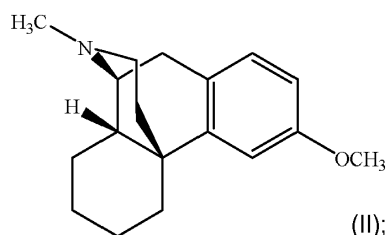
REIVINDICACIONES

1. Un método para sintetizar un dextrometorfano deuterado de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

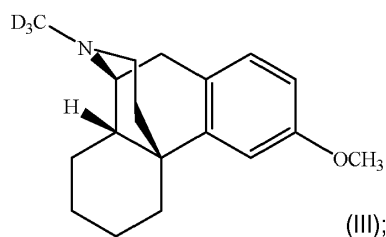


el método comprende:

- (i) deuterar un compuesto dextrometorfano de Fórmula (II)



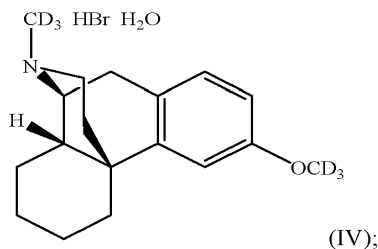
a un compuesto de la Fórmula (III):



25 por N-desmetilación seguida de N-metilación en presencia de una base y yodometano-D<sub>3</sub> a una temperatura en el intervalo de -90 °C a 90 °C incluidos; y  
(ii) deuterar el compuesto de Fórmula (III) al compuesto de Fórmula (I) mediante O-desmetilación seguida de O-metilación en presencia de una base y yodometano-D<sub>3</sub> a temperaturas en el intervalo de -10 a 10 °C incluidos

- 30
- 35 2. El método de la reivindicación 1, en donde la base usada en la etapa (i) se elige entre carbonato de sodio, carbonato de cesio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, terc-butóxido de potasio, hidruro de sodio, n-butil litio, diisopropilamida de litio y una amina orgánica terciaria

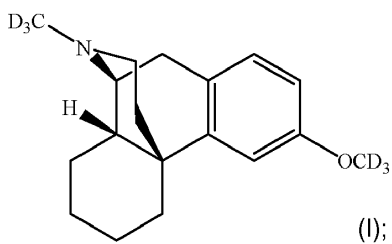
- 40 3. El método de la reivindicación 1, que comprende además convertir el compuesto de Fórmula (I) en una sal de bromhidrato monohidratado de Fórmula (IV)



por cristalización mediante el uso de una solución que comprende ácido bromhídrico.

- 50 4. Un método para sintetizar un dextrometorfano deuterado de Fórmula (I)

5

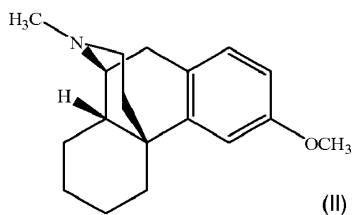


el método comprende:

10

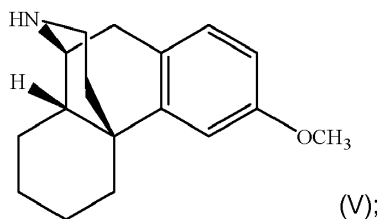
(i) N-desmetilar la amina terciaria de un compuesto dextrometorfano de Fórmula (II)

15



para obtener un compuesto N-desmetilado de Fórmula (V)

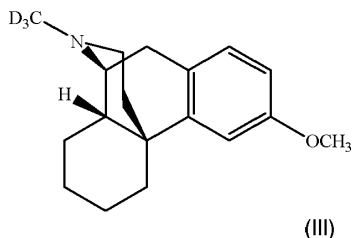
20



25

(ii) deutero el compuesto N-desmetilado de Fórmula (V) a un compuesto de Fórmula (III)

30

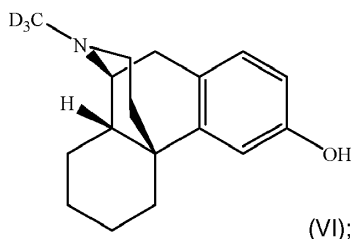


35

por N-metilación en presencia de una base y yodometano-D<sub>3</sub> a una temperatura en el intervalo de -90 °C a 90 °C incluidos;

(iii) O-desmetilar el grupo metoxi de Fórmula (III) a un compuesto de Fórmula (VI)

40



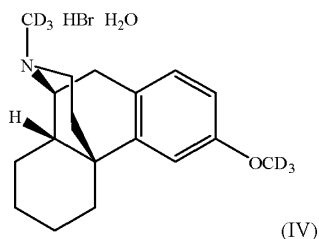
45

y  
(iv) deutero el compuesto O-desmetilado de Fórmula (VI) al compuesto de Fórmula (I) mediante O-metilación en presencia de una base y yodometano-D<sub>3</sub> a temperaturas en el intervalo de -10 °C a 10 °C incluidos.

50

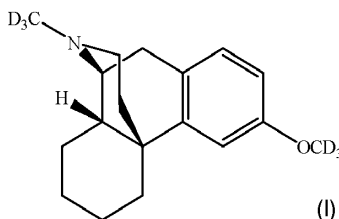
5. El método de la reivindicación 4, en donde la N-desmetilación de la etapa (i) se realiza en presencia de cloroformiato de 1-cloroetilo.
6. El método de la reivindicación 4, en donde la O-desmetilación de la etapa (iii) se realiza en presencia de ácido bromhídrico.

7. El método de la reivindicación 4, que comprende además convertir el compuesto de Fórmula (I) en una sal de bromhidrato monohidratado de Fórmula (IV)



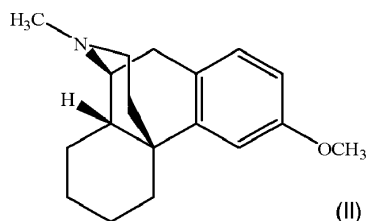
por cristalización mediante el uso de una solución que comprende ácido bromhídrico.

8. Un método para sintetizar un dextrometorfano deuterado de Fórmula (I)

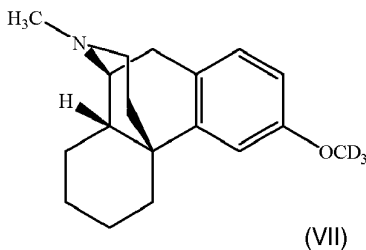


el método comprende:

- (i) deuteroar un compuesto dextrometorfano de Fórmula (II)



a un compuesto of Fórmula (VII)



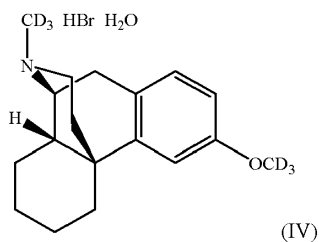
por O-desmetilación seguida de O-metilación en presencia de una base y yodometano-D<sub>3</sub> a una temperatura en el intervalo de -10 °C a 10 °C incluidos; y

(ii) deuteroar el compuesto de Fórmula (VII) al compuesto de Fórmula (I) mediante N-desmetilación seguida de N-metilación en presencia de una base y yodometano-D<sub>3</sub> a una temperatura en el intervalo de -90 °C a 90 °C incluidos,

opcionalmente en donde la base usada en la etapa (ii) se elige entre carbonato de sodio, carbonato de cesio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, t-butóxido de potasio, hidruo de sodio, n-butil litio, diisopropilamida de litio y un amina orgánica terciaria.

9. El método de la reivindicación 8, en donde la base usada en la etapa (i) se elige entre carbonato de potasio, hidruo de sodio, metóxido de sodio y t-butóxido de potasio.
10. El método de la reivindicación 9, en donde la base es t-butóxido de potasio
11. El método de la reivindicación 10, en donde la temperatura usada en la etapa (i) está en el intervalo de -3 °C a -1 °C incluidos.
12. El método de la reivindicación 8, que comprende además convertir el compuesto de Fórmula (I) en una sal de bromhidrato monohidratado de Fórmula (IV)

5

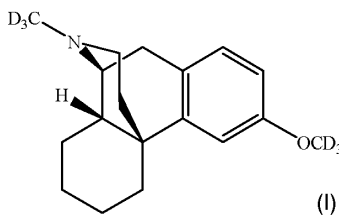


por cristalización mediante el uso de una solución que comprende ácido bromhídrico.

10

13. El método de la reivindicación 8, en donde la N-desmetilación se realiza en presencia de cloroformato de 1-cloroetilo.
14. Un método para sintetizar un dextrometorfano deuterado de Fórmula (I)

15

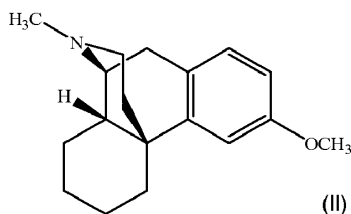


el método comprende:

20

- (i) O-desmetilar el grupo metoxi de un compuesto dextrometorfano de Fórmula (II)

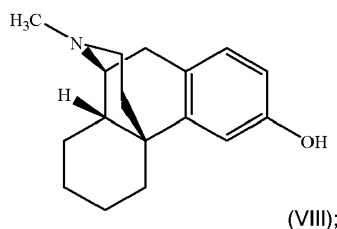
25



30

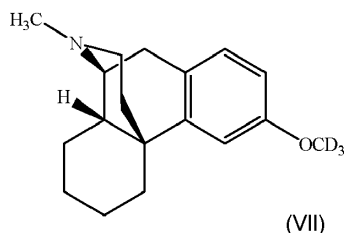
a un compuesto of Fórmula (VIII)

35



- (ii) deutar el compuesto O-desmetilado de Fórmula (VIII) a un compuesto de Fórmula (VII)

40

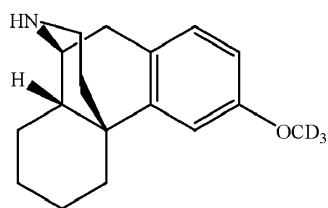


45

por O-metilación en presencia de una base y yodometano-D<sub>3</sub> a temperaturas en el intervalo de -10 °C a 10 °C incluidos;

50

(iii) N-desmetilar la amina terciaria de un compuesto de dextrometorfano de Fórmula (VII) a un compuesto de Fórmula (IX);

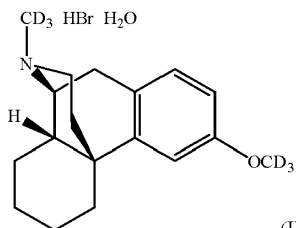


(IX)

y

(iv) deuterar el compuesto N-desmetilado de Fórmula (IX) al compuesto de Fórmula (I) mediante N-metilación en presencia de una base y yodometano-D<sub>3</sub> a una temperatura en el intervalo de -90 °C a 90 °C incluidos, opcionalmente en donde la N-desmetilación de la etapa (iii) se lleva a cabo en presencia de cloroformiato de 1-cloroetilo, opcionalmente en donde la O-desmetilación de la etapa (i) se lleva a cabo en presencia de ácido bromhídrico, en donde opcionalmente la base usada en la etapa (iv) se elige entre carbonato de sodio, carbonato de cesio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, terc-butóxido de potasio, hidruro de sodio, n-butil litio, diisopropilamida de litio y una amina orgánica terciaria, en donde opcionalmente la base usada en la etapa (ii) se elige entre carbonato de potasio, hidruro de sodio, metóxido de sodio y t-butóxido de potasio.

15. El método de la reivindicación 14, que comprende además convertir el compuesto de Fórmula (I) en una sal de bromhidrato monohidratado de Fórmula (IV)



(IV)

por cristalización mediante el uso de una solución que comprende ácido bromhídrico.