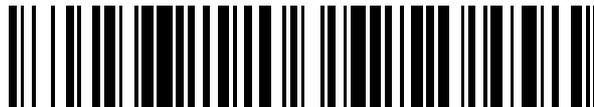


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 456 674**

51 Int. Cl.:

A61K 47/48 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.05.2007 E 07797745 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2014 EP 2046393**

54 Título: **Liberación controlada de opioides fenólicos**

30 Prioridad:

26.05.2006 US 809082 P
16.02.2007 US 901795 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.04.2014

73 Titular/es:

SIGNATURE THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
1731 Embarcadero Road, Suite 200
Palo Alto, CA 94303, US

72 Inventor/es:

JENKINS, THOMAS E. y
KOLESNIKOV, ALEKSANDR

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 456 674 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

Liberación controlada de opioides fenólicos.

5 La presente invención se refiere a la liberación controlada de opioides fenólicos. Más particularmente, se refiere a un método para proporcionar a pacientes una liberación controlada de opioides fenólicos utilizando profármacos que tienen un sustituyente particular en el átomo de nitrógeno fenólico, a profármacos de opioides fenólicos y a composiciones farmacéuticas que comprenden los profármacos.

10 Los sistemas de suministro son a menudo esenciales para administrar de manera segura agentes activos tales como fármacos. Otros sistemas de suministro pueden optimizar la biodisponibilidad, mejorar la consistencia de la dosificación y mejorar la conformidad del paciente (*p. ej.* reduciendo la frecuencia de dosificación). Soluciones para el suministro de fármacos y/o problemas de biodisponibilidad en el desarrollo farmacéutico incluyen convertir fármacos conocidos en profármacos. Típicamente, en un profármaco, un grupo funcional polar (*p. ej.* un ácido carboxílico, un grupo amino, un grupo fenol, un grupo sulfhidrilo, *etc.*) del agente activo está enmascarado por un pro-resto que es lábil bajo condiciones fisiológicas. Por consiguiente, habitualmente los profármacos son transportados a través de barreras biológicas hidrofóbicas tales como membranas y pueden poseer propiedades físico-químicas superiores en comparación con el fármaco original. Los profármacos son habitualmente no tóxicos y, de manera ideal, se escinden de manera electiva en el lugar de la acción del fármaco. Preferiblemente, la escisión del pro-resto se produce rápidamente y de forma cuantitativa con la formación de subproductos no tóxicos (es decir, el pro-resto hidrolizado).

Profármacos tal como se describen anteriormente son capaces de proporcionar a los pacientes un tratamiento seguro y eficaz, si éstos siguen las directrices dadas por el médico que les atiende. Desgraciadamente, los pacientes humanos no siempre siguen las directrices que les han sido dadas. Accidentalmente, pueden tomar una sobredosis del profármaco o abusar del mismo deliberadamente, por ejemplo tomando una sobredosis, inyectándolo o inhalándolo, o utilizando productos químicos domésticos fácilmente disponibles (tales como vinagre o levadura en polvo) para obtener el fármaco activo a partir del profármaco. El abuso es una preocupación particular con los profármacos de opioides, que se utilizan adecuadamente para el tratamiento del dolor.

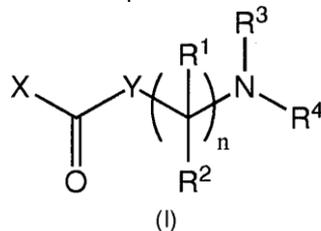
30 Sería deseable disponer de un profármaco de un opioide que tuviera incorporado un control de modo que fuese difícil utilizar el profármaco de una manera distinta a la pretendida.

35 Se ha encontrado ahora un modo de configurar profármacos de opioides fenólicos que proporciona una liberación controlada de los fármacos.

El documento US 2004/0063628 describe profármacos peptídicos de agentes activos tales como naltrexona. El enlace del conjugado comprende un carbamato que tiene un grupo amina secundario.

40 El documento WO 03/072046 describe profármacos similares que comprenden un enlace carbonato.

Un primer aspecto de la invención proporciona un compuesto de fórmula estructural (I):



o una sal, hidrato o solvato del mismo, en donde:

45 (a) X es oximorfona, hidromorfona o morfina, en donde el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo fenólico está reemplazado por un enlace covalente a $-\text{C}(\text{O})-\text{Y}-\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)_n-\text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^4)$;
 Y es NR^5 y R^5 es alquilo (1-4C);
 n es 2 ó 3;
 50 R^1 y R^2 son cada uno hidrógeno;
 R^3 es hidrógeno o alquilo (1-4C); y

R⁴ es:

un residuo de un L-aminoácido seleccionado de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glicina, glutamina, ácido glutámico, histidina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, lisina y valina;

5 un residuo de un dipéptido o tripéptido compuesto de dos o tres residuos de L-aminoácidos seleccionados independientemente de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glicina, glutamina, ácido glutámico, histidina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, lisina y valina; o un residuo de un derivado de N-acilo del mismo; o

10 (b) X es (R)-N-metilnaltrexona, en donde el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo fenólico está reemplazado por un enlace covalente a

$-C(O)-Y-(C(R^1)(R^2))_n-N-(R^3)(R^4)$;

Y es NR⁵ y R⁵ es metilo;

n es 2 ó 3;

15 R¹ y R² son cada uno hidrógeno;

R³ es hidrógeno o alquilo (1-4C); y

R⁴ es hidrógeno o un residuo de un L-aminoácido seleccionado de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glicina, glutamina, ácido glutámico, histidina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, lisina y valina;

20 un residuo de un dipéptido o tripéptido de dos o tres residuos de L-aminoácidos seleccionados independientemente de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glicina, glutamina, ácido glutámico, histidina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, lisina y valina; o un residuo de un derivado de N-acilo del mismo; o

25 (c) X es un opioide fenólico, en donde el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo fenólico está reemplazado por un enlace covalente a

$-C(O)-Y-(C(R^1)(R^2))_n-N-(R^3)(R^4)$;

Y es NR⁵ y R⁵ es alquilo (1-4C);

n es 2 ó 3;

30 R¹ y R² son cada uno hidrógeno o alquilo (1-4C);

R³ es hidrógeno o alquilo (1-4C); y

R⁴ es arginina, N-acetilarginina, N-t-butanoilarginina, N-benzoilarginina, N-piperonilarginina, N-glicinilargina, lisina, ácido glutámico, ácido aspártico, tirosina, prolina y N-glicinilprolina.

35 En una realización <1> del primer aspecto:

X es oximorfona, hidromorfona o morfina, en donde el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo fenólico está reemplazado por un enlace covalente a

$-C(O)-Y-(C(R^1)(R^2))_n-N-(R^3)(R^4)$;

Y es NR⁵ y R⁵ es alquilo (1-4C);

40 n es 2 ó 3;

R¹ y R² son cada uno hidrógeno;

R³ es hidrógeno o alquilo (1-4C); y

R⁴ es:

45 un residuo de un L-aminoácido seleccionado de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glicina, glutamina, ácido glutámico, histidina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, lisina y valina;

50 un residuo de un dipéptido o tripéptido compuesto de dos o tres residuos de L-aminoácidos seleccionados independientemente de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glicina, glutamina, ácido glutámico, histidina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, lisina y valina; o un residuo de un derivado de N-acilo del mismo.

En una realización <2> de la realización <1>, R⁵ es metilo.

55 En una realización <3> de la realización <1> o <2>, R³ es hidrógeno o metilo.

En una realización <4> de una cualquiera de las realizaciones <1> a <3>, R⁴ es un residuo de un L-aminoácido seleccionado de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glicina, glutamina, ácido glutámico, histidina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, lisina y valina.

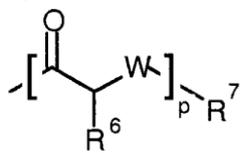
60 En una realización <5> de una cualquiera de las realizaciones <1> a <3>, R⁴ es un residuo de un derivado N-acilo

de un L-aminoácido seleccionado de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glicina, glutamina, ácido glutámico, histidina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, lisina y valina.

5 En una realización <6> de una cualquiera de las realizaciones <1> a <3>, R⁴ es arginina, N-acetilarginina, N-t-butanopilarginina, N-benzoilarginina, N-piperonilarginina, N-glicinilarginina, lisina, ácido glutámico, ácido aspártico, tirosina, prolina o N-glicinilprolina.

10 En una realización <7> de una cualquiera de las realizaciones <1> a <3>, R⁴ es arginina, N-acetilarginina, N-t-butanoilarginina, N-benzoilarginina, N-piperonilarginina, N-glicinilargina, lisina, ácido glutámico, prolina o N-glicinilprolina.

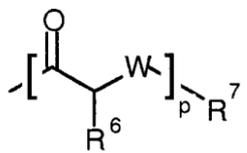
En una realización <8> de la realización <1>:



15 R⁴ es
W es NH;
R⁶ es hidrógeno, -CH₂(CH₂)₃NH₂, -CH₂CH₂CH₂NHC(NH)NH₂, 4-hidroxibencilo, -CH₂COOH o -CH₂CH₂COOH;
R⁷ es hidrógeno, alcanoilo (1-6C) o benzoílo no sustituido o sustituido con metilendioxi o uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo (1-4C), alcoxi (1-4C) y halógeno; y
20 p es 1 ó 2.

En una realización <9> de la realización <8>, R⁶ es hidrógeno, -CH₂(CH₂)₃NH₂, -CH₂CH₂CH₂NHC(NH)NH₂ o -CH₂CH₂COOH.

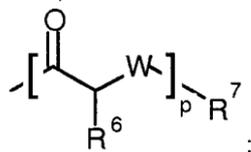
25 En una realización <10> de la realización <1>:



30 R⁴ es
p es 1;
R⁶ es -CH₂(CH₂)₃NH₂ o -CH₂CH₂CH₂NHC(NH)NH₂;
W es NH; y
R⁷ es hidrógeno o acilo.

En una realización <11> de la realización <1>:

35 n es 2;
R³ es hidrógeno o metilo;
R⁵ es metilo;

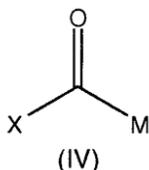


40 R⁴ es
W es NH;
p es 1;
R⁷ es hidrógeno; y
R⁶ es -CH₂(CH₂)₃NH₂ o -CH₂CH₂CH₂NHC(NH)NH₂.

En una realización <12> de la realización <1>, el compuesto es 3-(N-metil-N-(2-N'-acetilarginilamino))etilcarbamato de hidromorfona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 En una realización <13> del primer aspecto:

X es (R)-N-metilnaltrexona, en donde el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo fenólico está reemplazado por un enlace covalente a -C(O)-Y-(C(R¹)(R²))_n-N-(R³)(R⁴);



en que X es como se define para la fórmula (I) y M representa un átomo o grupo lábil; seguido de la separación de cualesquiera de los grupos protectores y, si se desea, de la acilación del compuesto y/o formación de una sal farmacéuticamente aceptable.

5 Los compuestos descritos en esta memoria que no estén comprendidos en las reivindicaciones no son parte de la presente invención.

10 Los opioides fenólicos forman un subgrupo de los opioides, e incluyen los fármacos ampliamente descritos hidromorfona, oximorfona y morfina.

15 Se describe en esta memoria un método para proporcionar a un paciente una liberación controlada y activada post-administración de un opioide fenólico, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto correspondiente en el que el átomo de hidrógeno fenólico ha sido sustituido con un grupo lábil espaciador que porta un nucleófilo de nitrógeno que está protegido con un resto escindible enzimáticamente, siendo la configuración del grupo lábil espaciador y del nucleófilo de nitrógeno tal que, tras la escisión enzimática del resto escindible, el nucleófilo de nitrógeno es capaz de formar una urea cíclica, carbamato o tiocarbamato, liberar el compuesto a partir del grupo lábil espaciador, con el fin de proporcionar al paciente una liberación controlada del opioide fenólico.

20 También se describe en esta memoria el uso en la fabricación de un medicamento para proporcionar a un paciente una liberación controlada y activada post-administración de un opioide fenólico, de un compuesto correspondiente en el que el átomo de hidrógeno fenólico ha sido sustituido con un grupo lábil espaciador que porta un nucleófilo de nitrógeno que está protegido con un resto escindible enzimáticamente, siendo la configuración del grupo lábil espaciador y del nucleófilo de nitrógeno tal que, tras la escisión enzimática del resto escindible, el nucleófilo de nitrógeno es capaz de formar una urea cíclica, carbamato o tiocarbamato, liberando el compuesto a partir del grupo lábil espaciador con el fin de proporcionar al paciente una liberación controlada del opioide fenólico.

25 El compuesto correspondiente (profármaco) proporciona una liberación controlada y activada post-administración del opioide fenólico, ya que requiere una escisión enzimática para iniciar la liberación del compuesto, y dado que la velocidad de liberación del opioide depende tanto de la velocidad de la escisión enzimática como de la velocidad de ciclación. Por consiguiente, el profármaco tiene una susceptibilidad reducida a una sobre-dosificación o abuso accidental, ya sea mediante sobre-dosificación deliberada, administración a través de una vía inapropiada tal como mediante inyección, o mediante modificación química utilizando productos químicos domésticos, fácilmente disponibles. El profármaco está configurado de modo que no proporcionará niveles en plasma excesivamente elevados del fármaco activo si se administra de manera inapropiada, y no se puede fácilmente descomponer para proporcionar el fármaco activo, a no ser mediante escisión enzimática.

30 La enzima capaz de escindir el resto escindible enzimáticamente puede ser una peptidasa – estando enlazado el resto enzimáticamente escindible al nitrógeno nucleofílico a través de un enlace amida (p. ej. un péptido: -NHCO-). En algunas realizaciones, la enzima es una enzima digestiva tal como, por ejemplo, pepsina, tripsina, quimotripsina, colipasa, elastasa, aminopeptidasa N, aminopeptidasa A, dipeptidilaminopeptidasa IV, tripeptidasa o enteropeptidasa. Por consiguiente, en una realización del método, el compuesto correspondiente se administra por vía oral al paciente.

35 El resto escindible por enzimas, enlazado al nucleófilo de nitrógeno a través de un enlace amida, puede ser, por ejemplo, un residuo de un aminoácido o un péptido, o un derivado (alfa) N-acilo de un aminoácido o péptido (por ejemplo un derivado N-acilo de un ácido carboxílico farmacéuticamente aceptable, tal como un derivado de N-acetilo). El péptido puede contener, por ejemplo, hasta 10 residuos aminoácidos. Por ejemplo, puede ser un dipéptido o tripéptido. Cada uno de los aminoácidos puede ser ventajosamente un D- o L-aminoácido (tal como un L-aminoácido) que se produce de forma natural. Ejemplos de aminoácidos que se producen de forma natural son alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glicina, glutamina, ácido glutámico, histidina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, lisina y valina. Por consiguiente, ejemplos de restos escindibles por enzimas incluyen residuos de los L-aminoácidos listados antes en esta memoria y sus derivados N-acetilo, y dipéptidos y tripéptidos formados a partir de dos o tres de los L-aminoácidos listados antes en esta memoria, y los derivados N-acetilo de los mismos.

El grupo cíclico formado cuando el opioide fenólico es liberado es, de manera conveniente, farmacéuticamente aceptable, en particular es una urea cíclica, carbamato o tiocarbamato farmacéuticamente aceptable. Se apreciará que las ureas cíclicas, en particular, son generalmente muy estables y tienen una baja toxicidad.

En un ejemplo específico, el grupo lábil espaciador que porta un nucleófilo que está protegido con un resto escindible es un grupo de fórmula $-C(O)-N(CH_3)-(CH_2)_2-NH(R^4)$, en donde R^4 es un resto escindible por enzimas unido al grupo NH a través de un enlace amida. Cuando el enlace amida $N-R^4$ es escindido enzimáticamente, se libera un nucleófilo de nitrógeno ($-NH_2$), y éste se cicla de nuevo sobre el grupo carbonilo, formando una urea cíclica y liberando el opioide fenólico.

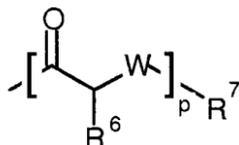
Generalmente, el grupo espaciador puede ser cualquier grupo capaz de formar una urea cíclica, carbamato o tiocarbamato cuando el opioide fenólico es desplazado por el nucleófilo nitrógeno. Por consiguiente, el grupo espaciador puede ser, por ejemplo, un grupo de fórmula $-C(O)-Y-L-N-(R^3)(R^4)$; en el que:

Y es $-NR^5-$, $-O-$ o $-S-$;

L es un grupo alquilo, alqueno, alquino, carbocíclico o heterocíclico no sustituido o sustituido, o una combinación de dos o más de estos grupos unidos entre sí mediante un enlace sencillo, una unión espiro, un enlace sencillo o doble o mediante una unión $C=O$, O , S , SO , SO_2 , $CONH$, $NHCO$ o NH ;

cada uno de R^3 y R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido; y R^4 es un resto escindible por enzima enlazado al nitrógeno del grupo $N(R^3)$ a través de un enlace amida.

En una realización, R^4 es un grupo de la fórmula



en donde:

cada uno de R^6 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido u, opcionalmente, R^6 y R^7 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;

R^7 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido;

p es un número entero de 1 a 5;

cada uno de W es independientemente $-NR^8-$, $-O-$ o $-S-$; y

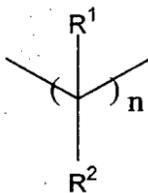
cada uno de R^8 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido u, opcionalmente, cada uno de R^6 y R^8 , independientemente, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

Se apreciará que cuando W es NH y R^7 es H o acilo, entonces R^4 es un residuo de un aminoácido o péptido, un derivado N-acilo del mismo. Cuando W es NR^8 , R^7 es H o acilo y R^6 y R^8 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de pirrolidina, entonces R^4 es un residuo de prolina o un derivado N-acilo del mismo.

Por consiguiente, en otra realización, R^4 es un residuo de un D- o L-aminoácido (tal como un L-aminoácido) seleccionado de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glicina, glutamina, ácido glutámico, histidina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, lisina y valina; un residuo de un dipéptido o tripéptido compuesto por dos o tres residuos de D- o L-aminoácidos (tales como residuos de L-aminoácidos) seleccionados independientemente de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glicina, glutamina, ácido glutámico, histidina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, lisina y valina; o un residuo de un derivado N-acilo del mismo, tal como un derivado N-acetil.

En una realización, L es un grupo 1,2-fenileno sustituido o no sustituido. Por ejemplo, $Y-L-NR^3$ juntos puede formar un grupo 1,2-diaminofenileno que no está sustituido o está sustituido en el resto fenileno con uno o dos sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, alquilo (1-4C) y alcoxi (1-4C).

En otra realización, L es un grupo divalente de fórmula



en que:

n es un número entero de 1 a 10; y

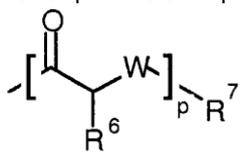
5 cada uno de R¹ y R² es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, o R¹ y R², junto con el carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, o dos grupos R¹ y R² en átomos de carbono adyacentes, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un grupo cicloalquilo o cicloalquilo sustituido.

10 Por consiguiente, en una realización, el grupo lábil espaciador que porta un nucleófilo que está protegido con un resto escindible es de fórmula -C(O)-Y-(C(R¹)(R²))_n-N-(R³)(R⁴); correspondiéndose el grupo lábil espaciador con el grupo -C(O)-Y-(C(R¹)(R²))_n, correspondiéndose el átomo de nitrógeno nucleofílico que está protegido con un resto escindible con el grupo -N-(R³)(R⁴) y correspondiéndose el resto escindible con el grupo R⁴; en que:

Y es -NR⁵-, -O- o -S-;

n es un número entero de 1 a 10;

15 cada uno de R¹, R², R³ y R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, o R¹ y R², junto con el carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, o dos grupos R¹ y R² en átomos de carbono adyacentes, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un grupo cicloalquilo o cicloalquilo sustituido;



R⁴ es

20 cada uno de R⁶ es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilaquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilaquilo sustituido u, opcionalmente, R⁶ y R⁷, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;

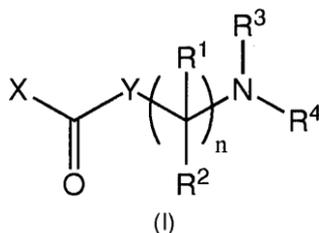
25 R⁷ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo o arilaquilo sustituido;

p es un número entero de 1 a 5;

cada uno de W es independientemente -NR⁸-, -O- o -S-; y

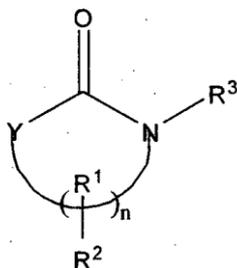
30 cada uno de R⁸ es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido u, opcionalmente, cada uno de R⁶ y R⁸, independientemente junto con los átomos a los que están enlazados, forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

Así, si XH representa el opioide fenólico que es liberado, entonces el correspondiente compuesto puede representarse por la fórmula general (I)



35

y la urea cíclica, carbamato o tiocarbamato puede representarse por la fórmula



En una realización, cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido.

5 En otra realización, R^6 es un átomo o grupo lateral de un aminoácido natural tal como H (de glicina), $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ (de leucina), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ (de arginina), 4-hidroxibencilo (de tirosina), CH_2COOH (de ácido aspártico) o $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ (de ácido glutámico).

10 En otra realización, R^7 es un átomo de hidrógeno, un grupo acilo no sustituido o sustituido, por ejemplo alcanoilo (1-6C) tal como acetilo o t-butanoilo; benzoilo no sustituido o sustituido con metilendioxi o uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo (1-4C), alcoxi (1-4C) o halógeno tales como benzoilo o piperonilo; CONR_xR_y , en que R_x y R_y son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo (1-4C), tal como CONH_2 , o un hemiacido o hemiéster tal como $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ o $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOEt}$. El grupo acilo no sustituido o sustituido es convenientemente el residuo de un ácido carboxílico farmacéuticamente aceptable.

Ejemplos de particular interés son:

para Y: $-\text{NR}^5$;

para R^5 : alquilo (1-4C), tal como $-\text{CH}_3$;

20 para L: $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$

para R^1 y R^2 : hidrógeno o alquilo (1-4C), tal como $-\text{CH}_3$; más particularmente hidrógeno;

para n: 2 ó 3;

para R^3 : hidrógeno o alquilo (1-4C), tal como $-\text{CH}_3$;

para W: NH;

25 para R^6 : H, $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$, 4-hidroxibencilo, CH_2COOH o $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$;

para R^7 : hidrógeno, alcanoilo (1-6C), tal como acetilo o t-butanoilo u, opcionalmente, benzoilo sustituido, por ejemplo benzoilo no sustituido o sustituido con metilendioxi, o uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo (1-4C), alcoxi (1-4C) o halógeno, tales como benzoilo o piperonilo; en particular hidrógeno o acetilo;

30 para un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido el anillo formado por R^6 y R^8 , junto con los átomos a los que están enlazados: pirrolidinilo;

para p: 1 ó 2;

para R^4 : arginina, N-acetilarginina, N-t-butanoilarginina, N-benzoilarginina, N-piperonilarginina, N-glicinilarginina, lisina, ácido glutámico, ácido aspártico, tirosina, prolina y N-glicinilprolina.

35 Generalmente, el correspondiente compuesto (el profármaco) se administra por vía oral. Sin embargo, en determinadas realizaciones, está previsto que pueda ser administrado por otra vía.

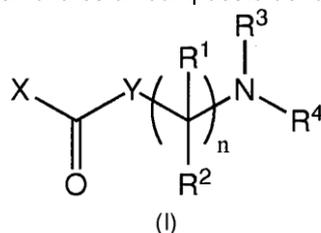
40 Cada uno de los compuestos correspondientes puede tener un perfil de liberación diferente, dependiendo la velocidad de liberación del opioide fenólico de la velocidad a la que se escinde el resto escindible, y de la velocidad a la que el nucleófilo de nitrógeno puede sufrir una reacción de ciclación-liberación intramolecular, desplazando al opioide fenólico. Por consiguiente, una realización del método comprende administrar una pluralidad de correspondientes compuestos al paciente, teniendo cada uno de los correspondientes compuestos un grupo lábil espaciador diferente y/o un resto escindible diferente, con el fin de proporcionar al paciente una liberación controlada diferente del opioide fenólico.

45 Ejemplos específicos de opioides fenólicos incluyen oximorfona, hidromorfona, morfina y derivados de los mismos. Se hace una mención particular a oximorfona, hidromorfona y morfina. Otros ejemplos de opioides fenólicos son buprenorfina, dihidroetorfina, diprenorfina, etorfina y levorfanol.

50 Los profármacos se pueden administrar solos o se pueden co-administrar con uno o más de otros agentes activos. En una realización, se pueden co-administrar con un antagonista de opioide periférico tal como (R)-N-metilnaltrexona (N-MTX) o un profármaco del mismo. Se apreciará por parte de los expertos en la técnica que (R)-

N-metilnaltrexona antagoniza las acciones de opioides tales como hidromorfona, oximorfona y morfina, pero es incapaz de atravesar la barrera hematoencefálica. Por lo tanto, antagoniza sólo sus acciones periféricas que son indeseables, no sus acciones sobre el sistema nervioso central tales como el alivio del dolor, que son deseables. En una realización, el profármaco de (R)-N-metilnaltrexona es un compuesto de fórmula (I), en que X representa el residuo fenólico de (R)-N-metilnaltrexona, Y, R¹, R², n, R³ tienen cualquiera de los significados dados antes en esta memoria, y R⁴ es hidrógeno o tiene cualquiera de los significados dados antes en esta memoria. Un profármaco de este tipo se puede administrar por vía oral. Compuestos en los que R⁴ tiene cualquiera de los significados dados anteriormente, liberan de manera deseable (R)-N-metilnaltrexona de manera que el pro-fármaco del opioide libera el opioide que está siendo utilizado para antagonizar. Compuestos de este tipo se pueden formular para la co-administración con un profármaco de un opioide, por ejemplo en una composición farmacéutica que comprende tanto compuestos como un soporte farmacéuticamente aceptable. Se apreciará que el fármaco original, (R)-N-metilnaltrexona, tiene una deficiente biodisponibilidad oral y, generalmente, necesita ser administrado por vía parenteral. Así, los profármacos de (R)-N-metilnaltrexona son útiles siempre que se desee una terapia oral con (R)-N-metilnaltrexona.

También se describe en esta memoria un profármaco de oximorfona, hidromorfona o morfina que es capaz de proporcionar la liberación controlada activada post-administración de oximorfona, hidromorfona o morfina. Por consiguiente, lo que se describe en esta memoria es un compuesto de fórmula estructural (I):



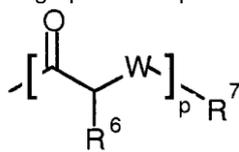
o una sal, hidrato o solvato del mismo, en donde:

X es oximorfona, hidromorfona o morfina, en donde el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo fenólico está reemplazado por un enlace covalente a -C(O)-Y-(C(R¹)(R²))_n-N-(R³)(R⁴);

Y es NR⁵, -O- o -S-;

n es un número entero de 1 a 4;

cada uno de R¹, R², R³ y R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, o R¹ y R², junto con el carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, o dos grupos R¹ o R² en átomos de carbono adyacentes, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un grupo cicloalquilo o cicloalquilo sustituido;



cada uno de R⁶ es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilaquilo, arilaquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilaquilo, heteroarilaquilo sustituido u, opcionalmente, R⁶ y R⁷, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;

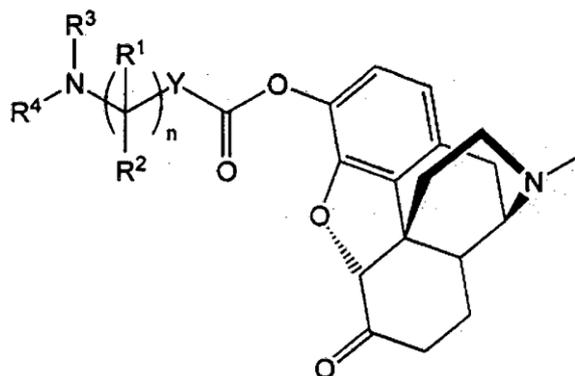
R⁷ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilaquilo o arilaquilo sustituido;

p es un número entero de 1 a 10;

cada uno de W es independientemente -NR⁸-, -O- o -S-; y

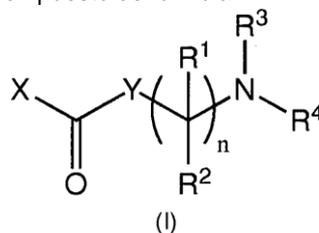
opcionalmente, cada uno de R⁶ y R⁸, junto con los átomos a los que están enlazados, forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

Por ejemplo, cuando X es un residuo de hidromorfona, el compuesto de fórmula (I) tiene la estructura



En una realización, X es hidromorfona u oximorfona. En otra realización, X es morfina.

También se describe en esta memoria un compuesto de fórmula I



5

o una sal, hidrato o solvato del mismo, en donde:

X es (R)-N-metilnaltrexona, en donde el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo fenólico está reemplazado por un enlace covalente a $-C(O)-Y-(C(R^1)(R^2))_n-N-(R^3)(R^4)$; e Y, R^1 , R^2 , n, R^3 y R^4 tienen cualquiera de los significados dados antes en esta memoria.

10

En otro aspecto, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden generalmente uno o más compuestos de fórmula (I), sales, hidratos o solvatos de los mismos y un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un diluyente, soporte, excipiente o adyuvante. La elección del diluyente, soporte, excipiente y adyuvante dependerá, entre otros factores, del modo de administración deseado.

15

También se describen en esta memoria métodos para el tratar o prevenir diversas enfermedades o afecciones. Los métodos implican, generalmente, administrar a un paciente que necesita un tratamiento o prevención de este tipo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y/o una composición farmacéutica del mismo.

20 Breve Descripción de los Dibujos

La figura 1 muestra el transcurso en el tiempo de la concentración en plasma de la producción de N-MTX después de dosificación oral (PO) a ratas.

25 La figura 2 muestra el transcurso en el tiempo de la concentración en plasma de la producción de hidromorfona y N-MTX después de dosificación PO a ratas.

Tal como se utiliza en esta memoria, el término "alquilo" por si mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente saturado, ramificado o de cadena lineal, derivado de la separación de un átomo de hidrógeno a partir de un átomo de carbono sencillo de un alcano parental. Típicamente, grupos alquilo incluyen metilo; etilo, propilo tal como propan-1-ilo o propan-2-ilo; y butilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metil-propan-1-ilo o 2-metil-propan-2-ilo.

35 En algunas realizaciones, un grupo alquilo comprende de 1 a 20 átomos de carbono. En otras realizaciones, un grupo alquilo comprende de 1 a 10 átomos. Todavía en otras realizaciones, un grupo alquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono, tal como de 1 a 4 átomos de carbono.

"Alqueno", por si mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo insaturado, ramificado, de cadena lineal o cíclico que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono derivado de la separación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono sencillo de un alqueno parental. El grupo puede estar en la conformación *cis*

40

o *trans* en torno al o a los dobles enlaces. Grupos alqueno típicos incluyen etenilo; propenilos tales como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-2-en-2-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo; butenilos tales como buti-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo.

5 “Alquinilo”, por si mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo insaturado ramificado, de cadena lineal o cíclico que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono derivado de la separación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono sencillo de un alquino parental. Grupos alquinilo típicos incluyen etinilo; propinilos tales como prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, *etc.*; butinilos tales como but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo.

10 “Acilo”, por si mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical $-C(O)R^{30}$, en que R^{30} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo tal como se define en esta memoria. Ejemplos representativos incluyen formilo, acetilo, t-butanilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo, piperonilo, bencilcarbonilo.

15 “Alcoxi”, por si mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical $-OR^{31}$, en que R^{31} representa un grupo alquilo o cicloalquilo tal como se define en esta memoria. Ejemplos representativos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclohexiloxi y similares.

20 “Alcoxycarbonilo”, por si mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical $-C(O)OR^{31}$, en que R^{31} representa un grupo alquilo o cicloalquilo tal como se define en esta memoria. Ejemplos representativos incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, butoxycarbonilo, ciclohexiloxycarbonilo.

25 “Ariilo”, por si mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente aromático, derivado de la separación de un átomo de hidrógeno a partir de un átomo de carbono sencillo de un sistema de anillo aromático parental. Grupos arilo típicos incluyen grupos derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, crisenno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, *as*-indaceno, *s*-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadenno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno. En algunas realizaciones, un grupo arilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono. En otras realizaciones, un grupo arilo comprende de 6 a 12 átomos de carbono. Ejemplos de un grupo arilo son fenilo y naftilo.

35 “Ariilalquilo”, por si mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo acíclico, en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , está reemplazado por un grupo arilo. Grupos arilalquilo típicos incluyen bencilo, 2-fenilet-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftilet-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofenilet-1-ilo. En algunas realizaciones un grupo arilalquilo es arilalquilo (C_7-C_{30}), *p. ej.* el resto alquilo del grupo arilalquilo es (C_1-C_{10}) y el resto arilo es (C_6-C_{20}). En otras realizaciones un grupo arilalquilo es un arilalquilo (C_7-C_{20}). *p. ej.*, el resto alquilo del grupo arilalquilo es (C_1-C_8) y el resto arilo es (C_6-C_{12}).

40 Los compuestos se pueden identificar por su estructura química y/o nombre químico. Los compuestos descritos en esta memoria pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por lo tanto, pueden existir en forma de estereoisómeros tales como isómeros de doble enlace (*es decir*, isómeros geométricos), enantiómeros o diastereómeros. Por consiguiente, en la descripción de los compuestos en esta memoria están incluidos todos los posibles enantiómeros y estereoisómeros de los compuestos, incluida la forma estereoisoméricamente pura (*p. ej.*, geométricamente pura, enantioméricamente pura o diastereoméricamente pura) y mezclas enantioméricas y estereoisoméricas.

45 Mezclas enantioméricas y estereoisoméricas se pueden resolver en sus enantiómeros o estereoisómeros componentes utilizando técnicas de separación o técnicas de síntesis quiral bien conocidas por el experto. Los compuestos también pueden existir en varias formas tautoméricas, que incluyen la forma enol, la forma ceto y mezclas de las mismas. Por consiguiente, las estructuras químicas representadas en esta memoria abarcan todas las posibles formas tautoméricas de los compuestos ilustrados. Los compuestos descritos incluyen también compuestos isotópicamente marcados, en que uno o más átomos tienen una masa atómica diferente de la masa atómica convencionalmente encontrada en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos descritos en esta memoria incluyen, pero no se limitan a 2H , 3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , *etc.* Los compuestos pueden existir en formas no solvatadas al igual que en formas solvatadas, incluidas formas hidratadas. Determinados compuestos pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados en esta memoria y pretenden estar dentro del alcance de la presente descripción.

“Cicloalquilo”, por si mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo cíclico saturado. Grupos cicloalquilo típicos incluyen grupos derivados de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y similares. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo (C₃-C₁₀). En otras realizaciones, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo (C₃-C₇).

“Cicloheteroalquilo”, por si mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo cíclico saturado, en que uno o más átomos de carbono (y cualesquiera átomos de hidrógeno asociados) están independientemente reemplazados por el mismo o diferente heteroátomo. Heteroátomos típicos para reemplazar al o a los átomos de carbono incluyen N, P, O, S, Si, etc. Grupos cicloheteroalquilo típicos incluyen grupos derivados de epóxidos, azirinas, tiiranos, imidazolidina, morfolina, piperazina, piperidina, pirazolidina, pirrolidina, quinclidina.

“Heteroalquilo, Heteroalquenilo y Heteroalquinilo”, por si mismos o como parte de otro sustituyente, se refieren a grupos alquilo, alquenilo y alquinilo, respectivamente, en los que uno o más de los átomos de carbono (y cualesquiera átomos de hidrógeno asociados) están independientemente reemplazados por los mismos o diferentes grupos heteroatómicos. Grupos heteroatómicos típicos que pueden incluirse en estos grupos incluyen -O-, -S-, -O-O-, -S-S-, -O-S-, -NR³⁷R³⁸-, =N=N-, -N=N-, -N=N-NR³⁹R⁴⁰-, -PR⁴¹-, -P(O)₂-, -POR⁴²-, -O-P(O)₂-, -SO-, -SO₂-, -SnR⁴³R⁴⁴- y similares, en que R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³ y R⁴⁴ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.

“Heteroarilo”, por si mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical heteroaromático monovalente derivado de la separación de un átomo de hidrógeno de un átomo sencillo de un sistema de anillo heteroaromático original. Grupos heteroarilo típicos incluyen grupos derivados de acridina, arsindol, carbazol, β-carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indol, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo es heteroarilo de 5-20 miembros. En otras realizaciones, el grupo heteroarilo es heteroarilo de 5-10 miembros. Todavía en otras realizaciones, los grupos heteroarilo son los que se derivan de tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, indol, piridina, quinolina, imidazol, oxazol y pirazina.

“Heteroarilalquilo”, por si mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo acíclico, en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp³, está reemplazado por un grupo heteroarilo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilalquilo es un grupo heteroarilalquilo de 6-30 miembros, p. ej., el resto alquilo del heteroarilalquilo es de 1-10 miembros y el resto heteroarilo es un heteroarilo de 5-20 miembros. En otras realizaciones, el grupo heteroarilalquilo es un grupo heteroarilalquilo de 6-20 miembros, p. ej., el resto alquilo del heteroarilalquilo es de 1-8 miembros y el resto heteroarilo es un heteroarilo de 5-12 miembros.

“Opioide” se refiere a una sustancia química que ejerce su acción farmacológica mediante la interacción de receptores opiodes, proporcionando a los pacientes un alivio del dolor. “Opioide fenólico” se refiere a un subconjunto de los opiodes que contiene un grupo fenol. Ejemplos de opiodes fenólicos incluyen buprenorfina, dihidroetorfina, diprenorfina, etorfina, hidromorfona, levorfanol, morfina y oximorfona. Un “antagonista de opioide” es un compuesto que antagoniza la acción farmacológica de un opioide. La expresión incluye antagonistas de opiodes fenólicos. Ejemplos de antagonistas de opiodes fenólicos incluyen naltrexona, naloxona y (R)-N-metilnaltrexona. Un “antagonista de opioide periférico” es un compuesto que no es capaz de penetrar en la barrera hepatoencefálica y, por lo tanto, es capaz de antagonizar la acción (indeseada) de un opioide fuera del sistema nervioso central. Un ejemplo de un antagonista de opioide fenólico periférico es (R)-N-metilnaltrexona.

“Sistema de Anillos Aromáticos Original”, por si mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un sistema de anillos cíclico o policíclico insaturado que tiene un sistema de electrones π conjugado. Específicamente incluidos dentro de la definición “sistema de anillos aromáticos original” están sistemas de anillos condensados, en los que uno o más de los anillos son aromáticos y uno o más de los anillos están saturados o insaturados tales como, por ejemplo, fluoreno, indano, indeno, fenaleno, etc. Sistemas de anillos aromáticos originales típicos incluyen aceantrileno, acenafileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, crisenno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadeno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno.

“Sistema de Anillos Heteroromáticos Original”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un sistema de anillos aromáticos original, en el que uno o más átomos de carbono (y cualesquiera átomos de hidrógeno asociados) están independientemente reemplazados por el mismo o diferente heteroátomo.

5 Heteroátomos típicos para reemplazar los átomos de carbono incluyen N, P, O, S, Si, *etc.* Específicamente incluidos dentro de la definición “sistemas de anillos heteroaromáticos originales” están sistemas de anillos condensados, en los que uno o más de los anillos son aromáticos y uno o más de los anillos están saturados o insaturados tales como, por ejemplo, arsindol, benzodioxano, benzofurano, cromano, cromeno, indol, indolina, xanteno, *etc.* Sistemas de anillos heteroaromáticos originales típicos incluyen arsindol, carbazol, β -carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno.

15 “Composición farmacéutica” se refiere a al menos un compuesto y un vehículo farmacéuticamente aceptable con el que el compuesto es administrado a un paciente.

“Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal de un compuesto que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Sales de este tipo incluyen: (1) sales por adición de ácidos, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canfosulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril-sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico; o (2) sales formadas cuando un protón de carácter ácido en el compuesto original está reemplazado por un ion metálico, *p. ej.* un ion de un metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion aluminio; o coordinados con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina.

“Vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o soporte con o en el que se administra un compuesto.

35 “Paciente” incluye seres humanos mamíferos, La expresión “ser humano” y el término “paciente” se utilizan de manera indistinta en esta memoria.

“Prevenir” o “prevención” se refiere a una reducción en el riesgo de adquirir una enfermedad o trastorno (*es decir*, que provoque que no se desarrolle al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad en un paciente que pueda estar expuesto o predispuesto a la enfermedad, pero que no experimente ni exhiba síntomas de la enfermedad).

45 “Profármaco” se refiere a un derivado de un agente activo que requiere una transformación dentro del cuerpo para liberar el agente activo. Los profármacos son con frecuencia, aunque no necesariamente, farmacológicamente inactivos hasta que se convierten en el agente activo.

“Pro-resto” se refiere a una forma de grupo protector que, cuando se utiliza para enmascarar un grupo funcional dentro de un agente activo, convierte el agente activo en un profármaco. Típicamente, el pro-resto será fijado al fármaco a través de un enlace o enlaces que son escindidos por medios enzimáticos o no enzimáticos *in vivo*.

“Grupo protector” se refiere a una agrupación de átomos que, cuando se fijan a un grupo funcional reactivo en una molécula, enmascara, reduce o evita la reactividad del grupo funcional. Ejemplos de grupos protectores se pueden encontrar en Green *et al.*, “Protective Groups in Organic Chemistry”, (Wiley, 2ª ed. 1991) y Harrison *et al.*, “Compendium of Synthetic Organic Methods”, vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996). Grupos protectores amino representativos incluyen formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo (“CBZ”), *terc.*-butoxicarbonilo (“Boc”), trimetilsililo (“TMS”), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo (“SES”), tritilo y grupos tritilo sustituidos, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (“Fmoc”), nitro-veratriloxicarbonilo (“NVOC”). Grupos protectores hidroxil representativos incluyen aquellos en los que el grupo hidroxil está acilado o alquilado tal como bencilo, y tritil-éteres así como alquil-éteres, tetrahidropiranyl-éteres, trialkylsilyl-éteres y alil-éteres.

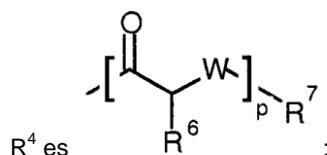
en donde:

X es un opioide fenólico, en donde el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo está reemplazado por un enlace covalente a $-C(O)-Y-(C(R^1)(R^2))_n-N-(R^3)(R^4)$;

5 Y es NR^5 , $-O-$ o $-S-$;

n es un número entero de 1 a 4;

10 cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, o R^1 y R^2 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo o cicloalquilo sustituido.



15 cada uno de R^6 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilaquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido u, opcionalmente, R^6 y R^7 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;

20 R^7 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo o arilaquilo sustituido;

p es un número entero de 1 a 10;

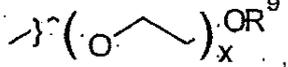
25 cada uno de W es independientemente $-NR^8$, $-O-$ o $-S-$; y

cada uno de R^8 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido u, opcionalmente, cada uno de R^6 y R^8 , junto con los átomos a los que están enlazados, forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

30 En algunas realizaciones, cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^5 es, independientemente, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido.

35 En algunas realizaciones, X es hidromorfona, morfina u oximorfona. En otras realizaciones X es buprenorfina, dihidroetorfina, diprenorfina, etorfina o levorfanol.

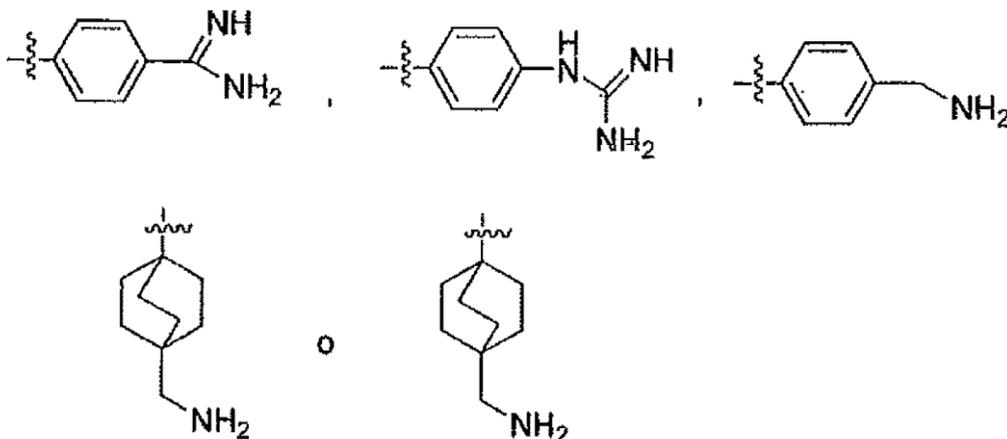
En algunas realizaciones, R^7 es hidrógeno, alquilo, acilo o alcoxicarbonilo. En otras

realizaciones R^7 es  , en que R^9 es hidrógeno o alquilo y x es un número entero entre 1 y 2000. En otras realizaciones, R^7 es un derivado de PEG comercialmente disponible tal como, por ejemplo, PEG-200, PEG-400, PEG 1550, PEG-3350, PEG-6000, PEG-20.000 o PEG-40.000.

45 En algunas realizaciones, Y es NR^5 , y R^5 es hidrógeno o alquilo. En otras realizaciones, n es 2 ó 3. En otras realizaciones, n es 1. Todavía en otras realizaciones R^1 , R^2 , R^3 , R^5 y R^8 son, independientemente, hidrógeno o alquilo.

50 En algunas realizaciones, cada uno de R^6 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilalquilo sustituido o heteroarilalquilo u, opcionalmente, R^6 y R^7 junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido. En otras realizaciones, R^6 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilaquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilaquilo sustituido u, opcionalmente, R^6 y R^7 junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido. Todavía en otras realizaciones, cada uno de R^6 es independientemente, hidrógeno, metilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CH_2CO_2H$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2SH$,

- 5 -CH₂(CH₂)₃NH₂, -CH₂CH₂CH₂NHC(NH)NH₂, fenilo, bencilo, homobencilo, 4-hidroxibencilo, 4-bromobencilo, 4-imidazolilmetilo, 3-indolilmetilo, 3-[5-hidroxiindolil]-metilo, 9-antranilmetilo, 3-benzotienilmetilo, ciclohexilmetilo, difenilmetilo, 2-furilmetilo, yodometilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, 2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo, 4-piridilmetilo, 3-estirilmetilo, 2-tienilmetilo, vinilmetilo, ciclohexilo, acetilenometilo, 2-trifluorometilbencilo, 2-clorobencilo, 2-cianobencilo, 2-fluorobencilo, 2-metilbencilo, 3-trifluorometilbencilo, 3-clorobencilo, 3-cianobencilo, 3-fluorobencilo, 3-metilbencilo, 4-benzoilbencilo, 3,5-dibromo-4-hidroxibencilo, 3-trifluorometilbencilo, 4-clorobencilo, 4-cianobencilo, 4-fluorobencilo, 4-yodobencilo, 4-metilbencilo, 4-nitrobencilo, 3,4-dihidroxibencilo, 2,4-diclorobencilo, 3,4-diclorobencilo, 3,4-difluorobencilo, 3,5-diyodo-4-hidroxibencilo, 3-nitro-4-hidroxibencilo, aminometilo,



- 10 u, opcionalmente, R⁶ y R⁷, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de azetidina, pirrolidina o piperidina.

En algunas realizaciones, W es -NR⁸, y cada uno de R⁷ es independientemente hidrógeno o alquilo, arilo o arilalquilo.

- 15 En algunas realizaciones, R⁷ es hidrógeno, alquilo, acilo o alcoxicarbonilo.

- En otras realizaciones, cada uno de R⁶ es independientemente -CH₂(CH₂)₃NH₂ o -CH₂CH₂CH₂NHC(NH)NH₂. Todavía en otras realizaciones, p es 1 y R⁶ es -CH₂(CH₂)₃NH₂ o -CH₂CH₂CH₂NHC(NH)NH₂. Todavía en otras realizaciones, cada uno de W es -NR⁸-, cada uno de R⁸ es hidrógeno y R⁷ es hidrógeno, acilo, acilo sustituido, alcoxicarbonilo o alcoxicarbonilo sustituido.

- En algunas realizaciones, cada uno de R⁶ es independientemente fenilo, bencilo, 4-hidroxibencilo, 4-bromobencilo, 4-imidazolilmetilo, 3-indolilmetilo, isobutilo, -CH₂CH₂SCH₃, -CH₂CH₂CONH₂, -CH₂CH₂CONH₂ o -CH₂CO₂H-. Todavía en otras realizaciones, cada uno de R⁶ es independientemente bencilo, 4-hidroxibencilo, 4-bromobencilo o 3-indolilmetilo. Todavía en otras realizaciones, n es 1 y R⁶ es fenilo, bencilo, 4-hidroxibencilo, 4-bromobencilo, 4-imidazolilmetilo, 3-indolilmetilo, isobutilo, -CH₂CH₂SCH₃, -CH₂CH₂CONH₂, -CH₂CH₂CONH₂ o -CH₂CO₂H-. Todavía en otras realizaciones, n es 1 y R⁶ es bencilo, 4-hidroxibencilo, 4-bromobencilo o 3-indolilmetilo. En alguna de cualquiera de las realizaciones anteriores, cada uno de W es -NR⁸-, cada uno de R⁸ es hidrógeno y R⁷ es acilo, acilo sustituido, alcoxicarbonilo o alcoxicarbonilo sustituido.

- En algunas realizaciones, p es mayor que 1 y R⁷ es hidrógeno. En alguna de cualquiera de las realizaciones anteriores, cada uno de W es -NR⁸-, cada uno de R⁸ es hidrógeno y R⁷ es acilo, acilo sustituido, alcoxicarbonilo o alcoxicarbonilo sustituido.

- En algunas realizaciones, p es 3 y R⁷ es hidrógeno. En otras realizaciones cada uno de W es -NR⁸-, y cada uno de R⁸ es hidrógeno.

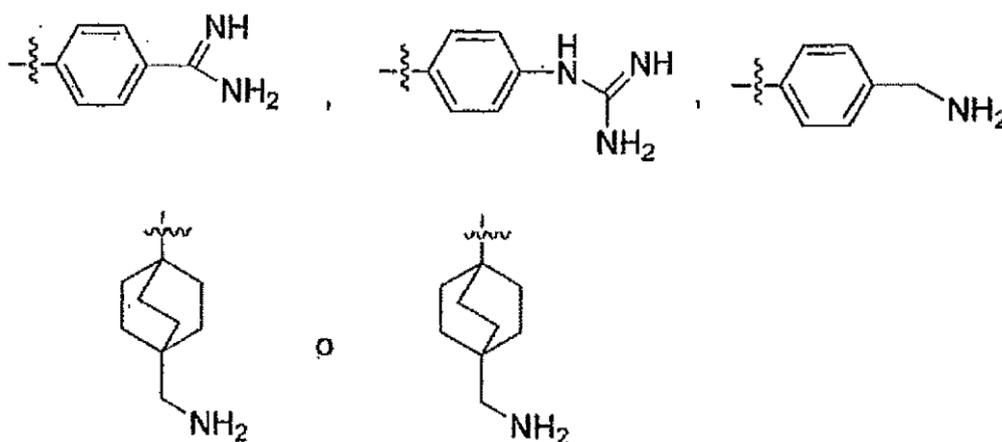
- 40 En algunas realizaciones, cada uno de R⁶ es independientemente hidrógeno, metilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, -CH₂OH o -CH₂SH. En otras realizaciones, p es 1 y R⁶ es hidrógeno, metilo, isopropilo, isobutilo o sec-butilo, cada uno de W es -NR⁸-, cada uno de R⁸ es hidrógeno y R⁷ es acilo, acilo sustituido, alcoxicarbonilo o alcoxicarbonilo sustituido.

En algunas realizaciones, cada uno de R^6 es independientemente hidrógeno, metilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *t*-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SH}$, fenilo, bencilo, 4-hidroxi-bencilo, 4-bromobencilo o 3-indolilmetilo. En otras realizaciones, cada uno de R^6 es independientemente hidrógeno, metilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *t*-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, 4-bromobencilo, 3-indolilmetilo u, opcionalmente, R^6 y R^7 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de azetidina, pirrolidina o piperidina. En algunas de las realizaciones anteriores, cada uno de W es $-\text{NR}^8$, cada uno de R^8 es hidrógeno u, opcionalmente, cada uno de R^6 y R^8 independientemente, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de azetidina, pirrolidina o piperidina, y R^7 es acilo, acilo sustituido, alcoxicarbonilo o alcoxicarbonilo sustituido.

En algunas realizaciones, cada uno de R^6 es independientemente bencilo, 4-hidroxi-bencilo o isobutilo. En otras realizaciones, cada uno de W es $-\text{NR}^8$, cada uno de R^8 es hidrógeno y R^7 es acilo, acilo sustituido, alcoxicarbonilo o alcoxicarbonilo sustituido.

En algunas realizaciones, cada uno de R^6 es independientemente $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$. En otras realizaciones, cada uno de W es $-\text{NR}^8$, cada uno de R^8 es hidrógeno y R^7 es acilo, acilo sustituido, alcoxicarbonilo o alcoxicarbonilo sustituido.

En algunas realizaciones, p es 2 y el grupo R^6 adyacente al átomo de nitrógeno N-terminal es independientemente hidrógeno, metilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *t*-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SH}$, $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$, fenilo, bencilo, homobencilo (fenetilo), 4-hidroxi-bencilo, 4-bromobencilo, 4-imidazolilmetilo, 3-indolilmetilo, 3-[5-hidroxiindolil]-metilo, 9-antranilmetilo, 3-benzotienilmetilo, ciclohexilmetilo, difenilmetilo, 2-furilmetilo, yodometilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, 2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo, 4-piridilmetilo, 3-estirilmetilo, 2-tienilmetilo, vinilmetilo, ciclohexilo, acetilenometilo, 2-trifluorometilbencilo, 2-clorobencilo, 2-cianobencilo, 2-fluorobencilo, 2-metilbencilo, 3-trifluorometilbencilo, 3-clorobencilo, 3-cianobencilo, 3-fluorobencilo, 3-metilbencilo, 4-benzoilbencilo, 3,5-dibromo-4-hidroxi-bencilo, 3-trifluorometilbencilo, 4-clorobencilo, 4-cianobencilo, 4-fluorobencilo, 4-yodobencilo, 4-metilbencilo, 4-nitrobencilo, 3,4-dihidroxi-bencilo, 2,4-diclorobencilo, 3,4-diclorobencilo, 3,4-difluorobencilo, 3,5-di-yodo-4-hidroxi-bencilo, 3-nitro-4-hidroxi-bencilo, aminometilo,



u, opcionalmente, cada uno de R^6 y R^8 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de azetidina, pirrolidina o piperidina y el otro grupo R^6 es un grupo metilo o R^6 y R^8 , independientemente junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de pirrolidina. En otras realizaciones, cada uno de W es $-\text{NR}^8$, cada uno de R^8 es hidrógeno u, opcionalmente, cada uno de R^6 y R^8 independientemente, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de pirrolidina, y R^7 es acilo, acilo sustituido, alcoxicarbonilo o alcoxicarbonilo sustituido.

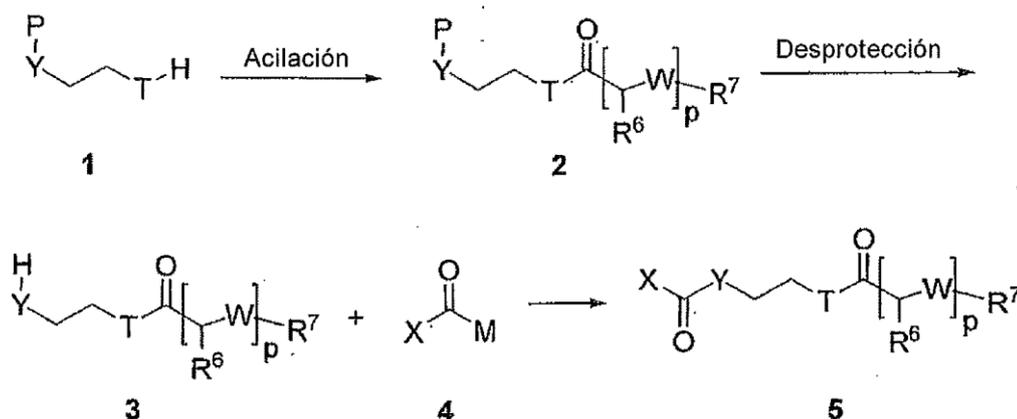
En algunas de las realizaciones anteriores, p es 1, y R^6 es hidrógeno. En algunas de las realizaciones anteriores, p es 1, R^6 es hidrógeno y W es NH . En algunas de las realizaciones anteriores, p es 1, R^6 es hidrógeno, W es NH y R^7 es hidrógeno. En otras realizaciones, cada uno de R^6 es hidrógeno y W es NH . Todavía en otras realizaciones, cada uno de R^6 es hidrógeno, W es NH y R^7 es hidrógeno.

En algunas realizaciones, Y es NR^5 , n es 2 ó 3, p es 1 ó 2, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 y R^7 son independientemente hidrógeno o alquilo, cada uno de R^6 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido u, opcionalmente, R^6 y R^7 , junto con los

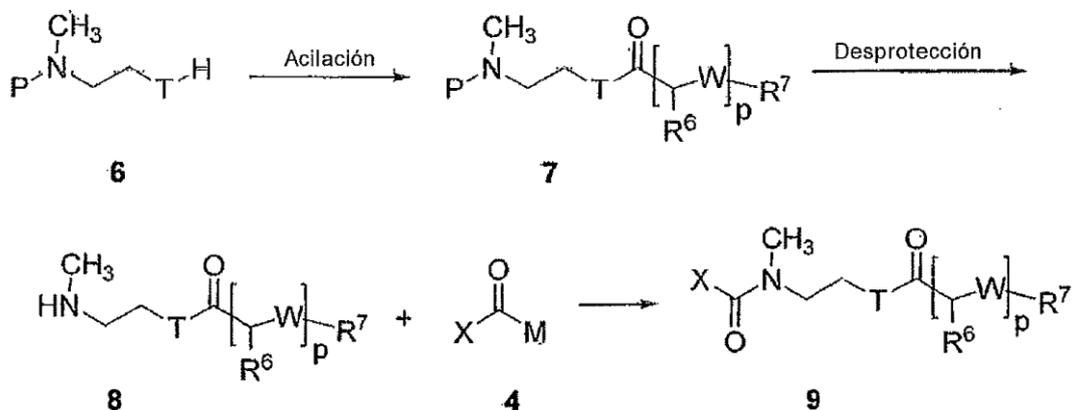
átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido. En otras realizaciones, Y es NR⁵, n es 2, p es 1, R¹ y R² son hidrógeno, R³ y R⁵ son metilo o hidrógeno y R⁶ es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido u, opcionalmente, R⁶ y R⁷, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido u, opcionalmente, R⁷ es hidrógeno. Todavía en otras realizaciones, Y es NR⁵, n es 2, R¹ y R² son hidrógeno, R³ y R⁵ son metilo o hidrógeno, R⁷ es hidrógeno y R⁶ es -CH₂(CH₂)₃NH₂ o -CH₂CH₂CH₂NHC(NH)NH₂. En algunas de las realizaciones anteriores, X es oximorfona o hidromorfona.

Los compuestos descritos en esta memoria se pueden obtener a través de vías ilustradas genéricamente en los Esquemas 1-4.

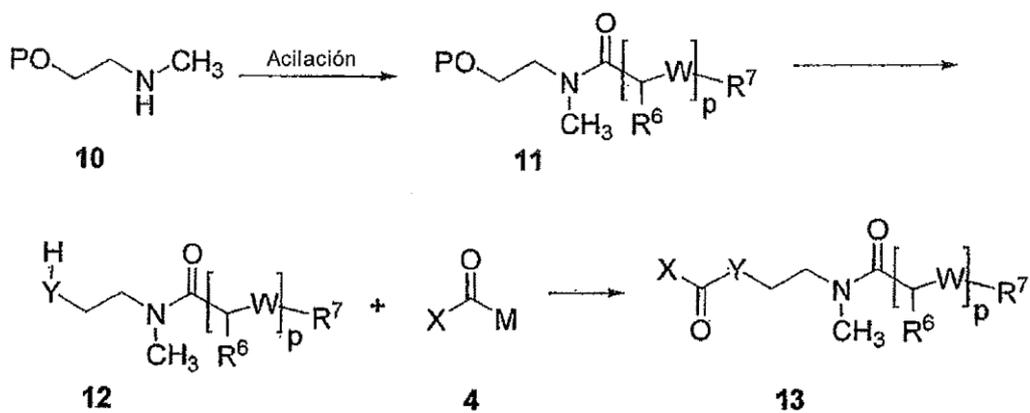
Los pro-restos descritos en esta memoria se pueden preparar y fijar a fármacos que contienen fenoles mediante procesos conocidos por los expertos en la técnica (véase, *p. ej.*, Green *et al.*, "Protective Groups in Organic Chemistry", (Wiley, 2^a ed. 1991); Harrison *et al.*, "Compendium of Synthetic Organic Methods", vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996); "Beilstein Handbook of Organic Chemistry", Beilstein Institute of Organic Chemistry, Frankfurt, Alemania; Feiser *et al.*, "Reagents for Organic Synthesis", Volúmenes 1-17 (Wiley Interscience); Trost *et al.*, "Comprehensive Organic Synthesis", (Pergamon Press, 1991); "Theilheimer's Synthetic Methods of Organic Chemistry", volúmenes 1-45, (Karger, 1991); March, "Advanced Organic Chemistry", (Wiley Interscience), 1991; Larock "Comprehensive Organic Transformations", (VCH Publishers, 1989), Paquette, "Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis" (John Wiley & Sons, 1995), Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis" (editorial Springer, 1984); Bodanszky, "Practice of Peptide Synthesis" (editorial Springer, 1984). Además, los materiales de partida se pueden obtener de fuentes comerciales o a través de procesos de síntesis bien establecidos, *supra*.



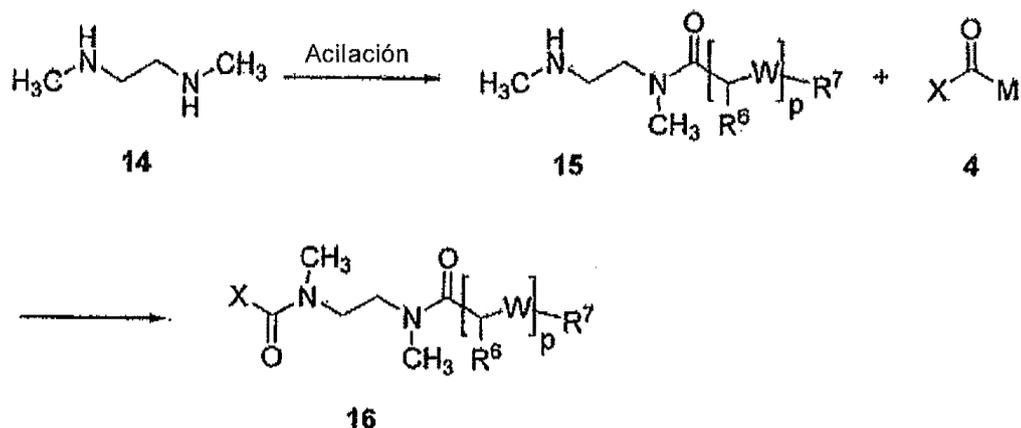
Haciendo referencia ahora al Esquema 1 y a la fórmula I, *supra*, en que para fines ilustrativos T es -O-, -S- o NR³, Y es NR⁵, -O- o -S-, W es NR⁸, -O- o -S-, n es 2, R¹ y R² son hidrógeno, p, R³, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son como se han definido previamente, X es un opioide fenólico, P es un grupo protector y M es un grupo lábil, el compuesto 1 se puede acilar con un ácido carboxílico o equivalente de ácido carboxílico apropiado para proporcionar el compuesto 2 que luego se puede desproteger para proporcionar el compuesto 3. El compuesto 3 se hace reaccionar luego con un equivalente de ácido carbónico 4 activado para proporcionar el compuesto 5 deseado.



- 5 Haciendo referencia ahora al Esquema 2 y a la fórmula I, *supra*, en que para fines ilustrativos T es -O-, -S- o NR³, Y es NCH₃, w es NR⁸, -O- o -S-, n es 2, R¹ y R² son hidrógeno, p, R³, R⁶, R⁷ y R⁸ son como se han definido previamente, X es un opioide fenólico, P es un grupo protector y M es un grupo lábil, el compuesto 6 se acila con un ácido carboxílico o equivalente de ácido carboxílico apropiado para proporcionar el compuesto 7. El compuesto 7 se desprotege luego y se hace reaccionar con un equivalente de ácido carbónico 4 activado para proporcionar el compuesto 9 deseado.



- 10
- 15 Haciendo referencia ahora al Esquema 3 y a la fórmula I, *supra*, en que para fines ilustrativos T es NCH₃, Y es NR⁵, -O- o -S-, W es NR⁸, -O- o -S-, n es 2, R¹ y R² son hidrógeno, p, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son como se han definido previamente, X es un opioide fenólico, P es un grupo protector y M es un grupo lábil, el compuesto 10 se acila con un ácido carboxílico o equivalente de ácido carboxílico apropiado para proporcionar el compuesto 11 que, después de desprotección e intraconversión del grupo funcional, si es necesario, se convierte en el compuesto 12. La reacción del compuesto 12 con un equivalente de ácido carbónico 4 activado proporciona el compuesto 13 deseado.

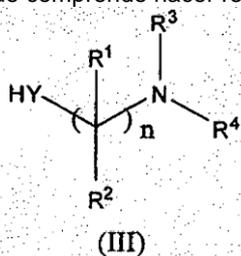


Esquema 4

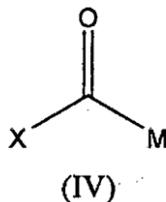
Haciendo referencia ahora al Esquema 4 y a la fórmula I, *supra*, en que para fines ilustrativos T e Y son NCH₃, W es NR⁸, -O- o -S-, n es 2, R¹ y R² son hidrógeno, p, R⁶, R⁷ y R⁸ son como se han definido previamente, X es un opioide fenólico, P es un grupo protector y M es un grupo lábil, el compuesto **14** se acila con un ácido carboxílico o equivalente de ácido carboxílico apropiado para proporcionar el compuesto **15**. La reacción del compuesto **15** con un equivalente de ácido carbónico **4** activado proporciona el compuesto **16** deseado.

Un compuesto de fórmula (I), así preparado, en que R⁷ representa un átomo de hidrógeno, se puede acilar adicionalmente para proporcionar un correspondiente compuesto de fórmula (I), en el que se ha incrementado el valor de p o en el que R⁷ representa un grupo acilo.

También se describe en esta memoria un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)



o un derivado protegido del mismo, con un compuesto de fórmula (IV)



en que M representa un átomo o grupo lábil tal como un grupo ariloxycarbonilo activado, por ejemplo p-nitrofenoxycarbonilo;

seguido de separar cualesquiera grupos protectores y, si se desea, acilar un compuesto de fórmula (I), en que R⁷ (en el grupo R⁴ según se define antes en esta memoria) representa un átomo de hidrógeno y/o formar una sal farmacéuticamente aceptable.

Compuestos de fórmula (I), en que X representa un residuo de (R)-N-metilnaltrexona, también se pueden preparar metilando un correspondiente compuesto de fórmula (I), en que X es un residuo de naltrexona, o un derivado protegido del mismo.

La selección de grupos protectores, reactivos y condiciones de la reacción apropiados para cualquiera de las etapas de los Esquemas anteriores se encuentra dentro del ámbito de los expertos en la técnica. Otros métodos

para la síntesis de los profármacos descritos en esta memoria resultarán fácilmente evidentes para el experto y pueden utilizarse para sintetizar los compuestos descritos en esta memoria. Por consiguiente, los métodos presentados en los Esquemas en esta memoria son ilustrativos más que comprensivos.

5 También se describen en esta memoria nuevos compuestos intermedios.

En general, los profármacos descritos en esta memoria se pueden utilizar para tratar y/o prevenir la o las mismas enfermedades y/o afecciones que el fármaco original. las cuales son bien conocidas en la técnica (véase, *p. ej.*, Physicians Desk Reference, 2000 54ª edición y the Merck Index, 13ª edición). Los opioides fenólicos son útiles en el
10 tratamiento del dolor.

Por ejemplo, podría utilizarse un profármaco de un opioide fenólico tal como hidromorfona, *entre otros*, para tratar o prevenir el dolor, incluido dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor traumático agudo, dolor artrítico, dolor osteoartrítico, dolor artrítico reumatoide, dolor esquelético muscular, dolor quirúrgico post-dental, dolor dental, dolor
15 miofascial, dolor de cáncer, dolor visceral, dolor diabético, dolor muscular, dolor neurálgico post-herpético, dolor pélvico crónico, dolor endometriosis, dolor inflamatorio pélvico y dolor relacionado con el nacimiento de un niño. Dolor agudo incluye dolor traumático agudo o dolor post-quirúrgico. El dolor crónico incluye dolor neuropático, dolor artrítico, dolor osteoartrítico, dolor artrítico reumatoide, dolor esquelético muscular, dolor dental, dolor miofascial, dolor diabético, dolor visceral, dolor muscular, dolor neurálgico post-herpético, dolor pélvico crónico, dolor de
20 endometriosis, dolor inflamatorio pélvico y dolor de la espalda.

Las composiciones farmacéuticas descritas en esta memoria comprenden un profármaco descrito en esta memoria con una cantidad adecuada de un vehículo farmacéuticamente aceptable, con el fin de proporcionar una forma para la administración apropiada a un sujeto.
25

Vehículos farmacéuticos adecuados incluyen excipientes tales como almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, greda, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propilenglicol, agua, etanol. Las presentes composiciones farmacéuticas, si se desea, pueden contener también pequeñas cantidades de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes
30 tampón de pH. Además, se pueden utilizar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas se pueden fabricar por medio de procesos convencionales de mezclado, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Composiciones farmacéuticas se pueden formular de una manera convencional utilizando uno o más
35 soportes, diluyentes, excipientes o agentes auxiliares fisiológicamente aceptables que facilitan el procesamiento de composiciones y compuestos descritos en esta memoria para formar preparados que pueden ser utilizados farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida.

Las presentes composiciones farmacéuticas pueden adoptar la forma de disoluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, gránulos, cápsulas, cápsulas con contenido en líquidos, polvos, formulaciones de liberación retardada, supositorios, emulsiones, aerosoles, sprays, suspensiones o cualquier otra forma adecuada para uso conocido por el experto. En algunas realizaciones, el vehículo farmacéuticamente aceptable es una cápsula (véase, *p. ej.*, Grosswald *et al.*, patente de Estados Unidos N° 5.698.155). Se han descrito en la técnica otros ejemplos de
40 vehículos farmacéuticos adecuados (véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 19ª edición, 1995).

Composiciones farmacéuticas para la administración oral pueden estar en forma de comprimidos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, gránulos, polvos, emulsiones, cápsulas, jarabes, suspensiones espesas, suspensiones o elixieres, por ejemplo. Composiciones administradas por vía oral pueden contener uno o más
50 agentes opcionales, por ejemplo agentes edulcorantes tales como fructosa, aspartamo o sacarina. Agentes saboreantes tales como menta piperita, aceite de gauteria o agentes colorantes de cereza, y agentes conservantes para proporcionar un preparado farmacéuticamente apetitoso. Además de ello, cuando están en forma de comprimido o píldora, las composiciones se pueden revestir para retardar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal, proporcionando con ello una acción retardada a lo largo de un período prolongado de tiempo.
55 Composiciones orales pueden incluir vehículos convencionales tales como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio, sacarosa, sorbitol, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, fécula de patata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona (PVP), agentes granulantes, agentes aglutinantes y agentes desintegrantes tales como la polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido alginico, o una sal de los mismos tal como
60 alginato de sodio.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se encuentran en forma de pastillas o caramelos con palito, en donde la disolución y la liberación de los ingredientes activos se produce en la cavidad oral, generalmente a través de la mucosa oral. Para estas realizaciones, también se pueden utilizar agentes tampón para proporcionar un entorno óptimo para el suministro de los agentes o las composiciones. Componentes adicionales pueden incluir, por ejemplo, edulcorantes, aglutinantes, diluyentes, agentes desintegrantes, agentes lubricantes.

Todavía en otras realizaciones, la composición farmacéutica es un comprimido sublingual que se disuelve, en que la disolución y liberación de los ingredientes activos se produce por debajo de la lengua, y las composiciones y/o compuestos descritos en esta memoria son absorbidos a través de la mucosa oral. En estas realizaciones, los agentes tampón también se pueden utilizar para proporcionar un entorno óptimo para el suministro de cada uno de los agentes. Componentes adicionales pueden incluir, por ejemplo, edulcorantes, aglutinantes, diluyentes, agentes desintegrantes.

Los métodos que implican la administración oral de compuestos descritos en esta memoria también se pueden poner en práctica con un cierto número de formas de dosificación diferentes que proporcionan una liberación retardada.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación está constituida por perlas que, tras la disolución o difusión, liberan las composiciones y/o compuestos descritos en esta memoria a lo largo de un período prolongado de horas, preferiblemente a lo largo de un período de al menos 6 horas, más preferiblemente a lo largo de un período de al menos 8 horas, e incluso más preferiblemente a lo largo de un período de al menos 12 horas, y lo más preferiblemente a lo largo de un período de al menos 24 horas. Las perlas pueden tener una composición central o núcleo que comprende compuestos descritos en esta memoria y vehículos farmacéuticamente aceptables, que incluyen lubricantes, antioxidantes y también tampones, opcionales. Las perlas pueden ser preparados médicos con un diámetro de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 mm. Perlas individuales pueden comprender dosis de los compuestos descritos en esta memoria. Las perlas, en algunas realizaciones, están formadas por materiales no reticulados para potenciar su descarga a partir del tracto gastrointestinal. Las perlas pueden estar revestidas con un polímero que controla la velocidad de liberación que proporciona un perfil de liberación controlado en el tiempo.

Las perlas de liberación en el tiempo pueden fabricarse para formar un comprimido para la administración terapéuticamente eficaz. Las perlas se pueden transformar en comprimidos de matriz mediante la compresión directa de una pluralidad de perlas revestidas, por ejemplo, con una resina acrílica y combinadas con excipientes tales como hidroxipropilmetil-celulosa. La fabricación de perlas se ha descrito en la técnica (Lu, *Int. J. Pharm.* **1994**, 112, 117-124; Pharmaceutical Sciences de Remington, 14^a ed., págs. 1626-1628 (1970); Fincher, *J. Pharm. Sci.* **1968**, 57, 1825-1835; Benedikt, patente de Estados Unidos N° 4.083.949) al igual que lo ha sido la fabricación de comprimidos (Pharmaceutical Sciences, de Remington, 17^a Ed. Capítulo 90, págs. 1603-1625 (1985)).

En otras realizaciones, se puede utilizar una bomba de liberación retardada oral (Langer, *supra*; Sefton, **1987**, *CRC Crit Ref Biomed. Eng.* 14:201; Saudek *et al.*, **1989**, *N. Engl. J Med.* 321:574).

Todavía en otras realizaciones, se pueden utilizar materiales poliméricos (véase "Medical Applications of Controlled Release", Langer y Wise (comps.), CRC Press., Boca Raton, Florida (1974); "Controlled Drug Bioavailability", Drug Product Design and Performance, Smolen y Ball (comps.), Wiley, Nueva York (1984); Langer *et al.*, **1983**, *J Macromol, Sci. Rev. Macromol Chem.* 23:61; Levy *et al.*, **1985**, *Science* 228: 190; During *et al.*, **1989**, *Ann Neurol.* 25:351; Howard *et al.*, **1989**, *J. Neurosurg.* 71: 105). En algunas realizaciones, se utilizan materiales poliméricos para el suministro de liberación retardada oral. Polímeros de este tipo incluyen, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa e hidroxietilcelulosa (la más preferida, hidroxipropilmetil-celulosa). Se han descrito otros éteres de celulosa (Alderman, *Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr.* **1984**, 5(3) 1-9). Factores que afectan a la liberación del fármaco son bien conocidos por el experto y han sido descritos en la técnica (Bamba *et al.*, *Int. J. Pharm.* **1979**, 2, 307).

Todavía en otras realizaciones, se pueden utilizar preparados revestidos de forma entérica para la administración oral de liberación retardada. Materiales de revestimiento incluyen, por ejemplo, polímeros con una solubilidad dependiente del pH (*es decir*, liberación controlada por el pH), polímeros con una velocidad de expansión, disolución o erosión lenta o dependiente del pH (*es decir*, liberación controlada en el tiempo), polímeros que son degradados por enzimas (*es decir*, liberación controlada por enzimas) y polímeros que forman capas firmes que son destruidas por un aumento de la presión (*es decir*, liberación controlada por la presión).

- 5 Todavía en otras realizaciones, se pueden utilizar matrices de lípidos liberadoras de fármacos para la administración de liberación retardada oral. Por ejemplo, micropartículas sólidas de composiciones y/o compuestos descritos en esta memoria se pueden revestir con una fina capa de un lípido de liberación controlada (*p. ej.* behenato de glicerilo y/o palmito-estearato de glicerilo), tal como se describe en Farah *et al.*, patente de Estados Unidos N° 6.375.987 y Joachim *et al.*, patente de Estados Unidos N° 6.379.700. Las partículas revestidas con lípidos pueden comprimirse opcionalmente para formar un comprimido. Otro material de matriz basado en lípidos para la liberación controlada que es adecuado para la administración oral de liberación controlada comprende glicéridos con poliglicoles según se describe en Roussin *et al.*, patente de Estados Unidos N° 6.171.615.
- 10 Todavía en otras realizaciones, se pueden utilizar ceras para la administración de liberación retardada oral. Ejemplos de ceras de liberación retardada adecuadas se describen en Cain *et al.*, patente de Estados Unidos N° 3.402.240 (cera de carnauba, cera de candelilla, cera de esparto y cera ouricury); Shtohryn *et al.*, patente de Estados Unidos N° 4.820.523 (aceite vegetal hidrogenado, cera de abejas, cera de carnauba, parafina, candelilla, ozoquerita y mezclas de los mismos); y Walters, patente de Estados Unidos N° 4.421.736 (mezcla de cera de parafina y de ricino).
- 15 Todavía en otras realizaciones, se utilizan sistemas de suministro osmóticos para la administración de liberación retardada oral (Verma *et al.*, *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2000**, 26:695-708). En algunas realizaciones, sistemas OROS[®] fabricados por Alza Corporation, Mountain View, CA se utilizan para dispositivos de suministro de liberación retardada orales (Theeuwes *et al.*, patente de Estados Unidos N° 3.845.770; Theeuwes *et al.*, patente de Estados Unidos N° 3.916.899).
- 20 Todavía en otras realizaciones, un sistema de liberación controlada se puede colocar cerca del objetivo de las composiciones y/o compuestos descritos en esta memoria, requiriendo así sólo una fracción de la dosis sistémica (véase, *p. ej.*, Goodson, en "Medical Applications of Controlled Release", *supra*, vol. 2, págs. 115-138 (1984)). También se pueden utilizar otros sistemas de liberación controlada discutidos en Langer, **1990**, *Science* 249: 1527-1533.
- 25 Todavía en otras realizaciones, la forma de dosificación comprende compuestos descritos en esta memoria revestidos sobre un sustrato polímero. El polímero puede ser un polímero erosionable o no erosionable. El sustrato revestido se puede plegar sobre sí mismo para proporcionar una forma de dosificación de fármacos de polímero bicapa. Por ejemplo, compuestos descritos en esta memoria se pueden revestir sobre un polímero tal como un polipéptido, colágeno, gelatina, poli(alcohol vinílico), poliortoéster, poliacetilo o un poliortocarbonato, y el polímero revestido plegado sobre sí mismo para proporcionar una forma de dosificación bilaminada. En funcionamiento, la
- 30 forma de dosificación bioerosionable se erosiona a una velocidad controlada con el fin de dispensar los compuestos a lo largo de un período de liberación retardado. Polímeros biodegradables representativos comprenden un miembro seleccionado del grupo que consiste en poli(amidas) biodegradables, poli(aminoácidos), poli(ésteres), poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), poli(hidrato de carbono), poli(ortoéster), poli(ortocarbonato), poli(acetilo), poli(anhídridos), poli(dihidropiranos) biodegradables y poli(dioxinonas) que son conocidos en la técnica (Rosoff, *Controlled Release of Drugs*, capítulo 2, págs. 53-95 (1989); Heller *et al.*, patente de Estados Unidos N° 3.811.444; Michaels, patente de Estados Unidos No. 3.962.414; Capozza, patente de Estados Unidos N° 4.066.747; Schmitt, patente de Estados Unidos N° 4.070.347; Choi *et al.*, patente de Estados Unidos N° 4.079.038; Choi *et al.*, patente de Estados Unidos N° 4.093.709).
- 35 En otras realizaciones, la forma de dosificación comprende compuestos descritos en esta memoria cargados en un polímero que libera el o los fármacos mediante difusión a través de un polímero, o mediante flujo a través de poros o mediante ruptura de una matriz polimérica. La forma de dosificación polimérica de suministro de fármacos comprende una concentración de 10 mg a 2500 mg homogéneamente contenidos en o sobre un polímero. La forma de dosificación comprende al menos una superficie expuesta al comienzo del suministro de la dosis. La superficie no expuesta, cuando está presente, es revestida con un material farmacéuticamente aceptable, impermeable al paso del o de los fármacos. La forma de dosificación se puede fabricar mediante procesos conocidos en la técnica. Un ejemplo de proporcionar una forma de dosificación comprende mezclar un soporte farmacéuticamente aceptable tal como polietilenglicol con una dosis conocida de composiciones y/o compuestos descritos en esta memoria a una temperatura elevada (*p. ej.* 37°C), y añadirlo a un elastómero de calidad médica silástico con un agente de
- 40 reticulación, por ejemplo octanoato, seguido de colada en un molde. La etapa se repite para cada una de las capas opcionales sucesivas. Se deja que el sistema repose durante aproximadamente 1 hora, para proporcionar la forma de dosificación. Polímeros representativos para fabricar la forma de dosificación comprenden un miembro seleccionado del grupo que consiste en olefina, y polímeros de vinilo, polímeros de adición, polímeros de condensación, polímeros de hidratos de carbono y polímeros de silicona tal como se representan por polietileno, polipropileno, poli(acetato de vinilo), poli(acrilato de metilo), poli(metacrilato de isobutilo), polialginato, poliamida y
- 45
- 50
- 55
- 60

polisilicona. Los polímeros y procesos para fabricarlos han sido descritos en la técnica (Coleman *et al.*, *Polymers* **1990**, 31, 1187-1231; Roerdink *et al.*, *Drug Carrier Systems* **1989**, 9, 57-10; Leong *et al.*, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1987**, 1, 199-233; Roff *et al.*, *Handbook of Common Polymers* 1971, CRC Press; Chien *et al.*, patente de Estados Unidos N° 3.992.518).

5

En otras realizaciones, la forma de dosificación comprende una pluralidad de píldoras minúsculas. Las píldoras minúsculas de liberación en el tiempo proporcionan un cierto número de dosis individuales para proporcionar diversas dosis en el tiempo para conseguir un perfil del suministro del fármaco de liberación retardada a lo largo de un período de tiempo prolongado de hasta 24 horas. La matriz comprende un polímero hidrofílico seleccionado del grupo que consiste en un polisacárido, agar, agarosa, goma natural, alginato de metal alcalino, incluido alginato de sodio, carragenano, fucoidan, furcellaran, laminarán, hipnea, goma arábica, goma ghatti, goma karaya, goma tragacanto, goma de algarroba, pectina, amilopectina, gelatina y un coloide hidrofílico. La matriz hidrofílica comprende una pluralidad de 4 a 50 píldoras minúsculas, comprendiendo cada una de las píldoras minúsculas una población de dosis de 10 ng, 0,5 mg, 1 mg, 1,2 mg, 1,4 mg, 1,6 mg, 5,0 mg, *etc.* Las píldoras minúsculas comprenden una pared para el control de la velocidad de liberación de 0,001 mm hasta 10 mm de espesor, para proporcionar la liberación en el tiempo de fármaco o fármacos. Materiales conformadores de la pared representativos incluyen un éster de triglicerilo, seleccionado del grupo que consiste en triestearato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, dipalmitato de glicerilo, laureato de glicerilo, didecenoato de glicerilo y tridenoato de glicerilo. Otros materiales conformadores de la pared comprenden poli(acetato de vinilo), ftalato, ftalato de metilcelulosa y olefinas microporosas. Procesos para fabricar las píldoras minúsculas se describen en Urquhart *et al.*, patente de Estados Unidos N° 4.434.153; Urquhart *et al.*, patente de Estados Unidos N° 4.721.613; Theeuwes, patente de Estados Unidos N° 4.853.229; Barry, patente de Estados Unidos N° 2.996.431; Neville, patente de Estados Unidos N° 3.139.383, Mehta, patente de Estados Unidos N° 4.752.470.

En otras realizaciones, la forma de dosificación comprende una forma de dosificación osmótica que comprende una pared semipermeable que rodea a una composición terapéutica que comprende compuestos descritos en esta memoria. En uso dentro de un sujeto, la forma de dosificación osmótica que comprende una composición homogénea, embebe fluido a través de la pared semipermeable hacia la forma de dosificación en respuesta al gradiente de concentraciones a través de la pared semipermeable. La composición terapéutica en la forma de dosificación desarrolla un diferencial de presión osmótica que determina que la composición terapéutica sea administrada a través de una salida de la forma de dosificación a lo largo de un período prolongado de tiempo de hasta 24 horas (o incluso, en algunos casos, de hasta 30 horas) para proporcionar una liberación controlada y retardada. Estas plataformas de suministro pueden proporcionar un perfil de suministro de orden esencialmente cero en oposición a los perfiles pico de formulaciones de liberación inmediata.

En otras realizaciones, la forma de dosificación comprende otra forma de dosificación osmótica que comprende una pared que rodea un compartimiento, comprendiendo la pared una composición polimérica semipermeable, permeable al paso del fluido y esencialmente impermeable al paso de compuestos descritos en esta memoria, presentes en el compartimiento, una composición estratificada con contenido en fármaco en el compartimiento, una composición de capa de empuje de hidrogel en el compartimiento que comprende una formulación osmótica para embeber y absorber fluido para su expansión en tamaño para empujar a la capa de la composición de fármaco a partir de la forma de dosificación, y al menos un pasaje en la pared para liberar la composición. El método suministra compuestos descritos en esta memoria embebiendo fluido a través de la pared semipermeable a una tasa de imbibición de fluido determinada por la permeabilidad de la pared semipermeable y la presión osmótica a través de la pared semipermeable, provocando que se expanda la capa de empuje, suministrando con ello los compuestos descritos en esta memoria a partir de la forma de dosificación a través del pasaje de salida a un sujeto, a lo largo de un período prolongado de tiempo (hasta 24 o incluso 30 horas). La composición de la capa de hidrogel puede comprender 10 mg a 1000 mg de un hidrogel tal como un miembro seleccionado del grupo que consiste en un poli(óxido de alquileo) de un peso molecular medio ponderal de 1.000.000 a 8.000.000, que se seleccionan del grupo que consiste en poli(óxido de etileno) de un peso molecular medio ponderal de 1.000.000, un poli(óxido de etileno) de peso molecular de 2.000.000, un poli(óxido de etileno) de peso molecular de 4.000.000, un poli(óxido de etileno) de peso molecular de 5.000.000, un poli(óxido de etileno) de peso molecular de 7.000.000 y un poli(óxido de propileno) de peso molecular medio ponderal de 1.000.000 a 8.000.000; o 10 mg a 1000 mg de una carboximetilcelulosa de metal alcalino de un peso molecular medio ponderal de 10.000 a 6.000.000 tal como carboximetilcelulosa de sodio o carboximetilcelulosa de potasio. La capa de expansión de hidrogel comprende 0,0 mg a 350 mg en la presente fabricación; 0,1 mg a 250 mg de una hidroxialquilcelulosa de peso molecular medio ponderal de 7.500 a 4.500.000 (*p. ej.* hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxibutilcelulosa o hidroxipentilcelulosa) en la presente fabricación; 1 mg a 50 mg de un agente osmótico seleccionado del grupo que consiste en cloruro sódico, cloruro potásico, fosfato de potasio ácido, ácido tartárico, ácido cítrico, rafinosa, sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, urea, inositol, sacarosa, glucosa y sorbitol; 0 a 5

60

mg de un colorante tal como óxido férrico; 0 mg a 30 mg en la presente fabricación, 0,1 mg a 30 mg de una hidroxipropilalquilcelulosa de un peso molecular medio numérico de 9.000 a 225.000, seleccionada del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilpentilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilbutilcelulosa; 0,00 a 1,5 mg de un antioxidante seleccionado del grupo que consiste en ácido ascórbico, hidroxianisol butilado, hidroxiquinona butilada, butilhidroxianisol, hidroxicumarina, hidroxitolueno butilado, cefalm, galato de etilo, galato de propilo, galato de octilo, galato de laurilo, hidroxibenzoato de propilo, trihidroxibutirofenona, dimetilfenol, dibutilfenol, vitamina E, lecitina y etanolamina; y 0,0 mg a 7 mg de un lubricante seleccionado del grupo que consiste en estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de zinc, oleato de magnesio, palmitato de calcio, suberato de sodio, laurato de potasio, sales de ácidos grasos, sales de ácidos alicíclicos, sales de ácidos aromáticos, ácido esteárico, ácido oleico, ácido palmítico, una mezcla de una sal de un ácido graso, alicíclico o aromático y un ácido graso, alicíclico o aromático.

En las formas de dosificación osmóticas, la pared semipermeable comprende una composición que es permeable al paso de fluido e impermeable al paso de compuestos descritos en esta memoria. La pared es no tóxica y comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en un acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa y triacetato de celulosa. La pared comprende 75% en peso (por ciento en peso) a 100% en peso del polímero formador de la pared celulósico: o la pared puede comprender adicionalmente 0,01% en peso a 80% en peso de polietilenglicol, o 1% a 25% en peso de un éter de celulosa seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa o una hidroxipropilalquilcelulosa tal como hidroxipropilmetilcelulosa. El porcentaje total en peso de todos los componentes que comprenden la pared es igual a 100% en peso. El compartimiento interno comprende la composición con contenido en fármaco sola o en posición estratificada con una composición de hidrogel expandible. La composición de hidrogel expandible en el compartimiento aumenta en dimensión embebiendo el fluido a través de la pared semipermeable, provocando que el hidrogel se expanda y que ocupe espacio en el compartimiento, con lo que la composición de fármaco es empujada a partir de la forma de dosificación. La capa terapéutica y la capa expandible actúan juntas durante el funcionamiento de la forma de dosificación para la liberación de compuestos descritos en esta memoria a un sujeto a lo largo del tiempo. La forma de dosificación comprende un pasaje en la pared que conecta el exterior de la forma de dosificación con el compartimiento interno. Puede hacerse que la forma de dosificación accionada suministre fármaco desde la forma de dosificación al sujeto a una velocidad de liberación de orden cero a lo largo de un período de hasta aproximadamente 24 horas.

La expresión "pasaje", tal como se utiliza en esta memoria, comprende medios y métodos adecuados para la liberación medida de los compuestos descritos en esta memoria a partir del compartimiento de la forma de dosificación. Los medios de salida comprenden al menos un pasaje que incluye orificio, agujero, abertura, poro, elemento poroso, fibra hueca, tubo capilar, canal, revestimiento poroso o elemento poroso que proporciona la liberación controlada osmótica de los compuestos descritos en esta memoria. El pasaje incluye un material que se erosiona o que se lixivia de la pared en un entorno fluido de uso para producir al menos un pasaje dimensionado de liberación controlada. Materiales representativos adecuados para formar un pasaje o una multiplicidad de pasajes comprenden un polímero de poli(ácido glicólico) o poli(ácido láctico) lixiviable en la pared, un filamento gelatinoso, poli(alcohol vinílico), polisacáridos lixiviables, sales y óxidos. Un pasaje de poros o más de un pasaje de poros se pueden formar lixiviando un componente lixiviable tal como sorbitol a partir de la pared. El pasaje posee dimensiones de liberación controlada tal como redondas, triangulares, cuadradas y elípticas para la liberación medida de composiciones y/o fármacos a partir de la forma de dosificación. La forma de dosificación se puede construir con uno o más pasajes en una relación separada en una superficie única o en más de una superficie de la pared. La expresión "entorno fluido" designa un fluido acuoso biológico tal como en un paciente humano, que incluye el tracto gastrointestinal. Pasajes y equipos para formar los pasajes se describen en Theeuwes *et al.*, patente de Estados Unidos N° 3.845.770, Theeuwes *et al.*, patente de Estados Unidos N° 3.916.899; Saunders *et al.*, patente de Estados Unidos N° 4.063.064; Theeuwes *et al.*, patente de Estados Unidos N° 4.088.864 y Ayer *et al.*, patente de Estados Unidos N° 4.816.263. Pasajes formados mediante lixiviación se describen en Ayer *et al.*, patente de Estados Unidos N° 4.200.098 y Ayer *et al.*, patente de Estados Unidos N° 4.285.987.

Con el fin de reducir la frecuencia de dosificación y aumentar la conveniencia para el sujeto y aumentar la conformidad del sujeto, la forma de dosificación oral de liberación retardada (independientemente de la zona específica de la forma de dosificación de liberación retardada) proporciona preferiblemente concentraciones terapéuticas de los compuestos descritos en esta memoria a la sangre del paciente a lo largo de un período de al menos aproximadamente 6 horas, más preferiblemente a lo largo de un período de al menos aproximadamente 8 horas e incluso preferiblemente a lo largo de un período de al menos aproximadamente 12 horas y, lo más preferiblemente, a lo largo de un período de al menos 24 horas.

Para preparados líquidos orales tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y disoluciones, soportes,

excipientes o diluyentes adecuados incluyen agua, solución salina, alquilenglicoles (*p. ej.* propilenglicol), polialquilenglicoles (*p. ej.* polietilenglicol) aceites, alcoholes, tampones de carácter ligeramente ácido entre pH 4 y pH 6 (*p. ej.* acetato, citrato, ascorbato entre aproximadamente 5 mM y aproximadamente 50 mM). Adicionalmente, se pueden añadir agentes saboreantes, conservantes, agentes colorantes, sales biliares, acilcarnitinas y similares.

5 Formulaciones de fármacos líquidas, adecuadas para uso con nebulizadores y dispositivos de atomización de líquidos y dispositivos aerosol EHD incluirán típicamente compuestos descritos en esta memoria con un soporte farmacéuticamente aceptable tal como, por ejemplo, un líquido (*p. ej.* alcohol, agua, polietilenglicol o un perfluorocarburo). Opcionalmente, se puede añadir otro material para alterar las propiedades del aerosol de la disolución o suspensión de composiciones y/o compuestos descritos en esta memoria. En algunas realizaciones, este material es líquido tal como un alcohol, glicol, poliglicol o un ácido graso. Otros métodos de formular disoluciones o suspensiones de fármacos líquidas adecuadas para uso en dispositivos aerosol, son conocidos por los expertos en la técnica (Biesalski, patente de Estados Unidos N° 5.112.598; Biesalski, patente de Estados Unidos N° 5.556.611).

15 Para la administración tópica, un compuesto descrito en esta memoria se puede formular en forma de disoluciones, geles, ungüentos, cremas, suspensiones, tal como se conoce bien en la técnica.

20 Para la administración bucal, los compuestos descritos en esta memoria pueden adoptar la forma de comprimidos, pastillas, caramelos con palito, formulados de una manera convencional.

25 Compuestos descritos en esta memoria también se pueden formular en composiciones rectales o vaginales tales como supositorios o enemas de retención, *p. ej.* que contienen bases para supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

30 Formulaciones sistémicas incluyen las diseñadas para la administración mediante inyección, *p. ej.* inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal o intraperitoneal, así como las diseñadas para la administración transdermal, transmucosal, oral o pulmonar. Formulaciones sistémicas se pueden preparar en combinación con un agente activo adicional que mejore la depuración mucociliar del mucus de las vías respiratorias o reduzca la viscosidad mucosa. Estos agentes activos incluyen bloqueadores del canal del sodio, antibióticos, N-acetil-cisteína, homocisteína y fosfolípidos.

35 Para inyección, los compuestos descritos en esta memoria se pueden formular en disoluciones acuosas tales como tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hank, solución de Ringer, tampón salino fisiológico o en asociación con un agente tensioactivo (o agente humectante o surfactante) o en forma de una emulsión (como una emulsión de agua en aceite o de aceite en agua). Agentes tensioactivos adecuados incluyen, en particular, agentes no iónicos tales como polioxietilensorbitanos (*p. ej.* Tween™ 20, 40, 60, 80 u 85) y otros sorbitanos (*p. ej.* Span™ 20, 40, 60, 80 u 85). Composiciones con un agente tensioactivo pueden comprender entre 0,05 y 5% de agente tensioactivo o entre 0,1 y 2,5% de agente tensioactivo. La disolución puede contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, compuestos descritos en esta memoria pueden estar en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, *p. ej.*, agua apirógena estéril, antes del uso.

45 Se pueden preparar emulsiones adecuadas utilizando emulsiones grasas comercialmente disponibles. La combinación (o componentes individuales) puede esta disuelta en una composición de emulsión pre-mezclada o, alternativamente, se puede disolver en un aceite (*p. ej.* aceite de soja, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de maíz o aceite de almendras) y una emulsión formada tras la mezcladura con un fosfolípido (*p. ej.* fosfolípidos del huevo, fosfolípidos de soja o lecitina de soja) y agua. Se apreciará que se pueden añadir otros ingredientes, por ejemplo glicerol o glucosa, para ajustar la tonicidad de la emulsión. Emulsiones adecuadas contendrán típicamente hasta 20% de aceite, por ejemplo entre 5 y 20%. En algunas realizaciones, se añade EDTA como un conservante.

55 Además de las formulaciones descritas previamente, los compuestos descritos en esta memoria también se pueden formular en forma de un preparado de depósito. Formulaciones de acción prolongada de este tipo se pueden administrar mediante implantación (por ejemplo por vía subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Así, por ejemplo compuestos descritos en esta memoria se pueden formular con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo en forma de una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio de iones, o en forma de derivados escasamente solubles, por ejemplo en forma de una sal escasamente soluble.

60

5 Cuando se utilizan para tratar y/o prevenir enfermedades, los compuestos descritos en esta memoria y/o composiciones farmacéuticas de los mismos se pueden administrar solos o en combinación con otros agentes farmacéuticos que incluyen compuestos descritos en esta memoria y/o composiciones farmacéuticas de los mismos. Los compuestos descritos en esta memoria se pueden administrar o aplicar *per se* o en forma de composiciones farmacéuticas. La composición farmacéutica específica depende del modo deseado de administración, tal como se conoce bien por el experto.

10 Compuestos descritos en esta memoria y/o composiciones farmacéuticas de los mismos se pueden administrar a un sujeto mediante inyección en bolo intravenosa, infusión intravenosa continua, comprimido oral, cápsula oral, disolución oral, inyección intramuscular, inyección subcutánea, absorción transdermal, absorción bucal, absorción intranasal, por inhalación, sublingual, por vía intracerebral, intravaginal, rectal, tópica, particularmente a los oídos, nariz, ojos o piel, o cualquier otro método conveniente conocido por los expertos en la técnica. En algunas realizaciones, compuestos descritos en esta memoria y/o composiciones farmacéuticas de los mismos se administran a través de formas de dosificación de liberación retardada que incluyen formas de dosificación de liberación retardada orales. La administración puede ser sistémica o local. Se conocen diversos sistemas de suministro (*p. ej.*, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, sistemas de suministro de fármacos “de analgesia controlada para el paciente”, *etc.*), que se pueden utilizar para suministrar compuestos descritos en esta memoria y/o composiciones farmacéuticas de los mismos.

20 Compuestos descritos en esta memoria y/o composiciones farmacéuticas de los mismos también se pueden administrar directamente a los pulmones mediante inhalación. Para la administración mediante inhalación los compuestos descritos en esta memoria y/o composiciones farmacéuticas de los mismos se pueden suministrar convenientemente a los pulmones mediante un cierto número de dispositivos diferentes. Por ejemplo, un inhalador de dosis medida (“MDI”) que utiliza botes que contienen un agente propulsor de bajo punto de ebullición adecuado, *p. ej.*, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado se puede utilizar para suministrar los compuestos descritos en esta memoria y/o composiciones farmacéuticas de los mismos.

30 Alternativamente, se puede utilizar un dispositivo inhalador de polvo seco (“DPI”) para administrar compuestos descritos en esta memoria y/o composiciones farmacéuticas de los mismos (véase, *p. ej.*, Raleigh *et al.*, *Proc. Amer. Assoc. Cancer Research Annual Meeting*, 1999, 40, 397). Dispositivos DPI utilizan típicamente un mecanismo tal como un estallido de gas para crear una nube de polvo seco dentro de un recipiente, que luego puede ser inhalado por el paciente. Una variación popular es el sistema de DPI de dosis múltiple (“MDDPI”), que permite el suministro de más de una dosis terapéutica. Por ejemplo, se pueden formular cápsulas y cartuchos de gelatina para uso en un inhalador o insuflador que contienen una mezcla de polvos de las composiciones y/o compuestos descritos en esta memoria y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón para estos sistemas.

40 Otro tipo de dispositivo que se puede utilizar para suministrar los compuestos descritos en esta memoria y/o composiciones farmacéuticas de los mismos es un dispositivo atomización de líquidos suministrado, por ejemplo, por Aradigm Corporation, Hayward, CA. Los sistemas de atomización de líquidos utilizan orificios de la boquilla extremadamente pequeños para aerosolizar formulaciones de fármacos líquidas que pueden ser entonces inhaladas directamente.

45 En algunas realizaciones, se utiliza un dispositivo nebulizador para suministrar compuestos y/o composiciones farmacéuticas de los mismos descritos en esta memoria. Los nebulizadores crean aerosoles a partir de formulaciones de fármacos líquidas utilizando, por ejemplo, la energía ultrasónica para formar partículas finas que pueden ser fácilmente inhaladas (*p. ej.* Verschoyle *et al.*, *British J. Cancer*, 1999, 80, Supl. 2, 96; Armer *et al.*, patente de Estados Unidos N° 5.954.047; van der Linden *et al.*, patente de Estados Unidos N° 5.950.619; van der Linden *et al.*, patente de Estados Unidos N° 5.970.974).

55 Todavía en otras realizaciones, se utiliza un dispositivo aerosol electro-hidrodinámico (“EHD”) para suministrar los compuestos descritos en esta memoria y/o composiciones farmacéuticas de los mismos. Los dispositivos aerosol EHD utilizan energía eléctrica para aerosolizar disoluciones o suspensiones de fármacos líquidas (véase, *p. ej.*, Noakes *et al.*, patente de Estados Unidos N° 4.765.539, Coffee, patente de Estados Unidos N° 4.962.885; Coffee, publicación internacional N° WO 94/12285; Coffee, publicación internacional N° WO 94/14543; Coffee, publicación internacional N° WO 95/26234; Coffee, publicación internacional N° WO 95/26235; Coffee, publicación internacional N° WO 95/32807). Otros métodos de suministro intra-pulmonar de un compuesto descrito en esta memoria y/o composiciones farmacéuticas del mismo se conocen por los expertos.

60

También se pueden utilizar dispositivos transdermales para suministrar los compuestos descritos en esta memoria y/o composiciones farmacéuticas de los mismos. En algunas realizaciones, el dispositivo transdermal es un dispositivo transdermal de tipo matriz (Miller *et al.*, publicación internacional N° WO 2004/041324). En otras realizaciones, el dispositivo transdermal es un dispositivo transdermal multi-estratificado (Miller, publicación de solicitud de patente de Estados Unidos N° 2005/0037059).

La cantidad de compuestos descritos en esta memoria y/o composiciones farmacéuticas de los mismos que resultará eficaz en el tratamiento o la prevención de enfermedades en un paciente, dependerán de la naturaleza específica de la afección y se puede determinar por técnicas clínicas convencionales conocidas en la técnica. La cantidad de compuestos descritos en esta memoria y/o composiciones farmacéuticas de los mismos, administrada dependerán, naturalmente, entre otros factores del sujeto que esté siendo tratado, del peso del sujeto, de la gravedad de la afección, de la manera de administración y del juicio del doctor que lo prescriba.

En determinadas realizaciones, compuestos descritos en esta memoria y/o composiciones farmacéuticas de los mismos se pueden utilizar en una terapia de combinación con al menos otro agente terapéutico. Los compuestos descritos en esta memoria y/o composiciones farmacéuticas de los mismos y el agente terapéutico pueden actuar de forma aditiva, más preferiblemente, de forma sinérgica. En algunas realizaciones, compuestos descritos en esta memoria y/o composiciones farmacéuticas de los mismos se administran simultáneamente con la administración de otro agente terapéutico. Por ejemplo, compuestos descritos en esta memoria y/o composiciones farmacéuticas de los mismos se pueden administrar junto con otro agente terapéutico (*p. ej.*, que incluye antagonistas opioides periféricos, laxantes, analgésicos no opioides). En otras realizaciones, compuestos descritos en esta memoria y/o composiciones farmacéuticas de los mismos se administran antes o subsiguientemente a la administración de otros agentes terapéuticos.

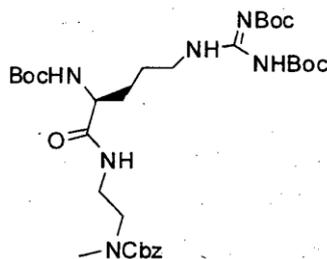
También se describe en esta memoria una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal, hidrato o solvato del mismo, en que X es (R)-N-metilnaltrexona y compuesto de fórmula (I) o una sal, hidrato o solvato del mismo, en que X es un opioide fenólico, tal como oximorfona, hidromorfona o morfina y un soporte farmacéuticamente aceptable.

Resultará evidente para los expertos en la técnica que se pueden poner en práctica muchas modificaciones, tanto con respecto a los materiales como a los métodos.

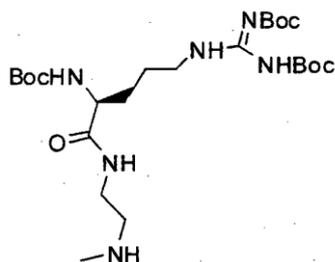
Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

En los ejemplos se utilizan las siguientes abreviaturas: HOBt: 1-hidroxibenzotriazol; PyBOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio; DIEA: diisopropiletilamina; y BocGlyOSu: N-(N-alfa-gliciniloxi)succinimida.

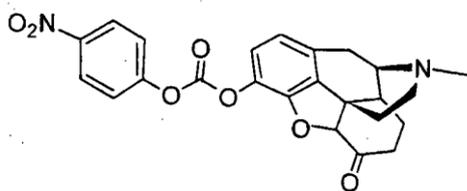
Preparación 1



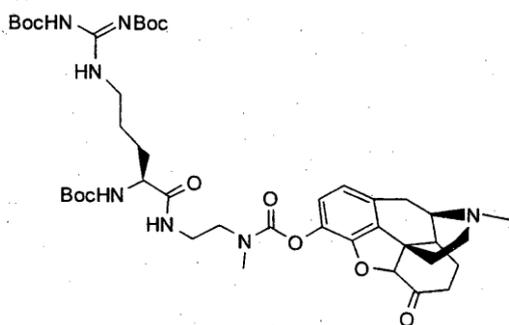
BocArg(diBoc)OH (Bachem, 0,47 g, 1,0 mmol) se disolvió en dimetilformamida (5 ml) y se mezcló con HOBt (0,15 g, 1,15 mmol) y PyBOP (0,6 g, 1,15 mmol). A la mezcla se añadió diisopropiletilamina (0,4 ml, 2,3 mmol), luego la disolución resultante se agitó durante 10 minutos y se añadió a una disolución de $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{Cbz}$ (0,28 g, 1,15 mmol) en dimetilformamida (3 ml). La basicidad se ajustó por adición de DIEA (0,4 ml, 2,3 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas y luego se vertió en 40 ml de ácido cítrico acuoso al 5%. El producto se extrajo con 20 ml de etil-éter y acetato de etilo (5:1). La capa orgánica se lavó con agua, dos veces con 10 ml de carbonato sódico acuoso 1 M, agua y salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio. Los disolventes se separaron por evaporación para proporcionar 0,65 g (98%) del producto representado.

Preparación 2

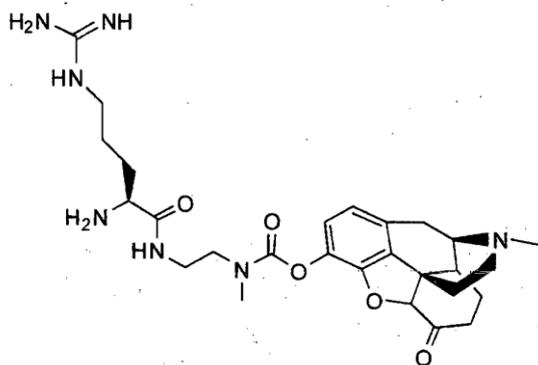
5 El producto de la Preparación 1 (0,65 g, 0,98 mmol) se disolvió en etanol (10 ml). Luego se añadió catalizador de Pearlman (0,32 g) y la mezcla se sometió a hidrogenación (1 atm, 24 h). La mezcla resultante se filtró luego del catalizador y el disolvente se separó por evaporación. El residuo se secó adicionalmente bajo alto vacío durante 2 horas para proporcionar 0,525 g (99%) del producto representado.

Preparación 3

10 Hidromorfona (0,21 g, 0,74 mmol) se suspendió en diclorometano (3 ml). Luego se añadió gota a gota a lo largo de un período de 5 minutos p-nitrofenilclorocarbonato (0,16 g, 0,79 mmol) en diclorometano (3 ml). Después, la mezcla de reacción se sometió a ultrasonidos durante 2 horas para proporcionar una disolución patrón del producto representado que se utilizó en la siguiente etapa.

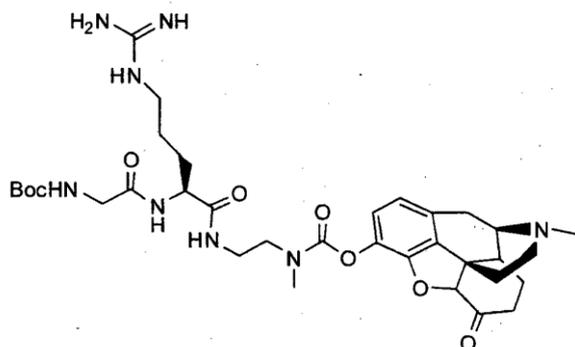
Preparación 4

20 El producto de la Preparación 2 (0,21 g, 0,38 mmol) se añadió al producto de la Preparación 3 (disolución patrón, 3 ml, 0,38 mmol). Luego se ajustó el pH mediante la adición de trietilamina (0,056 ml, 0,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó después durante 6 horas. Luego se evaporó el disolvente bajo vacío, y el residuo se disolvió en una mezcla de dietiléter-acetato de etilo (3:1, 10 ml) y se lavó cuatro veces con 5 ml de carbonato de sodio acuoso 1 M. Después, la capa orgánica se lavó tres veces con agua (10 ml) y una vez con salmuera (10 ml) y luego se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó luego mediante evaporación para proporcionar el producto representado 0,28 g (87,5%).

Ejemplo 1**3-(N-metil-N-(2-arginilamino)etilcarbamato de hidromorfona**

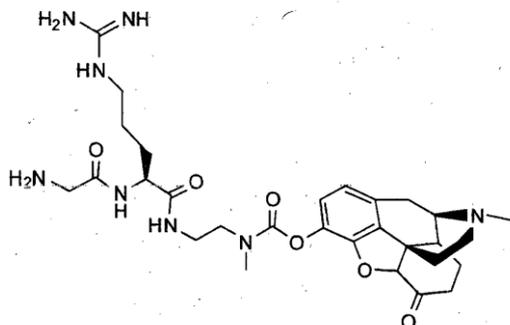
5

El producto de la Preparación 4 (0,28 g, 0,33 mmol) se disolvió en una mezcla 1:1 de diclorometano y ácido trifluoroacético (6 ml). La mezcla de reacción se agitó luego durante 6 horas. El disolvente se separó después por evaporación bajo vacío, y el residuo se trituró con etil-éter (10 ml). Se formó un precipitado, y éste se separó por filtración, se lavó cuatro veces con dietil-éter (10 ml) y se secó en una corriente de gas nitrógeno seco para proporcionar un producto bruto (0,26 g). Una parte del producto bruto (0,14 g) se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (gradiente acetonitrilo) para proporcionar el compuesto representado (0,031 g, 29%). Espec. de masas: Calculado 541,3. Observado 542,4.

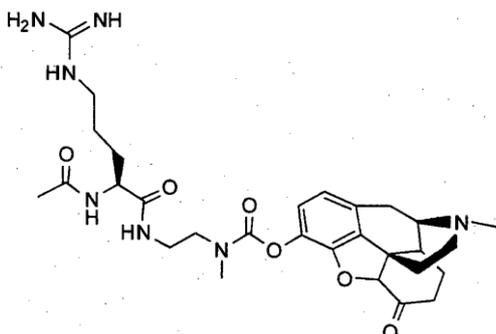
15 Preparación 5

BocGlyOsu (0,037 g, 0,136 mmol) se añadió a una disolución agitada del producto del Ejemplo 1 (0,12 g, 0,136 mmol) en dimetilformamida (3 ml). Luego se añadió a la mezcla de reacción trietilamina (0,048 ml, 0,272 mmol) y la disolución resultante se agitó durante 2 horas. El disolvente se separó luego por evaporación bajo alto vacío y el residuo se trituró con dietiléter (3 ml) para proporcionar el compuesto representado (0,125 g, 100%).

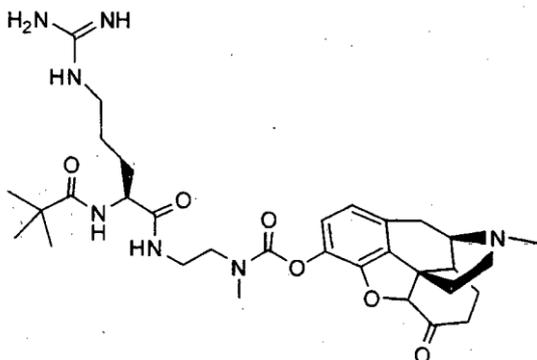
20

Ejemplo 2**3-(N-metil-N-(2-N'-glicinilarginilamino))etilcarbamato de hidromorfona**

- 5 El producto de la Preparación 5 se desprotegió siguiendo el método del Ejemplo 1 para proporcionar un producto bruto, el cual se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el producto representado (0,015 g, 16%). Espec. de masas: Calculado 598,3. Observado 599,1.

Ejemplo 3**3-(N-metil-N-(2-N'-acetilarginilamino))etilcarbonato de hidromorfona**

- 15 Preparado siguiendo el método de la Preparación 5 y el Ejemplo 2, pero utilizando anhídrido acético en lugar de BocGlyOSu. Espec. de masas: Calculado 583,3. Observado 584,4.

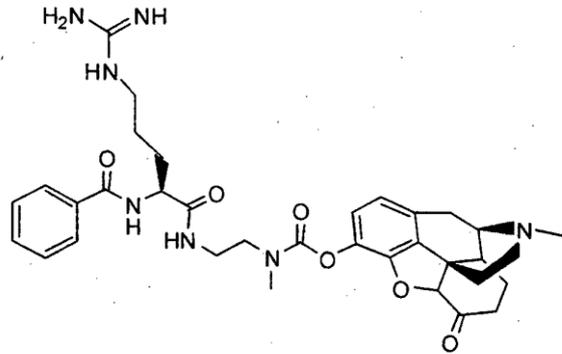
Ejemplo 4**3-(N-metil-N-(2-N'-t-butanoilarginilamino))etilcarbamato de hidromorfona**

- Preparado siguiendo el método de la Preparación 5 y del Ejemplo 2, pero utilizando cloruro de t-butanoilo en lugar de BocGlyOSu. Espec. de masas; Calculado 625,4. Observado 626,8.

Ejemplo 5

3-(N-metil-N-(2-N'-benzoilarginilamino))etilcarbamato de hidromorfona

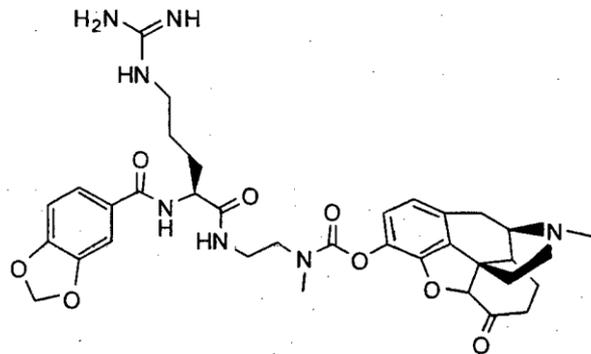
5



Preparado siguiendo el método de la Preparación 5 y el Ejemplo 2, pero utilizando cloruro de benzoilo en lugar de BocGlyOSu. Espec. de masas: Calculado 645,3. Observado 646,7.

Ejemplo 6

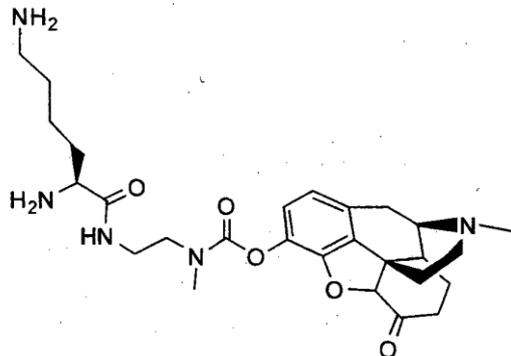
3-(N-metil-N-(N'-piperonil-2-arginilamino))etilcarbamato de hidromorfona



15 Preparado siguiendo el método de la Preparación 5 y el Ejemplo 2, pero utilizando cloruro de piperonilo en lugar de BocGlyOSu. Espec. de masas: Calculado 689,3. Observado 690,4.

Ejemplo 7

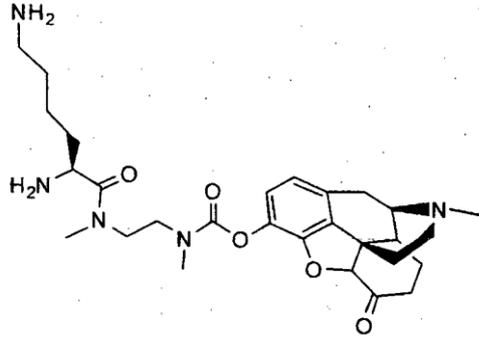
20 3-(N-metil-N-(2-lisinilamino))etilcarbamato de hidromorfona



Preparado siguiendo el método de las Preparaciones 1 a 4 y el Ejemplo 1, pero utilizan BocLys(Boc)OH en lugar de BocArg(diBoc)OH. Espec. de masas: Calculado 513,3. Observado 514,2.

Ejemplo 8

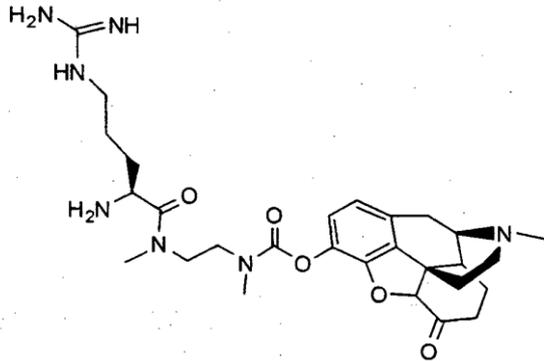
3-(N-metil-N-(2-lisinil(metil)amino))etilcarbamato de hidromorfona



5 Preparado siguiendo el método del Ejemplo 7, pero utilizando $\text{CH}_3\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CBz}$ en lugar de $\text{H}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CBz}$. Espec. de masas: Calculado 527,3. Observado 528,2.

Ejemplo 9

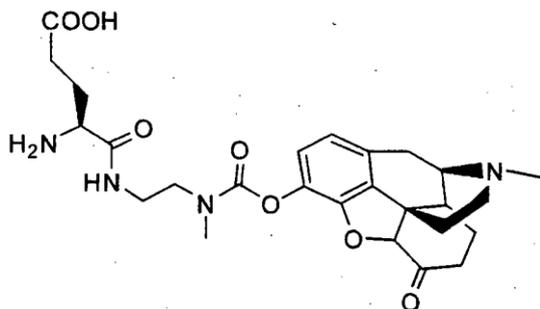
3-(N-metil-N-(2-arginil(metil)amino))etilcarbamato de hidromorfona



15 Preparado siguiendo el método de las Preparaciones 1 a 4 y el Ejemplo 1 pero utilizando $\text{CH}_3\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CBz}$ en lugar de $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CBz}$. Espec. de masas: Calculado 555,3. Observado 556,3.

Ejemplo 10

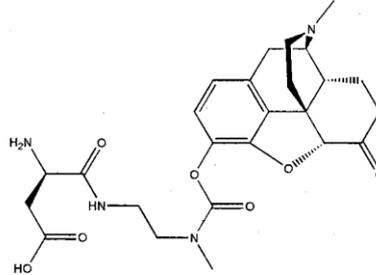
3-(N-metil-N-(2-glutamilamino))etilcarbamato de hidromorfona



20 Preparado siguiendo el método de las Preparaciones 1 a 4 y el Ejemplo 1, pero utilizando $\text{BocGlu}(\text{OBu}^t)\text{OH}$ en lugar de $\text{BocArg}(\text{diBoc})\text{OH}$. Espec. de masas: Calculado 514,2. Observado 515,3.

Ejemplo 11

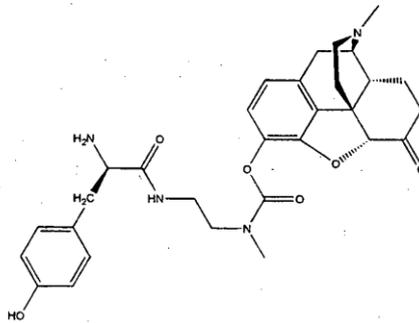
3-(N-metil-N-(2-aspartamilamino))etilcarbamato de hidromorfona



5 Preparado siguiendo el método de las Preparaciones 1 a 4 y el Ejemplo 1, pero utilizando BocAsp(OtBu)Osu en lugar de BocArg(diBoc)OH. Espec. de masas: Calculado 500,23. Observado 501,5.

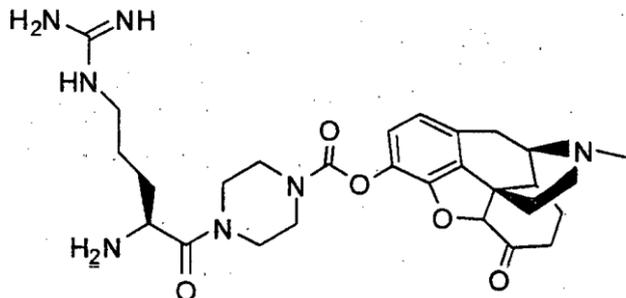
Ejemplo 12

3-(N-metil-N-(2-tirosinilamino))etilcarbamato de hidromorfona



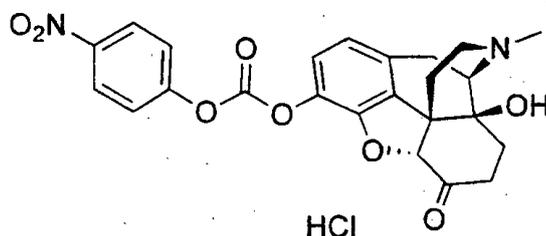
15 Preparado siguiendo el método de las Preparaciones 1 a 4 y el Ejemplo 1, pero utilizando BocTyr(OtBu)OH en lugar de BocArg(diBoc)OH. Espec. de masas: Calculado 548,26. Encontrado 549,3.

Ejemplo de Referencia 1



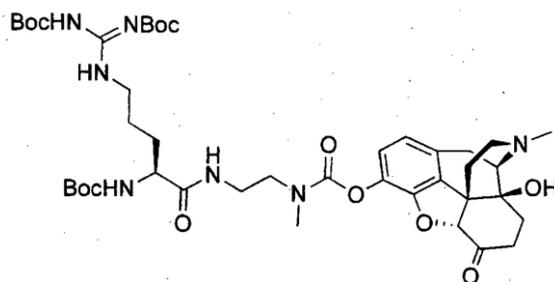
20 Preparado siguiendo el método de las Preparaciones 1 a 4 y el Ejemplo 1, pero utilizando CBzpiperidina en lugar de H₂NCH₂CH₂N(CH₃)CBz. Espec. de masas: Calculado 553,3. Observado 554,5.

Preparación 6



5 Oximorfone (0,15 g, 0,5 mmol) se suspendió en diclorometano (3 ml). Clorocarbonato de p-nitrofenilo (0,105 g, 0,52 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió luego gota a gota durante un período de 5 minutos. La mezcla de reacción se sometió luego a ultrasonidos durante 2 horas para proporcionar una disolución patrón del producto representado que se utilizó en la etapa siguiente.

Preparación 7

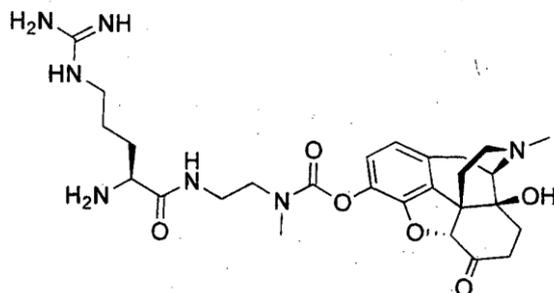


10 El producto de la Preparación 2, previamente descrito, (0,265 g, 0,5 mmol) se añadió al producto de la Preparación 6 (solución patrón, 8 ml, 0,5 mmol). Luego se ajustó el pH mediante la adición de trietilamina (0,14 ml, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó luego durante 4 horas. Luego se evaporó el disolvente bajo vacío, y el residuo se disolvió en una mezcla de dietiléter-acetato de etilo (3:1, 10 ml) y se lavó cuatro veces con 5 ml de carbonato de sodio acuoso 1 M. Después la capa orgánica se lavó tres veces con agua (10 ml) y una vez con salmuera (10 ml) y luego se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó luego mediante evaporación para proporcionar el producto representado 0,39 g (90%).

Ejemplo 13

20

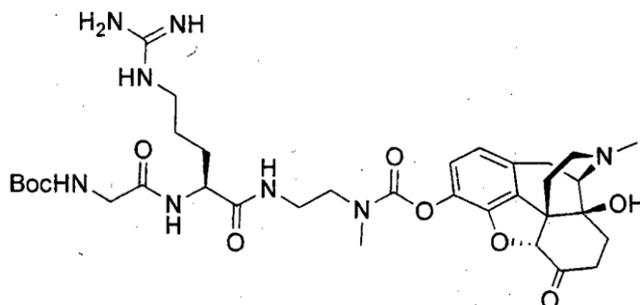
3-(N-metil-N-(2-arginilamino))etilcarbamato de oximorfone



25 El producto de la Preparación 7 (0,39 g, 0,46 mmol) se disolvió en una mezcla 1:1 de diclorometano y ácido trifluoroacético (6 ml). La mezcla de reacción se agitó luego durante 6 horas. El disolvente se separó después por evaporación bajo vacío, y el residuo se trituró con etil-éter (10 ml). Se formó un precipitado, y éste se separó por filtración, se lavó cuatro veces con dietiléter (10 ml) y se secó en una corriente de gas nitrógeno seco para proporcionar un producto bruto (0,46 g). Una parte del producto bruto (0,06 g) se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (gradiente acetonitrilo) para proporcionar el compuesto descrito (0,035 g, 90%). Espec. de masas: Calculado 557,3. Observado 558,0.

30

Preparación 8

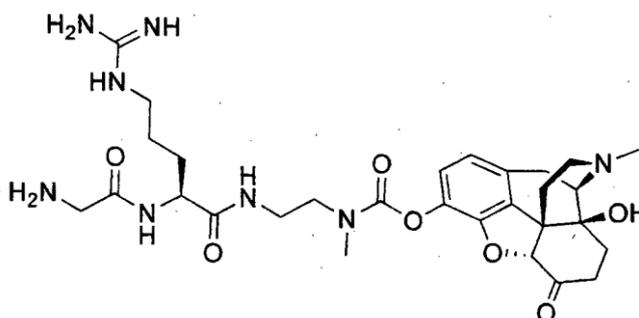


5 BocGlyOSu (0,065 g, 0,24 mmol) se añadió a una disolución agitada del producto bruto del Ejemplo 13 (0,2 g, 0,22 mmol) en dimetilformamida (3 ml). Luego se añadió trietilamina (0,066 ml, 0,48 mmol) a la mezcla de reacción y la disolución resultante se agitó durante 2 horas. El disolvente se separó luego por evaporación bajo alto vacío, y el residuo se trituró con dietiléter (tres veces con 3 ml) para proporcionar el compuesto representado (0,164 g, 79%).

Ejemplo 14

10

3-(N-metil-N-(2-N'-glicinilarginilamino)etilcarbamato de oximorfona

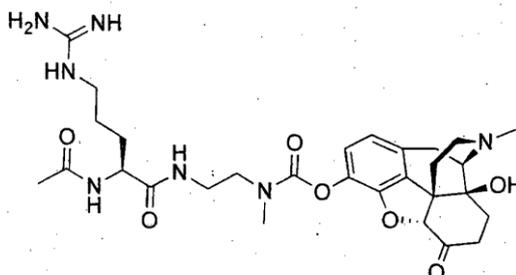


15 El producto de la Preparación 8 se desprotegió siguiendo el método del Ejemplo 13 para proporcionar el producto bruto, el cual se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el producto representado (0,055 g, 44%). Espec. de masas: Calculado 614,3. Observado 615,4.

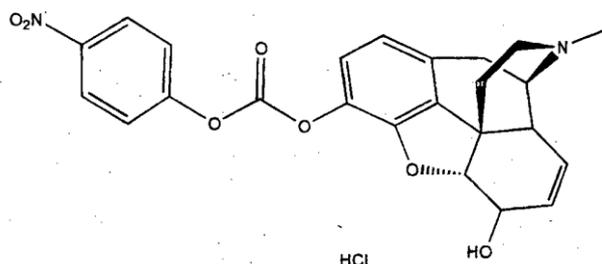
Ejemplo 15

20

3-(N-metil-N-(2-N'-acetilarginilamino)etilcarbamato de oximorfona

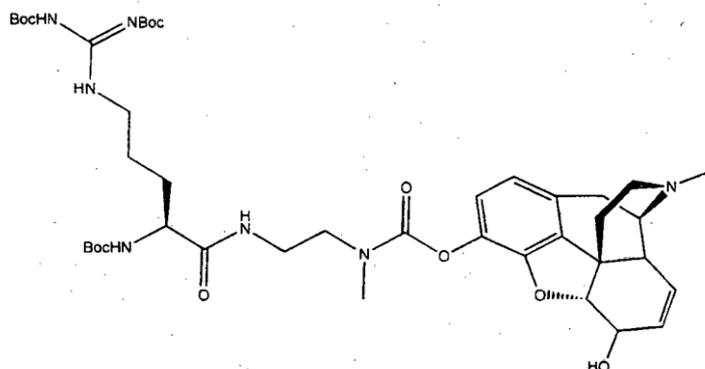


Preparado y purificado siguiendo el método de la Preparación 8 y el Ejemplo 14, pero utilizando anhídrido acético en lugar de BocGlyOSu. Espec. de masas: Calculado 599,3. Observado 600,4.

Preparación 9

El producto de la Preparación 9 se sintetizó siguiendo el método de la Preparación 7, sustituyendo morfina por oximorfona, para proporcionar una disolución patrón del producto representado que se utilizó en la Preparación 10.

5

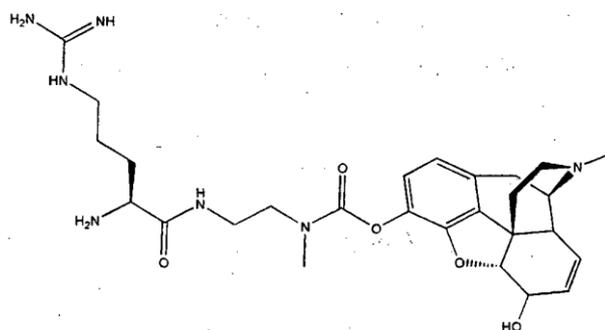
Preparación 10

El producto de la Preparación 10 se sintetizó utilizando el método de la Preparación 12 para proporcionar el producto representado 0,85 g (92%).

10

Ejemplo 16**3-(N-metil-N-(2-arginilamino))etilcarbamato de morfina**

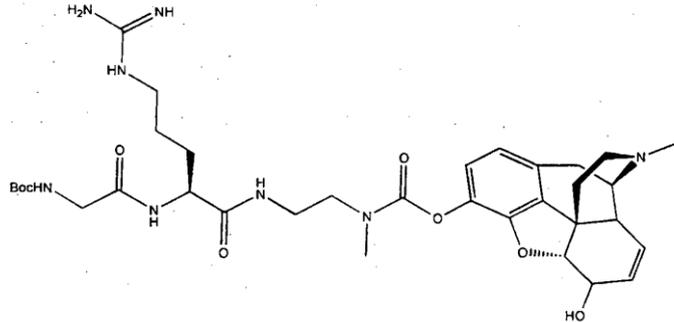
15



El producto del Ejemplo 16 se sintetizó utilizando el método del Ejemplo 13 para proporcionar un producto bruto (0,93 g). Una parte del producto bruto (0,08 g) se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (gradiente acetonitrilo) para proporcionar el producto representado (0,043 g, 45%). Espec. de masas: Calculado 541,6. Observado 542,6.

20

Preparación 11

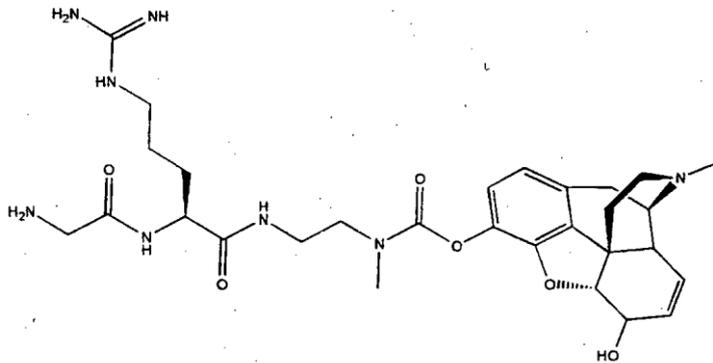


5 El producto de la Preparación 11 se sintetizó siguiendo el método de la Preparación 13 para proporcionar el compuesto representado (0,18 g, 84%).

Ejemplo 17

3-(N-metil-N-(2-N'-glicinilarginilamino))etilcarbamato de morfina

10

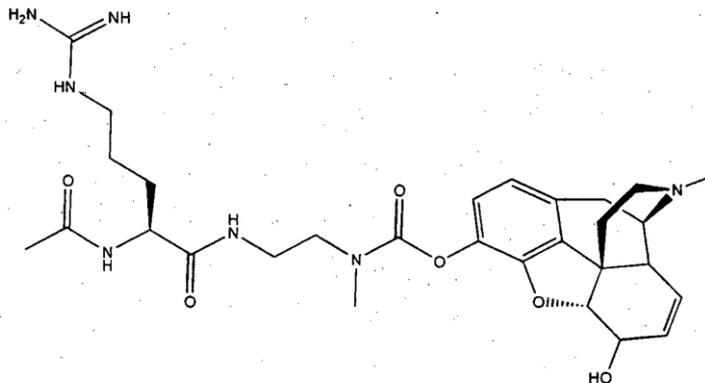


15 El producto de la Preparación 11 se desprotegió siguiendo el método del Ejemplo 13, para proporcionar un producto bruto, el cual se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el producto representado (0,036 g, 40%). Espec. de masas: Calculada 598,7. Observada 599,6.

Ejemplo 18

3-(N-metil-N-(2-N'-acetilarginilamino))etilcarbamato de morfina

20

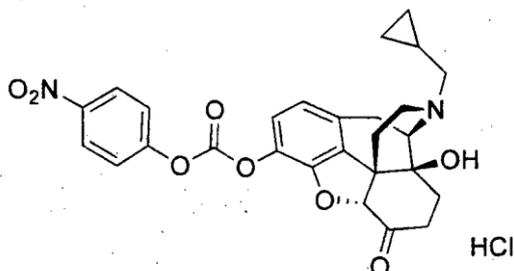


Preparado y purificado siguiendo el método de Preparación 8 y el Ejemplo 14, pero utilizando anhídrido acético en lugar de BocGlyOSu. Espec. de masas: Calculado 583,7. Observado 584,5.

Preparación 12

Naltrexona base libre se preparó de acuerdo con un protocolo similar al que se describe en el documento US 4176186.

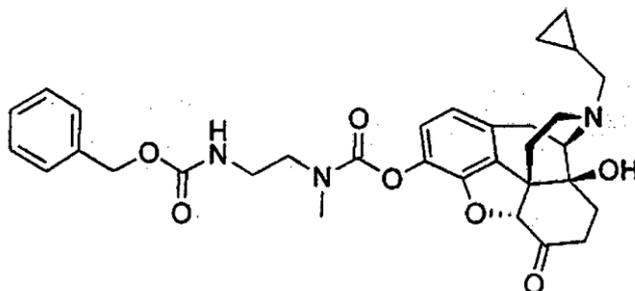
5 (R)-N-metilnaltrexona se sintetizó de acuerdo con un protocolo similar al que se describe en el documento WO2006127899.



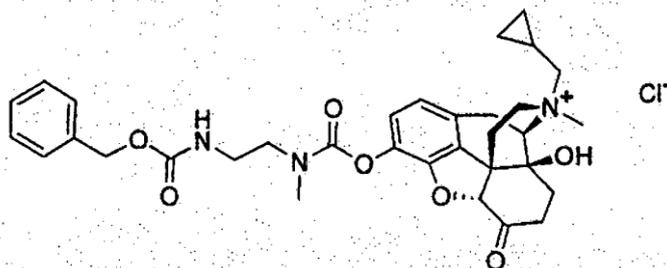
10 Naltrexona (0,34 g, 1,0 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml). Clorocarbonato de p-nitrofenilo (0,212 g, 1,1 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió luego gota a gota durante un período de 5 minutos. La mezcla de reacción se sometió luego a ultrasonidos durante 2 horas para proporcionar una disolución patrón del producto representado que se utilizó en la etapa siguiente.

Preparación 13

15 El producto de la Preparación 12 (disolución patrón, 15 ml, 1,0 mmol) se añadió a la disolución de 0,265 g (1,05 mmol) de hidrocloreto de 2-(metilamino)etilcarbamato de bencilo en 10 ml de dimetilformamida. El pH se ajustó luego mediante la adición de trietilamina (0,28 ml, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó luego durante 2 horas. Después, el disolvente se evaporó bajo vacío, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y se lavó cuatro veces con 10 ml de carbonato de sodio acuoso 1 M. La capa orgánica se lavó luego tres veces con agua (10 ml) y una vez con salmuera (10 ml), y después se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó luego por evaporación para proporcionar el producto representado 0,425 g (74%). Espec. de masas: Calculado 575,26. Observado 576,4.

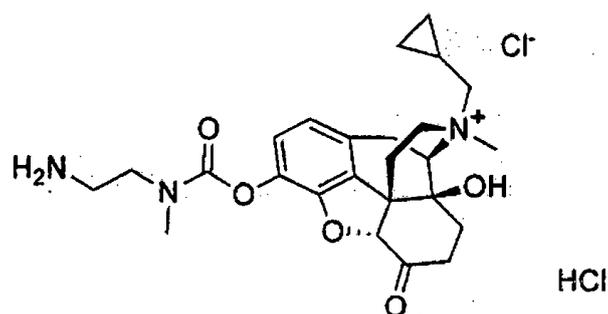
**Preparación 14**

25 El producto de la Preparación 13 (0,425 g, 0,74 mmol) se disolvió en 5 ml de acetona seca. Se añadió yoduro de metilo (1,42 g, 10 mmol) y la mezcla se calentó en tubo cerrado a 85°C durante 3 días. El disolvente se separó



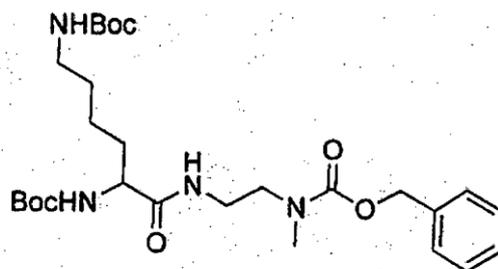
luego por evaporación. El residuo se disolvió después en 10 ml de metanol y se cargó en una columna con 4 g de resina de intercambio de aniones, forma cloruro (DOWEX 1x2-200). La sal cloruro se eluyó de la columna utilizando 50 ml de metanol. Luego, la disolución se evaporó hasta un volumen de 10 ml y se mezcló con 2 g de gel de sílice. El disolvente restante se evaporó después y el polvo seco residual se cargó en una columna de gel de sílice. El compuesto de partida remanente se eluyó después con diclorometano/disolución 1 M de amoníaco en metanol (95:5). Después, el producto se eluyó con diclorometano/disolución 1 M de amoníaco en metanol (70:30) para proporcionar el compuesto representado 0,125 g (27%).

Ejemplo 19



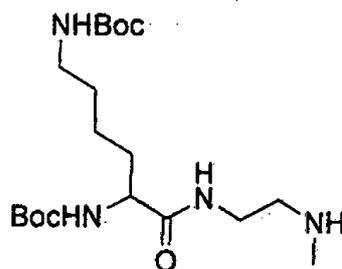
El producto de la Preparación 14 (0,125 g, 0,2 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (3 ml). Una solución de tribromuro de boro 1 M en diclorometano (0,4 ml, 0,4 mmol) se añadió a 0-5°C. La mezcla se agitó luego durante 2 horas. El disolvente se separó en vacío. 10 ml de cloruro de hidrógeno 3 N se mezclaron con el residuo y la mezcla se agitó durante 16 horas. Después de la evaporación del agua bajo vacío, el residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (gradiente de acetonitrilo) para proporcionar el compuesto representado (0,032 g, 30%). Espec. de masas: Calculado 456,25. Observado 456,4.

Preparación 15

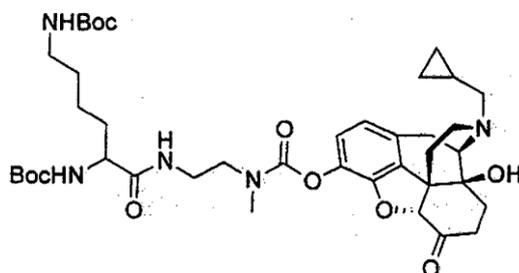


El producto de la Preparación 15 se preparó siguiendo el método de la Preparación 1, pero utilizando BocLys(Boc)OH) para proporcionar el producto representado con un rendimiento del 74%.

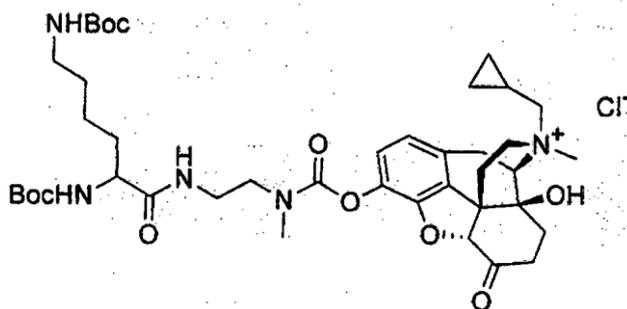
Preparación 16



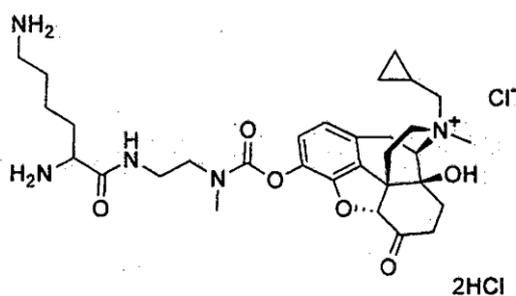
El producto de la Preparación 16 se preparó siguiendo el método de la Preparación 2, utilizando el producto de la Preparación 15 para proporcionar el producto representado con un rendimiento del 95%.

Preparación 17

5 El producto de la Preparación 17 se preparó siguiendo el método de la Preparación 12, pero utilizando el producto de la Preparación 16 para proporcionar el producto representado con un rendimiento del 66%.

Preparación 18

10 Preparado siguiendo el método de la Preparación 14. Rendimiento del 16%.

Ejemplo 20

15 Preparado siguiendo el método del ejemplo 1. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (gradiente de acetonitrilo) para proporcionar el compuesto representado (33%). Espec. de masas: Calculado 584,3. Observado 584,5.

20 Protocolos para Evaluar Compuestos de Ensayo**1a. Ensayo de la "Cocina"**

25 La estabilidad de un compuesto de ensayo en presencia de los productos químicos domésticos fácilmente disponibles, ácido acético (vinagre) y bicarbonato de sodio (levadura en polvo) se puede demostrar en el siguiente ensayo de la "cocina".

30 0,5 mg de un compuesto de ensayo se disuelven en 1 ml de cada una de las siguientes disoluciones que corresponden a posibles productos químicos domésticos: ácido acético acuoso al 30%; etanol acuoso al 50% y disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (levadura en polvo). Cada una de las disoluciones se mantiene

a la temperatura ambiente durante 20-24 horas y luego se calienta a 85°C durante 20-24 horas. La liberación de hidromorfona y la estabilidad general se vigilan mediante HPLC analítica. Un compuesto se considera que pasa este ensayo si después de 20 horas la concentración de hidromorfona no excede del 10% del material de partida o de otro producto de degradación.

5

Los compuestos ejemplificados en esta memoria han pasado este ensayo.

1b. Demostración de la liberación controlada de un fármaco original a partir de profármacos “activados”.

10

DEMOSTRACIÓN IN VITRO

La liberación controlada de fármaco original (p. ej. hidromorfona) a partir del profármaco se demostró mediante la síntesis y el ensayo *in vitro* de varios compuestos representados en la Tabla 1. Los compuestos A y C son ejemplos de profármacos “activados”, en que el grupo activante escindible por enzimas ha sido omitido para permitir una evaluación específica de las cinéticas, atendiendo a la secuencia ciclación-liberación intramolecular. Tal como se describe previamente, la secuencia ciclación-liberación intramolecular resulta en la formación concomitante de una urea cíclica con la liberación del fármaco original.

15

20

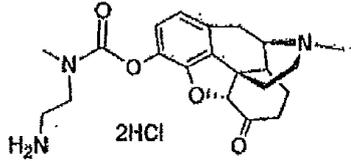
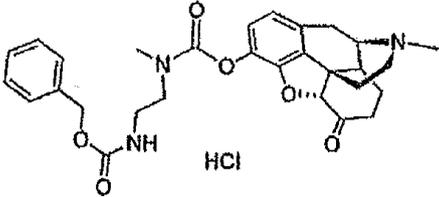
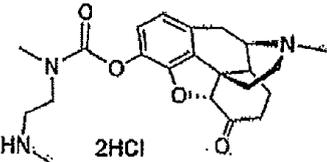
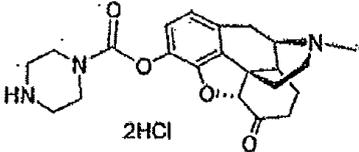
Estas cinéticas de liberación de estos compuestos se evaluaron en disoluciones acuosas a pH creciente. La liberación de hidromorfona durante el transcurso de estas reacciones se confirmó mediante análisis LC-MS. El compuesto D es un ejemplo interesante de una molécula que porta un átomo de nitrógeno nucleofílico, pero que se la ha hecho incapaz de someterse a la reacción de ciclación-liberación intramolecular debido a las restricciones conformacionales impuestas por el anillo de piperazina cíclico (es decir, no puede adoptar la conformación requerida para la adición nucleofílica del par solitario de electrones sobre nitrógeno en el carbono carbonilo del resto carbamato). Un ejemplo adicional de las características estructurales requeridas para la reacción de ciclación-liberación intramolecular es proporcionado por el compuesto B que representa una molécula en su forma “inactivada” (es decir, el par solitario de electrones en el átomo de nitrógeno ahora acilado es incapaz de un ataque nucleofílico sobre el carbamato). Es interesante señalar que la reacción de ciclación-liberación intramolecular puede ser suprimida a pH bajo mediante la desactivación del átomo de nitrógeno nucleofílico a través de protonación.

25

30

Estos datos confirman los papeles funcionales del espaciador y el nitrógeno nucleofílico “activado” en la ciclación-liberación intramolecular de la molécula del fármaco original.

Tabla 1. La liberación de hidromorfona a partir de profármaco en disoluciones acuosas

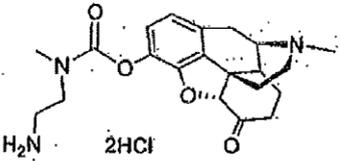
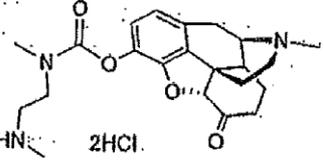
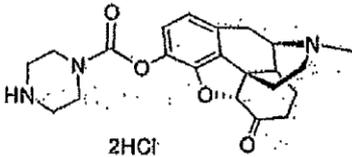
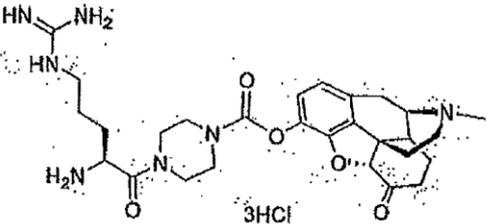
Estructura	% de producción de hidromorfona 20 h			comp.
	pH 7,5	10	11,5	
 2HCl	10	100	100	A
 HCl	0	0	5	B
 2HCl	90	100	100	C
 2HCl	0	0	0	D

5 DEMOSTRACIÓN IN VIVO

- Con el fin de investigar la formación de fármaco original a partir del profármaco in vivo, compuestos representados en la Tabla 2 se sintetizaron y administraron por vía intravenosa a ratas. Subsiguientemente a la dosificación, se midieron los niveles en plasma de hidromorfona según se describe en la sección experimental. Los compuestos A y B son ejemplos de profármacos "activados", en donde el grupo activante escindible por enzimas ha sido omitido para permitir una evaluación específica de las cinéticas, atendiendo a la secuencia de ciclación-liberación intramolecular. Tal como se describe previamente, la secuencia de ciclación-liberación intramolecular resulta en la formación concomitante de una urea cíclica con la liberación del fármaco original.
- 15 Cuando estos fármacos se administran a ratas, se libera hidromorfona. El Compuesto C es un ejemplo interesante de una molécula que porta un átomo de nitrógeno nucleófilo, pero que se ha hecho incapaz de someterse a una reacción de ciclación-liberación intramolecular debido a las restricciones conformacionales impuestas por el anillo de piperazina cíclico (es decir, no puede adoptar la conformación requerida para la adición nucleofílica del par

5 solitario de electrones sobre el nitrógeno en el carbono de carbonilo del resto carbamato). Cuando este compuesto se administra a ratas, no se detecta hidromorfona. El Compuesto D es un ejemplo de un profármaco en el que el grupo protector escindible por enzimas ha sido fijado a un nitrógeno de piperazina. Esta molécula se estudió para evaluar la posibilidad de una hidrólisis directa, mediada por enzimas, del resto carbamato. Los datos indican que este proceso no se produce in vivo. De manera interesante, cuando el Compuesto D se administra a ratas, se forma el Compuesto C y no se libera hidromorfona, proporcionando así una evidencia adicional para la "activación" in vivo de los profármacos descritos.

Tabla 3. La liberación de hidromorfona a partir de profármacos después de administración IV en ratas

Estructura		C _{max} HM (ng/ml) tras dosificación IV
	A	1050
	B	204
	C	0
		0

2. Ensayo de unión al receptor μ -opioide humano in vitro

Este ensayo mide la afinidad de los compuestos de ensayo al receptor μ -opioide con relación a hidromorfona.

5 Proceso general:

El proceso general sigue el protocolo descrito por Wang, J.-B., Johnson, P.S., Perscio, A.M., Hawkins, A.L., Griffin, C.A. y Uhl, G.R. (1994), FEBS Lett., 338: 217-222.

- 10 Ensayo: receptor μ -opioide
 Origen: recombinante humano (células HEK-293)
 Compuesto de referencia: [d-Ala²,N-Me-Phe⁴,Gly⁵ ol]-encefalina (DAMGO)
 Radioligando: [³H]DAMGO (0,5 nM)
 Ligando no específico: naloxona (10 μ M)
 15 Incubación: 120 min @ 22°C
 Método de detección: recuento por centelleo

20 Análisis y expresión de los resultados: La unión específica a los receptores se define como la diferencia entre la unión total y la unión no específica determinada en presencia de un exceso de ligando o marcador. Los resultados se expresan como un porcentaje de control de unión específica y como una inhibición presente de la unión específica control obtenida en presencia de compuestos de ensayo. Los valores CI_{50} (concentración molar que provoca una inhibición semi-máxima de la unión específica para el control) y coeficientes de Hill (nH) se determinaron mediante análisis de regresión no lineal de curvas de competición, utilizando el ajuste de la curva de ecuación de Hill.

25

Resultados: Tabla 4

Ejemplo	CI_{50} receptor μ -opioide HUMANO
Hidromorfona HCl (HM)	1E-09
7	7,9E-07
1	2,1E-06
3	1,3E-06
6	7,9E-07

30 Los resultados anteriores son consistentes con las relaciones de actividad de la estructura para opioides obtenidos en la bibliografía, obtenidos a partir del rastreo de estas moléculas representativas, demuestran la desactivación de la potencia opioide cuando el pro-resto cuelga del residuo fenol de hidromorfona.

3. Datos farmacocinéticos

35 Transcurso en el tiempo en el plasma de hidromorfona después de administración IV a ratas

Dosificación IV: compuesto de ensayo se disuelve en solución salina (2 mg/ml) y se inyecta en la vena de la cola de ratas Sprague-Dawley machos canuladas en la vena yugular. Como controles positivos se utilizan hidromorfona (HM) a 1 mg/kg, oxihidromorfona (OM) a 0,5 mg/kg, morfina (MR) 1 mg/kg y N-metilnaltrexona (N-MTX) a 2 mg/kg, y los compuestos de ensayo se dosifican a una dosis equivalente al opioide original (p. ej. igual a 1 mg/kg, 0,5 mg/kg o 2 mg/kg). En los instantes especificados, se retira sangre, se enfría bruscamente en metanol, se centrifuga a 14.000 rpm a 4°C y se almacena a -80°C hasta el análisis. Las muestras se cuantifican a través de LC/MS/MS utilizando un espectrómetro de masas triple-quad ABI 3000.

45 Dosificación oral: El compuesto de ensayo se disuelve en solución salina (20 mg/ml) y se dosifica a través de sonda oral en ratas Sprague-Dawley machos canuladas en la vena yugular. Como controles positivos se utilizan HM, OM, MR a 10 mg/kg, y N-MTX a 20 mg/kg, y el compuesto de ensayo se dosifica a una dosis equivalente al opioide original (p. ej. igual a 10 ó 20 mg/kg). En los instantes especificados, se retira sangre, se enfría bruscamente en metanol, se centrifuga a 14.000 rpm @ 4°C y se almacena a -80°C hasta el análisis. Las muestras se cuantifican a través de LC/MS/MS utilizando un espectrómetro de masas triple-quad ABI 3000.

50

Resultados**Tabla 5. Concentración máxima (C_{máx}) de hidromorfona (HM) encontrada en la sangre después de dosificación IV a ratas**

5

Ejemplo	C_{máx} de HM (ng/ml) después de dosificación IV
hidromorfona	352
7	208
8	17
1	55
3	17
9	231
6	3
2	78
11	33
12	48

Tabla 6. Concentración máxima de hidromorfona (HM) encontrada en la sangre después de dosificación oral (PO) a ratas

Ejemplo	C_{máx} de HM (ng/ml) después de dosificación PO
hidromorfona	45
7	44
3	11
2	35
6	18
11	34
12	21

10

Comparados con hidromorfona, los compuestos descritos en esta memoria proporcionan una C_{máx} menor de hidromorfona cuando se administran IV, pero demuestran valores C_{máx} similares a hidromorfona cuando se administran por vía oral.

Tabla 7. Concentración máxima (C_{máx}) de oximorfona (OM) encontrada en la sangre después de dosificación IV a ratas

Ejemplo	C_{máx} de OM (ng/ml) después de dosificación IV
oximorfona	432
13	303
14	205
15	4

20

Tabla 8. Concentración máxima de oximorfona (OM) encontrada en la sangre después de dosificación oral (PO) a ratas

Ejemplo	C_{máx} de OM (ng/ml) después de dosificación PO
oximorfona	7,8
13	7,8
14	15,5
15	13,3

25

En comparación con oximorfona, los compuestos descritos en esta memoria proporcionan una C_{máx} menor de oximorfona cuando se administran IV, pero demuestran valores C_{máx} similares a oximorfona cuando se administran por vía oral.

Tabla 9. Concentración máxima (C_{máx}) de morfina (MR) encontrada en la sangre después de dosificación IV a ratas

Ejemplo	C _{máx} de MR (ng/ml) después de dosificación IV
morfina	111,5
17	57,7
18	0

5 Tabla 10. Concentración máxima de morfina (MR) encontrada en la sangre después de dosificación oral (PO) a ratas

Ejemplo	C _{máx} de MR (ng/ml) después de dosificación PO
morfina	41,7
17	23,7
18	55,2

10 En comparación con morfina, los compuestos descritos en esta memoria proporcionan una C_{máx} menor de morfina cuando se administran IV, pero demuestran valores C_{máx} similares a morfina cuando se administran por vía oral.

15 Tabla 11. Concentración máxima de (R)-N-metilnaltrexona (N-MTX) encontrada en la sangre después de dosificación oral (PO) a ratas. Nota: a diferencia de los ejemplos de profármacos previos, que fueron dosificados a concentraciones equimolares, estos compuestos se dosificaron a masas iguales (20 mg/kg).

Ejemplo	C _{máx} de N-MTX (ng/ml) después de dosificación PO
N-metilnaltrexona	6
19	71

20 El compuesto del Ejemplo 19, que es un profármaco de carbamato secundario de (R)-N-metilnaltrexona se puede utilizar en un método para proporcionar a un paciente una liberación controlada, activada post-administración, de un antagonista de opioide fenólico, en este caso un antagonista de opioide periféricamente activo. Comparado con (R)-N-metilnaltrexona, el compuesto proporciona un valor C_{máx} superior cuando se compara con (R)-N-metilnaltrexona cuando se administra por vía oral.

25 Figura 1. Transcurso en el tiempo de la concentración en plasma de la producción de N-MTX después de dosificación oral (PO) en ratas. La línea de trazo continuo representa la concentración en plasma de N-MTX después de dosificación PO de N-MTX a razón de 20 mg/kg. La línea de trazos discontinuos representa la concentración en plasma de N-MTX producida después de la dosificación oral del Ejemplo 19 a razón de 20 mg/kg.

30 Figura 2. Transcurso en el tiempo de la concentración en plasma de la producción de hidromorfona y N-MTX después de dosificación PO de profármacos en ratas. La línea de trazo continuo representa la concentración en plasma de hidromorfona después de dosificación PO del Ejemplo 3 a razón de 10 mg/kg. La línea de trazos discontinuos representa la concentración en plasma de N-MTX después de dosificación oral del Ejemplo 19 a razón de 20 mg/kg.

35 Examinando el transcurso en el tiempo en el plasma representado por la Figura 1, resulta claro que la utilidad de (R)-N-metilnaltrexona puede estar limitada por su deficiente perfil farmacocinético (p. ej. biodisponibilidad oral). Esta limitación se puede superar mediante el profármaco representado por el compuesto del Ejemplo 19 que proporciona un perfil farmacocinético mejorado (p. ej. biodisponibilidad oral incrementada). Además de ello, la Figura 2 demuestra que la estrategia con el profármaco representada por los compuestos de los Ejemplos 3 y 19 permite niveles en plasma mayores y, quizás, complementarios del agonista y antagonista de opioides a obtener, cuando se dosifican por vía oral profármacos de los mismos.

40 Transcurso en el tiempo en plasma de hidromorfona después de administración IV en perros

45 Quince perros beagle machos se seleccionaron de la colonia de las instalaciones de ensayo de animales no naif y se dispusieron en cinco grupos de tres animales por grupo. Los animales fueron asignados al estudio en base a una salud aceptable según se determina por un veterinario del equipo, después de un chequeo del estado de salud antes del estudio. A los animales se les hizo ayunar durante una noche antes de cada una de las sesiones de dosificación y se devolvió a los animales la comida aproximadamente 4 horas post-dosis para cada una de las

sesiones de dosis. Todas las sustancias fueron almacenadas a $22 \pm 5^{\circ}\text{C}$ antes de la dosificación bajo condiciones de secado.

Administración intravenosa

5 Los compuestos de ensayo se prepararon en NaCl al 0,9% a una concentración diana de 0,4 mg/mL (0,4 mg/kg de dosis final) para la administración intravenosa. Hidromorfona se preparó en NaCl al 0,9% a una concentración diana de 0,2 y 0,1 mg/ml (0,1 y 0,2 mg/kg de dosis final) para la administración intravenosa.

10 Se recogió una muestra de la formulación de dosis (0,15 mL) de cada una de las formulaciones intravenosas, antes de la dosificación, pre- y post-filtración. Todas las muestras de la formulación de dosis se almacenaron a $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ hasta ser analizadas.

15 Los compuestos de ensayo se administraron a través de un catéter percutáneo temporal colocado en una vena periférica a un nivel de dosis diana de 0,4 mg/kg y un volumen de dosis de 1 mL/kg. Los animales recibieron una lenta inyección en bolo intravenosa a lo largo de un período de 1,5 minutos. La hidromorfona se administró de manera similar a un nivel de dosis diana de 0,2 mg/kg y a un volumen de dosis de 1 mL/kg. Los animales recibieron una lenta inyección en bolo intravenosa a lo largo de un período de 2 minutos. Inmediatamente después de la dosificación intravenosa, los catéteres se anegaron con 3 mL de solución salina antes de la separación. Se recogieron muestras de sangre (0,5 mL, sangre entera, anticoagulante de Li-heparina) antes de la dosificación y en instantes hasta 24 horas después de la dosificación intravenosa. Todas las muestras se recogieron a través de una venipuntura directa de una vena periférica, se enfriaron bruscamente en metanol, se centrifugaron a 14.000 rpm @ 4°C y se almacenaron a -80°C hasta el análisis. Las muestras se cuantifican a través de LC/MS/MS utilizando un espectrómetro de masas triple-quad ABI 3000.

Administración oral

25 Los compuestos de ensayo se prepararon en NaCl al 0,9% a una concentración diana de 4 mg/mL (4 mg/kg de dosis final) para la administración oral. Hidromorfona se preparó en NaCl al 0,9% a una concentración diana de 2 mg/mL (2 mg/kg de dosis final) para la administración oral. Las formulaciones orales se mezclaron mediante arremolinamiento y se sometieron a ultrasonidos según se necesitara para completar la disolución. Se recogió una muestra de la formulación de dosis (0,15 mL) de cada una de las formulaciones orales, antes de la dosificación. Todas las muestras de la formulación de dosis se almacenaron a $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ hasta ser analizadas.

30 Los compuestos de ensayo se administraron a través de una sonda oral a un nivel de dosis diana de 4 mg/kg y un volumen de dosis de 1 mL/kg. La hidromorfona se administró a través de una sonda oral a un nivel de dosis diana de 2 mg/kg y un volumen de dosis de 1 mL/kg. Inmediatamente después de la dosificación oral, los tubos de la sonda se anegaron con 10 mL de agua antes de la separación. Se recogieron muestras de sangre (0,5 mL, sangre entera, anticoagulante de Li-heparina) antes de la dosificación y en instantes hasta 24 horas después de la dosificación intravenosa. Todas las muestras se recogieron a través de una venipuntura directa de una vena periférica, se enfriaron bruscamente en metanol, se centrifugaron a 14.000 rpm @ 4°C y se almacenaron a -80°C hasta el análisis. Las muestras se cuantifican a través de LC/MS/MS utilizando un espectrómetro de masas triple-quad ABI 3000.

Resultados:

45 **Tabla 12. Concentración máxima (C_{máx}) de hidromorfona (HM) encontrada en la sangre después de dosificación IV a perros**

Ejemplo	C_{máx} de HM (ng/ml) después de dosificación IV
hidromorfona	55,7
2	34,3
3	0
6	17,2

Tabla 13. Concentración máxima de hidromorfona (HM) encontrada en la sangre después de dosificación oral (PO) a perros

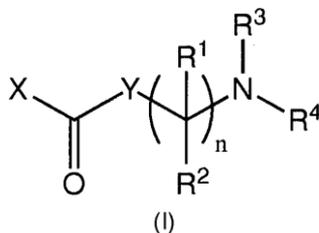
Ejemplo	C_{máx} de HM (ng/ml) después de dosificación PO
hidromorfona	58,2
2	35,8
3	55,9
6	21,8

5 En comparación con hidromorfona, los compuestos descritos en esta memoria proporcionan una C_{máx} menor de hidromorfona cuando se administran IV, pero demuestran valores C_{máx} similares a hidromorfona cuando se administran por vía oral.

10 Considerados conjuntamente, estos datos de ensayo demuestran que los compuestos descritos en esta memoria son capaces de proporcionar a los pacientes una liberación controlada y activada post-administración de un opioide fenólico. En particular, los datos demuestran que los pro-fármacos liberan opioide cuando se administran por vía oral, pero resisten a la liberación de opioides cuando se someten a condiciones comúnmente utilizadas por aquellos que desean abusar del fármaco.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula estructural (I):



o una sal, hidrato o solvato del mismo, en donde:

5 (a) X es oximorfona, hidromorfona o morfina, en donde el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo fenólico está reemplazado por un enlace covalente a
 $-C(O)-Y-(C(R^1)(R^2))_n-N-(R^3)(R^4)$;

10 Y es NR^5 y R^5 es alquilo (1-4C);
 n es 2 ó 3;
 R^1 y R^2 son cada uno hidrógeno;
 R^3 es hidrógeno o alquilo (1-4C); y
 R^4 es:

15 un residuo de un L-aminoácido seleccionado de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glicina, glutamina, ácido glutámico, histidina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, lisina y valina;

20 un residuo de un dipéptido o tripéptido compuesto de dos o tres residuos de L-aminoácidos seleccionados independientemente de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glicina, glutamina, ácido glutámico, histidina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, lisina y valina; o
 un residuo de un derivado de N-acilo del mismo; o

(b) X es (R)-N-metilnaltrexona, en donde el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo fenólico está reemplazado por un enlace covalente a
 $-C(O)-Y-(C(R^1)(R^2))_n-N-(R^3)(R^4)$;

25 Y es NR^5 y R^5 es metilo;
 n es 2 ó 3;
 R^1 y R^2 son cada uno hidrógeno;
 R^3 es hidrógeno o alquilo (1-4C); y
 R^4 es hidrógeno o un residuo de un L-aminoácido seleccionado de alanina, arginina, asparagina, ácido

30 aspártico, cisteína, glicina, glutamina, ácido glutámico, histidina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, lisina y valina;

35 un residuo de un dipéptido o tripéptido de dos o tres residuos de L-aminoácidos seleccionados independientemente de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glicina, glutamina, ácido glutámico, histidina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, lisina y valina; o
 un residuo de un derivado de N-acilo del mismo; o

(c) X es un opioide fenólico, en donde el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo fenólico está reemplazado por un enlace covalente a
 $-C(O)-Y-(C(R^1)(R^2))_n-N-(R^3)(R^4)$;

40 Y es NR^5 y R^5 es alquilo (1-4C);
 n es 2 ó 3;
 R^1 y R^2 son cada uno hidrógeno o alquilo (1-4C);
 R^3 es hidrógeno o alquilo (1-4C); y
 R^4 es arginina, N-acetilarginina, N-t-butanoilarginina, N-benzoilarginina, N-piperonilarginina, N-glicinilargina, lisina, ácido glutámico, ácido aspártico, tirosina, prolina y N-glicinilprolina.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

X es oximorfona, hidromorfona o morfina, en donde el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo fenólico está reemplazado por un enlace covalente a
 $-C(O)-Y-(C(R^1)(R^2))_n-N-(R^3)(R^4)$;

50 Y es NR^5 y R^5 es alquilo (1-4C);
 n es 2 ó 3;
 R^1 y R^2 son cada uno hidrógeno;

R³ es hidrógeno o alquilo (1-4C); y

R⁴ es:

un residuo de un L-aminoácido seleccionado de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glicina, glutamina, ácido glutámico, histidina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, lisina y valina;

un residuo de un dipéptido o tripéptido compuesto de dos o tres residuos de L-aminoácidos seleccionados independientemente de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glicina, glutamina, ácido glutámico, histidina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, lisina y valina; o

un residuo de un derivado de N-acilo del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en que R⁵ es metilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3, en que R³ es hidrógeno o metilo.

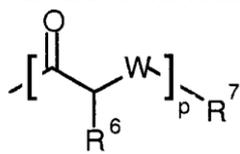
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en que R⁴ es un residuo de un L-aminoácido seleccionado de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glicina, glutamina, ácido glutámico, histidina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, lisina y valina.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en que R⁴ es un residuo de un derivado N-acilo de un L-aminoácido seleccionado de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glicina, glutamina, ácido glutámico, histidina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, lisina y valina.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en que R⁴ es arginina, N-acetilarginina, N-t-butanopilarginina, N-benzoilarginina, N-piperonilarginina, N-glicinilarginina, lisina, ácido glutámico, ácido aspártico, tirosina, prolina o N-glicinilprolina.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en que R⁴ es arginina, N-acetilarginina, N-t-butanopilarginina, N-benzoilarginina, N-piperonilarginina, N-glicinilargina, lisina, ácido glutámico, prolina o N-glicinilprolina.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en que:



R⁴ es

W es NH;

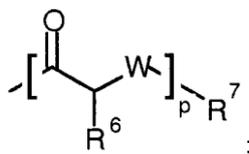
R⁶ es hidrógeno, -CH₂(CH₂)₃NH₂, -CH₂CH₂CH₂NHC(NH)NH₂, 4-hidroxibencilo, -CH₂COOH o CH₂CH₂COOH;

R⁷ es hidrógeno, alcanoilo (1-6C) o benzoílo no sustituido o sustituido con metilendioxi o uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo (1-4C), alcoxi (1-4C) y halógeno; y

p es 1 ó 2.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en que R⁶ es hidrógeno, -CH₂(CH₂)₃NH₂, CH₂CH₂CH₂NHC(NH)NH₂ o -CH₂CH₂COOH.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en que:



R⁴ es

p es 1;

R⁶ es -CH₂(CH₂)₃NH₂ o -CH₂CH₂CH₂NHC(NH)NH₂;

W es NH; y

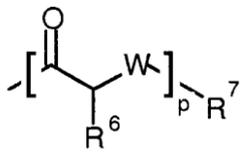
R⁷ es hidrógeno o acilo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en que:

n es 2;

R³ es hidrógeno o metilo;

R⁵ es metilo;



R⁴ es

W es NH;

p es 1;

R⁷ es hidrógeno; y

R⁶ es -CH₂(CH₂)₃NH₂ o -CH₂CH₂CH₂NHC(NH)NH₂.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que es 3-(N-metil-N-(2-N'-acetilarginilamino))etilcarbamato de hidromorfona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

X es (R)-N-metilnaltrexona, en donde el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo fenólico está reemplazado por un enlace covalente a -C(O)-Y-(C(R¹)(R²))_n-N-(R³)(R⁴);

Y es NR⁵ y R⁵ es metilo;

n es 2 ó 3;

R¹ y R² son cada uno hidrógeno;

R³ es hidrógeno o alquilo (1-4C); y

R⁴ es hidrógeno o un residuo de un L-aminoácido seleccionado de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glicina, glutamina, ácido glutámico, histidina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, lisina y valina;

un residuo de un dipéptido o tripéptido compuesto por dos o tres residuos de L-aminoácidos seleccionados independientemente de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glicina, glutamina, ácido glutámico, histidina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, lisina y valina; o un residuo de un derivado de N-acilo del mismo.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en que R⁴ es un residuo de arginina, N-acetilarginina, N-t-butanoilarginina, N-benzoilarginina, N-piperonilarginina, N-glicinilargina, lisina, ácido glutámico, ácido aspártico, tirosina, prolina o N-glicinilprolina.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en que R⁴ es hidrógeno.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

X es un opioide fenólico, en donde el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo fenólico está reemplazado por un enlace covalente a -C(O)-Y-(C(R¹)(R²))_n-N-(R³)(R⁴);

Y es NR⁵ y R⁵ es alquilo (1-4C);

n es 2 ó 3;

R¹ y R² son cada uno hidrógeno o alquilo (1-4C);

R³ es hidrógeno o alquilo (1-4C); y

R⁴ es arginina, N-acetilarginina, N-t-butanoilarginina, N-benzoilarginina, N-piperonilarginina, N-glicinilargina, lisina, ácido glutámico, ácido aspártico, tirosina, prolina y N-glicinilprolina.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en donde R⁵ es -CH₃.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en donde R¹ y R² son cada uno hidrógeno o metilo.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en donde R¹ y R² son cada uno hidrógeno.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en donde R³ es hidrógeno o metilo.

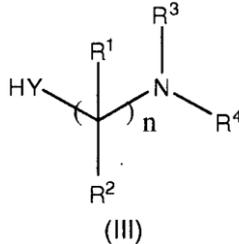
22. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 y un soporte farmacéuticamente aceptable.

23. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, para uso en terapia.

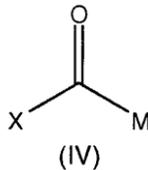
24. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, para uso en el tratamiento o prevención del dolor.

5 25. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención del dolor.

10 26. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III):



o un derivado protegido del mismo, en que Y, R¹, R², n, R³ y R⁴ son como se definen para la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (IV):



15 en que X es como se define para la fórmula (I) y M representa un átomo o grupo lábil; seguido de la separación de cualesquiera de los grupos protectores y, si se desea, de la acilación del compuesto y/o formación de una sal farmacéuticamente aceptable.

Figura 1

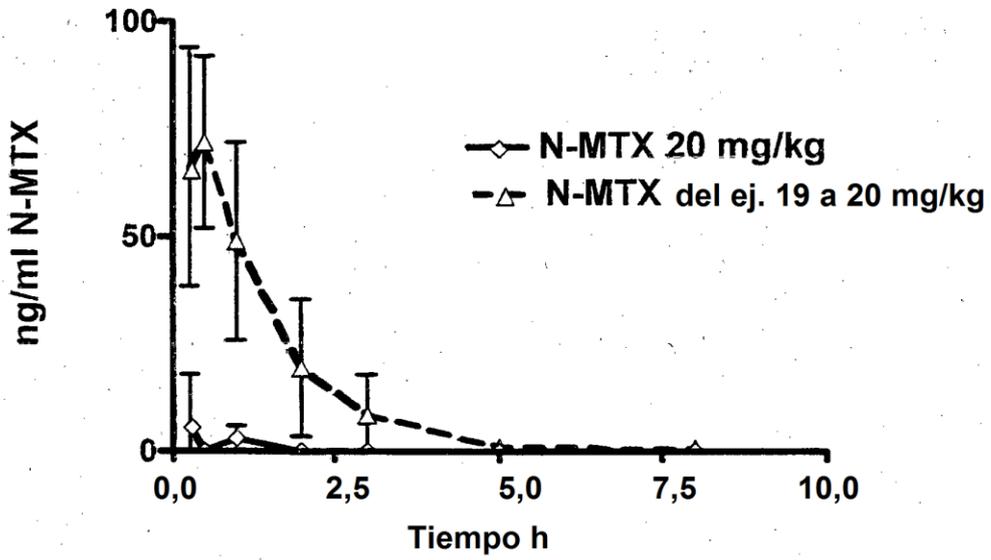


Figura 2

