(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 493 590**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/08 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61P 25/36 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2008** **E 08744659 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.06.2014** **EP 2139890**

(54) Título: **Antagonistas de receptores opioides periféricos y usos de los mismos**

(30) Prioridad:

29.03.2007 US 920722 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.09.2014

(73) Titular/es:

WYETH LLC (100.0%)
Five Giralda Farms
Madison, NJ 07940, US

(72) Inventor/es:

MELUCCI, CHARLES K. y
LOKHNAUTH, JOHN

(74) Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 493 590 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

Antagonistas de receptores opioides periféricos y usos de los mismos

Los opioides se usan ampliamente en pacientes con cánceres avanzados y otras enfermedades terminales para reducir el sufrimiento. Los opioides son medicaciones narcóticas que activan receptores opioides localizados en el sistema nervioso central para aliviar el dolor. Los opioides, sin embargo, reaccionan además con receptores fuera del sistema nervioso central, que resulta en efectos secundarios que incluyen constipación, náuseas, vómito, retención urinaria y prurito grave. Los más notables son los efectos en el tracto gastrointestinal (GI) donde los opioides inhiben el vaciamiento gástrico y la actividad motora propulsiva intestinal, y reducen así la velocidad del tránsito intestinal y producen constipación. La efectividad de los opioides para el dolor frecuentemente se limita debido a los efectos secundarios resultantes, los cuales pueden ser debilitantes y frecuentemente provocan que los pacientes cesen el uso de los analgésicos opioides.

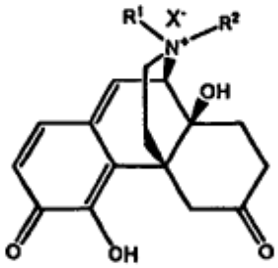
Además de los efectos secundarios inducidos por los opioides analgésicos, los estudios han sugerido que los compuestos y receptores opioides endógenos pueden afectar también la actividad del tracto gastrointestinal (GI) y pueden involucrarse en la regulación normal de la motilidad intestinal y el transporte de fluidos en las mucosas tanto en los animales como en el hombre. (Koch, T. R, y otros, Digestive Diseases and Sciences 1991, 36, 712-728; Schuller, A.G.P., y otros, Society of Neuroscience Abstracts 1998, 24, 524, Reisine, T., y Pasternak, G., The Pharmacological Basis of Therapeutics de Goodman & Gilman, novena edición 1996, 521-555 y Bagnol, D., y otros, Regul. Pept. 1993, 47, 259-273). De este modo, un nivel fisiológico anormal de la actividad de los compuestos y/o los receptores endógenos, puede conducir a la disfunción intestinal.

Por ejemplo, los pacientes que se someten a procedimientos quirúrgicos, especialmente cirugías del abdomen, sufren frecuentemente de una disfunción intestinal particular, llamada íleo postoperatorio (o postquirúrgico), que puede provocarse por las fluctuaciones en los niveles de los opioides naturales. Similarmente, las mujeres que han dado a luz recientemente comúnmente sufren de íleo postparto, el cual se piensa que se provoca por las fluctuaciones similares de los opioides naturales como resultado del estrés del parto. La disfunción gastrointestinal asociada con el íleo postparto o postoperatorio puede durar por lo general de 3 a 5 días, con algunos casos graves que duran más de una semana. La administración de analgésicos opioides a un paciente después de la cirugía, lo cual es ahora una práctica casi universal, puede exacerbar la disfunción intestinal, lo que demora así la recuperación de la función intestinal normal, que prolonga la hospitalización, y aumenta los costos de los cuidados médicos.

Los antagonistas de los receptores opioides tales como naloxona, naltrexona, y nalmefeno, se han estudiado como un medio para contrarrestar los efectos periféricos indeseables de los opioides. Sin embargo, estos agentes pueden actuar no solamente sobre los receptores opioides periféricos, sino también sobre los sitios del sistema nervioso central, de manera que algunas veces invierten los efectos analgésicos beneficiosos de los opioides, o provocan síntomas de abstinencia de opioides. Los procedimientos preferibles para su uso en el control de los efectos secundarios inducidos por los opioides incluyen la administración de compuestos antagonistas de los receptores opioides periféricos que no cruzan fácilmente la barrera hematoencefálica. Por ejemplo, el compuesto antagonista del receptor opioide μ periférico metilnaltrexona y los compuestos relacionados, se han descrito para su uso en contención de los efectos secundarios inducidos por los opioides en los pacientes (por ejemplo, constipación, prurito, náuseas, y/o vómito). Véase por ejemplo, las patentes de Estados Unidos núms. 5,972,954, 5,102,887, 4,861,781, y 4,719,215; y Yuan, C. - S. y otros, Drug and Alcohol Dependence 1998, 52, 161. La afinidad por los receptores opioides μ se ha observado para un análogo de la nalbrexona caracterizado porque tiene un grupo 4-OH. Véase M. P. Wentland y otros, Bioorganic and medicinal chemistry letters, vol. 15, p. 2107-10 (2005). De manera similar, los antagonistas de los receptores opioides piperidina-N-alquilcarboxilato y 3,4-dimetil-4-aril-piperidina selectivos periféricamente se han descrito como útiles para el tratamiento de los efectos secundarios inducidos por los opioides, constipación, náusea o vómito, así como también el síndrome intestinal irritable y la constipación idiopática. Véase por ejemplo, las patentes de Estados Unidos núms. 5,250,542, 5,434,171, 5,159,081, y 5,270,328.

Podría ser deseable proporcionar compuestos antagonistas de los receptores opioides μ periféricos para su administración a un paciente que necesita tratamiento por cualquiera de los trastornos mencionados anteriormente.

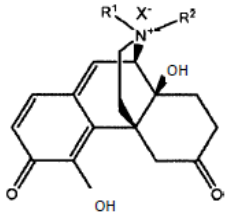
En un primer aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I:



I

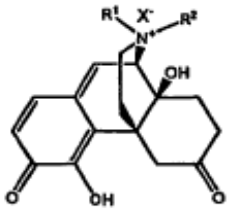
en donde:
R^1, R^2 son cada uno independientemente un alifático C_{1-6}; y X^- es un anión adecuado;
y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un segundo aspecto de la invención se proporciona, un compuesto de la fórmula I:



en donde:
R^1, R^2 son cada uno independientemente un alifático de C_{1-6}; y
X^- es un anión adecuado; en donde el compuesto se utiliza en terapia.

Se proporciona un compuesto de la fórmula I:



I

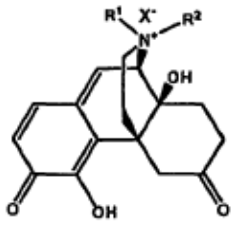
en donde X^-, R^1 y R^2 son como se definen y describen en la presente, y el compuesto está en la configuración (R) con respecto al nitrógeno. Se proporcionan además composiciones y formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula I. Los compuestos que se proporcionan son antagonistas de los receptores opioides μ periféricos y por lo tanto son útiles para el tratamiento, la prevención, el alivio, el retardo o la reducción de la gravedad y/o la incidencia de los efectos secundarios asociados con la administración de opioides, tales como, por ejemplo, la disfunción gastrointestinal (por ejemplo, inhibición de la motilidad intestinal, constipación, constricción del esfínter GI, náuseas, emesis (vómito), espasmos biliares, disfunción intestinal por opioides, cólico), la disforia, el prurito, la retención urinaria, la depresión

de la respiración, la constricción papilar, los efectos cardiovasculares, la rigidez de la pared torácica y la supresión de tos, la depresión de respuesta al estrés, y la supresión inmune asociada con la administración de analgesia narcótica, etc., o combinaciones de los mismos. Otros usos de los compuestos que se proporcionan se exponen *más abajo.*

La Figura 1 representa el cromatograma HPLC del compuesto **II-1.**
La Figura 2 representa el espectro UV del compuesto **II-1.**
La Figura 3 representa el espectro NMR para ^{1}H del compuesto **II-1.**

Compuestos y definiciones:

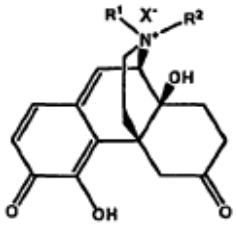
En un primer aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I:



I

en donde:
R^1 y R^2 son cada uno independientemente un alifático C_{1-6}; y
X^- es un anión adecuado; y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un segundo aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula I:



I

en donde: R^1 y R^2 son cada uno independientemente un alifático de C_{1-6}; y
X^- es un anión adecuado; en donde el compuesto se utiliza en terapia.

El término “alifático” o “grupo alifático”, como se usa en la presente, significa una cadena de hidrocarburo lineal (es decir, no ramificada) o una cadena de hidrocarburo ramificada que es completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico que es completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero el cual no es aromático (también denominado en la presente como “carbociclo”, “cicloalifático” o “cicloalquilo”), que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. En ciertas modalidades, un grupo alifático contiene 1-4 átomos de carbono alifáticos, y en aún otras modalidades, un grupo alifático contiene 1-3 átomos de carbono alifáticos. En algunas modalidades, “cicloalifático” (o “carbociclo”), se refiere a un hidrocarburo C_3-C_6 monocíclico que es completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero el cual no es aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. Tales grupos cicloalifáticos incluyen los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, y cicloalquinilo. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, alquenilo, alquinilo lineales o

ramificados, e híbridos de los mismos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo. Los grupos alifáticos ilustrativos incluyen alilo, vinilo, ciclopropilmetilo, metilo, etilo, isopropilo, y similares.

El término “insaturado”, como se usa en la presente, significa que una porción tiene una o más unidades de insaturación.

El término “alquilo inferior”, como se usa en la presente, se refiere a una cadena de hidrocarburo que tiene hasta 4 átomos de carbono, preferentemente 1 a 3 átomos de carbono, y con mayor preferencia 1 a 2 átomos de carbono. El término “alquilo” incluye, pero no se limita a, cadenas lineales y ramificadas tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o t-butilo.

Como se usa en la presente, una “cantidad efectiva” de un compuesto o composición farmacéuticamente aceptable puede lograr un efecto terapéutico y/o profiláctico deseado. En algunas modalidades, una “cantidad efectiva” es al menos una cantidad mínima de un compuesto, o composición que contiene un compuesto, que es suficiente para tratar uno o más síntomas de un trastorno o condición asociada con la modulación de receptores opioides μ periféricos, tal como los efectos secundarios asociados con la terapia analgésica con opioides (por ejemplo, la disfunción gastrointestinal (por ejemplo, constipación por dismotilidad, etc.), las náuseas, la emesis (por ejemplo, náuseas), etc. En ciertas modalidades, una “cantidad efectiva” de un compuesto, o de una composición que contiene un compuesto, es suficiente para tratar uno o más síntomas asociados con, una enfermedad asociada con la actividad aberrante de los receptores opioides periféricos endógenos o los opioides μ (por ejemplo, la constipación idiopática, el íleo, etc.).

El término “sujeto”, como se usa en la presente, significa un mamífero e incluye sujetos humanos y animales, tales como animales domésticos (por ejemplo, caballos, perros, gatos, etc.).

El término “sufre” o “que sufre” como se usa en la presente, se refieren a una o más condiciones que se han diagnosticado a un paciente, o que es sospechoso de tener.

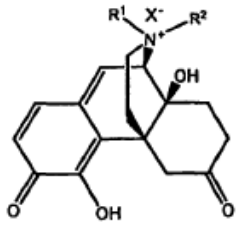
Los términos “tratar” o “tratamiento” como se usa en la presente, se refieren a calmar, inhibir, retardar el comienzo de, impedir, mejorar y/o aliviar un trastorno o condición, parcial o completamente, o uno o más síntomas del trastorno o condición.

“Agente terapéuticamente activo” o “agente activo”, se refieren a una sustancia que incluye, una sustancia biológicamente activa, que es útil para terapia (por ejemplo, terapia humana, terapia veterinaria), que incluye tratamiento profiláctico y terapéutico. Los agentes terapéuticamente activos incluyen moléculas orgánicas que son compuestos fármacos, péptidos, proteínas, carbohidratos, monosacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, nucleoproteínas, mucoproteínas, lipoproteínas, polipéptidos o proteínas sintéticas, moléculas pequeñas ligadas a una proteína, glicoproteínas, esteroides, ácidos nucleicos, ADN, ARN, nucleótidos, nucleósidos, oligonucleótidos, oligonucleótidos antisentido, lípidos, hormonas, y vitaminas. Los agentes terapéuticamente activos incluyen cualquier sustancia usada como una medicina para el tratamiento, la prevención, el retardo, la reducción o la mejoría de una enfermedad, condición o trastorno. Entre los agentes terapéuticamente activos útiles en las formulaciones de la presente invención están los compuestos antagonistas de los receptores opioides, los compuestos analgésicos opioides y similares. La descripción detallada adicional de los compuestos útiles como agentes terapéuticamente activos se proporciona más abajo. Un agente terapéuticamente activo incluye un compuesto que incrementa el efecto o efectividad de un segundo compuesto, por ejemplo, al mejorar la potencia o reducir los efectos adversos de un segundo compuesto.

La expresión “forma de dosificación unitaria” como se usa en la presente, se refiere a una unidad físicamente discreta de la formulación de la invención apropiada para el sujeto a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el empleo diario total de las composiciones de la presente invención, se decidirá por el médico actuante dentro del alcance del sano juicio médico. El nivel de dosis efectiva específica para cualquier sujeto u organismo particular dependerá de una variedad de factores que incluyen, el trastorno a tratar y la gravedad del trastorno, la actividad del agente activo específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto; el tiempo de administración, y la velocidad de excreción del agente activo específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos y/o terapias adicionales usadas en combinación o coincidentes con el(los) compuesto(s) específico(s) empleado(s) y los factores similares bien conocidos en las materias médicas.

Descripción de compuestos ilustrativos

Como se describió en general anteriormente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I:



I

en donde:
R^1 y R^2 son cada uno independientemente un alifático de C_{1-6}; y
X^- es un anión adecuado; y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

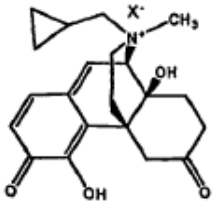
Un experto en la técnica reconocerá que el átomo de nitrógeno representado en la fórmula **I** es un centro quiral y, por lo tanto, puede existir ya sea en la configuración (R) o en la (S). La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en donde el compuesto está en la configuración (R) con respecto al nitrógeno. En ciertas modalidades de la presente invención, al menos aproximadamente 99.6% 99.7%, 99.8%, 99.85%, 99.9% o 99.95% del compuesto de la fórmula I está en la configuración (R) con respecto al nitrógeno.

Como se definió en general anteriormente, el grupo X^- de la fórmula I es un anión adecuado. En ciertas modalidades, X^- es el anión de un ácido de BrØnsted adecuado. Los ácidos de BrØnsted ilustrativos incluyen los haluros de hidrógeno, los ácidos carboxílicos, los ácidos sulfónicos, el ácido sulfúrico y el ácido fosfórico. En ciertas modalidades, X^- es sal de cloruro, bromuro, yoduro, fluoruro, sulfato, bisulfato, tartrato, nitrato, citrato, bitartrato, carbonato, fosfato, malato, maleato, fumarato sulfanato, metilsulfonato formiato, carboxilato, sulfato, metilsulfato o succinato. De acuerdo con una modalidad de la invención, X^- es bromuro.

Es muy evidente que un compuesto de la fórmula I contiene tanto un grupo nitrógeno cuaternizado como un grupo hidroxilo fenólico. Un experto en la técnica, reconocerá que el grupo hidroxilo fenólico de un compuesto de la fórmula I puede formar una sal con el nitrógeno cuaternizado de un compuesto de la fórmula **I.** Tales sales pueden formarse entre dos moléculas de un compuesto de la fórmula I a través de una interacción intermolecular o pueden formarse entre los grupos del mismo compuesto vía una interacción intramolecular. La presente invención contempla ambas formas de tales sales.

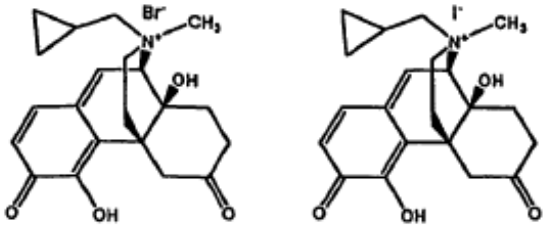
En ciertas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I en donde R^1 es un alifático de C_{1-4} y R^2 es alquilo inferior. En otras modalidades, el grupo R^1 es un grupo (cicloalquil)alquilo o grupo alquenilo. De acuerdo con ciertas modalidades, R^1 es ciclopropilmetilo o alilo. En otras modalidades, R^1 es ciclopropilmetilo o alilo y R^2 es metilo.

De acuerdo con una modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **II:**

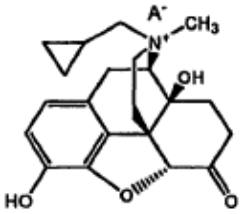


II

en donde X^- es un anión adecuado como se describe en la presente.
Los compuestos ilustrativos de la fórmula **II** incluyen el compuesto **II-1** y **II -2**:

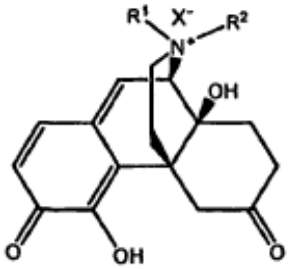


De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende un compuesto de la fórmula **III:**



III

en donde A^- es un anión adecuado,
y al menos un compuesto de la fórmula **I:**



I

en donde:

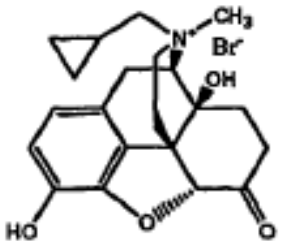
R^1 y R^2 son cada uno independientemente un alifático de C_{1-6}; y
X^- es un anión adecuado.

Como se definió en general anteriormente, el grupo A^- de la fórmula **III** es un anión adecuado. En ciertas modalidades, A^- es el anión de un ácido de BrØnsted adecuado. Los ácidos de BrØnsted ilustrativos incluyen haluros de hidrógeno, ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. En ciertas modalidades, A- es sal de cloruro, bromuro, yoduro, fluoruro, sulfato, bisulfato, tartrato, nitrato, citrato, bitartrato, carbonato, fosfato, malato, maleato, fumarato sulfonato, metilsulfonato, formiato, carboxilato, sulfato, metilsulfato o succinato. De acuerdo con una modalidad de la invención, X^- es bromuro.

Es muy evidente que un compuesto de la fórmula **III** contiene tanto un grupo nitrógeno cuaternizado como un grupo hidroxilo

fenólico. Un experto en la técnica, reconocerá que el grupo hidroxilo fenólico de un compuesto de la fórmula **III** puede formar una sal con el nitrógeno cuaternizado de un compuesto de la fórmula **III**. Tales sales pueden formarse entre dos moléculas de un compuesto de la fórmula **III** vía una interacción intermolecular o pueden formarse entre estos grupos del mismo compuesto vía una interacción intramolecular. La presente invención contempla ambas formas de tales sales.

La solicitud de patente internacional número WO2006/127889, describe el Compuesto **III**-1, bromuro de (R)-*N*-metilnaltraxeno, el cual tiene la siguiente estructura:



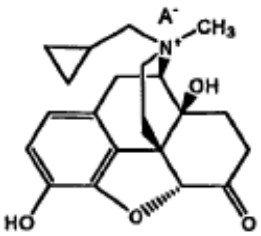
III-1

donde el compuesto está en la configuración (R) con respecto al nitrógeno. En ciertas modalidades de la presente invención, al menos aproximadamente 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.85%, 99.9%, o 99.95% del compuesto **III-**1 está en la configuración (R) con respecto al nitrógeno. Los métodos para determinar la cantidad de bromuro de (R)-*N*-metilnaltrexona, presente en una muestra comparada con la cantidad de bromuro de (S)-*N*-metilnaltrexona presente en esa misma muestra, se describen en detalle en el documento WO2006/127899. En otras modalidades, el compuesto **III**-1 contiene 0.15% o menos de bromuro de (S)-*N*-metilnaltrexona.

En ciertas modalidades, los compuestos de la presente invención son útiles para el estudio de antagonistas opioides mu periféricos en fenómenos biológicos y patológicos y para la evaluación comparativa de los antagonistas opioides mu periféricos.

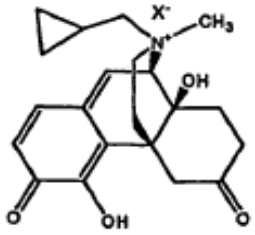
En ciertas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención en forma aislada. Como se usa en la presente, el término “aislado” significa que un compuesto se proporciona en una forma que se separa de otros componentes que pueden estar presentes en el ambiente usual de ese compuesto. En ciertas modalidades, un compuesto aislado está en forma sólida. En algunas modalidades, un compuesto aislado es al menos aproximadamente 50% puro, como se determina por un método HPLC adecuado. En ciertas modalidades, un compuesto aislado es al menos aproximadamente 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, o 99%, como se determina por un método HPLC adecuado.

En ciertas modalidades, la presente invención proporciona una composición que comprende un compuesto de la fórmula **III:**



III

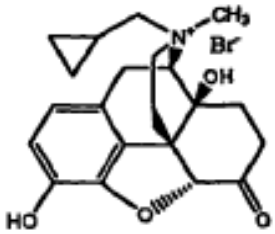
en donde A^- es un anión adecuado,
y al menos un compuesto de la fórmula **II:**



II

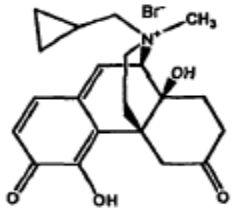
en donde X^- es un anión adecuado como se describe en la presente.

En otras modalidades, la presente invención proporciona una composición que comprende el compuesto **III-1:**



III-1

y el compuesto **II-1.**



II-1

Usos, formulación y administración

Como se discutió anteriormente, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I útil como un antagonista de los receptores opioides mu periféricos. De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, que comprenden un compuesto de la fórmula I**,** como se describe en la presente, y que comprenden un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas modalidades de la presente invención, tales composiciones farmacéuticamente aceptables opcionalmente comprenden además uno o más agentes terapéuticos adicionales. Como se describió anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención comprenden adicionalmente un portador, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptable, el cual, como se usa en la presente, incluye cualquier solvente, diluyente u otro vehículo líquido, auxiliares de dispersión o suspensión, agente activo de superficie, agente isotónico, agente espesante o emulsionante, conservante, aglutinante sólido, lubricante y similares, como sea adecuado para la forma de dosificación particular deseada. Remingtons Pharmaceutical Sciences, 17ª edición, ed. Alfonoso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985), describe

varios portadores usados para formular composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en cuanto a que cualquier medio portador convencional es incompatible con la sal de la invención, tal como por producir cualquier efecto biológico indeseable o interactuar de otro modo en una manera deletérea con cualquiera de otro(s) componente(s) de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso se contempla para estar dentro del alcance de esta invención. Algunos ejemplos de materiales los cuales pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias amortiguadoras tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato de potasio, mezclas de glicérido parcial de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de proteamina, fosfato hidrógeno disódico, fosfato hidrógeno de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque polietilen-polioxipropileno, grasa de lana, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites tales como aceite de maní, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soya; glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo, agar; agentes amortiguadores tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógeno; solución salina isotónica; solución Ringer; alcohol etílico y soluciones amortiguadoras de fosfato, así como también otros lubricantes no tóxicos compatibles tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así también como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes, también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el juicio del formulador.

En ciertas modalidades, la invención se refiere a composiciones que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Tales composiciones se preparan de acuerdo con los procedimientos farmacéuticos aceptables, tales como, por ejemplo, aquellos descritos en *Remingtons,* el cual se incorpora en la presente como referencia en su totalidad. Los portadores farmacéuticamente aceptables son aquellos portadores que son compatibles con los otros ingredientes en la formulación y son biológicamente aceptables. Las composiciones de la presente invención se administran oralmente o parenteralmente, puras, o en combinación con portadores farmacéuticos convencionales. Los portadores sólidos aplicables pueden incluir una o más sustancias que también pueden actuar como agentes saborizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, rellenos, deslizantes, auxiliares de compresión, aglutinantes, agentes desintegradores de comprimidos, o materiales de encapsulación. En polvos, el portador es un sólido finamente dividido que está en mezcla con el ingrediente activo finamente dividido. En comprimidos, el ingrediente activo se mezcla con un portador que tiene las propiedades de compresión necesarias en proporciones adecuadas y compactado en la forma y tamaño deseados. Los portadores sólidos adecuados incluyen, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidona, ceras de baja fusión y resinas de intercambio iónico. Los portadores líquidos pueden usarse para preparar soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires. El ingrediente activo puede disolverse o suspenderse en un portador líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, un solvente orgánico, una mezcla de ambos, o un aceite o grasa farmacéuticamente aceptable. El portador líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados tales como, por ejemplo, solubilizantes, emulsionantes, amortiguadores, conservadores, edulcorantes, agentes saborizantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, colorantes, reguladores de viscosidad, estabilizadores u osmorreguladores. Los ejemplos adecuados de portadores líquidos para administración oral y parenteral incluyen agua (particularmente que contiene aditivos como los anteriores, por ejemplo derivados de celulosa, preferentemente la solución de carboximetilcelulosa de sodio), alcoholes (que incluyen alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos, por ejemplo, glicoles) y sus derivados, y aceites (por ejemplo, aceite de coco fraccionado y aceite de cacahuate). Para la administración parenteral, el portador también puede ser un éster aceitoso tal como oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los portadores líquidos estériles se usan en composiciones de forma líquida estéril para su administración parenteral. El portador líquido para composiciones presurizadas puede ser hidrocarburo halogenado u otro propulsor farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas líquidas que son soluciones o suspensiones estériles pueden administrarse, por ejemplo, por inyección intramuscular, intraperitoneal o subcutánea. Las soluciones estériles pueden administrarse además intravenosamente. Las composiciones para administración oral pueden estar ya sea en forma líquida o sólida.

En ciertas modalidades, las composiciones de la presente invención se administran rectalmente o vaginalmente en la forma de un supositorio convencional. Para la administración por inhalación intranasal o intrabronquial o insuflación, las composiciones de la presente invención pueden formularse en una solución acuosa o parcialmente acuosa, la cual después puede utilizarse en la forma de un aerosol. Las composiciones de la presente invención pueden administrarse además transdérmicamente mediante el uso de un parche transdérmico que contiene el compuesto activo y un portador que es inerte al compuesto activo, es no tóxico a la piel, y permite el suministro del agente para su absorción sistémica en el flujo

sanguíneo vía la piel. El portador puede tomar cualquier número de formas tales como cremas y ungüentos, pastas, geles, y dispositivos oclusivos. Las cremas y ungüentos pueden ser líquidos viscosos o emulsiones semisólidas ya sea del tipo aceite en agua o agua en aceite. Las pastas comprendidas de polvos absortivos dispersados en petróleo o petróleo hidrofílico que contienen el ingrediente activo también pueden ser adecuadas. Una variedad de dispositivos oclusivos pueden usarse para liberar el ingrediente activo en el flujo sanguíneo tal como una membrana semipermeable que cubre un depósito que contiene el ingrediente activo con o sin un portador, o una matriz que contiene el ingrediente activo. Otros dispositivos oclusivos se conocen en la literatura.

Preferentemente, la composición farmacéutica está en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como comprimidos, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos, o supositorios. En tal forma, la composición se subdivide en dosis unitarias que contiene las cantidades apropiadas del ingrediente activo; las formas de dosificaciones unitarias pueden ser composiciones empacadas, por ejemplo, polvos empacados, viales, ampolletas, jeringas llenas previamente o saquitos que contienen líquidos. La forma de dosificación unitaria puede ser, por ejemplo, una cápsula o el propio comprimido, o puede ser el número apropiado de cualquiera de tales composiciones en forma de empaque.

La cantidad de la composición de la presente invención proporcionada a un paciente variará en dependencia de lo que se administra, el propósito de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la manera de administración, y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones de la presente invención se proporcionan a un paciente que sufre de una afección en una cantidad suficiente para tratar o al menos parcialmente tratar los síntomas de la afección y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para realizar esto es una "cantidad terapéuticamente efectiva" como se describió previamente en la presente. La dosificación que se usa en el tratamiento de un caso específico se debe determinar subjetivamente por el médico actuante. Las variables implicadas incluyen la afección específica y el tamaño, la edad, y el patrón de respuesta del paciente. El tratamiento de abuso de sustancias sigue el mismo método de administración de fármaco subjetiva bajo la guía del médico actuante. Generalmente, una dosis de partida es aproximadamente 5 mg por día con el aumento gradual en la dosis diaria hasta aproximadamente 150 mg por día, para proporcionar el nivel de dosificación deseado en el paciente.

En otras modalidades de la presente invención, las composiciones contienen un compuesto ya sea de la fórmula I o **II**, en una cantidad de al menos aproximadamente 97, 97.5, 98, 98.5, 99, 99.5, 99.8 por ciento en peso donde los porcentajes se basan en la base libre del compuesto y en el peso total de la composición. En otras modalidades, la composición que contiene un compuesto ya sea de la fórmula **I** o **II** contiene nomás de aproximadamente 2.0 por ciento de área de HPLC de las impurezas orgánicas totales y con mayor preferencia no más de aproximadamente 1.5 por ciento de área de HPLC de impurezas orgánicas totales con relación al área total del cromatograma de HPLC.

En otras modalidades de la presente invención, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la fórmula **III**, al menos un compuesto de la fórmula **I** o **II**, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, las composiciones contienen un compuesto de la fórmula **I** o **II** en una cantidad de aproximadamente 1 por ciento en peso a aproximadamente 99 por ciento en peso, donde los porcentajes se basan en la base libre del compuesto y en el peso total de la composición. En otras modalidades, la composición que contiene un compuesto de la fórmula **I** o **II** contiene no más de aproximadamente 2.0 por ciento de área de HPLC de impurezas orgánicas totales y con mayor preferencia no más de aproximadamente 1.5 por ciento de área de HPLC de impurezas orgánicas totales con relación al área total del cromatograma de HPLC.

En ciertas modalidades, la presente invención se dirige a una composición, como se describe en la presente, que comprende un profármaco de un compuesto de la fórmula **I**. El término "profármaco", como se usa en la presente, significa un compuesto que es convertible *in vivo* por medios metabólicos (por ejemplo, por hidrólisis) a un compuesto de la fórmula **I**. Varias formas de profármacos se conocen en la técnica, tales como las discutidas en, por ejemplo, Bundgaard, (ed.), Design of Prodrugs, Elsevier (1985), Widder, y otros (ed.), Methods in Enzymology, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, y otros, (ed). "Design and Application of Prodrugs", Textbook of Drug Design and Development, Capítulo 5, 113-191 (1991), Bundgaard, y otros, Journal of Drug Delivery Reviews, 8:1-38 (1992), Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 y las que siguen (1988); y Higuchi y Stella (eds.) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975).

Productos de Combinación y Administración Combinada

En ciertas modalidades, las composiciones de la invención, y las formulaciones de las mismas, pueden administrarse solas para tratar uno o más trastornos como se describe en la presente, o alternativamente pueden administrarse en combinación con (ya sea simultánea o consecutivamente) uno o más agentes activos útiles para tratar uno o más trastornos como se

describe en la presente. Por consiguiente, una composición de la invención, o formulación de la misma, puede administrarse concurrentemente con, previo a, o posterior a, uno o más agentes activos.

En ciertas modalidades, las composiciones de la invención incluyen uno o más agentes activos además de un compuesto de la fórmula I que no es un compuesto de la fórmula **I.** En ciertas modalidades, la presente invención proporciona una formulación que suministra un compuesto de la fórmula I y al menos un agente activo adicional.

En algunas modalidades, las formulaciones de la invención comprenden tanto un opioide como un compuesto de la fórmula **I**. Tales productos de combinación, que contienen tanto un opioide como un compuesto de la fórmula **I** podrían permitir el alivio simultáneo del dolor y la minimización de los efectos secundarios asociados con los opioides (por ejemplo, los efectos gastrointestinales (por ejemplo, vaciamiento gástrico retrasado, motilidad del tracto GI alterada), etc.).

Los opioides útiles en el tratamiento de analgesia se conocen en la técnica. Por ejemplo, los compuestos opioides incluyen, pero no se limitan a, alfentanilo, anileridina, asimadolina, bremazocina, burprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, diacetilmorfina (heroína), dihidrocodeína, difenoxilato, etilmorfina, fedotozina, fentanilo, funaltrexamina, hidrocodona, hidromorfona, levalorfano, acetato de levometadilo, levorfanol, loperamida, meperidina (petidina), metadona, morfina, morfin-6-glucurónido, nalbufina, nalorfina, nicomorfina, opio, oxicodona, oximorfona, papavereto, pentazocina, propiram, propoxifeno, remifentanilo, sufentanilo, tilidina, trimebutina, y tramadol. En algunas modalidades el opioide es al menos un opioide seleccionado de alfentanilo, buprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, dihidrocodeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, meperidina (petidina), metadona, morfina, nalbufina, nicomorfina, oxicodona, oximorfona, papavereto, pentazocina, propiram, propoxifeno, sufentanilo y/o tramadol. En ciertas modalidades de la presente invención, el opioide se selecciona de morfina, codeína, oxicodona, hidrocodona, dihidrocodeína, propoxifeno, fentanilo, tramadol, y mezclas de los mismos. En una modalidad particular, el opioide es loperamida. En otra modalidad, el opioide es un agonista mezclado tal como butorfanol. En algunas modalidades, a los sujetos se les administra más de un opioide, por ejemplo, morfina y heroína o metadona y heroína.

La cantidad del(de los) agente(s) activo(s) adicional(es) presente(s) en las composiciones de combinación de esta invención por lo general será no más de la cantidad que podría administrarse normalmente en una composición que comprenda ese agente activo como el único agente terapéutico. En ciertas modalidades de la presente invención, la cantidad de agente activo adicional variará desde aproximadamente 50% a 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese compuesto como el único agente terapéutico.

En ciertas modalidades, las formulaciones de la invención pueden usarse además junto y/o en combinación con las terapias convencionales para la disfunción gastrointestinal para ayudar en la mejoría de la constipación y la disfunción intestinal. Por ejemplo, las terapias convencionales incluyen, pero no se limitan a la estimulación funcional del tracto intestinal, los agentes de reblandecimiento de materia fecal, los laxantes (por ejemplo, laxantes de difelimetano, laxantes catárticos, laxantes osmóticos, laxantes salinos, etc.), los agentes formadores de la fibra alimentaria, los lubricantes, la hidratación intravenosa, y la descompresión nasogástrica.

Usos y kits de las formulaciones de la invención

Como se discutió anteriormente, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I y composiciones y formulaciones farmacéuticamente aceptables del mismo, útiles para contrarrestar los efectos secundarios indeseables de la terapia analgésica con opioides (por ejemplo, los efectos gastrointestinales (por ejemplo, vaciamiento gástrico retardado, motilidad del tracto GI alterada), etc.). Además, un compuesto de la fórmula I, y composiciones y formulaciones farmacéuticamente aceptables del mismo, pueden usarse para tratar sujetos que tienen estados de enfermedad que se mejoran por la unión de los receptores opioides μ, o en cualquier tratamiento en donde se desea la supresión temporal del sistema de receptores opioides μ (por ejemplo, el íleo, etc.). En ciertas modalidades de la presente invención, los métodos de uso de las formulaciones se aplican en sujetos humanos.

Por consiguiente, la administración de un compuesto de la fórmula I, o una composición o formulación farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser ventajosa para el tratamiento, la prevención, la mejoría, el retardo o la reducción de los efectos secundarios del uso de opioides, tales como, por ejemplo, la disfunción gastrointestinal (por ejemplo, inhibición de motilidad intestinal, constipación, constricción del esfínter GI, náuseas, emesis (vómito), espasmo biliar, disfunción intestinal por opioides, cólico, disforia, prurito, retención urinaria, depresión de la respiración, constricción papilar, efectos cardiovasculares, rigidez de la pared torácica y supresión de la tos, depresión de la respuesta al estrés y supresión inmune asociada con el uso de analgesia con narcóticos, etc., o combinaciones de los mismos. El uso de un compuesto de la fórmula I, o una composición o formulación farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser así beneficioso a partir de

un punto de vista de la calidad de vida para los sujetos que reciben opioides, así como también para reducir las complicaciones que se originan a partir de la constipación crónica, tales como las hemorroides, la supresión del apetito, el rompimiento de las mucosas, la sepsis, el riesgo de cáncer de colon y el infarto de miocardio.

En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula I**,** y composiciones y formulaciones farmacéuticamente aceptables del mismo, son útiles para su administración a un sujeto que recibe administración de opioides aguda. En algunas modalidades, las formulaciones que se proporcionan son útiles para su administración a pacientes que sufren de disfunción gastrointestinal postoperatoria.

En otras modalidades, un compuesto de la fórmula I, y composiciones y formulaciones farmacéuticamente aceptables del mismo, son útiles además para su administración a sujetos que reciben administración de opioides crónica (por ejemplo, pacientes enfermos terminales que reciben terapia opioide tal como un paciente con SIDA, un paciente con cáncer, un paciente cardiovascular; sujetos que reciben terapia con opioides crónica para el manejo del dolor; sujetos que reciben terapia con opioides para el mantenimiento de la abstinencia de opioides). En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto que usa opioides para el manejo del dolor crónico. En algunas modalidades, el sujeto es un paciente enfermo terminal. En otras modalidades, el sujeto es una persona que recibe terapia de mantenimiento de abstinencia de opioides.

Los usos alternativos o adicionales de un compuesto de la fórmula I, y composiciones y formulaciones farmacéuticamente aceptables del mismo, descritos en la presente pueden ser para tratar, reducir, inhibir o prevenir los efectos del uso de opioides que incluyen, por ejemplo, migración aberrante o proliferación de células endoteliales (por ejemplo, células endoteliales vasculares), angiogénesis incrementada, y el aumento en la producción del factor letal a partir de agentes infecciosos oportunistas (por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*). Los usos ventajosos adicionales de un compuesto de la fórmula I, y composiciones y formulaciones farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyen el tratamiento de la supresión inmune inducida por opioides, la inhibición de angiogénesis, la inhibición de proliferación vascular, el tratamiento de dolor, el tratamiento de condiciones inflamatorias tales como el síndrome intestinal inflamatorio, el tratamiento de enfermedades infecciosas y enfermedades del sistema osteomuscular tales como osteoporosis, artritis, osteítis, periostitis, miopatías, y el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

En ciertas modalidades, un compuesto de la fórmula I, de la invención, y composiciones y formulaciones farmacéuticamente aceptables del mismo, pueden usarse en métodos para prevenir, inhibir, reducir, retardar, disminuir o tratar la disfunción gastrointestinal, que incluye pero no se limita a, el síndrome intestinal irritable, la disfunción intestinal inducida por opioides, la colitis, el íleo postoperatorio o postparto, la náusea y/o el vómito, la motilidad y el vaciamiento gástrico reducidos, la inhibición del estómago, y la propulsión del intestino delgado y/o grueso, la amplitud incrementada de las contracciones no propulsivas de los segmentos, la constricción del esfínter de Oddi, el tono incrementado del esfínter anal, la alteración de la relajación refleja con distención rectal, las secreciones gástricas, biliares, pancreáticas o intestinales disminuidas, la absorción incrementada del agua del contenido intestinal, el reflujo gastroesofágico, la parálisis gástrica, los calambres, la hinchazón, el dolor y el malestar abdominal o epigástrico, la constipación, la constipación idiopática, la disfunción gastrointestinal postoperatoria después de cirugía abdominal (por ejemplo, colectomía (por ejemplo, hemicolectomía derecha, hemicolectomía izquierda, hemicolectomía transversal, el desmonte de colectomía, resección anterior baja)) y la absorción retardada de medicaciones o sustancias nutritivas administradas oralmente.

Las formas que se proporcionan de un compuesto de la fórmula I, y composiciones y formulaciones farmacéuticamente aceptables del mismo, son útiles además en el tratamiento de las condiciones que incluyen los cánceres que implican angiogénesis, supresión inmune, anemia de células falciformes, heridas vasculares, y retinopatía, en el tratamiento de trastornos asociados con inflamaciones (por ejemplo, síndrome intestinal irritable), supresión inmune, inflamación crónica.

Aún en otras modalidades adicionales, se proporcionan aplicaciones veterinarias (por ejemplo, tratamiento de animales domésticos, por ejemplo, caballos, perros, gatos, etc.) del uso de un compuesto de la fórmula I**,** y composiciones y formulaciones farmacéuticamente aceptables del mismo. De este modo, se contempla el uso de formulaciones proporcionadas en aplicaciones veterinarias análogas a las discutidas anteriormente para sujetos humanos. Por ejemplo, la inhibición de la motilidad gastrointestinal equina, tal como cólico y constipación, puede ser fatal para un caballo. El dolor resultante sufrido por el caballo con cólico puede resultar en un trauma que induce la muerte, aunque un caso de constipación extenso en el tiempo también puede provocar la muerte del caballo. El tratamiento de equinos con antagonistas de los receptores opioides periféricos se ha descrito, por ejemplo, en la publicación de patente de Estados Unidos núm. 20050124657 publicada el 20 de enero de 2005.

Se apreciará además que un compuesto de la fórmula I**,** y composiciones y formulaciones farmacéuticamente aceptables del mismo, pueden emplearse en terapias de combinación, esto es, un compuesto de la fórmula I, y composiciones y

formulaciones farmacéuticamente aceptables del mismo, pueden administrarse concurrentemente con, previo a, o posterior a, uno o más de otros procedimientos terapéuticos o médicos deseados. Las terapias de combinación particulares (terapéuticos o procedimientos) para emplear en un régimen de combinación tomarán en cuenta la compatibilidad de los terapéuticos y/o procedimientos deseados y el efecto terapéutico deseado a lograr. Se apreciará además que las terapias empleadas pueden lograr un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, una formulación puede administrarse concurrentemente con otro compuesto usado para tratar el mismo trastorno), o pueden lograr efectos diferentes (por ejemplo, control de cualquier efecto adverso). Como se usa en la presente, los compuestos terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir una enfermedad o condición particular, se conocen como “apropiados para la enfermedad, o la afección, que se trata”.

En otras modalidades, un compuesto de la fórmula I, y composiciones y formulaciones farmacéuticamente aceptables del mismo, y las formas de dosis unitarias son útiles en la preparación de medicamentos, que incluyen, pero no se limitan a medicamentos útiles en el tratamiento de los efectos secundarios por el uso de opioides (por ejemplo, los efectos secundarios gastrointestinales (por ejemplo, inhibición de la motilidad gastrointestinal, constricción del esfínter GI, constipación), las náuseas, la emesis (vómito), la disforia, el prurito, etc.) o una combinación de los mismos. Los compuestos de la presente invención, y composiciones y formulaciones farmacéuticamente aceptables del mismo, son útiles para las preparaciones de medicamentos, útiles en el tratamiento de pacientes que reciben terapia con opioides aguda (por ejemplo, pacientes que sufren de disfunción gastrointestinal postoperatoria que reciben administración de opioides aguda), o sujetos que usan opioides crónicamente (por ejemplo, pacientes enfermos terminales que reciben terapia con opioides tal como un paciente con SIDA, un paciente con cáncer, un paciente cardiovascular; sujetos que reciben terapia con opioides crónica para el manejo del dolor; o sujetos que reciben terapia con opioides para el mantenimiento de la abstinencia de opioides). Además, la preparación de medicamentos útiles en el tratamiento del dolor, el tratamiento de condiciones inflamatorias tales como el síndrome intestinal inflamatorio, el tratamiento de enfermedades infecciosas, el tratamiento de enfermedades del sistema osteomuscular tales como osteoporosis, artritis, osteítis, periostitis, miopatías, el tratamiento de enfermedades autoinmunes y de supresión autoinmune, la terapia de disfunción gastrointestinal postoperatoria después de cirugía abdominal (por ejemplo, colectomía (por ejemplo, hemicolectomía derecha, hemicolectomía izquierda, hemicolectomía transversal, desmonte de colectomía, resección anterior baja), la constipación idiopática y el íleo (por ejemplo, íleo postoperatorio, íleo postparto), y el tratamiento de trastornos tales como los cánceres que implican angiogénesis, inflamación crónica y/o dolor crónico, la anemia de células falciformes, las heridas vasculares, y la retinopatía.

Se proporcionan además paquetes y/o kits farmacéuticos que comprenden un compuesto de la fórmula I, o una composición o formulación farmacéuticamente aceptable del mismo, y un contenedor (por ejemplo, una lámina o paquete plástico, u otro contenedor adecuado). Opcionalmente las instrucciones de uso se proporcionan adicionalmente en tales kits.

Para que la invención descrita en la presente pueda entenderse más completamente, se exponen los siguientes ejemplos. Se debe entender que estos ejemplos son para propósitos ilustrativos solamente.

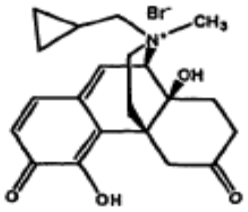
Todas las características de cada uno de los aspectos de la invención se aplican a todos los otros aspectos *mutatis mutandis.*

Procedimientos generales

El compuesto **III-1** se prepara de acuerdo con los métodos descritos en detalle en la solicitud de patente internacional número WO2006/127899.

Ejemplo 1

Preparación del compuesto **II-**1:



II-1

Una solución del compuesto **III-I** se expuso a luz en una prueba de sol (instrumento de radiación UV) durante 48 horas a 500 vatios/h para proporcionar el compuesto **II-1.** El producto quinona se aisló vía HPLC preparatorio y el material sólido purificado resultante se obtuvo vía liofilización del aislado de HPLC. El cromatograma de HPLC del compuesto **II-1** se representa en la **Figura 1.**

El HPLC preparatorio se realizó mediante el uso del siguiente método:
Especificación de la columna: Prodigy ODS-3, 15 cm x 2.0 mm, partículas de 3 µm de tamaño, de Phenomenex o equivalentes
Intensidad de Fase Móvil (Isocrática): 75:25 (v/v) 0.1% de TFA en Agua/Metanol
Fase Móvil A = 95:5 (v/v) 0.1% de TFA en Agua/Metanol
Fase Móvil B = 35:65 (v/v) 0.1% de TFA en Agua/Metanol

Programa de Gradiente:	Tiempo (Min)	%A
	0	100
	45	50
	45.1	100
	60	100

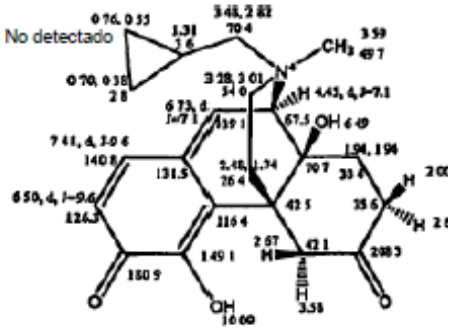
Temperatura de la columna: 50 °C
Flujo 0.25 ml/minuto
Detección: UV, 280 nm

La identificación/elucidación estructural del compuesto **II-1** se logró mediante el uso de los datos analíticos de HPLC-UV (PDA), HPLC-MS, y NMR del material aislado. La HPLC-UV (PDA) proporcionó un espectro UV que difiere del compuesto precursor (material de partida) vía un cambio en la absorbancia (λ máx) de 280 nm (compuesto **III-1**) a aproximadamente 320 nm (compuesto **II-1**). El espectro UV del compuesto **II**-1 se representa en la **Figura 2**. Este cambio indica la presencia de conjugación de enlaces adicionales y apoya la estructura de enlaces presentada. El HPLC-MS muestra que el pico observado en el HPLC tiene un m/z de 356 (ESI Positivo) el cual es el mismo del compuesto precursor (compuesto **III-1**) y también apoya la estructura asignada.

La NMR del material aislado se realizó con un espectrómetro DRX-400. El espectro NMR para ^{1}H se representa en la **Figura 3**. Las correlaciones de largo alcance de homonúcleo protón-protón y de heteronúcleo protón-carbono apoyan la estructura del compuesto **II-1**. Los datos tomados a partir de estas técnicas descritas en su totalidad apoyan que la estructura del compuesto producido después de la exposición a energía luminosa (UV) a partir del compuesto **III-1** es el compuesto **II-1**.

Las asignaciones de cambio químico para el compuesto aislado se exponen en la Tabla 1 más abajo, donde los cambios químicos se refieren a TMS ($\delta^{1}H$ = 0.0 ppm) y DMSO—d6 ($\delta^{13}C$ = 39.5 ppm).

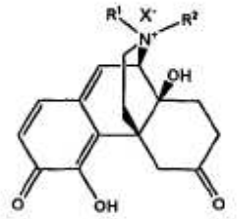
Tabla 1: Asignaciones de cambio químico en DMSO-d6



C#	$\delta^{13}C$ (ppm)	$\delta^{1}H$ (ppm)	Acoplamientos (Hz)	Correlación COSY H-H	Correlación HMBC H-C
1	140.8	7.41,d	9.6	2	2 (w), 3, 10, (w), 11
2	126.3	6.50,d	9.6	1	4,10
3	180.9				
4	149.1				
4-OH		10.09			12
5	42.1	3.58, proR 2.67, proS			6, 14, 16 6, 12, 13
6	208.3				
7	35.6	2.61, proS 2.00, proR		8	6,13
8	33.4	1.94 1.94		7	
9	67.5	4.45, d	7.1	10	10, 11, 13, 14
10	139.1	6.73	7.1	10	1,9(w),12,14,
11	131.5				
12	116.4				
13	42.5				
14	70.7				
14-OH		6.49			
15	26.4	2.84 1.74		16	
16	54.0	3.28 3.01		15	
17	70.4	3.48 2.82		18	
18	3.6	1.31		17,19,20	
19	No detectado	0.76 0.55		18,20	
20	2.8	0.70 0.38		18,20	
21	49.7	3.59			

Reivindicaciones

1. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I:

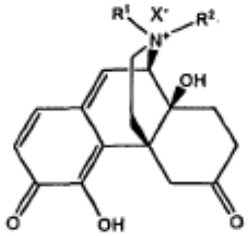


I

en donde:
R^1 y R^2 son cada uno independientemente alifático C_{1-6}; y
X^- es un anión adecuado;

y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

2. Un compuesto de la formula I:



I

en donde:
R^1 y R^2 son cada uno independientemente alifático de C_{1-6}; y
X^- es un anión adecuado; en donde el compuesto se utiliza en terapia.

3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, o un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde X^- es el anión de un ácido de BrØnsted adecuado.

4. Una composición farmacéutica o un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el ácido de BrØnsted es un haluro de hidrógeno, un ácido carboxílico, un ácido sulfónico, un ácido sulfúrico, o un ácido fosfórico.

5. Una composición farmacéutica o un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde X^- es cloruro, bromuro, yoduro, fluoruro, bisulfato, tartrato, nitrato, citrato, bitartrato, carbonato, fosfato, malato, maleato, fumarato, sulfonato, metilsulfonato, formiato, carboxilato, sulfato, metilsulfato o succinato.

6. Una composición farmacéutica o un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde X^- es bromuro.

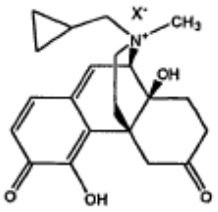
7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, o un compuesto para su uso de acuerdo con la

reivindicación 2, en donde R^1 es alifático de C_{1-4} y R^2 es alquilo inferior.

8. Una composición farmacéutica o un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde R^1 es un grupo (cicloalquil)alquilo o un grupo alquenilo.

9. Una composición farmacéutica o un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde R^1 es ciclopropilmetilo o alilo y R^2 es metilo.

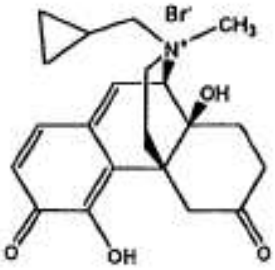
10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, o un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho compuesto es de la fórmula **II:**



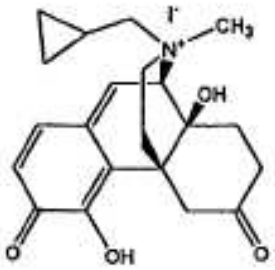
II

y X^- es un anión adecuado.

11. Una composición farmacéutica o un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicho compuesto es el compuesto de **II-1** o **II-2.**

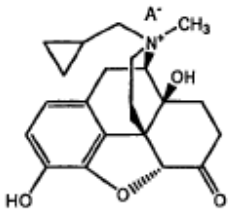


II-1



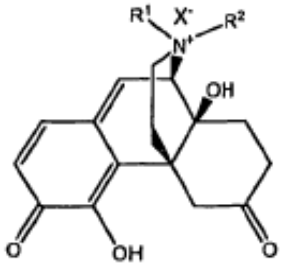
II-2.

12. Una composición que comprende un compuesto de la fórmula **III:**



III

en donde A⁻ es un anión adecuado,
y al menos un compuesto de la fórmula I**:**

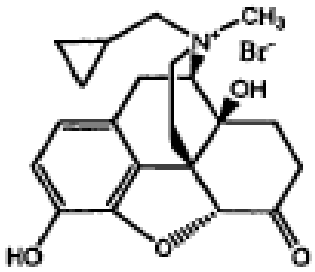


I

en donde:
R1 y R2 son cada uno independientemente alifático de C1-6; y
X- es un anión adecuado.

13. La composición de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el compuesto de la fórmula **III** es el compuesto de **III-1:**

y el compuesto de la fórmula I es el compuesto **II-1:**



III-1

14. Una composición farmacéutica que comprende una composición de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3-11, 14 y 15, que comprende además un agente terapéutico adicional.

16. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3-11, 14 y 15, para su uso en terapia.

17. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3-11, 14 y 15, para su uso para reducir al menos un efecto secundario de la terapia con opioides en un sujeto que recibe tratamiento con opioides.

18. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el sujeto sufre de un trastorno provocado, mediado, o exacerbado por la actividad de los receptores opioides.

19. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el efecto secundario afectado por el tratamiento comprende al menos un efecto seleccionado de inhibición de la motilidad intestinal, disfunción gastrointestinal, constipación, hipomotilidad intestinal, impactación, hipomotilidad gástrica, constricción del esfínter GI, aumento del tono del esfínter, inhibición de la motilidad gastrointestinal, inhibición del vaciamiento gástrico, vaciamiento gástrico retardado, evacuación incompleta, náuseas, emesis, flujo cutáneo, hinchazón, distensión abdominal, sudoración, disforia, prurito, y retención urinaria.

20. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el sujeto es un paciente que recibe administración de opioides a corto plazo o un paciente que recibe administración de opioides crónica.

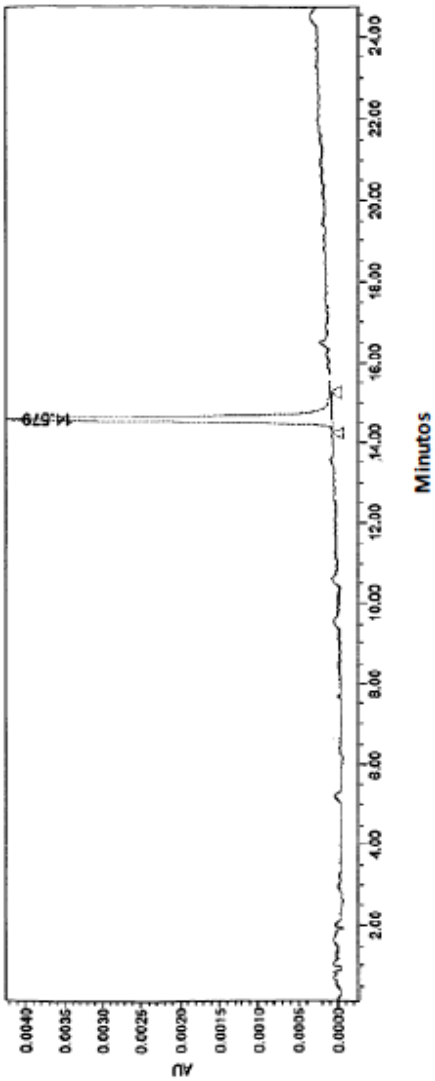

0.0040
0.0035
0.0030
0.0025
0.0020
0.0015
0.0010
0.0005
0.0000
AU
2.00
4.00
6.00
8.00
10.00
12.00
14.00
14.579
16.00
18.00
20.00
22.00
24.00
Minutos

Figura 1 de 3

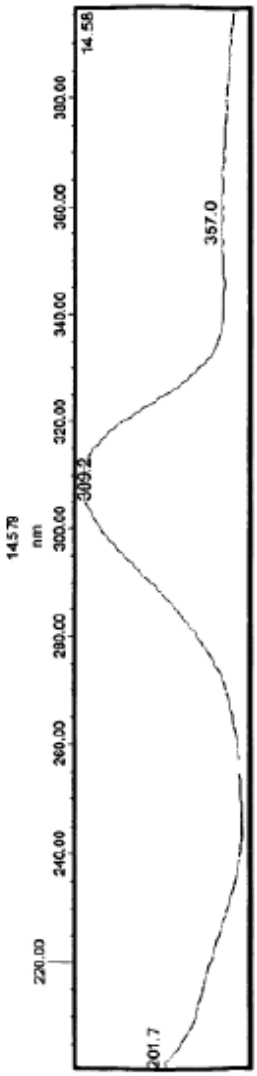

14.58
380.00
360.00
340.00
320.00
300.00
280.00
260.00
240.00
220.00
14.58
nm
309.2
357.0
201.7

Figura 2 de 3

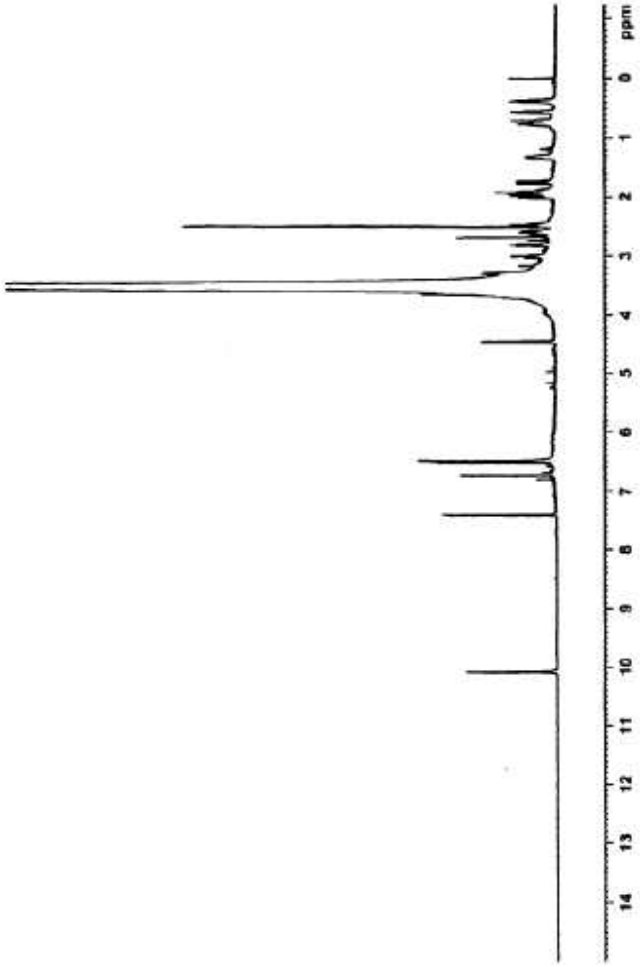


Figura 3 de 3