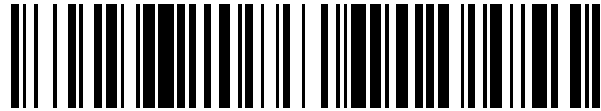


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 741**

51 Int. Cl.:

A61K 47/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2008 E 08742082 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.01.2015 EP 2134371**

54 Título: **Conjugados de oligómero-agonista opioide**

30 Prioridad:

12.03.2007 US 906387 P

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

28.04.2015

73 Titular/es:

**NEKTAR THERAPEUTICS (100.0%)
455 Mission Bay Boulevard South Suite 100
San Francisco CA 94158, US**

72 Inventor/es:

**RIGGS-SAUTHIER, JENNIFER;
DENG, BO-LIANG y
RILEY, TIMOTHY ANDREW**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 534 741 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

Conjugados de oligómero-agonista opioide

5 Referencia cruzada a solicitud relacionada

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad según 35 U.S.C. §119(e) de la solicitud provisional de EE.UU. con n.º de serie 60/906387, presentada el 12 de marzo de 2007.

10 Campo de la invención

Esta invención proporciona agonistas opioides modificados químicamente que presentan determinadas ventajas con respecto a agonistas opioides que carecen de la modificación química. Los agonistas opioides modificados químicamente descritos en el presente documento están relacionados con y/o tienen aplicación/aplicaciones en los campos del descubrimiento de fármacos, la farmacoterapia, la fisiología, la química orgánica y la química de polímeros.

Antecedentes de la invención

20 Durante mucho tiempo se han usado agonistas opioides, tales como morfina, para tratar pacientes que padecen dolor. Los agonistas opioides ejercen sus efectos analgésicos y otros farmacológicos a través de interacciones con receptores de opioides, de los que existen tres clases principales: receptores mu (μ), receptores kappa (κ) y receptores delta (δ). La mayoría de los agonistas opioides usados clínicamente son relativamente selectivos para receptores mu, aunque los agonistas opioides tienen normalmente actividad agonista en otros receptores de opioides (particularmente a concentraciones aumentadas).

Los opioides ejercen sus efectos inhibiendo selectivamente la liberación de neurotransmisores, tales como acetilcolina, norepinefrina, dopamina, serotonina y sustancia P.

30 Farmacológicamente, los agonistas opioides representan una clase importante de agentes empleados en el manejo del dolor. Desafortunadamente, el uso de agonistas opioides está asociado con la posibilidad de abuso. Además, la administración oral de agonistas opioides a menudo da como resultado un metabolismo de primer paso significativo. Además, la administración de agonistas opioides da como resultado efectos mediados por el SNC significativos, tales como respiración lenta, lo que puede dar como resultado la muerte. Por tanto, una reducción de una cualquiera de estas u otras características potenciará su atractivo como fármacos terapéuticos.

La presente invención trata de abordar estas y otras necesidades en la técnica, proporcionando un conjugado de un oligómero no peptídico, soluble en agua y un agonista opioide.

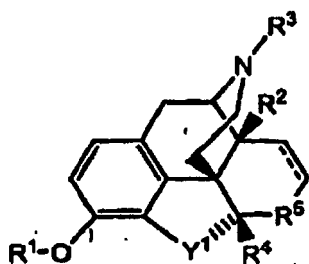
40 Sumario de la invención

En una o más realizaciones de la invención, se proporciona un compuesto, comprendiendo el compuesto un residuo de un agonista opioide unido covalentemente a un oligómero no peptídico, soluble en agua, tal como se define en las reivindicaciones.

45 Se describe un compuesto que comprende un residuo de un agonista opioide kappa unido covalentemente (mediante una unión estable preferiblemente) a un oligómero no peptídico, soluble en agua [en el que se entiende que un agonista opioide kappa (i) es selectivo preferentemente para receptores de opioides kappa con respecto a tanto receptores de opioides mu como receptores de opioides delta dentro de la misma especie de mamífero, y (ii) tendrá actividad agonista en el receptor kappa].

50 Se describe un compuesto que comprende un residuo de un agonista opioide mu unido covalentemente (mediante una unión estable preferiblemente) a un oligómero no peptídico, soluble en agua [en el que se entiende que un agonista opioide kappa (i) es selectivo preferentemente para receptores de opioides mu con respecto a tanto receptores de opioides kappa como receptores de opioides delta dentro de la misma especie de mamífero, y (ii) tendrá actividad agonista en el receptor mu].

60 En una o más realizaciones de la divulgación, se proporciona un compuesto, comprendiendo el compuesto un residuo de un agonista opioide unido covalentemente mediante una unión estable a un oligómero no peptídico, soluble en agua, en el que el agonista opioide tiene una estructura abarcada por la siguiente fórmula:



Fórmula I

en la que:

5 R¹ es H o un radical orgánico [tal como metilo, etilo y -C(O)CH₃];

R² es H u OH;

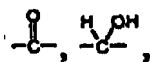
10 R³ es H o un radical orgánico;

R⁴ es H o un radical orgánico;

la línea discontinua (“---”) representa un doble enlace opcional;

15 Y¹ es O (oxígeno) o S; y

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en



20

y



25 (sin considerar la estereoquímica), en los que R⁶ es un radical orgánico [incluyendo C(O)CH₃].

En una o más realizaciones de la divulgación, se proporciona una composición, comprendiendo la composición:

30 (i) un compuesto que comprende un residuo de un agonista opioide unido covalentemente mediante una unión estable a un oligómero no peptídico, soluble en agua; y

(ii) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

35 Se describe una forma de dosificación, comprendiendo la forma de dosificación un compuesto que comprende un residuo de un agonista opioide unido covalentemente mediante una unión estable a un oligómero no peptídico, soluble en agua.

40 Se describe un método, comprendiendo el método unir covalentemente un oligómero no peptídico, soluble en agua a un agonista opioide.

Se describe un método, comprendiendo el método administrar un compuesto que comprende un residuo de un agonista opioide unido covalentemente mediante una unión estable a un oligómero no peptídico, soluble en agua.

45 Se describe un método, comprendiendo el método unir (por ejemplo, unir selectivamente) receptores de opioides mu, en el que dicha unión se consigue administrando un compuesto que comprende un residuo de un agonista opioide unido covalentemente a un oligómero no peptídico, soluble en agua. Se describe un método, comprendiendo el método unir (por ejemplo, unir selectivamente) receptores de opioides mu, en el que dicha unión se consigue administrando una cantidad eficaz a un paciente mamífero de un compuesto que comprende un residuo de un agonista opioide unido covalentemente a un oligómero no peptídico, soluble en agua.

50 Se describe un método, comprendiendo el método unir (por ejemplo, unir selectivamente) receptores de opioides kappa, en el que dicha unión se consigue administrando un compuesto que comprende un residuo de un agonista opioide unido covalentemente a un oligómero no peptídico, soluble en agua. Se describe un método, comprendiendo el método unir (por ejemplo, unir selectivamente) receptores de opioides kappa, en el que dicha unión se consigue administrando una cantidad eficaz a un paciente mamífero de un compuesto que comprende un residuo de un

55

agonista opioide unido covalentemente a un oligómero no peptídico, soluble en agua.

Estos y otros objetos, aspectos, realizaciones y características de la invención resultarán más completamente evidentes cuando se lean junto con la siguiente descripción detallada.

5

Descripción detallada de la invención

Tal como se usa en esta memoria descriptiva, las formas singulares “un/o”, “una” y “el/la” incluyen referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

10

Al describir y reivindicar la presente invención, se usará la siguiente terminología según las definiciones descritas a continuación.

15

“Oligómero no peptídico, soluble en agua”, indica un oligómero que es soluble en al menos el 35% (en peso), preferiblemente en más del 70% (en peso), y más preferiblemente soluble en más del 95% (en peso), en agua a temperatura ambiente. Normalmente, una preparación acuosa no filtrada de un oligómero “soluble en agua” transmite al menos el 75%, más preferiblemente al menos el 95%, de la cantidad de luz transmitida por la misma disolución tras filtrarse. Sin embargo, lo más preferido es que el oligómero soluble en agua sea soluble en al menos el 95% (en peso) en agua o completamente soluble en agua. Con respecto a ser “no peptídico”, un oligómero es no peptídico cuando tiene menos del 35% (en peso) de residuos de aminoácido.

20

Los términos “monómero”, “subunidad monomérica” y “unidad monomérica” se usan de manera intercambiable en el presente documento y se refieren a una de las unidades estructurales básicas de un polímero u oligómero. En el caso de un homooligómero, una unidad estructural de repetición individual forma el oligómero. En el caso de un cooligómero, se repiten dos o más unidades estructurales, o bien en un patrón o bien aleatoriamente, para formar el oligómero. Oligómeros preferidos son homooligómeros. El oligómero no peptídico, soluble en agua comprende normalmente uno o más monómeros unidos en serie para formar una cadena de monómeros. El oligómero puede formarse a partir de un tipo de monómero individual (es decir, es homooligomérico) o dos o tres tipos de monómero (es decir, es cooligomérico).

25

30

Un “oligómero” es una molécula que presenta desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 50 monómeros, preferiblemente desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 30 monómeros. La arquitectura de un oligómero puede variar. Los oligómeros específicos para su uso en la invención incluyen los que tienen una variedad de geometrías tales como lineal, ramificada o en horquilla, que se describirán en mayor detalle a continuación.

35

“PEG” o “polietilenglicol”, tal como se usa en el presente documento, pretende abarcar cualquier poli(óxido de etileno) soluble en agua. A menos que se indique lo contrario, un “oligómero de PEG” (también denominado un oligoetilenglicol) es uno en el que sustancialmente todas (y más preferiblemente todas) las subunidades monoméricas son subunidades de óxido de etileno. Sin embargo, el oligómero puede contener grupos funcionales o restos de ocupación de extremos distintos, por ejemplo, para conjugación. Normalmente, los oligómeros de PEG para su uso en la presente invención comprenderán una de las dos siguientes estructuras: “ $-(CH_2CH_2O)_n-$ ” o “ $-(CH_2CH_2O)_{n-1}CH_2CH_2-$ ”, dependiendo de si se ha(n) desplazado el/los oxígeno(s) terminal(es), por ejemplo, durante una transformación de síntesis. Para oligómeros de PEG, “n” varía entre aproximadamente 2 y 50, preferiblemente entre aproximadamente 2 y aproximadamente 30, y pueden variar los grupos terminales y la arquitectura del PEG global. Cuando PEG comprende además un grupo funcional, A, para la unión a, por ejemplo, un fármaco de molécula pequeña, el grupo funcional cuando se une covalentemente a un oligómero de PEG no da como resultado la formación de (i) un enlace oxígeno-oxígeno (-O-O-, un enlace peróxido) o (ii) un enlace nitrógeno-oxígeno (N-O, O-N).

40

45

50

Un “grupo de ocupación de extremos” es generalmente un grupo que contiene carbono no reactivo unido a un oxígeno terminal de un oligómero de PEG. Los grupos de ocupación de extremos a modo de ejemplo comprenden un grupo alquilo C_{1-5} , tal como metilo, etilo y bencilo, así como arilo, heteroarilo, ciclo, heterociclo, y similares. Para los fines de la presente invención, los grupos de ocupación preferidos tienen pesos moleculares relativamente bajos tales como metilo o etilo. El grupo de ocupación de extremos también puede comprender un marcador detectable. Tales marcadores incluyen, sin limitación, agentes fluorescentes, agentes quimioluminiscentes, restos usados en marcaje de enzimas, marcadores colorimétricos (por ejemplo, colorantes), iones metálicos y restos radiactivos.

55

“Ramificado”, en referencia a la geometría o la estructura global de un oligómero, se refiere a un oligómero que tiene dos o más polímeros que representan distintos “brazos” que se extienden desde un punto de ramificación.

60

“En horquilla”, con referencia a la geometría o la estructura global de un oligómero, se refiere a un oligómero que tiene dos o más grupos funcionales (normalmente a través de uno o más átomos) que se extienden desde un punto de ramificación.

65

Un “punto de ramificación” se refiere a un punto de bifurcación que comprende uno o más átomos en los que un oligómero se ramifica o ahorquilla a partir de una estructura lineal para dar uno o más brazos adicionales.

El término “reactivo” o “activado” se refiere a un grupo funcional que reacciona fácilmente o a una velocidad práctica en condiciones convencionales de síntesis orgánica. Esto contrasta con aquellos grupos que o bien no reaccionan o bien requieren catalizadores fuertes o condiciones de reacción poco prácticas para que reaccionen (es decir, un grupo “no reactivo” o “inerte”).

“No fácilmente reactivo”, con referencia a un grupo funcional presente en una molécula en una mezcla de reacción, indica que el grupo permanece intacto en gran parte en condiciones que son eficaces para producir una reacción deseada en la mezcla de reacción.

Un “grupo protector” es un resto que impide o bloquea la reacción de un grupo funcional químicamente reactivo particular en una molécula en determinadas condiciones de reacción. El grupo protector variará dependiendo del tipo de grupo químicamente reactivo que esté protegiéndose así como de las condiciones de reacción que vayan a emplearse y la presencia de grupos protectores o reactivos adicionales en la molécula. Los grupos funcionales que pueden protegerse incluyen, a modo de ejemplo, grupos ácido carboxílico, grupos amino, grupos hidroxilo, grupos tiol, grupos carbonilo y similares. Los grupos protectores representativos para ácidos carboxílicos incluyen ésteres (tales como un éster p-metoxibencílico), amidas e hidrazidas; para grupos amino, carbamatos (tales como terc-butoxicarbonilo) y amidas; para grupos hidroxilo, éteres y ésteres; para grupos tiol, tioéteres y tioésteres; para grupos carbonilo, acetales y cetales; y similares. Los expertos en la técnica conocen bien tales grupos protectores y se describen, por ejemplo, en T. W. Greene y G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, Wiley, Nueva York, 1999, y las referencias citadas en ese documento.

Un grupo funcional en “forma protegida” se refiere a un grupo funcional que porta un grupo protector. Tal como se usa en el presente documento, el término “grupo funcional”, o cualquier sinónimo del mismo, abarca formas protegidas del mismo.

Un enlace “fisiológicamente escindible” o “hidrolizable” o “degradable” es un enlace relativamente lábil que reacciona con agua (es decir, se hidroliza) en condiciones fisiológicas normales. La tendencia de un enlace a hidrolizarse en agua en condiciones fisiológicas normales dependerá no sólo del tipo general de unión que conecta los dos átomos centrales sino también de los sustituyentes unidos a estos átomos centrales. Tales enlaces pueden reconocerlos generalmente los expertos habituales en la técnica. Las uniones hidrolíticamente inestables o débiles apropiadas incluyen, pero no se limitan a, éster de carboxilato, éster de fosfato, anhídridos, acetales, cetales, aciloxialquil éter, iminas, ortoésteres, péptidos, oligonucleótidos, tioésteres y carbonatos.

Una “unión enzimáticamente degradable” significa una unión que está sujeta a degradación por una o más enzimas en condiciones fisiológicas normales.

Una unión o un enlace “estable” se refiere a un resto o enlace químico, normalmente un enlace covalente, que es sustancialmente estable en agua, es decir, no experimenta hidrólisis en condiciones fisiológicas normales en una medida apreciable a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. Los ejemplos de uniones hidrolíticamente estables incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: enlaces carbono-carbono (por ejemplo, en cadenas alifáticas), éteres, amidas, uretanos, aminas, y similares. En general, una unión estable es una que presenta una velocidad de hidrólisis de menos de aproximadamente el 1-2% al día en condiciones fisiológicas normales. Pueden encontrarse velocidades de hidrólisis de enlaces químicos representativos en la mayoría de libros de texto de química convencionales.

En el contexto de la descripción de la consistencia de oligómeros en una composición dada, “sustancialmente” o “esencialmente” significa casi total o completamente, por ejemplo, el 95% o más, más preferiblemente el 97% o más, todavía más preferiblemente el 98% o más, incluso más preferiblemente el 99% o más, aún todavía más preferiblemente el 99,9% o más, siendo lo más preferido el 99,99% o más de alguna cantidad dada.

“Monodisperso” se refiere a una composición de oligómeros en la que sustancialmente todos los oligómeros en la composición tienen un peso molecular individual, bien definido y un número de monómeros definido, tal como se determina mediante cromatografía o espectrometría de masas. Las composiciones de oligómeros monodispersas son en un sentido puras, es decir, que comprenden sustancialmente moléculas que tienen un número de monómeros individual y definible en vez de varios números de monómeros diferentes (es decir, una composición de oligómeros que tiene tres o más tamaños de oligómeros diferentes). Una composición de oligómeros monodispersa presenta un valor de Mw/Mn de 1,0005 o menos, y más preferiblemente, un valor de Mw/Mn de 1,0000. Por extensión, una composición que se compone de conjugados monodispersos significa que sustancialmente todos los oligómeros de todos los conjugados en la composición tienen un número de monómeros individual y definible (como un número entero) en vez de una distribución y presentará un valor de Mw/Mn de 1,0005, y más preferiblemente, un valor de Mw/Mn de 1,0000 si el oligómero no estuviera unido al residuo del agonista opiode. Sin embargo, una composición que se compone de conjugados monodispersos puede incluir una o más sustancias no conjugadas tales como disolventes, reactivos, excipientes, etcétera.

“Bimodal”, en referencia a una composición de oligómeros, se refiere a una composición de oligómeros en la que

sustancialmente todos los oligómeros en la composición tienen uno de dos números de monómeros definibles y diferentes (como números enteros) en vez de una distribución, y cuya distribución de pesos moleculares, cuando se representan gráficamente como una fracción en número frente al peso molecular, aparece como dos picos identificables independientes. Preferiblemente, para una composición de oligómeros bimodal tal como se describe en el presente documento, cada pico es generalmente simétrico alrededor de su media, aunque puede diferir el tamaño de los dos picos. De manera ideal, el índice de polidispersidad de cada pico en la distribución bimodal, Mw/Mn, es de 1,01 o menos, más preferiblemente de 1,001 o menos, e incluso más preferiblemente de 1,0005 o menos, y lo más preferiblemente un valor de Mw/Mn de 1,0000. Por extensión, una composición que se compone de conjugados bimodales significa que sustancialmente todos los oligómeros de todos los conjugados en la composición tienen uno de dos números de monómeros definibles y diferentes (como números enteros) en vez de una gran distribución y presentará un valor de Mw/Mn de 1,01 o menos, más preferiblemente de 1,001 o menos e incluso más preferiblemente de 1,0005 o menos, y lo más preferiblemente un valor de Mw/Mn de 1,0000 si el oligómero no estuviera unido al residuo del agonista opioide. Sin embargo, una composición que se compone de conjugados bimodales puede incluir una o más sustancias no conjugadas tales como disolventes, reactivos, excipientes, etcétera.

Un “agonista opioide” se usa ampliamente en el presente documento para referirse a un compuesto orgánico, inorgánico u organometálico que tiene normalmente un peso molecular de menos de aproximadamente 1000 Dalton (y normalmente menos de 500 Dalton) y que tiene cierto grado de actividad como agonista μ y/o κ . Los agonistas opioides abarcan oligopéptidos y otras biomoléculas que tienen un peso molecular de menos de aproximadamente 1000.

Una “membrana biológica” es cualquier membrana, compuesta normalmente por células o tejidos especializados, que sirve como barrera frente a al menos algunas entidades extrañas o materiales indeseables de otro modo. Tal como se usa en el presente documento, una “membrana biológica” incluye aquellas membranas que están asociadas con barreras protectoras fisiológicas incluyendo, por ejemplo: la barrera hematoencefálica (BHE); la barrera hematocefalorraquídea; la barrera hematoplacentaria; la barrera hematólacteas; la barrera hematotesticular; y barreras mucosas incluyendo la mucosa vaginal, mucosa uretral, mucosa anal, mucosa bucal, mucosa sublingual, mucosa rectal, etcétera. A menos que el contexto dicte claramente lo contrario, el término “membrana biológica” no incluye aquellas membranas asociadas con la parte central del tracto gastrointestinal (por ejemplo, estómago e intestino delgado).

Una “velocidad para atravesar la membrana biológica”, tal como se usa en el presente documento, proporciona una medida de la capacidad de un compuesto para atravesar una membrana biológica (tal como la membrana asociada con la barrera hematoencefálica). Pueden usarse una variedad de métodos para evaluar el transporte de una molécula a través de cualquier membrana biológica dada. Métodos para evaluar la velocidad para atravesar la membrana biológica asociada con cualquier barrera biológica dada (por ejemplo, la barrera hematocefalorraquídea, la barrera hematoplacentaria, la barrera hematólacteas, la barrera intestinal, etcétera), se conocen en la técnica, se describen en el presente documento y/o en la bibliografía relevante y/o pueden determinarse por un experto habitual en la técnica.

Una “velocidad de metabolismo reducida” en referencia a la presente invención, se refiere a una reducción medible en la velocidad de metabolismo de un conjugado de oligómero soluble en agua-fármaco de molécula pequeña en comparación con la velocidad de metabolismo del fármaco de molécula pequeña no unido al oligómero soluble en agua (es decir, el propio fármaco de molécula pequeña) o un material patrón de referencia. En el caso especial de “velocidad de metabolismo de primer paso reducida”, se requiere la misma “velocidad de metabolismo reducida” excepto porque se administran por vía oral el fármaco de molécula pequeña (o material patrón de referencia) y el conjugado correspondiente. Los fármacos administrados por vía oral se absorben desde el tracto gastrointestinal a la circulación portal y deben pasar a través del hígado antes de alcanzar la circulación sistémica. Dado que el hígado es el sitio primario de metabolismo o biotransformación de fármacos, puede metabolizarse una cantidad sustancial de fármaco antes de que alcance siquiera la circulación sistémica. El grado de metabolismo de primer paso, y por tanto, cualquier reducción del mismo, puede medirse mediante varios enfoques diferentes. Por ejemplo, pueden recogerse muestras de sangre animal a intervalos programados y analizarse el plasma o suero mediante cromatografía de líquidos/espectrometría de masas para determinar los niveles de metabolitos. Otras técnicas para medir una “velocidad de metabolismo reducida” asociada con el metabolismo de primer paso y otros procesos metabólicos se conocen en la técnica, se describen en el presente documento y/o en la bibliografía relevante y/o pueden determinarse por un experto habitual en la técnica. Preferiblemente, un conjugado de la invención puede proporcionar una reducción en la velocidad de metabolismo reducida que satisface al menos uno de los siguientes valores: al menos aproximadamente el 30%; al menos aproximadamente el 40%; al menos aproximadamente el 50%; al menos aproximadamente el 60%; al menos aproximadamente el 70%; al menos aproximadamente el 80%; y al menos aproximadamente el 90%. Un compuesto (tal como un fármaco de molécula pequeña o conjugado del mismo) que está “biodisponible por vía oral”, es uno que presenta preferiblemente una biodisponibilidad cuando se administra por vía oral de más del 25%, y preferiblemente de más del 70%, en el que la biodisponibilidad de un compuesto es la fracción de fármaco administrado que alcanza la circulación sistémica en forma no metabolizada.

“Alquilo” se refiere a una cadena hidrocarbonada, que oscila normalmente entre aproximadamente 1 y 20 átomos de

longitud. Tales cadenas hidrocarbonadas son preferiblemente, pero no necesariamente, saturadas y pueden ser una cadena lineal o ramificada, aunque normalmente se prefiere una cadena lineal. Los grupos alquilo a modo de ejemplo incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 3-metilpentilo, y similares. Tal como se usa en el presente documento, "alquilo" incluye cicloalquilo cuando se hace referencia a tres o más átomos de carbono. Un grupo "alquenilo" es un alquilo de 2 a 20 átomos de carbono con al menos un doble enlace carbono-carbono.

Los términos "alquilo sustituido" o "alquilo C_{q-r} sustituido" en el que q y r son números enteros que identifican el intervalo de átomos de carbono contenidos en el grupo alquilo, indican los grupos alquilo anteriores que están sustituidos con uno, dos o tres halógenos (por ejemplo, F, Cl, Br, I), trifluorometilo, hidroxilo, alquilo C₁₋₇ (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, etcétera), alcoxilo C₁₋₇, aciloxilo C₁₋₇, grupo heterocíclico C₃₋₇, amino, fenoxilo, nitro, carboxilo, carboxilo, acilo, ciano. Los grupos alquilo sustituidos pueden estar sustituidos una vez, dos veces o tres veces con el mismo sustituyente o con sustituyentes diferentes.

"Alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo que contiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono, y puede ser de cadena lineal o ramificado, tal como se ejemplifica mediante metilo, etilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo. "Alquenilo inferior" se refiere a un grupo alquilo inferior de 2 a 6 átomos de carbono que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono.

"Sustituyentes no interferentes" son aquellos grupos que, cuando están presentes en una molécula, son normalmente no reactivos con otros grupos funcionales contenidos dentro de la molécula.

"Alcoxilo" se refiere a un grupo -O-R, en el que R es alquilo o alquilo sustituido, preferiblemente alquilo C₁-C₂₀ (por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propiloxilo, bencilo, etc.), preferiblemente C₁-C₇.

"Excipiente farmacéuticamente aceptable" o "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un componente que puede incluirse en las composiciones de la invención con el fin de proporcionar una composición que tiene una ventaja (por ejemplo, más adecuada para la administración a un paciente) con respecto a una composición que carece del componente y que se reconoce que no provoca efectos toxicológicos adversos significativos en un paciente.

El término "arilo" significa un grupo aromático que tiene hasta 14 átomos de carbono. Los grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, bifenilo, fenantrenilo, naftaceno, y similares. "Fenilo sustituido" y "arilo sustituido" indican un grupo fenilo y un grupo arilo, respectivamente, sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco (por ejemplo 1-2, 1-3 ó 1-4 sustituyentes) elegidos de halógeno (F, Cl, Br, I), hidroxilo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo (por ejemplo, alquilo C₁₋₆), alcoxilo (por ejemplo, alcoxilo C₁₋₆), benciloxilo, carboxilo, arilo, etcétera.

Un "resto que contiene grupo aromático" es una colección de átomos que contienen al menos un arilo y opcionalmente uno o más átomos. Se describen en el presente documento restos que contienen grupo aromático adecuados.

Para simplificar, se definen restos químicos y se hace referencia a los mismos en la totalidad del documento principalmente como restos químicos univalentes (por ejemplo, alquilo, arilo, etc.). No obstante, tales términos también se usan para expresar restos multivalentes correspondientes en las circunstancias estructurales apropiadas claras para los expertos en la técnica. Por ejemplo, aunque un resto "alquilo" se refiere generalmente a un radical monovalente (por ejemplo, CH₃-CH₂-), en determinadas circunstancias un resto de unión bivalente puede ser "alquilo", en cuyo caso los expertos en la técnica entenderán que el alquilo va a ser un radical divalente (por ejemplo, -CH₂-CH₂-), que es equivalente al término "alquilenilo". (De manera similar, en circunstancias en las que se requiere un resto divalente y se establece que es "arilo", los expertos en la técnica entenderán que el término "arilo" se refiere al resto divalente correspondiente, arileno). Se entiende que todos los átomos tienen su número normal de valencias para la formación de enlaces (es decir, 4 para carbono, 3 para N, 2 para O y 2, 4 ó 6 para S, dependiendo del estado de oxidación del S).

"Cantidad farmacológicamente eficaz", "cantidad fisiológicamente eficaz" y "cantidad terapéuticamente eficaz" se usan de manera intercambiable en el presente documento para significar la cantidad de un conjugado de oligómero soluble en agua-fármaco de molécula pequeña presente en una composición que es necesaria para proporcionar un nivel umbral de principio activo y/o conjugado en el torrente sanguíneo o en el tejido diana. La cantidad exacta dependerá de numerosos factores, por ejemplo, el principio activo particular, los componentes y las características físicas de la composición, la población de pacientes pretendida, consideraciones de los pacientes, y similares, y puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica, basándose en la información proporcionada en el presente documento y disponible en la bibliografía relevante.

Un oligómero "difuncional" es un oligómero que tiene dos grupos funcionales contenidos en el mismo, normalmente en sus extremos terminales. Cuando los grupos funcionales son iguales, se dice que el oligómero es homodifuncional. Cuando los grupos funcionales son diferentes, se dice que el oligómero es heterodifuncional.

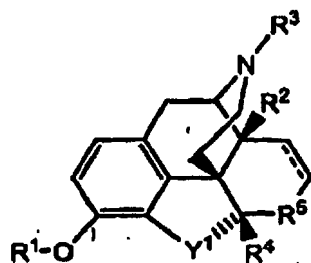
Un reactante básico o un reactante ácido descritos en el presente documento incluyen formas de sal neutras, cargadas y cualquier forma de sal correspondiente de los mismos.

5 El término "paciente", se refiere a un organismo vivo que padece o es propenso a un estado que puede prevenirse o tratarse mediante la administración de un conjugado tal como se describe en el presente documento, normalmente, pero no necesariamente, en forma de un conjugado de oligómero soluble en agua-fármaco de molécula pequeña, e incluye tanto seres humanos como animales.

10 "Opcional" u "opcionalmente" significa que la circunstancia descrita posteriormente puede producirse, pero no tiene que hacerlo necesariamente, de modo que la descripción incluye casos en los que se produce la circunstancia y casos en los que no.

15 Tal como se indicó anteriormente, la presente invención se refiere a un compuesto que comprende un residuo de un agonista opioide unido covalentemente mediante una unión estable o degradable a un oligómero no peptídico, soluble en agua.

20 En una o más realizaciones de la invención, se proporciona un compuesto, comprendiendo el compuesto un residuo de un agonista opioide unido covalentemente mediante una unión estable o degradable a un oligómero no peptídico, soluble en agua, en el que el agonista opioide tiene una estructura abarcada por la siguiente fórmula:



Fórmula I

en la que:

25 R¹ es metilo;

R² es OH;

30 R³ es metilo;

R⁴ es H;

Y¹ es O; y

35 R⁵ es



40 El agonista opioide específico es oxycodona.

Se cree que una ventaja de los compuestos de la presente invención es su capacidad para conservar cierto grado de actividad agonista opioide a la vez que también presenta una disminución en el metabolismo y/o da como resultado una disminución de los efectos mediados por el SNC asociados con el agonista opioide correspondiente en forma no conjugada. Aunque sin querer restringirse por la teoría, se cree que los conjugados que contienen oligómero descritos en el presente documento, en contraposición con el agonista opioide "original" no conjugado, no se metabolizan tan fácilmente dado que el oligómero sirve para reducir la afinidad global del compuesto por sustratos que pueden metabolizar agonistas opioides. Además (y de nuevo, sin querer restringirse por la teoría), el tamaño adicional introducido por el oligómero, en contraposición con el agonista opioide "original" no conjugado, reduce la capacidad del compuesto para atravesar la barrera hematoencefálica.

50 El uso de oligómeros (por ejemplo, a partir de una composición de oligómeros monodispersa o bimodal, en contraposición con composiciones relativamente impuras) para formar los conjugados de la invención puede alterar ventajosamente determinadas propiedades asociadas con el fármaco de molécula pequeña correspondiente. Por ejemplo, un conjugado de la invención, cuando se administra por cualquiera de varias vías de administración adecuadas, tales como parenteral, oral, transdérmica, bucal, pulmonar o nasal, presenta una penetración reducida a

través de la barrera hematoencefálica. Se prefiere que el conjugado atraviese de manera lenta, mínima o eficazmente no atraviese la barrera hematoencefálica, a la vez que todavía atraviese las paredes gastrointestinales (GI) y a la circulación sistémica si se pretende la administración oral. Además, los conjugados de la invención mantienen un grado de bioactividad así como de biodisponibilidad en su forma conjugada en comparación con la bioactividad y la biodisponibilidad del compuesto libre de todos los oligómeros.

Con respecto a la barrera hematoencefálica ("BHE"), esta barrera restringe el transporte de fármacos desde la sangre al cerebro. Esta barrera consiste en una capa continua de células endoteliales únicas unidas mediante uniones estrechas. Los capilares cerebrales, que comprenden más del 95% del área superficial total de la BHE, representan la vía principal para la entrada de la mayoría de solutos y fármacos al sistema nervioso central.

Para compuestos cuyo grado de capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica no se conoce fácilmente, puede determinarse tal capacidad usando un modelo animal adecuado tal como un modelo de perfusión cerebral de rata ("RBP", *rat brain perfusion*) *in situ* tal como se describe en el presente documento. Brevemente, la técnica de RBP implica la canulación de la arteria carótida seguida por perfusión con una disolución de compuesto en condiciones controladas, seguida por una fase de lavado para eliminar el compuesto que queda en el espacio vascular. (Pueden llevarse a cabo tales análisis, por ejemplo, por organizaciones de investigación por contrato tales como Absorption Systems, Exton, PA). Más específicamente, en el modelo de RBP, se coloca una cánula en la arteria carótida izquierda y se ligan las ramas laterales. Se perfunde un tampón fisiológico que contiene el analito (normalmente, pero no necesariamente, a un nivel de concentración de 5 micromolar) a una velocidad de flujo de aproximadamente 10 ml/minuto en un experimento de perfusión de un solo paso. Tras 30 segundos, se detiene la perfusión y el contenido vascular cerebral se retira por lavado con tampón libre de compuesto durante unos 30 segundos adicionales. Entonces se retira el tejido cerebral y se analiza para determinar las concentraciones de compuesto mediante un cromatógrafo de líquidos con detección mediante espectrometría de masas en tándem (CL/EM/EM). Alternativamente, puede estimarse la permeabilidad de la barrera hematoencefálica basándose en un cálculo del área superficial polar ("PSA", *polar surface area*) molecular del compuesto, que se define como la suma de contribuciones superficiales de átomos polares (habitualmente oxígenos, nitrógenos e hidrógenos unidos) en una molécula. Se ha mostrado que PSA se correlaciona con las propiedades de transporte del compuesto tales como transporte a través de la barrera hematoencefálica. Pueden encontrarse métodos para determinar PSA de un compuesto, por ejemplo, en Ertl, P., *et al.*, J. Med. Chem. 2000, 43, 3714-3717; y Kelder, J., *et al.*, Pharm. Res. 1999, 16, 1514-1519.

Con respecto a la barrera hematoencefálica, el conjugado de oligómero no peptídico, soluble en agua-fármaco de molécula pequeña presenta una velocidad para atravesar la barrera hematoencefálica que está reducida en comparación con la velocidad para atravesarla del fármaco de molécula pequeña no unido al oligómero no peptídico, soluble en agua. Las reducciones a modo de ejemplo preferidas en las velocidades para atravesar la barrera hematoencefálica para los compuestos descritos en el presente documento incluyen reducciones de: al menos aproximadamente el 30%; al menos aproximadamente el 40%; al menos aproximadamente el 50%; al menos aproximadamente el 60%; al menos aproximadamente el 70%; al menos aproximadamente el 80%; o al menos aproximadamente el 90%, en comparación con la velocidad para atravesar la barrera hematoencefálica del fármaco de molécula pequeña no unido al oligómero soluble en agua. Una reducción preferida en la velocidad para atravesar la barrera hematoencefálica para un conjugado es de al menos aproximadamente el 20%.

Tal como se indicó anteriormente, los compuestos de la invención incluyen un residuo de un agonista opioide. A continuación se describen ensayos para determinar si un compuesto dado (independientemente de si el compuesto está en forma conjugada o no) puede actuar como agonista en un receptor mu o un receptor kappa.

En algunos casos, pueden obtenerse agonistas opioides de fuentes comerciales. Además, pueden obtenerse agonistas opioides a través de síntesis química. Se describen enfoques de síntesis para preparar agonistas opioides en la bibliografía y, por ejemplo, en las patentes estadounidenses n.ºs. 2.628.962, 2.654.756, 2.649.454 y 2.806.033.

Cada uno de estos (y otros) agonistas opioides pueden estar unidos covalentemente (o bien directamente o bien a través de uno o más átomos) a un oligómero no peptídico, soluble en agua.

El agonista opioide para el acoplamiento a un oligómero no peptídico, soluble en agua presenta un grupo hidroxilo libre, carboxilo, tio, amino, o similar (es decir, "mango") adecuado para la unión covalente al oligómero. Además, el agonista opioide puede modificarse mediante la introducción de un grupo reactivo, preferiblemente mediante la conversión de uno de sus grupos funcionales existentes en un grupo funcional adecuado para la formación de una unión covalente estable entre el oligómero y el fármaco.

El oligómero es un homooligómero de óxido de etileno. Habitualmente, aunque no necesariamente, el extremo terminal (o extremos terminales) del oligómero que no está unido covalentemente a una molécula pequeña se ocupa para hacerlo no reactivo. Alternativamente, el extremo terminal puede incluir un grupo reactivo. Cuando el extremo terminal es un grupo reactivo, el grupo reactivo o bien se selecciona de manera que es no reactivo en las condiciones de formación del oligómero final o durante la unión covalente del oligómero a un fármaco de molécula pequeña, o bien se protege según sea necesario. Un grupo funcional terminal común es hidroxilo u -OH,

particularmente para oligo(óxidos de etileno).

Un oligómero no peptídico, soluble en agua (por ejemplo, "POLY" en diversas estructuras proporcionadas en el presente documento) puede tener cualquiera de varias geometrías diferentes. Por ejemplo, puede ser lineal, ramificado o en horquilla. Lo más normalmente, el oligómero no peptídico, soluble en agua es lineal o es ramificado, por ejemplo, que tiene un punto de ramificación.

El peso molecular del oligómero no peptídico, soluble en agua, excluyendo la parte del grupo de unión, es en general relativamente bajo. Los valores a modo de ejemplo del peso molecular del polímero soluble en agua incluyen: inferior a aproximadamente 1500; inferior a aproximadamente 1450; inferior a aproximadamente 1400; inferior a aproximadamente 1350; inferior a aproximadamente 1300; inferior a aproximadamente 1250; inferior a aproximadamente 1200; inferior a aproximadamente 1150; inferior a aproximadamente 1100; inferior a aproximadamente 1050; inferior a aproximadamente 1000; inferior a aproximadamente 950; inferior a aproximadamente 900; inferior a aproximadamente 850; inferior a aproximadamente 800; inferior a aproximadamente 750; inferior a aproximadamente 700; inferior a aproximadamente 650; inferior a aproximadamente 600; inferior a aproximadamente 550; inferior a aproximadamente 500; inferior a aproximadamente 450; inferior a aproximadamente 400; inferior a aproximadamente 350; inferior a aproximadamente 300; inferior a aproximadamente 250; inferior a aproximadamente 200; e inferior a aproximadamente 100 Dalton.

Los intervalos a modo de ejemplo de pesos moleculares del oligómero no peptídico, soluble en agua (excluyendo el grupo de unión) incluyen: desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 1400 Dalton; desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 1200 Dalton; desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 800 Dalton; desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 500 Dalton; desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 400 Dalton; desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 500 Dalton; desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 400 Dalton; desde aproximadamente 75 hasta 1000 Dalton; y desde aproximadamente 75 hasta aproximadamente 750 Dalton.

El número de monómeros en el oligómero no peptídico, soluble en agua se encuentra dentro de uno o más de los siguientes intervalos: entre 1 y 30 (inclusive); entre 1 y 25; entre 1 y 20; entre 1 y 15; entre 1 y 12; entre 1 y 10. En determinados casos, el número de monómeros en serie en el oligómero (y el conjugado correspondiente) es uno de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8. En realizaciones adicionales, el oligómero (y el conjugado correspondiente) contiene 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20 monómeros. En aún realizaciones adicionales, el oligómero (y el conjugado correspondiente) presenta 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 ó 30 monómeros en serie. Por tanto, el oligómero no peptídico, soluble en agua es $\text{CH}_3-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n-$ y "n" es un número entero que puede ser 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 ó 30, y puede encontrarse dentro de uno o más de los siguientes intervalos: entre 1 y 25; entre 1 y 20; entre 1 y 15; entre 1 y 12; entre 1 y 10.

Cuando el oligómero no peptídico, soluble en agua tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 monómeros, estos valores corresponden a un oligo(óxido de etileno) con extremos ocupados con metoxilo que tiene un peso molecular de aproximadamente 75, 119, 163, 207, 251, 295, 339, 383, 427 y 471 Dalton, respectivamente. Cuando el oligómero tiene 11, 12, 13, 14 ó 15 monómeros, estos valores corresponden a oligo(óxido de etileno) con extremos ocupados con metoxilo que tiene pesos moleculares correspondientes a aproximadamente 515, 559, 603, 647 y 691 Dalton, respectivamente.

Cuando el oligómero no peptídico, soluble en agua está unido al agonista opiode (en contraposición con la adición gradual de uno o más monómeros para "hacer crecer" eficazmente el oligómero sobre el agonista opiode), se prefiere que la composición que contiene una forma activada del oligómero no peptídico, soluble en agua esté monodispersada. Sin embargo, en aquellos casos en los que se emplea una composición bimodal, la composición presentará una distribución bimodal centrada alrededor de dos cualesquiera de los números de monómeros anteriores. De manera ideal, el índice de polidispersidad de cada pico en la distribución bimodal, M_w/M_n , es de 1,01 o menos, e incluso más preferiblemente, es de 1,001 o menos, e incluso más preferiblemente es de 1,0005 o menos. Lo más preferiblemente, cada pico presenta un valor de M_w/M_n de 1,0000. Por ejemplo, un oligómero bimodal puede tener una cualquiera de las siguientes combinaciones de subunidades de monómero a modo de ejemplo: 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10, etcétera; 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 2-7, 2-8, 2-9, 2-10, etcétera; 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-8, 3-9, 3-10, etcétera; 4-5, 4-6, 4-7, 4-8, 4-9, 4-10, etcétera; 5-6, 5-7, 5-8, 5-9, 5-10, etcétera; 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, etcétera; 7-8, 7-9, 7-10, etcétera; y 8-9, 8-10, etcétera.

En algunos casos, la composición que contiene una forma activada del oligómero no peptídico, soluble en agua será trimodal o incluso tetramodal, presentando un intervalo de unidades de monómeros tal como se describió anteriormente. Pueden prepararse composiciones de oligómeros que presentan una mezcla de oligómeros bien definida (es decir, que es bimodal, trimodal, tetramodal, etcétera) mezclando oligómeros monodispersos purificados para obtener un perfil de oligómeros (una mezcla de dos oligómeros que difieren sólo en el número de monómeros es bimodal; una mezcla de tres oligómeros que difieren sólo en el número de monómeros es trimodal; una mezcla de cuatro oligómeros que difieren sólo en el número de monómeros es tetramodal) deseado, o alternativamente, pueden obtenerse a partir de la cromatografía en columna de un oligómero polidisperso recuperando el "corte

central”, para obtener una mezcla de oligómeros en un intervalo de peso molecular deseado y definido.

Se prefiere que el oligómero no peptídico, soluble en agua se obtenga a partir de una composición que es preferiblemente unimolecular o monodispersa. Es decir, los oligómeros en la composición presentan el mismo valor de peso molecular discreto en vez de una distribución de pesos moleculares. Algunos oligómeros monodispersos pueden adquirirse de fuentes comerciales tales como los disponibles de Sigma-Aldrich, o alternativamente, pueden prepararse directamente a partir de materiales de partida disponibles comercialmente tales como Sigma-Aldrich. Pueden prepararse oligómeros no peptídicos, solubles en agua, tal como se describe en Chen Y., Baker, G. L., J. Org. Chem., 6870-6873 (1999), el documento WO 02/098949 y la publicación de solicitud de patente estadounidense 2005/0136031.

La unión “X” en la presente divulgación entre el oligómero no peptídico, soluble en agua y la molécula pequeña se forma normalmente mediante la reacción de un grupo funcional en un extremo terminal del oligómero (o uno o más monómeros cuando se desea “hacer crecer” el oligómero sobre el agonista opiode) con un grupo funcional correspondiente dentro del agonista opiode. A continuación se describen brevemente reacciones ilustrativas. Por ejemplo, un grupo amino en un oligómero puede hacerse reaccionar con un ácido carboxílico o un derivado de ácido carboxílico activado en la molécula pequeña, o viceversa, para producir una unión amida. Alternativamente, la reacción de una amina en un oligómero con un carbonato activado (por ejemplo, carbonato de succinimidilo o benzotriazilo) en el fármaco, o viceversa, forma una unión carbamato. La reacción de una amina en un oligómero con un isocianato (R-N=C=O) en un fármaco, o viceversa, forma una unión urea (R-NH-(C=O)-NH-R’). Además, la reacción de un grupo alcohol (alcóxido) en un oligómero con un haluro de alquilo, o grupo haluro dentro de un fármaco, o viceversa, forma una unión éter. En aún otro enfoque de acoplamiento, una molécula pequeña que tiene una función aldehído se acopla a un grupo amino de oligómero mediante aminación reductora, dando como resultado la formación de una unión amina secundaria entre el oligómero y la molécula pequeña.

Un oligómero no peptídico, soluble en agua particularmente preferido es un oligómero que porta un grupo funcional aldehído. A este respecto, el oligómero tendrá la siguiente estructura: $\text{CH}_3\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-(\text{CH}_2)_p-\text{C}(\text{O})\text{H}$, en la que (n) es uno de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 y (p) es uno de 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7. Los valores de (n) preferidos incluyen 3, 5 y 7 y los valores de (p) preferidos 2, 3 y 4. Además, el átomo de carbono en alfa con respecto al resto -C(O)H puede estar sustituido opcionalmente con alquilo.

Normalmente, el extremo terminal del oligómero no peptídico, soluble en agua que no porta un grupo funcional se ocupa para hacerlo no reactivo. Cuando el oligómero sí que incluye un grupo funcional adicional en un extremo terminal distinto del destinado a la formación de un conjugado, ese grupo o bien se selecciona de manera que es no reactivo en las condiciones de formación de la unión “X”, o bien se protege durante la formación de la unión “X.”

Tal como se estableció anteriormente, el oligómero no peptídico, soluble en agua incluye al menos un grupo funcional antes de la conjugación. El grupo funcional comprende normalmente un grupo electrófilo o nucleófilo para la unión covalente a una molécula pequeña, dependiendo del grupo reactivo contenido dentro de o introducido en la molécula pequeña. Los ejemplos de grupos nucleófilos que pueden estar presentes en o bien el oligómero o bien la molécula pequeña incluyen hidroxilo, amina, hidrazina (-NHNH₂), hidrazida (-C(O)NHNH₂) y tiol. Los nucleófilos preferidos incluyen amina, hidrazina, hidrazida y tiol, particularmente amina. La mayoría de fármacos de molécula pequeña para la unión covalente a un oligómero presentarán un grupo hidroxilo libre, amino, tio, aldehído, cetona o carboxilo.

Los ejemplos de grupos funcionales electrófilos que pueden estar presentes en o bien el oligómero o bien la molécula pequeña incluyen ácido carboxílico, éster carboxílico, particularmente ésteres de imida, ortoéster, carbonato, isocianato, isotiocianato, aldehído, cetona, tiona, alquenoilo, acrilato, metacrilato, acrilamida, sulfona, maleimida, disulfuro, yodo, epoxi, sulfonato, tiosulfonato, silano, alcoxisilano y halosilano. Ejemplos más específicos de estos grupos incluyen éster o carbonato de succinimidilo, éster o carbonato de imidazoilo, éster o carbonato de benzotriazol, vinilsulfona, cloroetilsulfona, vinilpiridina, disulfuro de piridilo, yodoacetamida, glioxal, diona, mesilato, tosilato y tresilato (2,2,2-trifluoroetanosulfonato).

También están incluidos análogos de azufre de varios de estos grupos, tales como tiona, hidrato de tiona, tiocetal, es 2-tiazolidintiona, etcétera, así como hidratos o derivados protegidos de cualquiera de los restos anteriores (por ejemplo hidrato de aldehído, hemiacetal, acetal, hidrato de cetona, hemicetal, cetal, tiocetal, tioacetal).

Un “derivado activado” de un ácido carboxílico se refiere a un derivado de ácido carboxílico que reacciona fácilmente con nucleófilos, generalmente mucho más fácilmente que el ácido carboxílico no derivatizado. Los ácidos carboxílicos activados incluyen, por ejemplo, haluros de ácido (tales como cloruros de ácido), anhídridos, carbonatos y ésteres. Tales ésteres incluyen ésteres de imida de forma general -(CO)O-N[(CO)-]₂; por ejemplo, ésteres N-hidroxisuccinimidílicos (NHS) o ésteres N-hidroxitfalimidílicos. También se prefieren ésteres imidazolílicos y ésteres benzotriazolílicos. Se prefieren particularmente ésteres de ácido propiónico o ácido butanoico activados, tal como se describe en la patente estadounidense n.º 5.672.662 de titularidad conjunta. Éstos incluyen grupos de forma -(CH₂)₂₋₃C(=O)O-Q, en la que Q se selecciona preferiblemente de N-succinimida, N-sulfosuccinimida, N-ftalimida, N-glutarimida, N-tetrahidroftalimida, N-norborneno-2,3-dicarboximida, benzotriazol, 7-azabenzotriazol e imidazol.

Otros grupos electrófilos preferidos incluyen carbonato de succinimidilo, maleimida, carbonato de benzotriazol, glicidil éter, carbonato de imidazoilo, carbonato de p-nitrofenilo, acrilato, tresilato, aldehído y disulfuro de ortopiridilo.

- 5 Estos grupos electrófilos están sujetos a reacción con nucleófilos, por ejemplo grupos hidroxilo, tio o amino, para producir diversos tipos de enlace. Se prefieren para la presente invención reacciones que favorecen la formación de una unión hidrolíticamente estable. Por ejemplo, los ácidos carboxílicos y derivados activados de los mismos, que incluyen ortoésteres, ésteres succinimidílicos, ésteres imidazolílicos y ésteres benzotriazolílicos, reaccionan con los tipos de nucleófilos anteriores para formar ésteres, tioésteres y amidas, respectivamente, de los que las amidas son las más estables hidrolíticamente. Los carbonatos, incluyendo carbonatos de succinimidilo, imidazolilo y benzotriazol, reaccionan con grupos amino para formar carbamatos. Los isocianatos ($R-N=C=O$) reaccionan con grupos hidroxilo o amino para formar, respectivamente, uniones carbamato ($RNH-C(O)-OR'$) o urea ($RNH-C(O)-NHR'$). Los aldehídos, las cetonas, los glioxales, las dionas y sus hidratos o aductos de alcohol (es decir, hidrato de aldehído, hemiacetal, acetal, hidrato de cetona, hemicetal y cetal) se hacen reaccionar preferiblemente con aminas, seguido por la reducción de la imina resultante, si se desea, para proporcionar una unión amina (aminación reductora).

- 20 Varios de los grupos funcionales electrófilos incluyen dobles enlaces electrófilos a los que pueden añadirse grupos nucleófilos, tales como tioles, para formar, por ejemplo, enlaces tioéter. Estos grupos incluyen maleimidias, vinilsulfonas, vinilpiridina, acrilatos, metacrilatos y acrilamidas. Otros grupos comprenden grupos salientes que pueden desplazarse por un nucleófilo; éstos incluyen cloroetilsulfona, disulfuros de piridilo (que incluyen un enlace S-S escindible), yodoacetamida, mesilato, tosilato, tiosulfonato y tresilato. Los epóxidos reaccionan mediante apertura de anillo por un nucleófilo, para formar, por ejemplo, un enlace éter o amina. Se utilizan reacciones que implican grupos reactivos complementarios, tales como los indicados anteriormente en el oligómero y la molécula pequeña, para preparar los conjugados de la invención.

En algunos casos, el agonista opioide puede no tener un grupo funcional adecuado para la conjugación. En este caso, es posible modificar el agonista opioide "original" de modo que sí tenga el grupo funcional deseado.

- 30 Es posible preparar un conjugado de agonista opioide de molécula pequeña que porta un grupo carboxilo en el que el agonista opioide de molécula pequeña que porta grupo carboxilo se acopla a un etilenglicol oligomérico terminado en amino, para proporcionar un conjugado que tiene un grupo amida que une covalentemente el agonista opioide de molécula pequeña al oligómero. Esto puede realizarse, por ejemplo, combinando el agonista opioide de molécula pequeña que porta grupo carboxilo con el etilenglicol oligomérico terminado en amino en presencia de un reactivo de acoplamiento, (tal como dicitclohexilcarbodiimida o "DCC") en un disolvente orgánico anhidro.

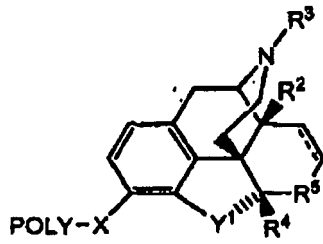
- 40 Además, es posible preparar un conjugado de un agonista opioide de molécula pequeña que porta un grupo hidroxilo en el que el agonista opioide de molécula pequeña que porta grupo hidroxilo se acopla a un haluro de etilenglicol oligomérico para dar como resultado un conjugado de molécula pequeña unido a éter (-O-). Esto puede realizarse, por ejemplo, usando hidruro de sodio para desprotonar el grupo hidroxilo seguido por la reacción con un etilenglicol oligomérico terminado en haluro.

- 45 En otro ejemplo, es posible preparar un conjugado de un agonista opioide de molécula pequeña que porta un grupo cetona reduciendo en primer lugar el grupo cetona para formar el grupo hidroxilo correspondiente. Después, el agonista opioide de molécula pequeña que ahora porta un grupo hidroxilo puede acoplarse tal como se describe en el presente documento.

- 50 En todavía otro caso, es posible preparar un conjugado de un agonista opioide de molécula pequeña que porta un grupo amina. En un enfoque, se disuelven el agonista opioide de molécula pequeña que porta grupo amina y un oligómero que porta aldehído en un tampón adecuado tras lo cual se añade un agente reductor adecuado (por ejemplo, $NaCNBH_3$). Tras la reducción, el resultado es una unión amina formada entre el grupo amina del agonista opioide de molécula pequeña que contiene grupo amina y el carbono del carbonilo del oligómero que porta aldehído.

- 55 En otro enfoque, para preparar un conjugado de un agonista opioide de molécula pequeña que porta un grupo amina, se combinan un oligómero que porta ácido carboxílico y el agonista opioide de molécula pequeña que porta grupo amina, normalmente en presencia de un reactivo de acoplamiento (por ejemplo, DCC). El resultado es una unión amida formada entre el grupo amina del agonista opioide de molécula pequeña que contiene grupo amina y el carbonilo del oligómero que porta ácido carboxílico.

- 60 Se describen conjugados de los agonistas opioides de fórmula I, que incluyen los que tienen la siguiente estructura:

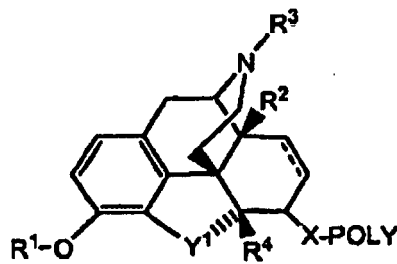


Fórmula I-Ca

en la que cada uno de R², R³, R⁴, la línea discontinua ("---"), Y¹ y R⁵ es tal como se definió anteriormente con respecto a la fórmula I, X es un resto espaciador y POLY es un oligómero no peptídico, soluble en agua.

5

Conjugados del agonista opiode de fórmula I son los que tienen la siguiente estructura:

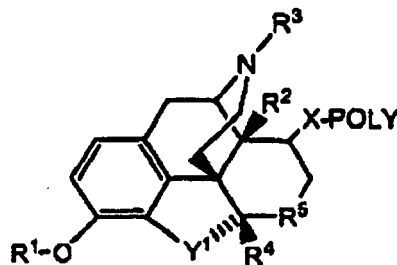


Fórmula I-Cb

10 en la que cada uno de R¹, R², R³, R⁴, la línea discontinua ("---"), Y¹, X y POLY son tal como se definen en las reivindicaciones.

También se describen conjugados de los agonistas opioides de fórmula I, que incluyen los que tienen la siguiente estructura:

15

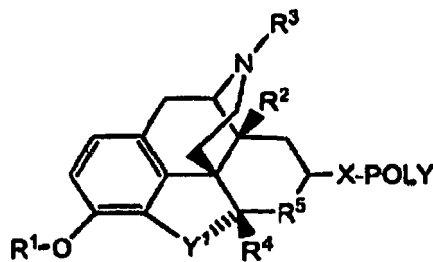


Fórmula I-Cc

en la que cada uno de R¹, R², R³, R⁴, Y¹ y R⁵ es tal como se definió anteriormente con respecto a la fórmula I, X es un resto espaciador y POLY es un oligómero no peptídico, soluble en agua.

20

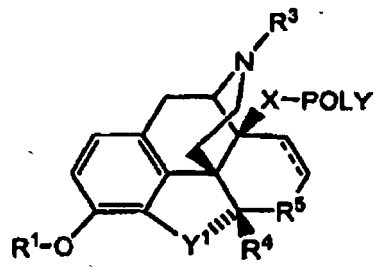
Se describen conjugados de los agonistas opioides de fórmula I, que incluyen los que tienen la siguiente estructura:



Fórmula I-Cd

25 en la que cada uno de R¹, R², R³, R⁴, Y¹ y R⁵ es tal como se definió anteriormente con respecto a la fórmula I, X es un resto espaciador y POLY es un oligómero no peptídico, soluble en agua.

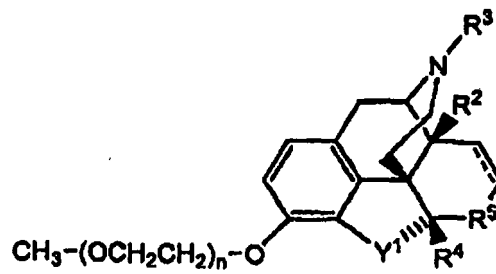
Se describen conjugados de los agonistas opioides de fórmula I, que incluyen los que tienen la siguiente estructura:



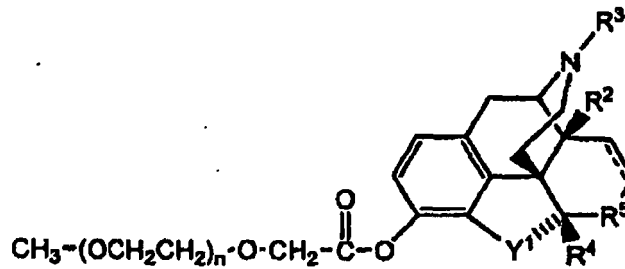
Fórmula I-Ce

5 en la que cada uno de R¹, R³, R⁴, la línea discontinua ("---"), Y¹ y R⁵ es tal como se definió anteriormente con respecto a la fórmula I, X es un resto espaciador y POLY es un oligómero no peptídico, soluble en agua.

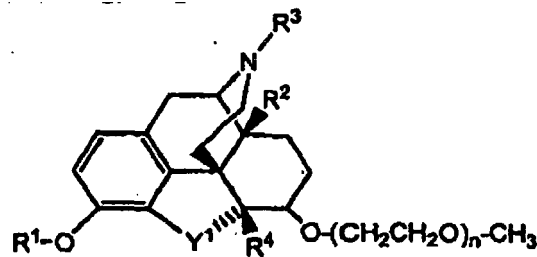
Se describen conjugados de las siguientes fórmulas:



10

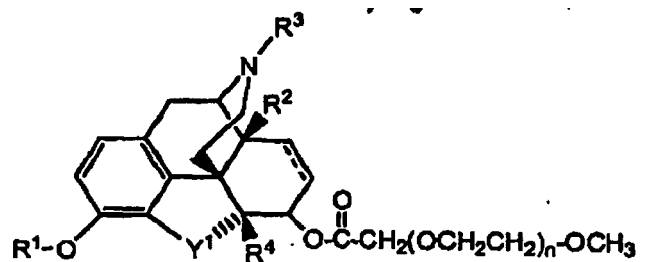


Un conjugado de la invención tiene la siguiente fórmula

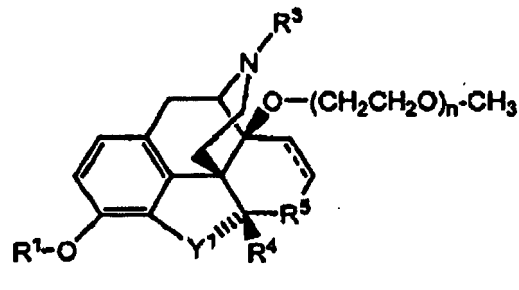
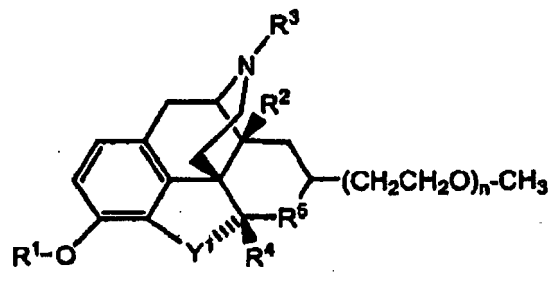
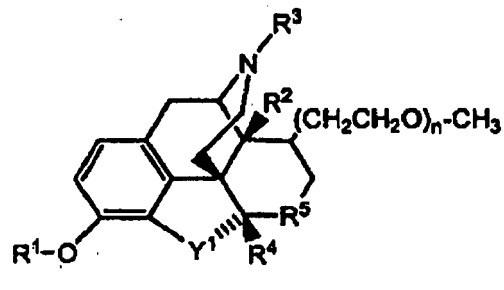
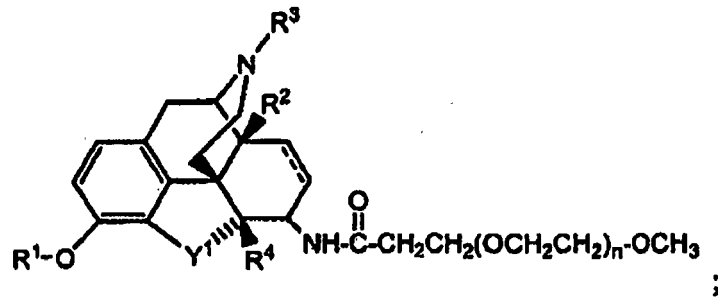
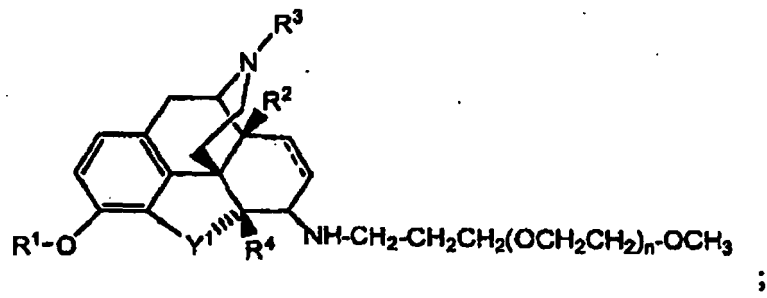


15

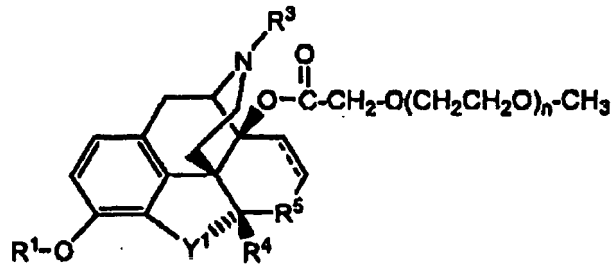
Se describen conjugados de las siguientes fórmulas



20

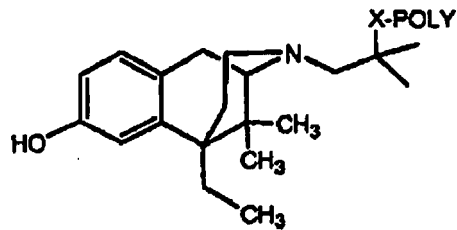


y

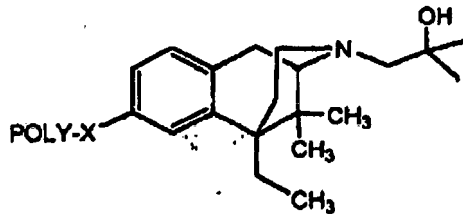


5 en las que, cuando están presentes, cada uno de R¹, R², R³, R⁴, la línea discontinua ("---"), Y¹ y R⁵ es tal como se definió anteriormente con respecto a la fórmula I, y la variable "n" es un número entero desde 1 hasta 30. Los conjugados que no se encuentran en el alcance de las reivindicaciones no forman parte de la presente invención.

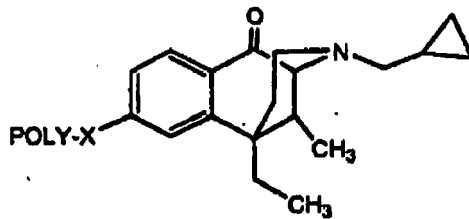
Conjugados descritos adicionales incluyen los proporcionados a continuación:



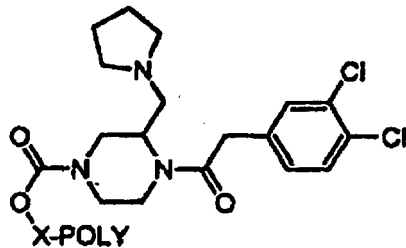
10 (conjugado de bremazocina a modo de ejemplo)



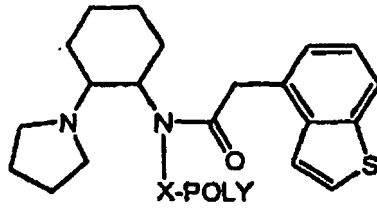
(conjugado de bremazocina a modo de ejemplo)



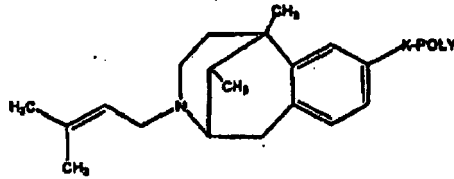
15 (conjugado de etilceticiclazocina a modo de ejemplo)



(conjugado de GR89,696 a modo de ejemplo)

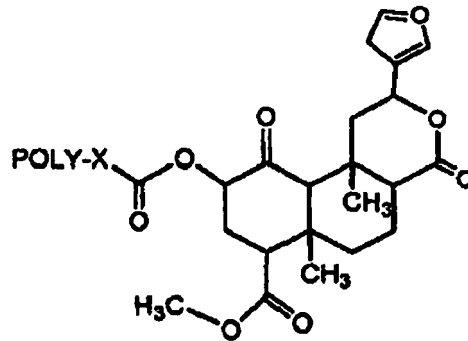


(conjugado de PD117,302 a modo de ejemplo)



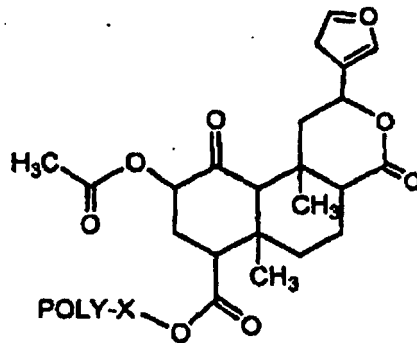
5

(conjugado de pentazocina a modo de ejemplo)

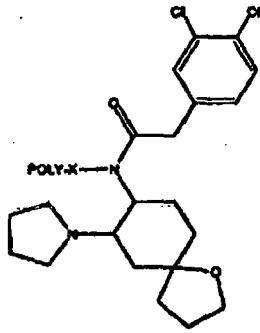


10

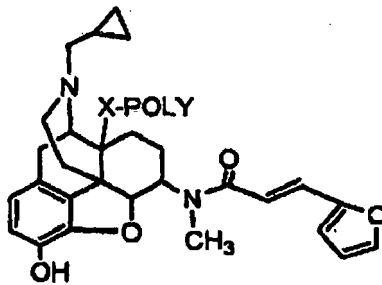
(conjugado de salvinorina A a modo de ejemplo)



(conjugado de salvinorina A a modo de ejemplo)

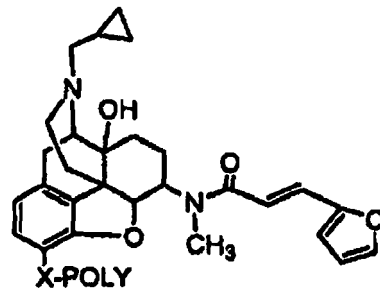


(conjugado de espiradolina a modo de ejemplo)

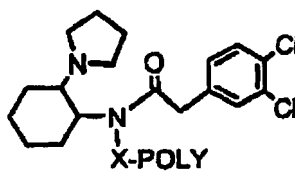


5

(conjugado de TRK-820 a modo de ejemplo)

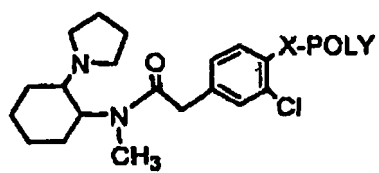


(conjugado de TRK-820 a modo de ejemplo)



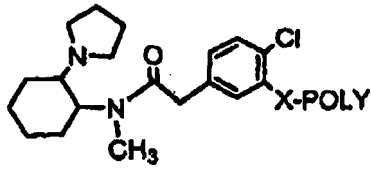
10

(conjugado de U50488 a modo de ejemplo)

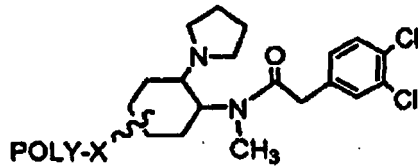


15

(conjugado de U50488 a modo de ejemplo)

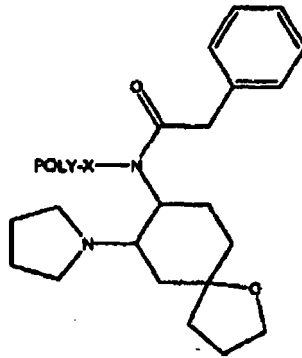


(conjugado de U50488 a modo de ejemplo)

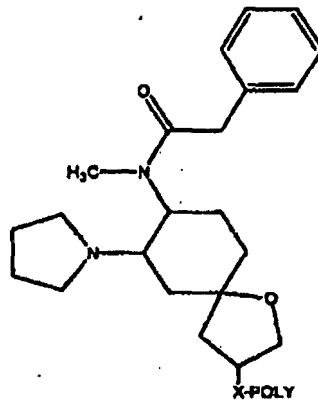


5

(conjugado de U50488 a modo de ejemplo)



(conjugado de U69593 a modo de ejemplo)



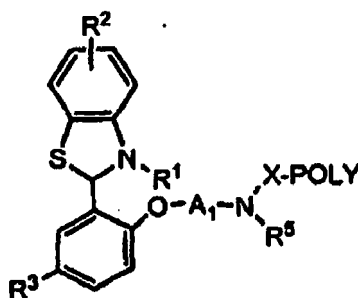
10

(conjugado de U69593 a modo de ejemplo)

en las que, para cada uno de los conjugados anteriores, X es un grupo de unión (por ejemplo, un enlace covalente
"-" o uno o más átomos) y POLY es un oligómero no peptídico, soluble en agua.

15

A continuación se describe un conjugado adicional:



en la que:

5 R¹ es acilo

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo no sustituido y alquilo sustituido con halógeno;

10 R³ se selecciona del grupo que consiste en halógeno y alcoxilo;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, éster, alcoxilo y alcoxilquilo;

A¹ es alquileo;

15

X es un grupo de unión; y

POLY es un oligómero no peptídico, soluble en agua.

20 Los conjugados de la invención pueden presentar una velocidad para atravesar la barrera hematoencefálica reducida. Además, los conjugados mantienen al menos aproximadamente el 5%, el 10%, el 20%, el 30%, el 40%, el 50%, el 60%, el 70%, o más de la bioactividad del fármaco de molécula pequeña original no modificado.

25 Aunque se cree que se ha descrito el alcance completo de los conjugados dados a conocer en el presente documento, puede determinarse un oligómero de tamaño óptimo tal como sigue.

30 En primer lugar, se conjuga un oligómero, obtenido a partir de un oligómero soluble en agua monodisperso o bimodal, al fármaco de molécula pequeña. Preferiblemente, el fármaco está biodisponible por vía oral, y por sí mismo, presenta una velocidad para atravesar la barrera hematoencefálica no despreciable. A continuación, se determina la capacidad del conjugado para atravesar la barrera hematoencefálica usando un modelo apropiado y se compara con la del fármaco original no modificado. Si los resultados son favorables, es decir, si, por ejemplo, la velocidad para atravesar la barrera se reduce significativamente, entonces se evalúa adicionalmente la bioactividad del conjugado. Preferiblemente, los compuestos según la invención mantienen un grado significativo de bioactividad en relación con el fármaco original, es decir, mayor de aproximadamente el 30% de la bioactividad del fármaco original, o incluso más preferiblemente, mayor de aproximadamente el 50% de la bioactividad del fármaco original.

35 Se repiten las etapas anteriores una o más veces usando oligómeros del mismo tipo de monómero pero que tienen un número diferente de subunidades y se comparan los resultados.

40 Se evalúa entonces la biodisponibilidad oral para cada conjugado cuya capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica está reducida en comparación con el fármaco de molécula pequeña no conjugado. Basándose en estos resultados, es decir, basándose en la comparación de conjugados de oligómeros de tamaño variable con una molécula pequeña dada en una posición o ubicación dada dentro de la molécula pequeña, es posible determinar el tamaño del oligómero más eficaz en la provisión de un conjugado que tiene un equilibrio óptimo entre la reducción en atravesar la membrana biológica, la biodisponibilidad oral y la bioactividad. El pequeño tamaño de los oligómeros hace que tales selecciones sean factibles, y permite que se adapten eficazmente las propiedades del conjugado resultante. Haciendo cambios incrementales, pequeños, en el tamaño del oligómero y utilizando un enfoque de diseño experimental, puede identificarse eficazmente un conjugado que tiene un equilibrio favorable de reducción en la velocidad para atravesar la membrana biológica, bioactividad y biodisponibilidad oral. En algunos casos, la unión de un oligómero tal como se describe en el presente documento es eficaz para aumentar realmente la biodisponibilidad oral del fármaco.

55 Por ejemplo, un experto habitual en la técnica, usando experimentación rutinaria, puede determinar la unión y el tamaño molecular más adecuados para mejorar la biodisponibilidad oral preparando en primer lugar una serie de oligómeros con diferentes pesos y grupos funcionales y entonces obteniendo los perfiles de aclaramiento necesarios administrando los conjugados a un paciente y extrayendo muestras de sangre y/u orina periódicas. Una vez que se

ha obtenido una serie de perfiles de aclaramiento para cada conjugado sometido a prueba, puede identificarse un conjugado adecuado.

5 También pueden usarse modelos animales (roedores y perros) para estudiar el transporte de fármaco oral. Además, los métodos no *in vivo* incluyen modelos de tejido extirpado de intestino evertido de roedor y de cultivo tisular de monocapas de células Caco-2. Estos modelos son útiles en la predicción de la biodisponibilidad oral del fármaco.

10 Para determinar si el agonista opioide o el conjugado de un agonista opioide y un oligómero no peptídico, soluble en agua tiene actividad como agonista de receptores de opioides μ , es posible someter a prueba un compuesto de este tipo. Por ejemplo, pueden determinarse K_D (afinidad de unión) y $B_{máx}$ (número de receptores) usando un enfoque modificado a partir del descrito en Malatynska *et al.* (1995) NeuroReport 6: 613-616. Brevemente, pueden expresarse de manera recombinante receptores μ humanos en células de ovario de hámster chino. Puede usarse el radioligando [³H]-diprenorfina (30-50 Ci/mmol) con una concentración de ligando final de [0,3 nM]. Se usa naloxona como una concentración [3,0 nM] determinada inespecífica, un compuesto de referencia y un control positivo. Se llevan a cabo las reacciones en TRIS-HCl 50 mM (pH 7,4) que contiene MgCl₂ 5 mM, a 25°C durante 15 150 minutos. Se termina la reacción mediante filtración a vacío rápida sobre filtros de fibra de vidrio. Se determina la radiactividad atrapada sobre los filtros y se compara con valores control con el fin de determinar cualquier interacción del compuesto de prueba con el sitio de unión μ clonado.

20 Pueden realizarse pruebas similares para el agonista de receptores de opioides kappa. Véase, por ejemplo, Lahti *et al.* (1985) Eur. J. Pharmacol. 109: 281-284; Rothman *et al.* (1992) Peptides 13: 977-987; Kinouchi *et al.* (1991) Eur. J. Pharmacol. 207: 135-141. Brevemente, pueden obtenerse receptores kappa humanos a partir de membranas cerebelosas de cobaya. Puede usarse el radioligando [³H]-U-69593 (40-60 Ci/mmol) con una concentración de ligando final de [0,75 nM]. Se usa U-69593 como una concentración [1,0 μ M] determinada inespecífica, un compuesto de referencia y un control positivo. Se llevan a cabo las reacciones en HEPES 50 mM (pH 7,4) a 30°C durante 120 minutos. Se termina la reacción mediante filtración a vacío rápida sobre filtros de fibra de vidrio. Se determina la radiactividad atrapada sobre los filtros y se compara con valores control con el fin de determinar cualquier interacción del compuesto de prueba con el sitio de unión kappa clonado.

30 La presente invención también incluye preparaciones farmacéuticas que comprenden un conjugado tal como se proporciona en el presente documento, en combinación con un excipiente farmacéutico. En general, el propio conjugado estará en forma sólida (por ejemplo, un precipitado), que puede combinarse con un excipiente farmacéutico adecuado que puede estar en forma o bien sólida o bien líquida.

35 Los excipientes a modo de ejemplo incluyen, sin limitación, los seleccionados del grupo que consiste en hidratos de carbono, sales inorgánicas, agentes antimicrobianos, antioxidantes, tensioactivos, tampones, ácidos, bases, y combinaciones de los mismos.

40 Puede estar presente como excipiente, un hidrato de carbono tal como un azúcar, un azúcar derivatizado tal como un alditol, ácido aldónico, un azúcar esterificado y/o un polímero de azúcar. Los excipientes de hidratos de carbono específicos incluyen, por ejemplo: monosacáridos, tales como fructosa, maltosa, galactosa, glucosa, D-manosa, sorbosa, y similares; disacáridos, tales como lactosa, sacarosa, trehalosa, celobiosa, y similares; polisacáridos, tales como rafinosa, melecitosa, maltodextrinas, dextranos, almidones, y similares; y alditoles, tales como manitol, xilitol, maltitol, lactitol, xilitol, sorbitol (glucitol), piranosil-sorbitol, mioinositol, y similares.

45 El excipiente también puede incluir una sal o un tampón inorgánico tal como ácido cítrico, cloruro de sodio, cloruro de potasio, sulfato de sodio, nitrato de potasio, fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico, y combinaciones de los mismos.

50 La preparación también puede incluir un agente antimicrobiano para evitar o impedir el crecimiento microbiano. Los ejemplos no limitativos de agentes antimicrobianos adecuados para la presente invención incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercurio, timersol, y combinaciones de los mismos.

55 También puede estar presente un antioxidante en la preparación. Se usan antioxidantes para impedir la oxidación, impidiendo de ese modo el deterioro del conjugado u otros componentes de la preparación. Los antioxidantes adecuados para su uso en la presente invención incluyen, por ejemplo, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monoglicérol, galato de propilo, bisulfito de sodio, formaldehído-sulfoxilato de sodio, metabisulfito de sodio, y combinaciones de los mismos.

60 Puede estar presente como excipiente un tensioactivo. Los tensioactivos a modo de ejemplo incluyen: polisorbatos, tales como "Tween 20" y "Tween 80", y Pluronic tales como F68 y F88 (disponibles ambos de BASF, Mount Olive, Nueva Jersey); ésteres de sorbitano; lípidos, tales como fosfolípidos tales como lecitina y otras fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas (aunque preferiblemente no en forma liposomal), ácidos grasos y ésteres grasos; esteroides, tales como colesterol; y agentes quelantes, tales como EDTA, zinc y otros cationes adecuados de este tipo.

65

- Pueden estar presentes como excipiente en la preparación ácidos o bases farmacéuticamente aceptables . Los ejemplos de ácidos que pueden usarse incluyen los ácidos seleccionados del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido acético, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fórmico, ácido tricloroacético, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen, bases seleccionadas del grupo que consiste en hidróxido de sodio, acetato de sodio, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio, acetato de amonio, acetato de potasio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, citrato de sodio, formiato de sodio, sulfato de sodio, sulfato de potasio, fumarato de potasio, y combinaciones de los mismos.
- La cantidad del conjugado en la composición variará dependiendo de varios factores, pero será de manera óptima una dosis terapéuticamente eficaz cuando la composición se almacena en un envase de dosis unitaria. Puede determinarse experimentalmente una dosis terapéuticamente eficaz mediante la administración repetida de cantidades crecientes del conjugado con el fin de determinar qué cantidad produce un criterio de valoración deseado clínicamente.
- La cantidad de cualquier excipiente individual en la composición variará dependiendo de la actividad del excipiente y las necesidades particulares de la composición. Normalmente, se determina la cantidad óptima de cualquier excipiente individual a través de experimentación rutinaria, es decir, preparando composiciones que contienen cantidades variables del excipiente (que oscilan entre bajas y altas), examinando la estabilidad y otros parámetros, y entonces determinando el intervalo en el que se logra el rendimiento óptimo sin ningún efecto adverso significativo.
- Sin embargo, el excipiente estará presente generalmente en la composición en una cantidad de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 99% en peso, preferiblemente desde aproximadamente el 5%-98% en peso, más preferiblemente desde aproximadamente el 15-95% en peso del excipiente, siendo lo más preferido concentraciones de menos del 30% en peso.
- Se describen estos excipientes farmacéuticos anteriores junto con otros excipientes y enseñanzas generales referentes a composiciones farmacéuticas en "Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 19ª ed., Williams & Williams, (1995), "Physician's Desk Reference", 52ª ed., Medical Economics, Montvale, NJ (1998) y Kibbe, A. H., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3ª edición, Asociación Americana de Farmacéuticos, Washington, D.C., 2000.
- Las composiciones farmacéuticas pueden adoptar cualquiera de varias formas y la invención no está limitada a este respecto. Preparaciones a modo de ejemplo están lo más preferiblemente en una forma adecuada para la administración oral tal como un comprimido, un comprimido oblongo, una cápsula, una cápsula de gel, un trocisco, una dispersión, una suspensión, una disolución, un elixir, un jarabe, una pastilla para chupar, un parche transdérmico, una pulverización, un supositorio y un polvo.
- Se prefieren formas de dosificación oral para los conjugados que son activos por vía oral, e incluyen comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas, cápsulas de gel, suspensiones, disoluciones, elixires y jarabes, y también pueden comprender una pluralidad de gránulos, perlas, polvos o microgránulos que están opcionalmente encapsulados. Se preparan tales formas de dosificación usando métodos convencionales conocidos por los expertos en el campo de la formulación farmacéutica y se describen en los textos pertinentes.
- Pueden fabricarse, por ejemplo, comprimidos y comprimidos oblongos usando equipos y procedimientos de procesamiento de comprimidos convencionales. Se prefieren técnicas de granulación y compresión directa cuando se preparan comprimidos o comprimidos oblongos que contienen los conjugados descritos en el presente documento. Además del conjugado, los comprimidos y los comprimidos oblongos contendrán generalmente materiales portadores farmacéuticamente aceptables, inactivos, tales como aglutinantes, lubricantes, disgregantes, cargas, estabilizadores, tensioactivos, agentes colorantes, y similares. Se usan aglutinantes para conferir cualidades cohesivas a un comprimido, y por tanto garantizar que el comprimido permanezca intacto. Los materiales de aglutinantes adecuados incluyen almidón (incluyendo almidón de maíz y almidón pregelatinizado), gelatina, azúcares (incluyendo sacarosa, glucosa, dextrosa y lactosa), polietilenglicol, ceras y gomas naturales y sintéticas, por ejemplo, goma arábiga, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, polímeros celulósicos (incluyendo hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, y similares) y Veegum. Se usan lubricantes para facilitar la fabricación de comprimidos, promover el flujo de polvos e impedir el apelmazamiento de partículas (es decir, la rotura de partículas) cuando se descarga la presión. Lubricantes útiles son estearato de magnesio, estearato de calcio y ácido esteárico. Se usan disgregantes para facilitar la disgregación del comprimido, y son generalmente almidones, arcillas, celulosas, alginas, gomas o polímeros reticulados. Las cargas incluyen, por ejemplo, materiales tales como dióxido de silicio, dióxido de titanio, alúmina, talco, caolín, celulosa en polvo y celulosa microcristalina, así como materiales solubles tales como manitol, urea, sacarosa, lactosa, dextrosa, cloruro de sodio y sorbitol. Se usan estabilizadores, tal como se conocen en la técnica, para inhibir o retardar las reacciones de descomposición de fármacos que incluyen, a modo de ejemplo, reacciones oxidativas.
- Las cápsulas también son formas de dosificación orales preferidas, en cuyo caso la composición que contiene conjugado puede encapsularse en forma de un líquido o un gel (por ejemplo, en el caso de una cápsula de gel) o un

sólido (incluyendo materiales particulados tales como gránulos, perlas, polvos o microgránulos). Las cápsulas adecuadas incluyen cápsulas duras y blandas, y están compuestas generalmente por gelatina, almidón o un material celulósico. Se sellan preferiblemente cápsulas de gelatina dura de dos partes, tal como con bandas de gelatina o similares.

5 Están incluidas formulaciones parenterales en forma sustancialmente seca (normalmente como liofilizado o precipitado, que puede estar en forma de polvo o torta), así como formulaciones preparadas para inyección, que son normalmente líquidas y requieren la etapa de reconstituir la forma seca de la formulación parenteral. Los ejemplos de diluyentes adecuados para reconstituir composiciones sólidas antes de la inyección incluyen agua bacteriostática para inyección, dextrosa al 5% en agua, solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer, solución salina, 10 agua estéril, agua desionizada, y combinaciones de las mismas.

En algunos casos, las composiciones destinadas a la administración parenteral pueden adoptar la forma de disoluciones, suspensiones o emulsiones no acuosas, que son normalmente cada una estéril. Ejemplos de 15 disolventes o vehículos no acuosos son propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales, tales como aceite de oliva y aceite de maíz, gelatina y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo.

Las formulaciones parenterales descritas en el presente documento también pueden contener adyuvantes tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. Las formulaciones se hacen estériles mediante la incorporación de un agente de esterilización, filtración a través de un filtro que retiene bacterias, 20 irradiación o calor.

El conjugado también puede administrarse a través de la piel usando un parche transdérmico convencional u otro sistema de administración transdérmica, en el que el conjugado está contenido dentro de una estructura laminada que sirve como dispositivo de administración de fármacos que va a fijarse a la piel. En una estructura de este tipo, el 25 conjugado está contenido en una capa, o "depósito", subyacente a una capa de soporte superior. La estructura laminada puede contener un depósito individual o puede contener múltiples depósitos.

El conjugado también puede formularse en un supositorio para la administración rectal. Con respecto a los 30 supositorios, el conjugado se mezcla con un material de base de supositorio que es (por ejemplo, un excipiente que sigue siendo sólido a temperatura ambiente pero se ablanda, funde o disuelve a la temperatura corporal) tal como manteca de cacao (aceite de teobroma), polietilenglicoles, gelatina glicerizada, ácidos grasos, y combinaciones de los mismos. Pueden prepararse supositorios realizando, por ejemplo, las siguientes etapas (no necesariamente en el orden presentado): fundir el material de base de supositorio para formar una masa fundida; incorporar el conjugado 35 (o bien antes o bien después de la fusión del material de base de supositorio); verter la masa fundida en un molde; enfriar la masa fundida (por ejemplo, colocar el molde que contiene la masa fundida en un entorno a temperatura ambiente) para formar de ese modo supositorios; y retirar los supositorios del molde.

La invención también proporciona un conjugado tal como se proporciona en el presente documento para la 40 administración a un paciente que padece un estado que responde al tratamiento con el conjugado. El tratamiento comprende administrar, generalmente por vía oral, una cantidad terapéuticamente eficaz del conjugado (proporcionado preferiblemente como parte de una preparación farmacéutica). También se contemplan otros modos de administración, tales como pulmonar, nasal, bucal, rectal, sublingual, transdérmica y parenteral. Tal como se usa en el presente documento, el término "parenteral" incluye inyección subcutánea, intravenosa, intraarterial, 45 intraperitoneal, intracardiaca, intratecal e intramuscular, así como inyecciones de infusión.

En casos en los que se utiliza la administración parenteral, puede ser necesario emplear oligómeros algo más grandes que los descritos anteriormente, con pesos moleculares que oscilan entre aproximadamente 500 y 30 50 KDalton (por ejemplo, que tienen pesos moleculares de aproximadamente 500, 1000, 2000, 2500, 3000, 5000, 7500, 10000, 15000, 20000, 25000, 30000 o incluso más).

Puede usarse el método de administración para tratar cualquier estado que puede curarse o prevenirse mediante la administración del conjugado particular. Los expertos habituales en la técnica aprecian qué estados puede tratar eficazmente un conjugado específico. La dosis real que va a administrarse variará dependiendo de la edad, el peso 55 y el estado general del sujeto así como de la gravedad del estado que esté tratándose, el criterio del profesional sanitario y el conjugado que esté administrándose. Los expertos en la técnica conocen cantidades terapéuticamente eficaces y/o se describen en la bibliografía y los textos de referencia pertinentes. Generalmente, una cantidad terapéuticamente eficaz oscilará entre aproximadamente 0,001 mg y 1000 mg, preferiblemente en dosis de desde 0,01 mg/día hasta 750 mg/día, y más preferiblemente en dosis de desde 0,10 mg/día hasta 500 mg/día. 60

Puede administrarse la dosificación unitaria de cualquier conjugado dado (de nuevo, proporcionado preferiblemente como parte de una preparación farmacéutica) en una variedad de programas de dosificación dependiendo del criterio del médico, las necesidades del paciente, etcétera. Los expertos habituales en la técnica conocerán el programa de dosificación específico o puede determinarse experimentalmente usando métodos rutinarios. Los 65 programas de dosificación a modo de ejemplo incluyen, la administración cinco veces al día, cuatro veces al día, tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, tres veces a la semana, dos veces a la semana, una vez a la semana,

dos veces al mes, una vez al mes, y cualquier combinación de los mismos. Una vez que se ha conseguido el criterio de valoración clínico, se detiene la dosificación de la composición.

Una ventaja de la administración de los conjugados de la presente invención es que puede conseguirse una reducción en el metabolismo de primer paso en relación con el fármaco original. Un resultado de este tipo es ventajoso para muchos fármacos administrados por vía oral que se metabolizan sustancialmente mediante el pase a través del intestino. De esta manera, puede modularse el aclaramiento del conjugado seleccionando el tamaño molecular de oligómero, la unión y la posición de unión covalente que proporcionan las propiedades de aclaramiento deseadas. Un experto habitual en la técnica puede determinar el tamaño molecular ideal del oligómero basándose en las enseñanzas del presente documento. Las reducciones en el metabolismo de primer paso preferidas para un conjugado en comparación con la molécula de fármaco pequeña no conjugada correspondiente incluyen: al menos aproximadamente el 10%, al menos aproximadamente el 20%, al menos aproximadamente el 30%; al menos aproximadamente el 40%; al menos aproximadamente el 50%; al menos aproximadamente el 60%, al menos aproximadamente el 70%, al menos aproximadamente el 80% y al menos aproximadamente el 90%.

Se describe un método para reducir el metabolismo de un principio activo. El método comprende las etapas de: proporcionar conjugados monodispersos o bimodales, componiéndose cada conjugado de un resto derivado de un fármaco de molécula pequeña unido covalentemente mediante una unión estable a un oligómero soluble en agua, en el que dicho conjugado presenta una velocidad de metabolismo reducida en comparación con la velocidad de metabolismo del fármaco de molécula pequeña no unido al oligómero soluble en agua; y administrar el conjugado a un paciente. Normalmente, la administración se lleva a cabo mediante un tipo de administración seleccionado del grupo que consiste en administración oral, administración transdérmica, administración bucal, administración transmucosa, administración vaginal, administración rectal, administración parenteral y administración pulmonar.

Aunque útiles en la reducción de muchos tipos de metabolismo (incluyendo metabolismo tanto de fase I como de fase II), los conjugados son particularmente útiles cuando el fármaco de molécula pequeña se metaboliza por una enzima hepática (por ejemplo, una o más de las isoformas del citocromo P450) y/o por una o más enzimas intestinales.

Parte experimental

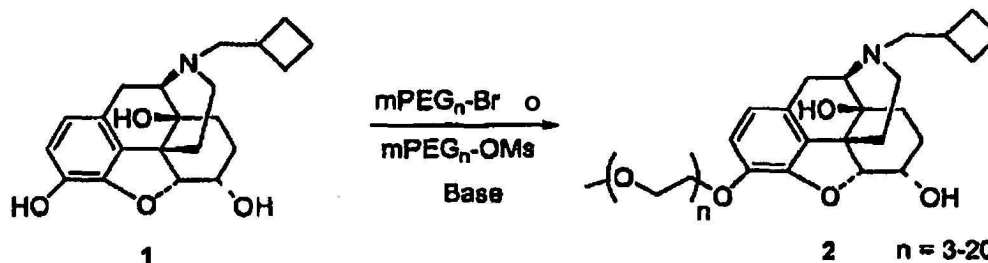
Todos los reactivos químicos a los que se hace referencia en los ejemplos adjuntos están disponibles comercialmente a menos que se indique lo contrario. Se describe la preparación de meros de PEG, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2005/0136031.

Se generaron todos los datos de ^1H -RMN (resonancia magnética nuclear) mediante un espectrómetro de RMN fabricado por Bruker (MHz \geq 300). A continuación se proporciona una lista de determinados compuestos así como la fuente de los compuestos.

EJEMPLO 1 (Ejemplo de referencia)

Preparación de conjugados de oligómero-nalbufina - "Enfoque A"

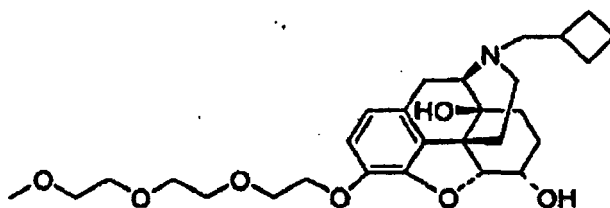
Se preparó PEG-nalbufina usando un primer enfoque. Esquemáticamente, se muestra a continuación el enfoque seguido para este ejemplo.



Desalación de clorhidrato de nalbufina dihidratado:

Se disolvió clorhidrato de nalbufina dihidratado (600 mg, de Sigma) en agua (100 ml). Se añadió K_2CO_3 acuoso saturado y entonces se ajustó el pH a 9,3 con disolución de HCl 1 N, saturada con cloruro de sodio. Se extrajo la disolución con diclorometano (5 x 25 ml). Se lavó con salmuera (100 ml) la disolución orgánica combinada, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró hasta sequedad y se secó a alto vacío produciendo nalbufina (483,4 mg, recuperación del 97%). Se confirmó el producto mediante ^1H -RMN en CDCl_3 .

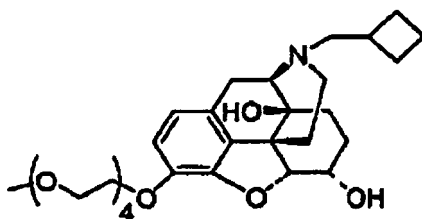
Síntesis de 3-O-mPEG₃-nalbufina (2) (n = 3):



Se disolvió nalbupina (28,5 mg, 0,08 mmol) en una mezcla de acetona (2 ml) y tolueno (1,5 ml). Se añadió carbonato de potasio (21 mg, 0,15 mmol), seguido por una adición de mPEG₃-Br (44,5 mg, 0,20 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 27,5 horas. Se añadió más carbonato de potasio (24 mg, 0,17 mmol). Se calentó la mezcla con un horno de microondas de CEM de manera que se consiguieron 60°C durante 20 minutos, y luego de manera que se consiguieron 100°C durante 30 minutos. Se añadió DMF (0,2 ml). Se calentó la mezcla con microondas a 60°C durante 20 minutos, a 100°C durante 30 minutos. Se concentró la reacción para eliminar los disolventes orgánicos, se mezcló el residuo con agua (10 ml), se extrajo con diclorometano (4 x 15 ml). Se lavó con salmuera la disolución orgánica combinada, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró. Se comprobó el producto en bruto con HPLC y CL-EM. Se mezcló el residuo de nuevo con agua (10 ml), se ajustó el pH a 2,3 con HCl 1 N, se lavó con diclorometano (2 x 15 ml). Se ajustó la disolución acuosa a pH 10,4 con NaOH 0,2 N, se extrajo con diclorometano (4 x 15 ml). Se lavó con salmuera la disolución orgánica combinada, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida de Biotage con MeOH al 0-10% en diclorometano dando como resultado el producto deseado 3-O-mPEG₃-nalbupina (2) (n = 3) (32,7 mg) con un rendimiento del 81%. Se confirmó el producto mediante ¹H-RMN, CL-EM.

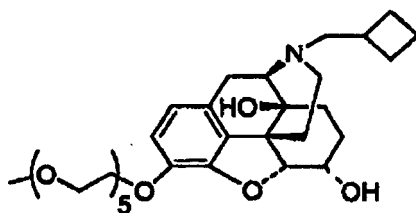
Síntesis de 3-O-mPEG₄-nalbupina (2) (n = 4):

20



Se calentó a reflujo una mezcla de nalbupina (96 mg, 0,27 mmol) y mPEG₄-OMs (131 mg, 0,46 mmol) en acetona (8 ml) en presencia de carbonato de potasio (113 mg, 0,82 mmol) durante 16 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se lavó el sólido con acetona y DCM. Se recogió la disolución y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida automática de Biotage con MeOH al 0-10% en diclorometano dando como resultado el producto 3-O-mPEG₄-nalbupina 2 (n = 4) (109 mg) con un rendimiento del 74%. Se confirmó el producto mediante ¹H-RMN, CL-EM.

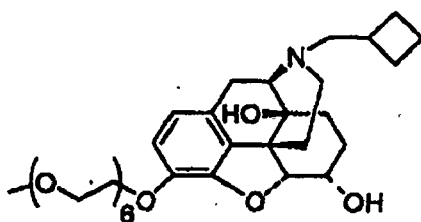
30 Síntesis de 3-O-mPEG₅-nalbupina (2) (n = 5):



Se calentó a reflujo una mezcla de nalbupina (78,3 mg, 0,22 mmol) y mPEG₅-OMs (118 mg, 0,36 mmol) en acetona (8 ml) en presencia de carbonato de potasio (93 mg, 0,67 mmol) durante 16 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se lavó el sólido con acetona y DCM. Se recogió la disolución y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida automática de Biotage con MeOH al 0-10% en diclorometano dando como resultado el producto 3-O-mPEG₅-nalbupina (2) (n = 5) (101 mg) con un rendimiento del 76%. Se confirmó el producto mediante ¹H-RMN, CL-EM.

40

Síntesis de 3-O-mPEG₆-nalbupina (2) (n = 6):

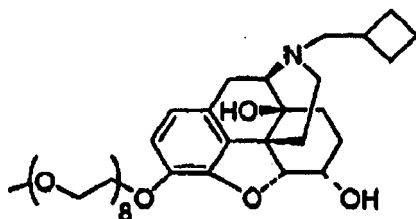


Se calentó a reflujo una mezcla de nalbufina (89,6 mg, 0,25 mmol) y mPEG₆-OMs (164 mg, 0,44 mmol) en acetona (8 ml) en presencia de carbonato de potasio (98 mg, 0,71 mmol) durante 18 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se lavó el sólido con acetona y DCM. Se recogió la disolución y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida automática de Biotage con MeOH al 0-10% en diclorometano dando como resultado el producto 3-O-mPEG₆-nalbufina (2) (n = 6) (144 mg) con un rendimiento del 91%. Se confirmó el producto mediante ¹H-RMN, CL-EM.

10 Síntesis de 3-O-mPEG₇-nalbufina (2) (n = 7):

Se calentó a reflujo una mezcla de nalbufina (67 mg, 0,19 mmol) y mPEG₇-Br (131 mg, 0,33 mmol) en acetona (10 ml) en presencia de carbonato de potasio (67 mg, 0,49 mmol) durante 6 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se lavó el sólido con diclorometano. Se concentró la disolución hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida automática de Biotage con MeOH al 2-10% en diclorometano dando como resultado el producto 3-O-mPEG₇-nalbufina (2) (n = 7) (40,6 mg). Se confirmó el producto mediante ¹H-RMN, CL-EM.

20 Síntesis de 3-O-mPEG₈-nalbufina (2) (n = 8):

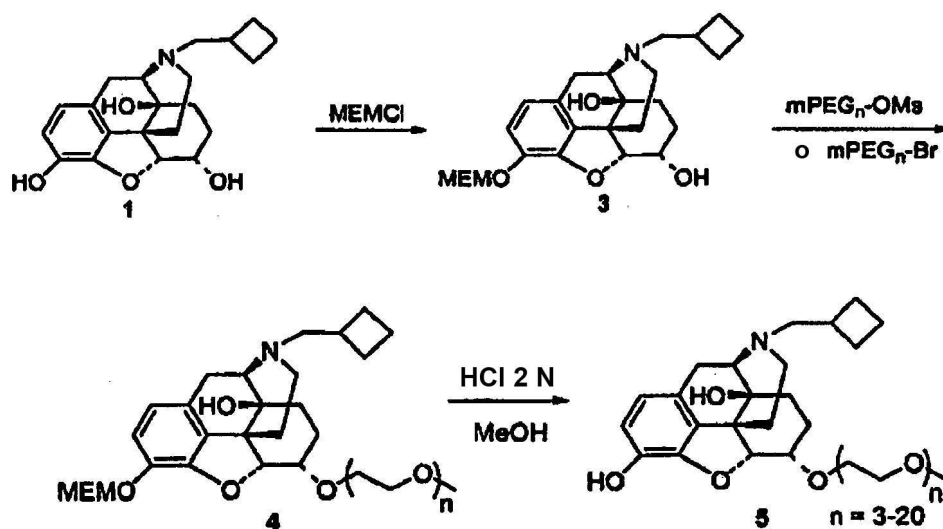


Se calentó una mezcla de nalbufina (60 mg, 0,17 mmol) y mPEG₈-Br (105,7 mg, 0,24 mmol) en presencia de carbonato de potasio (40,8 mg, 0,30 mmol) en tolueno/DMF (3 ml/0,3 ml) con un horno de microondas de CEM de manera que se consiguieron 100°C durante 30 minutos. Entonces se añadió acetona (1 ml). Tras calentarse la mezcla con un horno de microondas de CEM de manera que se consiguieron 100°C durante 90 minutos, se añadió más cantidad de K₂CO₃ (31 mg, 0,22 mmol) y mPEG₈-Br (100 mg, 0,22 mmol). Se calentó la mezcla con un horno de microondas de CEM de manera que se consiguieron 100°C durante 60 minutos. Se añadió de nuevo mPEG₈-Br (95 mg, 0,21 mmol). Se calentó la mezcla de nuevo con un horno de microondas de CEM de manera que se consiguieron 100°C durante 30 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se mezcló el residuo con agua (2 ml) y salmuera (10 ml). Se ajustó el pH de la disolución a 1,56 con HCl 1 N, se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Se secó con Na₂SO₄ la disolución orgánica combinada, se concentró produciendo el residuo I (una mezcla del producto deseado y material precursor). Se cambió la disolución acuosa a pH 10,13 con NaOH 0,2 N, se extrajo con diclorometano (4 x 15 ml). Se lavó con salmuera la disolución orgánica, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró dando como resultado el residuo II (19,4 mg), que contenía el producto y el material de partida nalbufina. Se purificó el residuo I mediante cromatografía en columna ultrarrápida automática de Biotage con MeOH al 2-10% en diclorometano dando como resultado el producto 3-O-mPEG₈-nalbufina (2) (n = 8) (44,6 mg). Se confirmó el producto mediante ¹H-RMN, CL-EM.

40 EJEMPLO 2 (Ejemplo de referencia)

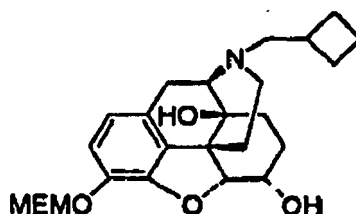
Preparación de conjugados de oligómero-nalbupina - "Enfoque B"

Se preparó PEG-nalbupina usando un segundo enfoque. Esquemáticamente, se muestra a continuación el enfoque seguido para este ejemplo.



Síntesis de 3-O-MEM-nalbufina (3):

5

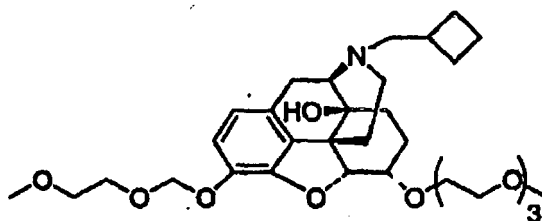


Se disolvió nalbufina (321,9 mg, 0,9 mmol) en acetona/tolueno (19 ml/8 ml). Entonces se añadió carbonato de potasio (338 mg, 2,45 mmol), seguido por una adición de MEMCl (160 μ l, 1,41 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 21 horas. Se añadió MeOH (0,3 ml) para extinguir la reacción. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida hasta sequedad. Se mezcló el residuo con agua (5 ml) y salmuera (15 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). Se lavó con salmuera la disolución orgánica combinada, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró. Se separó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida automática de Biotage con MeOH al 2-10% en diclorometano dando como resultado el producto 3-O-MEM-nalbufina (3) (341 mg) y el material de partida nalbufina (19,3 mg). Se confirmó el producto mediante $^1\text{H-RMN}$, CL-EM.

10

15

Síntesis de 6-O-mPEG₃-3-O-MEM-nalbufina (4) (n = 3):



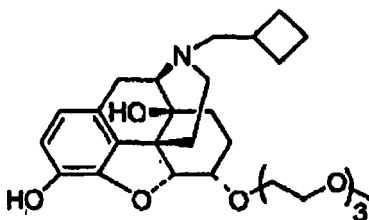
Se puso en un vial de 20 ml 3-O-MEM-nalbufina (3) (85 mg, 0,19 mmol) y tolueno (15 ml). Se concentró la mezcla para eliminar 7 ml de tolueno. Se añadió DMF anhidra (0,2 ml). Se purgó el vial con nitrógeno. Se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 21 mg, 0,53 mmol), seguido por una adición de mPEG₃-OMs (94 mg, 0,39 mmol). Tras calentarse la mezcla resultante a 45°C durante 22,5 horas, se añadió más cantidad de NaH (22 mg, 0,55 mmol). Se calentó la mezcla a 45°C durante otras seis horas, se añadió NaH (24 mg) y se calentó la mezcla a 45°C durante otras 19 horas. Cuando se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se añadió disolución acuosa saturada de NaCl (1 ml) para extinguir la reacción. Se diluyó la mezcla con agua (10 ml), se extrajo con EtOAc (4 x 15 ml). Se lavó con salmuera la disolución orgánica combinada, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró. Se separó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida automática de Biotage con MeOH al 0-10% en diclorometano dando como resultado el producto 6-O-mPEG₃-3-O-MEM-nalbufina (4) (n = 3) (79,4 mg) con un rendimiento del 71%. Se confirmó el producto mediante $^1\text{H-RMN}$, CL-EM.

20

25

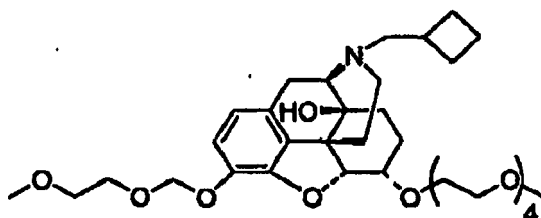
30

Síntesis de 6-O-mPEG₃-nalbufina (5) (n = 3):



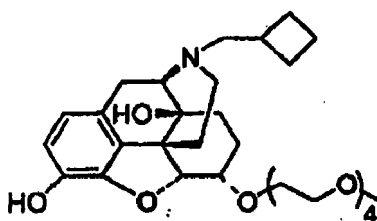
Se agitó 6-O-mPEG₃-3-O-MEM-nalbufina (4) (79,4 mg) en HCl 2 M en metanol a temperatura ambiente durante seis horas. Se diluyó la mezcla con agua (5 ml) y se concentró para eliminar el metanol. Se lavó la disolución acuosa con diclorometano (5 ml), y se ajustó el pH de la disolución a 9,35 con NaOH 0,2 N y NaHCO₃ sólido, se extrajo con diclorometano (4 x 30 ml). Se lavó con salmuera la disolución orgánica combinada, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró dando como resultado el producto 6-O-mPEG₃-nalbufina (5) (n = 3) (62,5 mg) con un rendimiento del 93%. Se confirmó el producto mediante ¹H-RMN, CL-EM.

10 Síntesis de 6-O-mPEG₄-3-O-MEM-nalbufina (4) (n = 4):



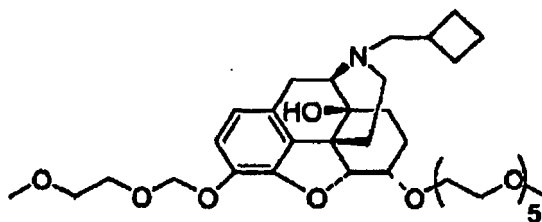
Se puso en un matraz redondo de 50 ml 3-O-MEM-nalbufina (3) (133,8 mg, 0,3 mmol) y mPEG₄-OMs (145 mg, 0,51 mmol) y tolueno (20 ml). Se concentró la mezcla para eliminar aproximadamente 12 ml de tolueno. Se añadió DMF anhidra (0,2 ml). Se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 61 mg, 1,52 mmol). Tras calentarse la mezcla resultante a 45°C durante 21,5 horas, se añadió más cantidad de NaH (30 mg, 0,75 mmol). Se calentó la mezcla a 45°C durante otras cinco horas. Cuando se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se añadió disolución acuosa saturada de NaCl (1 ml) para extinguir la reacción. Se diluyó la mezcla con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 15 ml). Se lavó con salmuera la disolución orgánica combinada, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró. Se separó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida automática de Biotage sobre gel de sílice con MeOH al 0-10% en diclorometano dando como resultado el producto 6-O-mPEG₄-3-O-MEM-nalbufina (4) (n = 4) (214,4 mg). La ¹H-RMN mostró cierta cantidad de mPEG₄-OMs en el producto. No se hizo ningún intento de purificación adicional. Se confirmó el producto mediante ¹H-RMN, CL-EM.

25 Síntesis de 6-O-mPEG₄-nalbufina (5) (n = 4):



Se agitó 6-O-mPEG₄-3-O-MEM-nalbufina (4) (214,4 mg) en HCl 2 M en metanol (30 ml) a temperatura ambiente durante 6 horas. Se diluyó la mezcla con agua (5 ml) y se concentró para eliminar el metanol. Se ajustó la disolución acuosa a 9,17 con NaOH 1 N, se extrajo con diclorometano (4 x 25 ml). Se lavó con salmuera la disolución orgánica combinada, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando MeOH al 3-8%/DCM (Biotage) dando como resultado el producto puro 6-O-mPEG₄-nalbufina (5) (n = 4) (90,7 mg), junto con cierta cantidad de producto impuro. Se confirmó el producto mediante ¹H-RMN, CL-EM. Se disolvió la parte impura en DCM (~1,5 ml). Se añadió HCl 1 N en éter (20 ml), se centrifugó. Se recogió el residuo y se redisolvió en DCM (25 ml). Se lavó la disolución en DCM con NaHCO₃ ac. al 5% (20 ml), salmuera (2 x 30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró proporcionando otra parte de producto puro (24,8 mg).

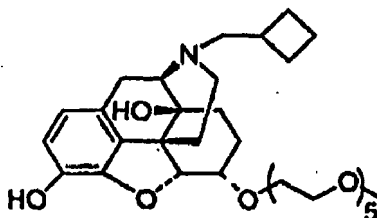
40 Síntesis de 6-O-mPEG₅-3-O-MEM-nalbufina (4) (n = 5):



Se puso en un matraz redondo de 50 ml 3-O-MEM-nalbufina (3) (103,9 mg, 0,23 mmol), mPEG₅-OMs (151 mg, 0,46 mmol) y tolueno (38 ml). Se concentró la mezcla para eliminar aproximadamente 20 ml de tolueno. Se añadió DMF anhidra (0,5 ml). Se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 102 mg, 2,55 mmol). Tras calentarse la mezcla resultante a 45°C durante 18 horas, se añadió más cantidad de NaH (105 mg). Se calentó la mezcla a 45°C durante otras 5,5 horas. Se añadió NaH (87 mg) y se calentó la mezcla a 45°C durante otras 17,5 horas. Cuando se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se añadió disolución acuosa saturada de NaCl (3 ml) para extinguir la reacción. Se diluyó la mezcla con agua (10 ml), se extrajo con EtOAc (4 x 20 ml). Se lavó con salmuera la disolución orgánica combinada, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró. Se separó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida automática de Biotage sobre gel de sílice con MeOH al 3-8% en diclorometano dando como resultado el producto 6-O-mPEG₅-3-O-MEM-nalbufina (4) (n = 5).

Síntesis de 6-O-mPEG₅-nalbufina (5) (n = 5):

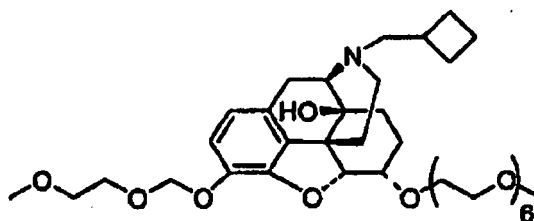
15



Se agitó la 6-O-mPEG₅-3-O-MEM-nalbufina (4) anterior en HCl 2 M en metanol (30 ml) a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se diluyó la mezcla con agua (5 ml), se concentró para eliminar el metanol. Se ajustó la disolución acuosa a 9,19 con NaOH 1 N, se extrajo con diclorometano (4 x 15 ml). Se lavó con salmuera la disolución orgánica combinada, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró. Tras purificación con cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice, se observó mPEG₅-OMs en ¹H-RMN. Se disolvió el residuo en DCM (~1 ml). Se añadió HCl 1 N en éter (18 ml), se centrifugó. Se recogió el residuo y se redisolvió en DCM (25 ml). Se lavó la disolución en DCM con NaHCO₃ ac. al 5% (2 x 20 ml), salmuera (2 x 30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró. Se separó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida de manera automática de Biotage sobre gel de sílice con MeOH al 4-8% en diclorometano dando como resultado el producto 6-O-mPEG₅-nalbufina (5) (n = 5) (55 mg).

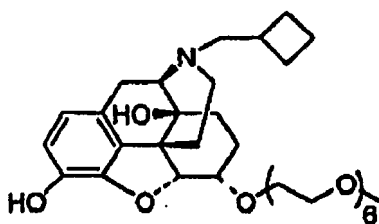
Síntesis de 6-O-mPEG₆-3-O-MEM-nalbufina (4) (n = 6):

30



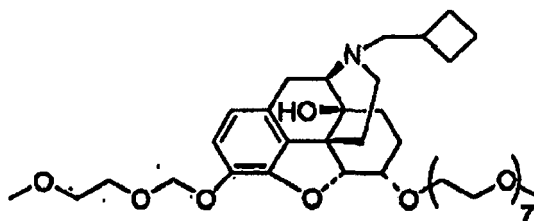
Se disolvieron 3-O-MEM-nalbufina (3) (77,6 mg, 0,17 mmol) y mPEG₆-OMs (199 mg, 0,53 mmol) en tolueno (20 ml). Se concentró la mezcla para eliminar aproximadamente 12 ml de tolueno. Se añadió DMF anhidra (0,2 ml), seguido por una adición de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 41 mg, 1,03 mmol). Tras calentarse la mezcla resultante a 45°C durante 23 horas, se añadió más cantidad de NaH (46 mg). Se calentó la mezcla a 45°C durante otras 24 horas. Cuando se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se añadió disolución acuosa saturada de NaCl (5 ml) para extinguir la reacción. Se diluyó la mezcla con agua (10 ml), se extrajo con EtOAc (4 x 15 ml). Se lavó con salmuera la disolución orgánica combinada, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró. Se usó directamente el residuo para la siguiente etapa.

Síntesis de 6-O-mPEG₆-nalbufina (5) (n = 6):



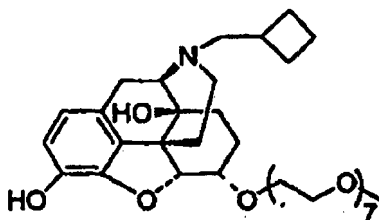
Se agitó la 6-O-mPEG₆-3-O-MEM-nalbufina (4) anterior en HCl 2 M en metanol (30 ml) a temperatura ambiente durante 20 horas. Se diluyó la mezcla con agua (5 ml), se concentró para eliminar el metanol. Se ajustó la disolución acuosa a 9,30 con NaOH 1 N, se extrajo con diclorometano (5 x 20 ml). Se lavó con salmuera la disolución orgánica combinada, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró. Se disolvió el residuo en DCM (~1 ml). Se añadió HCl 1 N en éter (20 ml), se centrifugó. Se recogió el residuo y se redisolvió en DCM (40 ml). Se lavó la disolución en DCM con NaHCO₃ ac. al 5% (2 x 20 ml), agua (30 ml), salmuera (2 x 30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró dando como resultado el producto 6-O-mPEG₆-nalbufina (5) (n = 6) (68 mg).

Síntesis de 6-O-mPEG₇-3-O-MEM-nalbufina (4, n = 7):



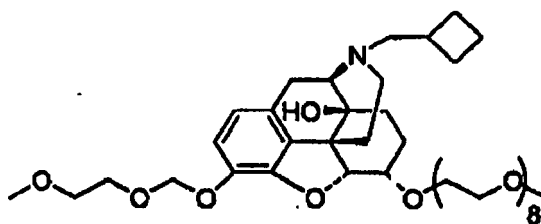
Se puso en un matraz redondo de 50 ml 3-O-MEM-nalbufina (3) (82,8 mg, 0,186 mmol), mPEG₇-Br (151 mg, 0,46 mmol) y tolueno (15 ml). Se concentró la mezcla para eliminar aproximadamente 9 ml de tolueno. Se añadió DMF anhidra (0,2 ml). Se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 50 mg, 1,25 mmol). Tras calentarse la mezcla resultante a 45°C durante 22,5 horas, se añadió más cantidad de NaH (38 mg, 0,94 mmol). Se calentó la mezcla a 45°C durante otras 5 horas. Cuando se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se añadió disolución acuosa saturada de NaCl (5 ml) para extinguir la reacción. Se diluyó la mezcla con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 10 ml). Se lavó con salmuera la disolución orgánica combinada, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró. Se usó directamente el residuo para la siguiente etapa.

Síntesis de 6-O-mPEG₇-nalbufina (5) (n = 7):



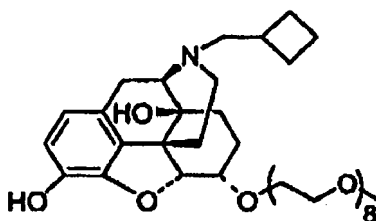
Se agitó la 6-O-mPEG₇-3-O-MEM-nalbufina (4) anterior en HCl 2 M en metanol (20 ml) a temperatura ambiente durante 20 horas. Se diluyó la mezcla con agua y se concentró para eliminar el metanol. Se ajustó la disolución acuosa a 9,30 con NaHCO₃ y NaOH 0,2 N, se extrajo con diclorometano (4 x 20 ml). Se lavó con salmuera la disolución orgánica combinada, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice y se lavó con DCM en condición ácida, se ajustó el pH a 9,35, se extrajo con DCM. El producto todavía estaba contaminado con PEG pequeño. Se disolvió el residuo en DCM (~2 ml). Se añadió HCl 1 N en éter (10 ml), se centrifugó. Se recogió el residuo y se redisolvió en DCM (10 ml). Se lavó la disolución en DCM con NaHCO₃ ac. al 5%, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró dando como resultado el producto 6-O-mPEG₇-nalbufina (5) (n = 7) (49 mg).

Síntesis de 6-O-mPEG₈-3-O-MEM-nalbufina (4) (n = 8):



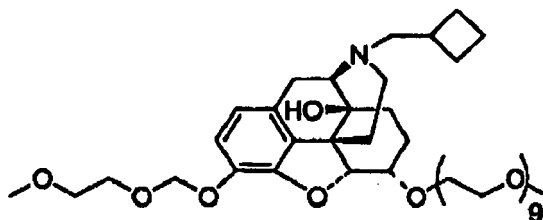
Se puso en un matraz redondo de 50 ml 3-O-MEM-nalbufina (3) (80,5 mg, 0,181 mmol), mPEG₈-Br (250 mg, 0,56 mmol) y tolueno (15 ml). Se concentró la mezcla para eliminar aproximadamente 6 ml de tolueno. Se añadió DMF anhidra (0,2 ml). Se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 49 mg, 1,23 mmol). Se calentó la mezcla resultante a 45°C durante 23 horas, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se añadieron disolución acuosa saturada de NaCl (5 ml) y agua (10 ml) para extinguir la reacción. Se extrajo la mezcla con EtOAc (4 x 20 ml). Se lavó con salmuera la disolución orgánica combinada, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró. Se usó directamente el residuo para la siguiente etapa.

Síntesis de 6-O-mPEG₈-nalbufina (5) (n = 8):



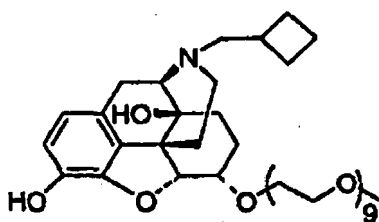
Se agitó la 6-O-mPEG₈-3-O-MEM-nalbufina (4) anterior en HCl 2 M en metanol (20 ml) a temperatura ambiente durante 17 horas. Se diluyó la mezcla con agua, se concentró para eliminar el metanol. Se ajustó la disolución acuosa a 9,32 con NaHCO₃ y NaOH 0,2 N, se extrajo con diclorometano (4 x 20 ml). Se lavó con salmuera la disolución orgánica combinada, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró. Se disolvió el residuo en DCM (~1 ml). Se añadió HCl 1 N en éter (20 ml), se centrifugó. Se recogió el residuo y se redisolvió en DCM (30 ml). Se lavó la disolución en DCM con NaHCO₃ ac. al 5% (60 ml), agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando metanol al 0-10% en diclorometano dando como resultado el producto 6-O-mPEG₈-nalbufina (5) (n = 8) (78,4 mg).

Síntesis de 6-O-mPEG₉-3-O-MEM-nalbufina (4) (n = 9):



Se puso en un matraz redondo de 50 ml 3-O-MEM-nalbufina (3) (120 mg, 0,27 mmol), mPEG₉-OMs (245 mg, 0,48 mmol) y tolueno (20 ml). Se concentró la mezcla para eliminar aproximadamente 10 ml de tolueno. Se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 63 mg, 1,57 mmol), seguido por una adición de DMF anhidra (0,5 ml). Se calentó la mezcla resultante a 45°C durante 17 horas. Se añadió más cantidad de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 60 mg) basándose en los resultados de HPLC, y entonces se calentó la mezcla a 45°C durante otras 5,5 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se añadieron disolución acuosa saturada de NaCl (2 ml) y agua (15 ml) para extinguir la reacción. Se extrajo la mezcla con EtOAc (4 x 20 ml). Se lavó con salmuera la disolución orgánica combinada, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando metanol al 3-8% en diclorometano (Biotage) proporcionando el producto 6-O-mPEG₉-3-MEM-O-nalbufina (207 mg) con un rendimiento del 90%.

Síntesis de 6-O-mPEG₉-nalbufina (5) (n = 9):

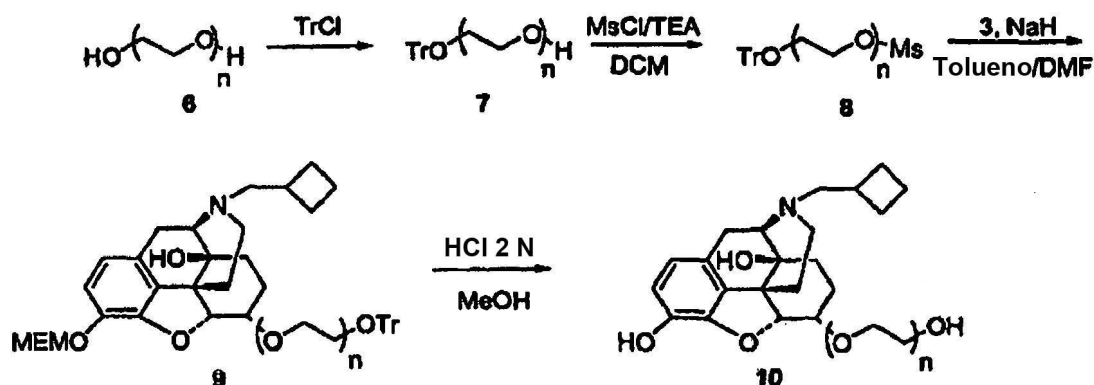


Se agitó la 6-O-mPEG₉-3-O-MEM-nalbufina (4) (207 mg, 0,24 mmol) anterior en HCl 2 M en metanol (33 ml) a temperatura ambiente durante 17 horas. Se diluyó la mezcla con agua y se concentró para eliminar el metanol. Se ajustó la disolución acuosa a 9,16 con NaOH 1 N y se extrajo con diclorometano (4 x 25 ml). Se lavó con salmuera la disolución orgánica combinada, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando metanol al 3-8% en diclorometano dando como resultado el producto 6-O-mPEG₉-nalbufina (4) (n = 9) (129,3 mg) con un rendimiento del 70%.

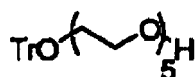
10 EJEMPLO 3 (Ejemplo de referencia)

Preparación de conjugados de oligómero-nalbufina - "Enfoque C"

Se preparó PEG-nalbufina usando un tercer enfoque. Esquemáticamente, se muestra a continuación el enfoque seguido para este ejemplo.



Síntesis de TrO-PEG₅-OH (7) (n = 5):



Se disolvió PEG₅-di-OH (6) (n = 5) (5,88 g, 24,19 mmol) en tolueno (30 ml), y se concentró para eliminar tolueno a presión reducida. Se secó el residuo a alto vacío. Se añadió DMF anhidra (40 ml), seguido por una adición de DMAP (0,91 g, 7,29 mmol) y TrCl (cloruro de tritilo) (1,66 g, 5,84 mmol). Se calentó la mezcla resultante a 50°C durante 22 horas. Se concentró la reacción para eliminar los disolventes (alto vacío, 50°C). Se mezcló el residuo con agua, y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Se lavó con salmuera la disolución orgánica combinada, se secó sobre Na₂CO₃, se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice dando como resultado 1,29 g de producto con un rendimiento del 46%. Se confirmó el producto con ¹H-RMN en CDCl₃.

Síntesis de TrO-PEG_n-OH (7) (n = diversos):

Siguiendo un procedimiento similar para la preparación de TrO-PEG₅-OH, se sintetizaron otros TrO-PEG_n-OH a partir del PEG_n-di-OH correspondiente.

Síntesis de TrO-PEG₅-OMs (8) (n = 5):



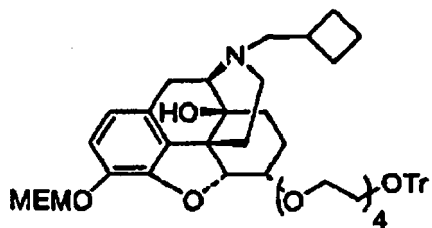
Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,35 ml, 4,48 mmol) a una disolución con agitación de TrO-PEG₅-OH (8) (n = 5) (1,29 g, 2,68 mmol) y trietilamina (0,9 ml, 6,46 mmol) en diclorometano (15 ml) a 0°C. Tras la adición, se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 16,5 horas. Se añadió agua para extinguir la reacción. Se separó la fase orgánica y se extrajo la disolución acuosa con diclorometano (10 ml). Se lavó con

salmuera la disolución orgánica combinada (3 x 30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró proporcionando el producto como aceite (1,16 g) con un rendimiento del 78%. Se confirmó el producto (8) ($n = 5$) con $^1\text{H-RMN}$ en CDCl_3 .

5 Síntesis de TrO-PEG $_n$ -OMs (8) ($n =$ diversos):

Siguiendo un procedimiento similar para la preparación de TrO-PEG $_5$ -OMs, se sintetizaron otros TrO-PEG $_n$ -OMs a partir del TrO-PEG $_n$ -OH correspondiente.

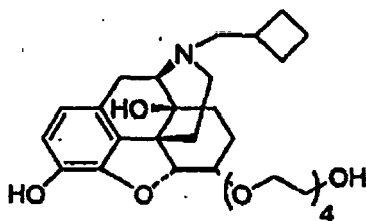
10 Síntesis de 3-O-MEM-6-O-TrO-PEG $_4$ -nalbufina (9) ($n = 4$):



Se puso en un matraz redondo 3-O-MEM-nalbufina (3) (120 mg, 0,27 mmol) [preparada previamente según la síntesis del compuesto (3) proporcionada en el ejemplo 2], TrO-PEG $_4$ -OMs (8) ($n = 4$) (143,4 mg, 0,28 mmol) y tolueno (40 ml). Se concentró la mezcla para eliminar aproximadamente 30 ml de tolueno. Se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 150 mg, 3,75 mmol), seguido por una adición de DMF anhidra (0,2 ml). Se calentó la mezcla resultante a 45°C durante 4,5 horas. Se añadió más cantidad de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 146 mg), y se agitó la mezcla a 45°C durante otras 18 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se saturó con disolución acuosa de NaCl (2 ml), y se añadió agua (15 ml) para extinguir la reacción. Se extrajo la mezcla con EtOAc (4 x 20 ml). Se lavó con salmuera la disolución orgánica combinada, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando metanol al 0-10% en diclorometano (Biotage) proporcionando el producto 3-O-MEM-6-O-TrO-PEG $_4$ -nalbufina (9) ($n = 4$) (~150 mg).

25

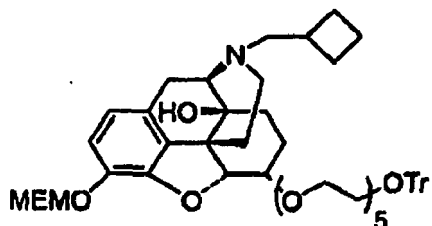
Síntesis de 6-O-HO-PEG $_4$ -nalbufina (10) ($n = 4$):



Se agitó la 6-O-TrO-PEG $_4$ -3-O-MEM-nalbufina (9) ($n = 4$) (150 mg) anterior en HCl 2 M en metanol (12 ml) a temperatura ambiente durante un día. Se diluyó la mezcla con agua y se concentró para eliminar el metanol. Se ajustó la disolución acuosa a pH 9,08 con NaOH, y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Se lavó con salmuera la disolución orgánica combinada, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice dando como resultado el producto 6-O-OH-PEG $_4$ -nalbufina (10) ($n = 4$) (26,9 mg). Se analizó el producto con $^1\text{H-RMN}$, CL-EM, HPLC.

35

Síntesis de 3-O-MEM-6-O-TrO-PEG $_5$ -nalbufina (9) ($n = 5$):

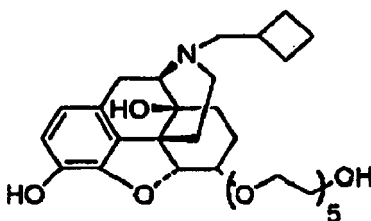


40

Se puso en un matraz redondo 3-O-MEM-nalbufina (3) (318 mg, 0,71 mmol) [preparada previamente según la síntesis del compuesto (3) proporcionada en el ejemplo 2], TrO-PEG $_5$ -OMs (8) ($n = 5$) (518,5 mg, 0,93 mmol) y tolueno (100 ml). Se concentró la mezcla para eliminar aproximadamente 75 ml de tolueno. Se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 313 mg, 7,8 mmol), seguido por una adición de DMF anhidra (1,0 ml). Se agitó

la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos, y entonces a 60°C durante 19,5 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se saturó con disolución acuosa de NaCl (5 ml), y se añadió agua (5 ml) para extinguir la reacción. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se lavó con salmuera la disolución orgánica combinada, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando metanol al 0-10% en diclorometano (Biotage) proporcionando el producto 3-O-MEM-6-O-TrO-PEG₅-nalbufina (718 mg). El producto (9) (n = 5) estaba impuro, se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de 6-O-HO-PEG₅-nalbufina (10) (n = 5):



Se agitó la 6-O-TrO-PEG₅-3-O-MEM-nalbufina (9) (n = 5) (718 mg) anterior en HCl 2 M en metanol (30 ml) a temperatura ambiente durante 19 horas. Se diluyó la mezcla con agua y se concentró para eliminar el metanol. Se ajustó la disolución acuosa a pH 9,16 con NaOH, se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Se lavó con salmuera la disolución orgánica combinada, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el residuo dos veces con cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice proporcionando producto muy puro 6-O-HO-PEG₅-nalbufina 10 (n = 5) (139 mg) y producto menos puro (48 mg). Se analizó el producto con ¹H-RMN, CL-EM, HPLC.

EJEMPLO 4 (Ejemplo de referencia)

Datos de actividad de unión

Usando técnicas de afinidad de unión convencionales, se sometieron a ensayo varias moléculas para determinar la actividad de unión en los subtipos de opioides kappa, mu y delta de receptores de opioides. En la tabla 1 se proporcionan los resultados.

Tabla 1

Molécula	Actividades de unión					
	Ki en receptores kappa (nM)	Veces frente a nalbufina en kappa	Ki en receptores mu (nM)	Veces frente a nalbufina en MU	Ki en receptores delta (nM)	Veces frente a nalbufina en delta
Nalbufina	37,54; 14,36	1	6,74; 16,92; 23,89; 9,67	1	187,10; 323,8; 619,3; 145,20	1
3-O-mPEG ₂ -nalbufina*	-	-	-	-	-	-
6-O-mPEG ₃ -nalbufina	218,1	5,8	27,4	4,1	163,30	0,9
6-O-mPEG ₄ -nalbufina			17,54	0,7	148,90	0,5
6-O-mPEG ₅ -nalbufina	35,56	2,5	35,09	5,2	147,70	0,5
6-O-mPEG ₆ -nalbufina	246,9	6,6	44,28	1,9	130,00	0,9
6-O-mPEG ₇ -nalbufina	346,1	9,2	77,94	4,6	313,80	0,5
6-O-mPEG ₈ -nalbufina	282,2	7,5	79,55	8,2	167,50	1,2
6-O-MPEG ₉ -nalbufina	186,1	13,0	122,30	7,2	157,70	1,1

* La serie de moléculas de "3-O-mPEG_n-nalbufina" preparada en el ejemplo 1 no mostró actividad de unión detectable; se cree que las moléculas en las que un oligómero no peptídico, soluble en agua se une covalentemente en la posición 3-O tienen valor cuando, por ejemplo, la unión covalente es una forma de unión degradable.

EJEMPLO 5 (Ejemplo de referencia)

Preparación de conjugados distintos de aquéllos con nalbufina, U50488 y U69593

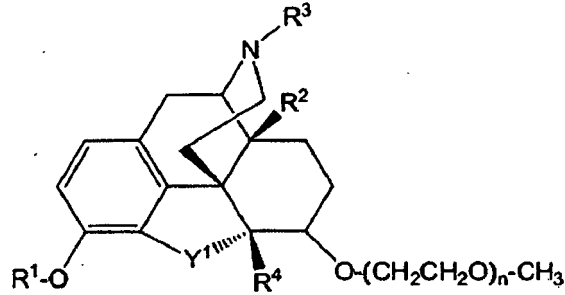
ES 2 534 741 T3

Pueden prepararse conjugados de agonistas opioides distintos de nalbufina, U50488 y U69593 en los que pueden seguirse los procedimientos y el esquema de síntesis generales expuestos en el ejemplo 1, excepto porque se sustituye un agonista opioide de fórmula I por nalbufina, U50488 y U69593.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de agonista opiode que comprende un residuo de un agonista opiode unido covalentemente a un oligómero no peptídico, soluble en agua, teniendo el compuesto la fórmula:

5



en la que:

10 R¹ es metilo;

R² es OH;

15 R³ es metilo;

R⁴ es hidrógeno;

Y¹ es oxígeno; y

20 n es un número entero desde 1 hasta 30.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que n es un número entero desde 1 hasta 10.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que n es 6.

25

4. Composición que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y opcionalmente, un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o composición según la reivindicación 4, para su uso en terapia.

30