(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 540 551**

(51) Int. Cl.:

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

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2008** **E 12182420 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2015** **EP 2565195**

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

(30) Prioridad:

29.03.2007 US 920722 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.07.2015

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

MELUCCI, CHARLES K y
LOKHNAUTH, JOHN

(74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 540 551 T3

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

DESCRIPCIÓN

Antagonistas de receptores opioides periféricos y usos de los mismos

Antecedentes de la invención

Los opioides se usan ampliamente en pacientes con cánceres avanzados y otras enfermedades terminales para aliviar el sufrimiento. Los opioides son medicamentos narcóticos que activan los receptores opioides localizados en el sistema nervioso central para aliviar el dolor. No obstante, los opioides también reaccionan con los receptores fuera del sistema nervioso central, lo que tiene como resultado efectos secundarios como estreñimiento, náuseas, vómitos, retención urinaria y picor intenso. Los más notables son los efectos en el tracto gastrointestinal (GI), donde los opioides inhiben el vaciado gástrico y la actividad motora propulsora del intestino de modo que disminuyen la velocidad del tránsito intestinal y producen estreñimiento. La eficacia de los opioides para el dolor a menudo está limitada debido a los efectos secundarios resultantes, que pueden ser debilitantes y a menudo hacen que los pacientes dejen de usar los analgésicos opioides.

Además de los efectos secundarios inducidos por los analgésicos opioides, los estudios han sugerido que los compuestos opioides endógenos y sus receptores también pueden afectar a la actividad del tracto gastrointestinal (GI) y pueden estar implicados en la regulación normal de la motilidad intestinal y el transporte en la mucosa de fluidos, tanto en animales como en seres humanos. (Koch, T. R, et al, Digestive Diseases and Sciences 1991, 36, 712 - 728; Schuller, A.G.P., et al., Society of Neuroscience Abstracts 1998, 24, 524, Reisine, T., y Pasternak, G., Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics Ninth Edition 1996, 521 - 555 and Bagnol, D., et al., Regul. Pept. 1993, 47, 259 - 273). Por tanto, un nivel fisiológico anormal de los compuestos endógenos y/o la actividad receptora puede conducir a disfunción intestinal.

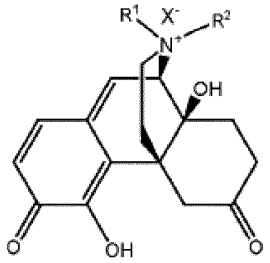
Por ejemplo, los pacientes que han sufrido procedimientos quirúrgicos, especialmente cirugía del abdomen, a menudo sufren una disfunción intestinal concreta denominada íleo postoperatorio (o posquirúrgico), que puede estar causado por fluctuaciones en los niveles de opioides naturales. De un modo similar, las mujeres que acaban de dar a luz habitualmente sufren íleo posparto, que se piensa que está causado por fluctuaciones similares de los opioides similares como resultado del estrés del nacimiento. La disfunción gastrointestinal asociada con el íleo postoperatorio o posparto normalmente puede durar de 3 a 5 días, y en algunos casos graves dura más de una semana. La administración de analgésicos opioides a un paciente después de la cirugía, que ahora es una práctica casi universal, puede agravar la disfunción intestinal y, de este modo, retrasar la recuperación de la función intestinal normal, prolongar las estancias hospitalarias e incrementar los costes de los cuidados médicos.

Los antagonistas de los receptores opioides tales como naloxona, naltrexona y nalmefena se han estudiado como medios de antagonizar los efectos secundarios indeseables de los opioides. No obstante, estos agentes no solo actúan sobre los receptores opioides periféricos sino también sobre el punto en el sistema nervioso central, de modo que, en ocasiones, invierten los efectos analgésicos beneficiosos de los opioides o producen síntomas de retirada de opioides. Entre los abordajes preferibles para usar en el control de los efectos secundarios inducidos por opioides se incluyen la administración de compuestos antagonistas de los receptores opioides periféricos que no atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica. Por ejemplo, se ha divulgado el uso del compuesto antagonista del receptor opioide periférico μ, metilnaltrexona, y compuestos relacionados para detener los efectos secundarios inducidos por opioides en los pacientes (por ejemplo, estreñimiento, prurito, náuseas y/o vómitos). Véase, por ejemplo, las patentes de EE.UU. 5.972.954, 5.102.887, 4.861.781 y 4.719.215 y Yuan, C. -S. et al. Drug and Alcohol Dependence 1998, 52, 161. La afinidad por los receptores opioides μ se ha notificado para un análogo de la naltrexona caracterizado por que tiene un grupo 4-OH. Véase M.P. Wentland et. al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol.15, P. 2107 - 2110 (2005). De un modo similar, se ha descrito que los antagonistas selectivos de receptores opioides periféricos piperidina-N-alquilcarboxilato y 3,4-dimetil-4-aril-piperidina son útiles para el tratamiento de los efectos secundarios inducidos por opioides estreñimiento, náuseas o vómitos, así como el síndrome del intestino irritable y el estreñimiento idiopático. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. 5.250.542, 5.434.171, 5.159.081 y 5.270.328.

Sería deseable proporcionar compuestos antagonistas de receptores opioides periféricos μ para la administración a un paciente que necesite tratamiento de cualquiera de los trastornos mencionados anteriormente.

Resumen

La presente invención proporciona una composición de un compuesto de fórmula I:



I

donde X^- es un anión adecuado, R^1 y R^2 son cada uno de forma independiente hidrocarburos alifáticos C_{1-6} y el compuesto está en configuración (R) con respecto al nitrógeno, donde el compuesto de fórmula I está en una cantidad de 97 %, 97,5 %, 98 %, 98,5 %, 99 %, 99,5 % o 99,8 % en peso de la composición; o donde la composición contiene no más del 2 % mediante el área en la HPLC de las impurezas orgánicas totales y, preferentemente, no más del 1,5 % mediante el área en la HPLC de las impurezas orgánicas totales respecto al área total del cromatograma de HPLC. La presente invención también proporciona composiciones y formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I. Los compuestos proporcionados son antagonistas de los receptores opioides μ periféricos y, por lo tanto, son útiles para el tratamiento, prevención, mejora, retraso o reducción de la gravedad y / o incidencia de efectos secundarios asociados con la administración de opioides, tales como, por ejemplo, disfunción gastrointestinal (por ejemplo, inhibición de la motilidad intestinal, estreñimiento, constricción del esfínter GI, náuseas, emesis (vómitos), espasmo biliar, disfunción intestinal opioide, cólico), disforia, prurito, retención urinaria, depresión de la respiración, constricción papilar, efectos cardiovasculares, rigidez de la pared torácica y supresión de la tos, la depresión de la respuesta de estrés, y supresión inmune asociada con la administración de analgesia con narcóticos, etc., o combinaciones de los mismos. Otros usos de los compuestos proporcionados se exponen más adelante.

Breve descripción de las figuras

La **Figura 1** muestra el cromatograma de HPLC del compuesto **II-1**.

La **Figura 2** representa el espectro UV del compuesto **II-1**.

La **Figura 3** representa el espectro de RMN de ^{1}H del compuesto **II-1**.

Descripción detallada de determinadas realizaciones de la invención

1. Compuestos y Definiciones:

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona una composición de un compuesto de fórmula **I** como se define en la reivindicación 1.

El término “alifático” o “grupo alifático”, como se usa en el presente documento, significa una cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación o un hidrocarburo monocíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también denominado en el presente documento "carbociclo" "cicloalifático" o "cicloalquilo" que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. En determinadas realizaciones, un grupo alifático contiene 1-4 átomos de carbono alifáticos y en otras realizaciones más, un grupo alifático contiene 1-3 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, "cicloalifático" (o "carbociclo") se refiere a un hidrocarburo monocíclico C_3-C_6 que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. Tales grupos cicloalifáticos incluyen grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo. Grupos alifáticos adecuados incluyen, entre otros, grupos alquilo, alquenilo, alquinilo lineales o ramificados, e híbridos de los mismos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo. Ejemplos de grupos alifáticos incluyen alilo, vinilo, ciclopropilmetilo, metilo, etilo, isopropilo, y similares.

El término “insaturado”, como se usa en el presente documento, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

El término "alquilo inferior", como se usa en el presente documento, se refiere a una cadena de hidrocarburo que tiene hasta 4 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono, y más preferentemente de 1 a 2 átomos de carbono. El término "alquilo" incluye, pero no se limita a, cadenas lineales y ramificadas tales como

metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo.

Como se utiliza en el presente documento, una "cantidad eficaz" de un compuesto o composición farmacéuticamente aceptable puede lograr un efecto terapéutico y / o profiláctico deseado. En algunas realizaciones, una "cantidad eficaz" es al menos una cantidad mínima de un compuesto, o composición que contiene un compuesto, que es suficiente para el tratamiento de uno o más síntomas de un trastorno o afección asociada con la modulación de los receptores opioides μ periféricos, tales como efectos secundarios asociados con la terapia analgésica opioide (por ejemplo, disfunción gastrointestinal (por ejemplo, estreñimiento dismotilidad, etc.), náuseas, emesis, (por ejemplo, náuseas), etc.). En ciertas realizaciones, una "cantidad eficaz" de un compuesto, o composición que contiene un compuesto, es suficiente para el tratamiento de uno o más síntomas asociados con, una enfermedad asociada con la actividad de los receptores opioides μ y opioides periféricos (por ejemplo, estreñimiento idiopático, íleo, etc.).

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

Los términos "sufren" o "que sufre", como se usan e el presente documento, se refiere a una o más afecciones que se han diagnosticado a un paciente o se sospecha que tienen.

Los términos "tratar" o "que tratan", como se usan e el presente documento, se refiere a aliviar, inhibir, retrasar la aparición de, prevenir, mejorar y / o aliviar parcialmente o completamente un trastorno o afección, o uno o más síntomas del trastorno o afección.

"Agente terapéuticamente activo" o "agente activo" se refieren a una sustancia, incluyendo una sustancia biológicamente activa, que es útil para la terapia (por ejemplo, terapia humana, terapia veterinaria), incluyendo el tratamiento profiláctico y terapéutico. Agentes terapéuticamente activos incluyen moléculas orgánicas que son compuestos farmacológicos, péptidos, proteínas, hidratos de carbono, monosacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, nucleoproteínas, mucoproteínas, lipoproteínas, polipéptidos o proteínas sintéticas, moléculas pequeñas unidas a una proteína, glicoproteína, esteroide, ácido nucleico, ADN, ARN, nucleótidos, nucleósidos, oligonucleótidos, oligonucleótidos antisentido, lípidos, hormonas y vitaminas. Agentes terapéuticamente activos incluyen cualquier sustancia utilizada como un medicamento para el tratamiento, prevención, retraso, reducción o mejora de una enfermedad, afección o trastorno. Entre los agentes terapéuticamente activos útiles en las formulaciones de la presente invención son compuestos antagonistas de los receptores opioides, compuestos analgésicos opioides, y similares. Una descripción detallada adicional de compuestos útiles como agentes terapéuticamente activos se proporciona a continuación. Un agente terapéuticamente activo incluye un compuesto que aumenta el efecto o la eficacia de un segundo compuesto, por ejemplo, mediante la mejora de la potencia o reducción de los efectos adversos de un segundo compuesto.

La expresión “forma de dosificación unitaria”, como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad físicamente pequeña de la formulación de la invención adecuada para el sujeto que se va a tratar. No obstante, se entenderá que el uso diario total de las composiciones de la presente invención será decidido por el médico responsable dentro del alcance de un juicio médico sólido. El nivel de dosis específico para cualquier sujeto y organismo dependerá de diversos factores, incluyendo el trastorno que se esté tratando y su gravedad, la actividad del agente activo específico usado, la composición específica usada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del sujeto; la hora de administración y la tasa de excreción del agente activo específico usado, la duración del tratamiento; los fármacos y las terapias adicionales usados en combinación o coincidiendo con el o los compuestos específicos usados y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

2. Descripción de compuestos de ejemplo:

Como se ha descrito en general anteriormente, la presente invención proporciona una composición de un compuesto de fórmula **I** como se define en la reivindicación 1.

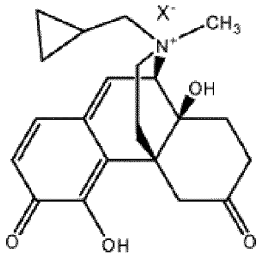
Uno experto en la técnica reconocerá que el átomo de nitrógeno representado en la fórmula I es un centro quiral y, por lo tanto, puede existir en la configuración (R) o (S). De acuerdo con un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I donde el compuesto está en la configuración (R) con respecto al nitrógeno. En ciertas realizaciones de la presente invención, al menos 99,6 %, 99,7 %, 99,8 %, 99,85 %, 99,9 %, o 99,95 % de un compuesto de fórmula **I** está en la configuración (R) con respecto al nitrógeno.

Como se ha definido en general anteriormente, el grupo X de fórmula **I** es un anión adecuado. En ciertas realizaciones, X^- es el anión de un ácido de Brønsted adecuado. Los ácidos de Brønsted de ejemplo incluyen haluros de hidrógeno, ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. En ciertas realizaciones, X^- es cloruro, bromuro, yoduro, fluoruro, sulfato, bisulfato, tartrato, nitrato, citrato, bitartrato, carbonato, fosfato, malato, maleato, fumarato sulfonato, metilsulfonato, formiato, carboxilato, sulfato, metilsulfato o succinato. De acuerdo con un aspecto, X^- es bromuro.

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

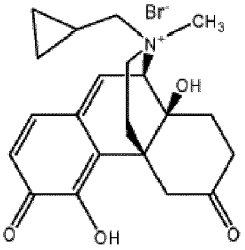
En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona una composición de un compuesto de fórmula **I** donde R^1 es C_{1-4} alifático y R^2 es alquilo inferior. En otras realizaciones, el grupo R^1 es un grupo (cicloalquil)alquilo o un grupo alquenilo. De acuerdo con ciertas realizaciones, R^1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

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

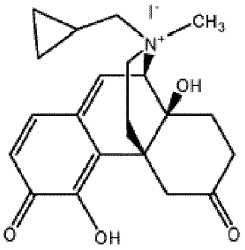


II

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

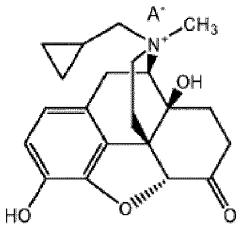


II-1



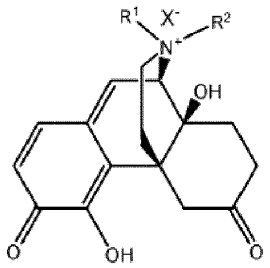
II-2

También se proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula **III**:



III

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



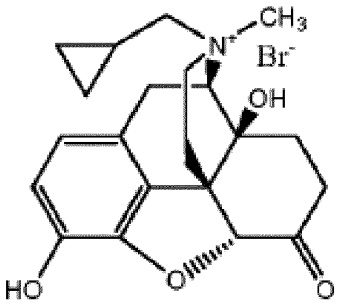
I

donde: el compuesto de fórmula I está en una cantidad de al menos 97 %, 97,5 %, 98 %, 98,5 %, 99 %, 99,5 % o 99,8 % en peso de la composición; o la composición no contiene más de 2 % por área de HPLC de impurezas orgánicas totales, y preferentemente no más del 1,5 % por área de HPLC de impurezas orgánicas totales en relación con el área total del cromatograma HPLC; y
R^1 y R^2 son cada uno independientemente alifática C_{1-6}; y
X^- es un anión adecuado.

Como se ha definido en general anteriormente, el grupo A^- de fórmula **III** es un anión adecuado. En ciertas realizaciones, A^- es el anión de un ácido de Brønsted adecuado. Los ácidos de Brønsted de ejemplo incluyen haluros de hidrógeno, ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. En ciertas realizaciones, A^- es cloruro, bromuro, yoduro, fluoruro, sulfato, bisulfato, tartrato, nitrato, citrato, bitartrato, carbonato, fosfato, malato, maleato, fumarato sulfonato, metilsulfonato, formiato, carboxilato, sulfato, metilsulfato o succinato. De acuerdo con un aspecto, X^- es bromuro.

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

La publicación de solicitud de patente internacional número WO2006/ 127899 describe el Compuesto **III-1**, bromuro de (R)-N-metilnaltrexona, que tiene la siguiente estructura:



III-1

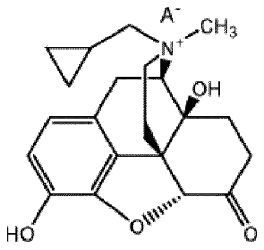
donde el compuesto está en la configuración (R) con respecto al nitrógeno. Al menos aproximadamente el 99,6 %, 99,7 %, 99,8 %, 99,85 %, 99,9 %, o 99,95 % de compuesto **III-1** puede estar en la configuración (R) con respecto al nitrógeno. Los métodos para determinar la cantidad de bromuro de (R)-N-metilnaltrexona, presente en una muestra en comparación con la cantidad de bromuro de (S)-N-metilnaltrexona presente en esa misma muestra se describen en detalle en el documento WO2006 / 127899. En otras realizaciones, el Compuesto **III-1** contiene 0,15 % o menos de bromuro de (S)-N-metilnaltrexona.

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

Los compuestos empleados en la presente invención pueden estar en forma aislada. Tal como se utiliza e el presente documento, el término "aislado" significa que un compuesto se proporciona en una forma que está separada de otros componentes que pueden estar presentes en el entorno habitual de ese compuesto. En ciertas realizaciones, un compuesto aislado está en forma sólida. En algunas realizaciones, un compuesto aislado tiene una pureza de al menos aproximadamente 50 % determinada mediante un método de HPLC adecuado. En ciertas

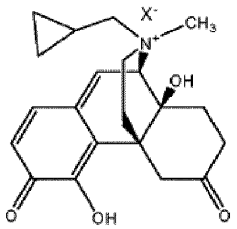
realizaciones, un compuesto aislado tiene una pureza de al menos aproximadamente 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 98 %, o 99 % determinada mediante un método de HPLC adecuado.

También se proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula **III**:



III

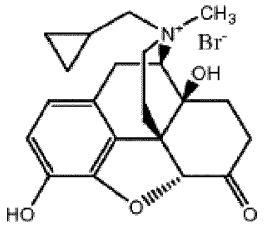
donde A^- es un anión adecuado,
y al menos un compuesto de fórmula **III**:



II

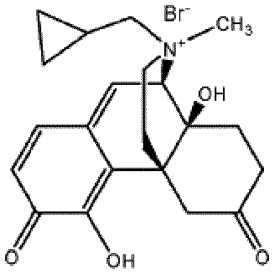
donde X^- es un anión adecuado tal como se describe en el presente documento, y donde el compuesto de fórmula **I** está en una cantidad de al menos 97 %, 97,5 %, 98 %, 98,5 %, 99 %, 99,5 % o 99,8 % en peso de la composición; o donde la composición no contiene más de 2 % por área de HPLC de impurezas orgánicas totales, y preferentemente no más del 1,5 % por área de HPLC de impurezas orgánicas totales en relación con el área total del cromatograma HPLC; y

También se proporciona una composición que comprende el compuesto **III-1**:



III-1

y el compuesto **II-1**:



II-1

donde el compuesto de fórmula I está en una cantidad de al menos 97 %, 97,5 %, 98 %, 98,5 %, 99 %, 99,5 % o 99,8 % en peso de la composición; o donde la composición no contiene más de 2 % por área de HPLC de impurezas

orgánicas totales, y preferentemente no más del 1,5 % por área de HPLC de impurezas orgánicas totales en relación con el área total del cromatograma HPLC.

4. Usos, Formulación y Administración

Como ha tratado anteriormente, la presente invención proporciona una composición de un compuesto de fórmula **I** útiles como antagonista del receptor opioide mu periférico. De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, que comprenden un compuesto de fórmula **I**, como se describe en el presente documento y que comprenden, opcionalmente, un vehículo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones de la presente invención, tales composiciones farmacéuticamente aceptables comprenden además opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Como se ha descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención comprenden adicionalmente un vehículo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable que, como se usa en el presente documento, incluye cualquiera y todos los disolventes, diluyentes u otros vehículos líquidos, dispersiones o suspensiones auxiliares, agentes de superficie activa, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, como es adecuado para la forma de dosificación concreta deseada. En Remington's Pharmaceutical Sciences, 17 Edición, ed. Alfonoso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985) se divulgan varios vehículos usados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en lo que respecta a cualquier medio vehículo convencional es incompatible con la sal de la invención, tal como produciendo cualquier efecto biológico indeseable o, de otro modo, interaccionando de un modo perjudicial con cualquier otro componente(s) de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso se contempla dentro del alcance de la presente invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato potásico, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato hidrógeno disódico, fosfato hidrógeno de potasio, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, grasa de lana, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; goma de tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tampón tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua sin pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como laurilsulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, también puede haber conservantes y antioxidantes en la composición, de acuerdo con el juicio del formulador.

En ciertas realizaciones, la invención se refiere a composiciones que comprenden al menos un compuesto de fórmula **I** y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Tales composiciones se preparan de acuerdo con procedimientos aceptables farmacéuticas, tales como, por ejemplo, los descritos en *Remingtons*. Los vehículos farmacéuticamente aceptables son aquellos vehículos que son compatibles con los otros ingredientes de la formulación y son biológicamente aceptables.

Las composiciones de la presente invención se administran por vía oral o parenteral, solos, o en combinación con vehículos farmacéuticos convencionales. Los vehículos sólidos aplicables pueden incluir una o más sustancias que también pueden actuar como agentes aromatizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, cargas, deslizantes, adyuvantes de compresión, aglutinantes, agentes disgregantes de comprimidos, o materiales de encapsulación. En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que está en mezcla con el ingrediente activo finamente dividido. En los comprimidos, el ingrediente activo se mezcla con el vehículo que tiene las necesarias propiedades de compresión en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y el tamaño deseados. Los vehículos sólidos adecuados incluyen, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidina, ceras de bajo punto de fusión y resinas de intercambio de iones.

Los vehículos líquidos se pueden utilizar en la preparación de soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires. El ingrediente activo puede disolverse o suspenderse en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, un disolvente orgánico, una mezcla de ambos, o un aceite o grasa farmacéuticamente aceptable. El vehículo líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados tales como, por ejemplo, solubilizantes, emulsionantes, tampones, conservantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, colorantes, reguladores de viscosidad, estabilizantes u osmorreguladores. Los ejemplos adecuados de vehículos líquidos adecuados para administración oral y parenteral incluyen agua (en particular que contienen

opcionalmente aditivos como se ha indicado anteriormente, tales como derivados de celulosa, preferentemente una solución de carboximetilcelulosa sódica), alcoholes (incluyendo alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos por ejemplo glicoles) y sus derivados y aceites (por ejemplo, aceite de coco y aceite de cacahuete fraccionados). Para la administración parenteral, el vehículo puede ser también un éster oleoso, tal como oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los vehículos líquidos estériles se utilizan en composiciones en forma de líquidos estériles para administración parenteral. El vehículo líquido para composiciones presurizadas puede ser hidrocarburos halogenados u otro propulsor farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas líquidas que son soluciones o suspensiones estériles se pueden administrar, por ejemplo, mediante inyección intramuscular, intraperitoneal o subcutánea. Las soluciones estériles también pueden administrarse por vía intravenosa. Las composiciones para administración oral pueden estar en forma líquida o sólida.

En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención se administran por vía rectal o vaginal en forma de un supositorio convencional. Para la administración por inhalación intranasal o intrabronquial o insuflación, las composiciones de la presente invención pueden formularse en una solución acuosa o parcialmente acuosa, que puede utilizarse después en forma de un aerosol. Las composiciones de la presente invención también pueden administrarse por vía transdérmica mediante el uso de un parche transdérmico que contiene el compuesto activo y un vehículo que es inerte para el compuesto activo, no es tóxico para la piel y permite la liberación del agente para la absorción sistémica en el torrente sanguíneo a través de la piel. El vehículo puede tomar cualquier número de formas tales como cremas y ungüentos, pastas, geles y dispositivos oclusivos. Las cremas y ungüentos pueden ser emulsiones líquidas viscosas o semisólidas del tipo de aceite en agua o agua en aceite. Las pastas que comprenden polvos absorbentes dispersos en petróleo o petróleo hidrófilo que contiene el ingrediente activo también pueden ser adecuadas. Se pueden usar varios dispositivos oclusivos para liberar el ingrediente activo en el torrente sanguíneo tal como una membrana semipermeable que cubre un depósito que contiene el ingrediente activo con o sin un vehículo, o una matriz que contiene el ingrediente activo. En la literatura se conocen otros dispositivos oclusivos.

Preferentemente, la composición farmacéutica está en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos o supositorios. En tal forma, la composición está subdividida en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del ingrediente activo; las formas de dosificación unitaria pueden ser composiciones envasadas, por ejemplo, polvos envasados, viales, ampollas, jeringas precargadas o sellos que contienen líquidos. La forma de dosificación unitaria puede ser, por ejemplo, una cápsula o comprimido, o puede ser el número adecuado de cualquiera de estas formas envasadas.

La cantidad de composición de la presente invención proporcionada a un paciente variará dependiendo de lo que se está administrado, el propósito de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la forma de administración, y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones de la presente invención se proporcionan a un paciente que sufre una afección en una cantidad suficiente para tratar o tratar al menos parcialmente los síntomas de la afección y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para conseguir esto se define como una “cantidad terapéuticamente eficaz” como se ha descrito anteriormente en el presente documento. La dosis que debe utilizarse en el tratamiento de un caso específico deberá determinarla de forma subjetiva el médico responsable del tratamiento. Las variables implicadas incluyen la afección específica y el tamaño, edad, y el patrón de respuesta del paciente. El tratamiento de abuso de sustancias sigue el mismo método de administración subjetiva de fármacos bajo la dirección del médico a cargo. Generalmente, una dosis inicial es de aproximadamente 5 mg al día, con aumento gradual de la dosis diaria de aproximadamente 150 mg al día, para proporcionar el nivel de dosificación deseada en el paciente.

En otras formas de realización de la presente invención, las composiciones contienen un compuesto de la fórmula **I** o II, en una cantidad de al menos 97, 97,5, 98, 98,5, 99, 99,5, 99,8 por ciento en peso, en las que los porcentajes se basan en la base libre de dicho compuesto y en el peso total de la composición. En otras realizaciones, la composición que contiene un compuesto de cualquiera de la fórmula **I** o **II** contiene no más del 2,0 por ciento de área por HPLC de impurezas orgánicas totales y más preferentemente no más del 1,5 por ciento de área HPLC impurezas orgánicas totales en relación con la superficie total del cromatograma HPLC.

También se proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula **III**, al menos un compuesto de fórmula **I** o **II**, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, las composiciones contienen un compuesto de fórmula I o II en una cantidad de 97 por ciento en peso a 99 por ciento en peso, en las que los porcentajes se basan en la base libre de dicho compuesto y en el peso total de la composición. En otras realizaciones, la composición que contiene un compuesto de cualquiera de la fórmula **I** o **II** contiene no más del 2,0 por ciento de área por HPLC de impurezas orgánicas totales y más preferentemente no más del 1,5 por ciento de área HPLC impurezas orgánicas totales en relación con la superficie total del cromatograma HPLC.

Productos de combinación y administración combinada

En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención y formulaciones de las mismas se pueden administrar

solas para tratar uno o más trastornos como se describe e el presente documento, o, como alternativa, se pueden administrar en combinación con (ya sea simultáneamente o secuencialmente) uno o más de otros agentes activos útiles para el tratamiento de uno o más trastornos como se describe en el presente documento. Por lo tanto, una composición de la invención, o formulación de la misma, se pueden administrar simultáneamente con, antes de, o después de, uno o más agentes activos.

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

En algunas realizaciones, las formulaciones de la invención comprenden tanto un opioide como un compuesto de fórmula I. Tales productos de combinación, que contienen tanto un opioide como un compuesto de fórmula I permitirían de forma simultánea el alivio del dolor y la minimización de los efectos secundarios asociados con los opioides (por ejemplo, efectos gastrointestinales (por ejemplo, el retraso en el vaciamiento gástrico, la alteración de la motilidad del tracto gastrointestinal), etc.).

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

La cantidad de agente(s) activo(s) adicional(es) presente en las composiciones de combinación de esta invención normalmente será no superior a la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende el agente activo como el único agente terapéutico. En determinadas realizaciones de la invención, la cantidad de agente activo adicional variará de, aproximadamente 50 % a 100 % de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende dicho compuesto como único agente terapéutico.

En ciertas realizaciones, las formulaciones de la invención también pueden usarse junto con y / o en combinación con las terapias convencionales para la disfunción gastrointestinal para ayudar en la mejora del estreñimiento y la disfunción del intestino, por ejemplo, las terapias convencionales incluyen, entre otros, la estimulación funcional del tracto intestinal, agentes para ablandar las heces, laxantes (por ejemplo, laxantes de difenilmetano, laxantes catárticos, laxantes osmóticos, laxantes salinos, etc.), agentes formadores de masa y laxantes, lubricantes, hidratación intravenosa y descompresión nasogástrica.

Usos y kits de las formulaciones de la invención

Como se ha tratado anteriormente, la presente invención proporciona una composición de un compuesto de fórmula **I** y composiciones y formulaciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, útil para antagonizar los efectos secundarios indeseables de la terapia analgésica con opioides (por ejemplo, efectos gastrointestinales (por ejemplo, retraso del vaciamiento gástrico, motilidad alterada del tracto GI), etc.). Además, un compuesto de fórmula **I** y composiciones y formulaciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden usar como para tratar a sujetos que tienen estados de enfermedad que se mejoran mediante la unión a los receptores opioides μ, o en cualquier tratamiento donde se desea la supresión temporal del sistema de receptores opioides μ (por ejemplo, íleo, etc.). En ciertas realizaciones de la presente invención, los métodos de uso de formulaciones son en sujetos humanos.

De acuerdo con lo anterior, la administración de un compuesto de fórmula **I** o una composición farmacéuticamente aceptable o comulación de la misma puede ser ventajosa para el tratamiento, prevención, mejora, retraso o reducción de los efectos secundarios del uso de opioides, tales como, por ejemplo, disfunción gastrointestinal (por ejemplo, inhibición de la motilidad intestinal, estreñimiento, constricción del esfínter GI, náuseas, emesis (vómitos), espasmo biliar, disfunción intestinal opioide, cólico), disforia, prurito, retención urinaria, depresión de la respiración, constricción papilar, efectos cardiovasculares, rigidez de la pared torácica y supresión de la tos, la depresión de la respuesta de estrés, y supresión inmune asociada con el uso de analgesia con narcóticos, etc., o combinaciones de los mismos. El uso de un compuesto de fórmula **I**, o una composición farmacéuticamente aceptable o formulación de los mismos, puede, por tanto, ser beneficioso desde un punto de vista de la calidad de vida para los sujetos que

reciben opioides, así como para reducir las complicaciones derivadas de estreñimiento crónico, tales como hemorroides, supresión del apetito, degradación de la mucosa, sepsis, riesgo de cáncer de colon e infarto de miocardio.

En algunas realizaciones, una composición de un compuesto de fórmula **I**, y composiciones farmacéuticamente aceptables y formulaciones de los mismos, son útiles para la administración a un sujeto que recibe la administración aguda de opioides. En algunas realizaciones, las formulaciones proporcionadas son útiles para la administración a pacientes que sufren disfunción gastrointestinal postoperatoria.
En otras formas de realización, una composición de un compuesto de fórmula I, y composiciones y formulaciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, también son útiles para la administración a sujetos que reciben administración crónica de opioides (por ejemplo, pacientes con enfermedades terminales que reciben terapia con opioides tales como un paciente con SIDA, un paciente con cáncer, un paciente cardiovascular, sujetos que reciben terapia crónica con opiáceos para el tratamiento del dolor, sujetos que reciben tratamiento con opiáceos para el mantenimiento de la retirada de opiáceos). En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto que usa opioides para la gestión del dolor crónico. En algunas realizaciones, el sujeto es un paciente en estado terminal. En otras realizaciones, el sujeto es una persona que recibe tratamiento de mantenimiento para la retirada de opiáceos.

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

En ciertas realizaciones, una composición de un compuesto de fórmula **I**, y composiciones y formulaciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, de la invención pueden usarse en métodos para prevenir, inhibir, reducir, retrasar, disminuir o tratar la disfunción gastrointestinal, incluyendo, entre otros, síndrome del intestino irritable, disfunción intestinal inducida por opioides, colitis, íleo postoperatorio o posparto, náuseas y / o vómitos, disminución de la motilidad y el vaciado gástricos, inhibición del estómago, y la propulsión del intestino delgado y grueso, aumento de la amplitud de las contracciones segmentarias no propulsoras, constricción del esfínter de Oddi, aumento del tono del esfínter anal, relajación del reflejo deteriorada con distensión rectal, disminución de las secreciones gástricas, biliares, pancreáticas o intestinales, aumento de la absorción de agua del contenido intestinal, reflujo gastroesofágico, gastroparesia, calambres, hinchazón, dolor abdominal o epigástrico y malestar, estreñimiento, estreñimiento idiopático, disfunción gastrointestinal después de la cirugía abdominal postoperatorio (por ejemplo, colectomía (por ejemplo, hemicolectomía derecha, hemicolectomía izquierda, hemicolectomía transversal, colectomía, resección anterior baja)), y retraso en la absorción de medicamentos administrados por vía oral o sustancias nutritivas.

Las formas previstas de un compuesto de fórmula **I**, y composiciones farmacéuticamente aceptables y formulaciones de los mismos, también son útiles en el tratamiento de afecciones, incluyendo los cánceres que implican angiogénesis, supresión inmune, anemia de células falciformes, heridas vasculares, y retinopatía, el tratamiento de trastornos asociados inflamación (por ejemplo, síndrome del intestino irritable), supresión inmune, inflamación crónica.

En otras realizaciones más, se proporcionan aplicaciones veterinarias (por ejemplo, el tratamiento de los animales domésticos, por ejemplo, caballos, perros, gatos, etc.) de uso de un compuesto de fórmula **I**, y las composiciones y formulaciones farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por lo tanto, se contempla el uso de formulaciones proporcionadas en aplicaciones veterinarias análogos a los descritos anteriormente para los sujetos humanos. Por ejemplo, la inhibición de la motilidad gastrointestinal equina, tales como cólico y estreñimiento, puede ser fatal para un caballo. El dolor resultante sufrido por el caballo con cólico puede dar lugar a un choque que induce a la muerte, mientras que un caso de estreñimiento a largo plazo también puede causar la muerte de un caballo. El tratamiento de los equinos con antagonistas de los receptores opioides periféricos se ha descrito, por ejemplo, en la Publicación de Patente de Estados Unidos No. 20050124657 publicada el 20 de enero del 2005.

También se apreciará que un compuesto de fórmula I y composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden usar en terapias de combinación, es decir, un compuesto de fórmula I y composiciones farmacéuticamente aceptables y formulaciones de los mismos se pueden administrar junto con, antes de o después de uno o más procedimientos terapéuticos o médicos deseados. Terapias de combinación concretas (terapéuticas y procedimientos) para usar en un régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de las terapéuticas y/o procedimientos deseados y el efecto terapéutico que se desea conseguir. También se apreciará que las terapias empleadas pueden conseguir un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, una formulación se puede

administrar junto con otro compuesto usado para tratar el mismo trastorno) o pueden conseguir efectos diferentes (p. ej., control de cualquier efecto adverso). Como se usa en el presente documento, los compuestos terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar prevenir una enfermedad o afección concreta se conocen como “adecuados para la enfermedad o afección que se esté tratando”.

En otras realizaciones, una composición de un compuesto de fórmula I y composiciones farmacéuticamente aceptables y formulaciones de los mismos, y formas de dosis unitarias son útiles en preparación de medicamentos, incluyendo, entre otros, medicamentos útiles en el tratamiento de los efectos secundarios del uso de opioides (por ejemplo, efectos secundarios gastrointestinales (por ejemplo, inhibición de la motilidad intestinal, constricción del esfínter GI, estreñimiento) náuseas, emesis, (vómitos), disforia, prurito, etc.) o una combinación de los mismos. Los compuestos de la presente invención, y composiciones farmacéuticamente aceptables y formulaciones de los mismos, son útiles para preparaciones de medicamentos, útiles en el tratamiento de pacientes que reciben terapia opioide aguda (por ejemplo, pacientes que sufren disfunción gastrointestinal postoperatoria que reciben la administración de opioides aguda) o sujetos que usan opioides de forma crónica (por ejemplo, pacientes con enfermedades terminales que reciben tratamiento con opiáceos, tales como un paciente de SIDA, un paciente de cáncer, un paciente cardiovascular, sujetos que reciben terapia crónica con opiáceos para el tratamiento del dolor, o sujetos que reciben tratamiento con opiáceos para el mantenimiento de la retirada de opiáceos). Aún más, la preparación de medicamentos útiles en el tratamiento del dolor, el tratamiento de afecciones inflamatorias tales como síndrome intestinal inflamatorio, el tratamiento de enfermedades infecciosas, el tratamiento de enfermedades del sistema musculoesquelético tales como osteoporosis, artritis, osteítis, periostitis, miopatías, el tratamiento de enfermedades autoinmunes enfermedades y supresión inmune, la terapia de la disfunción gastrointestinal postoperatoria después de la cirugía abdominal (por ejemplo, la colectomía (por ejemplo, hemicolectomía derecha, hemicolectomía izquierda, hemicolectomía transversal, desmontaje de colectomía, resección anterior baja), estreñimiento idiopático, e íleo (por ejemplo, íleo postoperatorio, íleo posparto), y el tratamiento del trastornos tales como cánceres que implican angiogénesis, inflamación crónica y / o el dolor crónico, anemia de células falciformes, heridas vasculares, y retinopatía.

Todavía más abarcado por la invención son envases y / o kits farmacéuticos que comprenden una composición de un compuesto de fórmula I, o una composición o formulación farmacéuticamente aceptable del mismo, y un recipiente (por ejemplo, un envase papel de aluminio o plástico, u otro recipiente adecuado. Opcionalmente, en estos kits se proporcionan adicionalmente instrucciones de uso.

Con el fin de que la invención descrita en el presente documento se pueda entender mejor, se exponen los ejemplos siguientes. Debe entenderse que estos ejemplos son para fines ilustrativos únicamente y no deben interpretarse como limitantes de la presente invención de ningún modo.

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

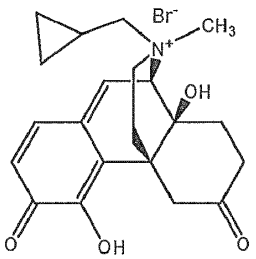
EJEMPLOS

Procedimientos generales

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

Ejemplo 1

Preparación del Compuesto **II- 1:**



II-1

Una solución del compuesto **III-1** se expone a la luz en un Suntest (instrumento de la radiación UV) durante 48 horas a 500 vatios / hora para dar el compuesto **II-1**. El producto quinona se aisló a través de HPLC preparativa y el material sólido purificado resultante se obtuvo a través de la liofilización del aislado HPLC. El cromatograma de

HPLC del compuesto **II-1** se representa en la **Figura 1**.

La HPLC preparativa se realizó mediante el método siguiente:
Especificaciones de la columna: Prodigy ODS-3, 15 cm x 2,0 mm, partículas de tamaño de 3 µm, de Phenomenex o equivalente
Concentración de la fase móvil (isocrático): 75:25 (v/v) 0,1 % TFA en agua / metanol
Fase móvil A= 95:5 (v/v) 0,1 % DE TFA en agua / metanol
Fase móvil B= 35:65 (v/v) 0,1 % DE TFA en agua / metanol

Programa de Gradiente:	**Tiempo (min)**	**% A**
	0	100
	45	50
	45,1	100
	60	100

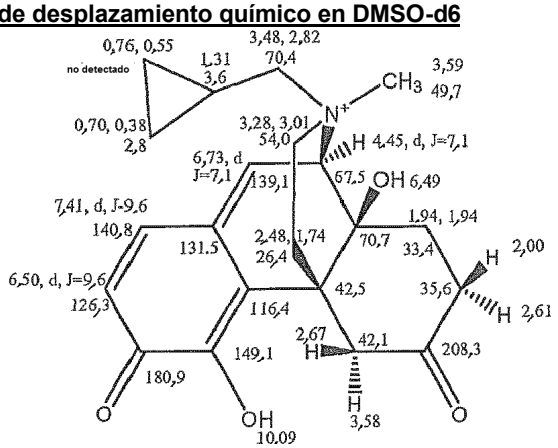
Temperatura de la columna: 50° C
Caudal 0,25 ml/minuto
Detección: UV, 280 nm

La identificación / elucidación estructural de compuesto **II-1** se logró utilizando datos analíticos de HPLC-UV (PDA), HPLC-MS, y RMN del material aislado. La HPLC-UV (PDA) proporcionó un espectro UV que difiere del compuesto parental (material de partida) a través de un cambio en la absorbancia (λ-max) de 280 nm (compuesto III-I) a aproximadamente 320 nm (compuesto II-1). El espectro UV del compuesto **II-1** se representa en la figura 2. Este cambio indica la presencia de conjugación del enlace adicional y soporta la estructura de enlaces presentada. La HPLC-EM muestra que el pico observado en la HPLC tiene un m / z de 356 (IEN positiva), que es el mismo que el compuesto parental (compuesto **III-1**) y también soporta la estructura asignada.

La RMN del material aislado se realizó utilizando un espectrómetro DRX-400. El espectro de RMN de ^{1}H se representa en la Figura 3. Las correlaciones entre el homonúcleo de protones-protones y del heteronúcleo protones-carbono de amplio intervalo soportan la estructura del compuesto **II-1**. Los datos tomados a partir de estas técnicas descritas en su totalidad apoyan la estructura del compuesto producido después de la exposición a la energía de la luz (UV) a partir del compuesto III-1 como compuesto **II-1**.

Las asignaciones del desplazamiento químico para el compuesto aislado se exponen en la Tabla 1 a continuación, donde los desplazamientos químicos se denominan TMS ($\delta^{1}H$ = 0,0 ppm) y DMSO-d6 ($\delta^{13}C$ = 39,5 ppm).

Tabla 1: Asignaciones de desplazamiento químico en DMSO-d6

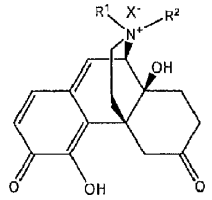


Nº C	δ ^{13}C (ppm)	δ ^{1}H (ppm)	Acoplamientos (Hz)	Correlación COSY H-H	Correlación HMBC H-C
1	140,8	7,41, d	9,6	2	2 (w), 3, 10, (w), 11
2	126,3	6,50, d	9,6	1	4, 10
3	180,9				
4	149,1				
4-OH		10,09			12
5	42,1	3,58, proR			6, 14, 16
		2,67, proS			6, 12, 13
6	208,3				
7	35,6	2,61, proS		8	6, 13
		2,00, proR			

Nº C	δ ^{13}C (ppm)	δ ^{1}H (ppm)	Acoplamientos (Hz)	Correlación COSY H-H	Correlación HMBC H-C
8	33,4	1,94		7	
		1,94			
9	67,5	4,45, d	7,1	10	10, 11, 13, 14
10	139,1	6,73	7,1	10	1, 9 (w),12,14,
11	131,5				
12	116,4				
13	42,5				
14	70,7				
14-OH		6,49			
15	26,4	2,84		16	
		1,74			
16	54,0	3,28		15	
		3,01			
17	70,4	3,48		18	
		2,82			
18	3,6	1,31		17, 19, 20	
19	No detectado	0,76		18, 20	
		0,55			
20	2,8	0,70		18,20	
		0,38			
21	49,7	3,59			

REIVINDICACIONES

1. Una composición de un compuesto de fórmula I:



I

a) donde el compuesto de fórmula I está en una cantidad de al menos 97 %, 97,5 %, 98 %, 98,5 %, 99 %, 99,5 % o 99,8 % en peso de la composición; o

b) donde la composición no contiene más de 2 % por área de HPLC de impurezas orgánicas totales, y preferentemente no más del 1,5 % por área de HPLC de impurezas orgánicas totales en relación con el área total del cromatograma HPLC; y

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

2. La composición de la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula I está en una cantidad de al menos 97 %, 97,5 %, 98 %, 98,5 %, 99 %, 99,5 % o 99,8 % en peso de la composición.

3. La composición de la reivindicación 1, que no contiene más de 2 % por área de HPLC de impurezas orgánicas totales, y preferentemente no más del 1,5 % por área de HPLC de impurezas orgánicas totales en relación con el área total del cromatograma HPLC.

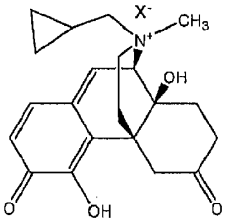
4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, donde al menos 99,6 %, 99,7 %, 99,8 %, 99,85 %, 99,9 %, o 99,95 % de un compuesto de fórmula I está en la configuración (R) con respecto al nitrógeno.

5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, donde X- se selecciona entre el grupo que consiste en el anión de un ácido de Brønsted adecuado, un haluro de hidrógeno, un ácido carboxílico, un ácido sulfónico, un ácido sulfúrico, un ácido fosfórico, cloruro de, bromuro, yoduro, fluoruro, bisulfato, tartrato, nitrato, citrato, bitartrato, carbonato, fosfato, malato, maleato, fumarato sulfonato, metilsulfonato, formiato, carboxilato, sulfato, metilsulfato y succinato.

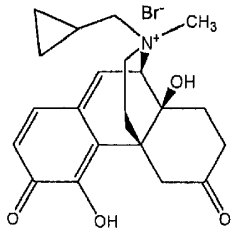
6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, donde R^1 es alifático C_{1-4} y R^2 es alquilo inferior;

opcionalmente, donde R^1 es un grupo (cicloalquil)alquilo o alquenilo, u
opcionalmente, donde R^1 es ciclopropil metilo o alilo y R^2 es metilo.

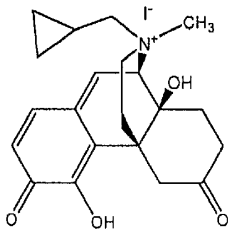
7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, donde el compuesto es un compuesto de fórmula II, fórmula II-1 o de fórmula II-2-:



II



II-1



II-2.

8. Una composición farmacéutica, que comprende la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7 y un vehículo, adyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en una forma de dosificación unitaria para la administración a un paciente, donde la forma de dosificación unitaria se selecciona del grupo que consiste en comprimidos, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos y supositorios; o

que comprende opcionalmente además un agente terapéutico adicional.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 8 para su uso en la reducción de al menos un efecto secundario de la terapia opioide en un sujeto que recibe tratamiento con opioides que comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica en una cantidad eficaz para reducir el efecto secundario, donde el efecto secundario se selecciona del grupo que consiste en depresión de la respiración, constricción papilar, efectos cardiovasculares, rigidez de la pared torácica y supresión de la tos, depresión de la respuesta al estrés, supresión inmune, migración o proliferación aberrante de células endoteliales, aumento de la angiogénesis y aumento de la producción del factor letal de la infección oportunista.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, donde el sujeto es un paciente que recibe administración de opioides a corto plazo o un paciente que recibe administración de opioides crónica.

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, para su uso en prevenir, inhibir, reducir, retrasar, disminuir o tratar un trastorno que comprende administrar la composición farmacéutica en una cantidad suficiente para prevenir o tratar el trastorno, donde el trastorno se selecciona del grupo que consiste en síndrome del intestino irritable, colitis, íleo postoperatorio o posparto, náuseas y / o vómitos, disminución de la motilidad y el vaciamiento gástricas, inhibición de la propulsión del estómago y del intestino grueso y/o delgado, aumento de la amplitud de las contracciones segmentales no propulsoras, constricción del esfínter de Oddi, aumento del tono del esfínter anal, relajación alterada del reflejo con distensión rectal, disminución de las secreciones gástricas, biliares, pancreáticas o intestinales, aumento de la absorción de agua del contenido intestinal, reflujo gastroesofágico, gastroparesia, calambres, distensión abdominal o dolor epigástrico y malestar, estreñimiento, estreñimiento idiopático, disfunción gastrointestinal postoperatoria, adsorción retardada de medicamentos administrados por vía oral o sustancias nutritivas, angiogénesis, proliferación vascular, dolor, afecciones inflamatorias, síndrome intestinal inflamatorio, enfermedades infecciosas, enfermedades del sistema musculoesquelético, osteoporosis, artritis, osteítis, periostitis, miopatías, enfermedades autoinmunes, cánceres que implican angiogénesis, anemia de células falciformes, heridas vasculares, retinopatía, trastorno de la inflamación asociada, supresión inmune e inflamación crónica.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, donde la composición es para la administración concurrentemente con, antes de, o después de, uno o más de otros agentes terapéuticos o procedimientos médicos deseados.

14. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, donde la composición es para la administración mediante un método seleccionado del grupo que consiste en por vía oral, parenteral, solos y en combinación con un vehículo.

15. Un kit que comprende un envase que contiene un recipiente sellado que comprende la composición de la reivindicación 1, e instrucciones de uso.