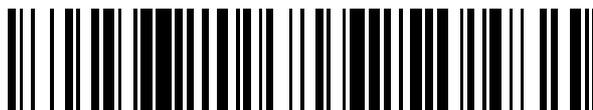


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 570 374**

51 Int. Cl.:

**C07D 489/04** (2006.01)

**A61K 31/439** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2008 E 08742363 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2016 EP 2137191**

54 Título: **Antagonistas del receptor opioide periférico y usos de los mismos**

30 Prioridad:

**29.03.2007 US 921123 P**

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

**18.05.2016**

73 Titular/es:

**PROGENICS PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)**  
**777 Old Saw Mill River Road**  
**Tarrytown, NY 10591, US y**  
**WYETH LLC (FORMERLY KNOWN AS WYETH)**  
**(50.0%)**

72 Inventor/es:

**AVEY, ALFRED A.;**  
**PEREZ, JULIO;**  
**DOSHAN, HAROLD D.;**  
**CHANDRASEKARAN, APPAVU y**  
**ROTSHTEYN, YAKOV**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

**ES 2 570 374 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 del receptor opioide periférico y usos de los mismos

Antecedentes de la invención

5 Los opioides se utilizan ampliamente en pacientes con cánceres avanzados y otras enfermedades terminales para reducir el sufrimiento. Los opioides son medicamentos narcóticos que activan los receptores opioides ubicados en el sistema nervioso central para aliviar el dolor. Sin embargo, los opioides también reaccionan con receptores fuera del sistema nervioso central, lo que resulta en efectos colaterales que incluyen estreñimiento, náusea, vómito, retención urinaria, y prurito severo. Son más notables los efectos en el tracto gastrointestinal (GI) en donde los opioides inhiben el vacío gástrico y actividad motora propulsora del intestino, reduciendo por lo tanto el índice de tránsito intestinal y produciendo estreñimiento. La efectividad de los opioides para el dolor se limita frecuentemente debido a efectos colaterales resultantes, que pueden ser debilitantes y frecuentemente provoca que los pacientes cesen el uso de analgésicos opioides.

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

20 Por ejemplo, los pacientes que experimentan procedimientos quirúrgicos, especialmente cirugía de abdomen, frecuentemente sufren de una disfunción intestinal particular, denominada íleo postoperatorio (o postquirúrgico), que puede ser provocado por fluctuaciones en los niveles de opioides naturales. De forma similar las mujeres que han dado a luz recientemente comúnmente sufren de íleo postparto, que se considera es provocado por fluctuaciones de opioides naturales similares como resultado de estrés de parto. La disfunción gastrointestinal asociada con íleo postoperatorio o postparto puede durar normalmente entre 3 a 5 días, con algunos casos severos que duran más de una semana. La administración de analgésicos opioides a un paciente después de cirugía, que es ahora una práctica casi universal, puede exacerbar la disfunción intestinal, retrasando por lo tanto la recuperación de la función normal del intestino, prolongando las estadías en el hospital, y aumentando los costes del cuidado médico.

30 Los antagonistas del receptor opioide tales como naloxona, naltrexona, y nalmefeno, han sido estudiados como medios para antagonizar los efectos periféricos de opioides indeseables antagonizantes. Sin embargo, estos agentes actúan no solo en los receptores opioides periféricos, sino también sobre los sitios del sistema nervioso central, de tal manera que algunas veces reversan los efectos analgésicos beneficiosos de los opioides, o provocan síntomas del retiro de opioides. Los métodos preferibles para uso en el control de efectos colaterales inducidos por opioides incluyen la administración de compuestos antagonistas del receptor opioide periférico que no cruzan fácilmente la barrera hematoencefálica. Por ejemplo, el compuesto antagonista del receptor opioide  $\mu$  periférico metilnaltrexona y compuestos relacionados se han descrito para uso en la represión de los efectos colaterales inducidos por opioides en pacientes (por ejemplo, estreñimiento, prurito, náusea, y /o vómito). Véase, por ejemplo, Patentes Estadounidenses Nos. 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. De forma similar, el piperidina-N-alkilcarboxilato periféricamente selectivo y los antagonistas del receptor opioide 3,4-dimetil-4-aryl-piperidina se han descrito como útiles para el tratamiento de efectos colaterales inducidos por opioides como estreñimiento, náusea o vómito, así como también síndrome de intestino irritable y estreñimiento idiopático. Véase, por ejemplo, Patentes Estadounidenses Nos. 5,250,542, 5,434,171, 5,159,081, y 5,270,328.

Sería deseable proporcionar compuestos antagonistas del receptor periférico  $\mu$  opioide para administración a un paciente en necesidad de tratamiento para cualquiera de los trastornos mencionados anteriormente.

45 Resumen

La presente invención proporciona compuestos útiles como antagonistas del receptor opioide periférico  $\mu$ , y por lo tanto son útiles para el tratamiento, prevención, alivio, retardo o reducción de la severidad y / o incidencia de efectos colaterales asociados con la administración de opioides, tal como, por ejemplo, disfunción gastrointestinal (por ejemplo, inhibición de motilidad intestinal, estreñimiento, constricción del esfínter GI, náusea, emesis (vómito), espasmo biliar, disfunción intestinal por opioides, cólico), disforia, prurito, retención urinaria, depresión respiratoria, constricción pupilar, efectos cardiovasculares, rigidez de la pared torácica y supresión por tos, depresión de respuesta al estrés, y supresión inmunitaria asociada con la administración de analgesia narcótica, etc., o combinaciones de los mismos. Se establecen otros usos de los compuestos proporcionados infra.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 describe la curva de competición obtenida para 6-alfa-metilnaltrexol (I-1).

La Figura 2 describe la curva de competición obtenida para 6-beta-metilnaltrexol (I-2).

La Figura 3 describe la curva de competición obtenida para 3 sulfo-metilnaltrexona (I-3).

5 La Figura 4 describe la curva de competición obtenida para 6 alfa-metilnaltrexona (I-1) en la reducción inducida por DAMGO en amplitud de contracción nerviosa en íleo de conejillo de indias.

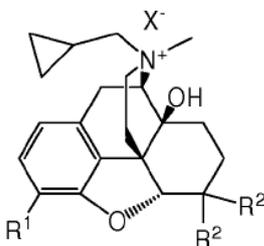
La Figura 5 describe la curva de competición obtenida para 6-beta-metilnaltrexol (I-2) en la reducción inducida por DAMGO en amplitud de contracción nerviosa en íleo de conejillo de indias.

La Figura 6 describe la curva de competición obtenida para 3 sulfo-metilnaltrexona (I-3) en la reducción inducida por DAMGO en amplitud de contracción nerviosa en íleo de conejillo de indias.

10 Descripción detallada de determinadas realizaciones de la invención

1. Compuestos y Definiciones:

En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I:



I

en donde X- es un anión adecuado;

15 R<sup>1</sup> es -OS(O)<sub>2</sub>OH; y

R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> se toman juntos para formar oxo

20 Como se utiliza aquí, una "cantidad efectiva" de un compuesto o composición farmacéuticamente aceptable puede lograr un efecto terapéutico y / o profiláctico deseado. En algunas realizaciones una "cantidad efectiva" es por lo menos una cantidad mínima de un compuesto, o composición que contiene un compuesto, que es suficiente para tratar uno o más síntomas de un trastorno o afección asociada con la modulación de los receptores opioides  $\mu$  periféricos, tal como efectos colaterales asociados con terapia analgésica con opioides (por ejemplo, disfunción gastrointestinal (por ejemplo, estreñimiento por dismotilidad, etc.), náusea, vómito, (por ejemplo, náusea), etc.). En determinadas realizaciones, una "cantidad efectiva" de un compuesto, o composición que contiene un compuesto, es suficiente para tratar uno o más síntomas asociados con, una enfermedad asociada con actividad receptora opioide  $\mu$  u opioide periférica endógena aberrante (por ejemplo, estreñimiento idiopático, íleo, etc.).

El término "sujeto", como se utiliza aquí, significa un mamífero e incluye sujetos humanos y animales, tal como animales domésticos (por ejemplo, caballos, perros, gatos, etc.).

Los términos "sufrir" o "que sufre" como se utilizan aquí se refiere a una o más afecciones con las que un paciente ha sido diagnosticado, o se sospecha que tiene.

30 Los términos "tratar" o "que trata", como se utiliza aquí, se refiere a aliviar, inhibir, retardar parcial o completamente el inicio de, evitar, mejorar y / o aliviar un trastorno o afección, o uno o más síntomas del trastorno o afección.

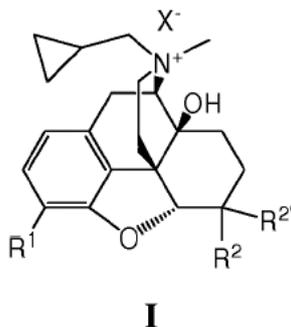
35 "Agente terapéuticamente activo" o "agente activo" se refiere a una sustancia, que incluye una sustancia biológicamente activa, que es útil para terapia (por ejemplo, terapia humana, terapia veterinaria), que incluye tratamiento profiláctico y terapéutico. Los agentes terapéuticamente activos incluyen moléculas orgánicas que son compuestos de fármaco, péptidos, proteínas, carbohidratos, monosacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, nucleoproteína, mucoproteína, lipoproteína, polipéptido sintético o proteína, moléculas pequeñas ligadas a una proteína, glucoproteína, esteroide, ácido

5 nucleico, ADN, ARN, nucleótido, nucleósido, oligonucleótidos, oligonucleótidos antisentido, lípido, hormona, y vitamina. Los agentes terapéuticamente activos incluyen cualquier sustancia utilizada como una medicina para el tratamiento, prevención, retardo, reducción o alivio de una enfermedad, afección, o trastorno. Entre los agentes terapéuticamente activos útiles en las formulaciones de la presente invención se encuentran compuestos antagonistas del receptor opioide, compuestos analgésicos opioides, y similares. Se proporciona adelante la descripción detallada adicional de los compuestos útiles como agentes terapéuticamente activos. Un agente terapéuticamente activo incluye un compuesto que aumenta el efecto o efectividad de un segundo compuesto, por ejemplo, mejorar la potencia o reducir los efectos adversos de un segundo compuesto.

10 La expresión "forma de dosificación unitaria" como se utiliza aquí se refiere a una unidad físicamente discreta de la formulación de la invención apropiada para el sujeto que se va a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de las composiciones de la presente invención será decidido por el médico que atiende dentro del alcance del juicio médico. El nivel de dosis efectivo específico para cualquier sujeto particular u organismo dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se va a tratar y la severidad del trastorno; actividad de agente activo específico empleado; la composición específica empleada; edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto; tiempo de administración, y el índice de excreción del agente activo específico empleado; duración del tratamiento; fármacos y / o terapias adicionales utilizadas en combinación o coincidentes con los compuestos específicos empleados, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

15 2. Descripción de los compuestos de ejemplo:

Como se describió anteriormente de manera general, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I:



20

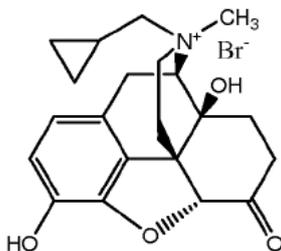
en donde X- es un anión adecuado;

R<sup>1</sup> es -OS(O)<sub>2</sub>OH; y

R<sup>2</sup> y R<sup>2</sup> se ponen juntos para formar oxo.

25 Un experto común en la técnica reconocerá que el átomo de nitrógeno descrito 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 la fórmula I en donde el compuesto está en la configuración (R) con respecto a nitrógeno. En determinadas realizaciones de la presente invención, por lo menos aproximadamente 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.85%, 99.9%, o 99.95% de un compuesto de la fórmula I está en la configuración (R) con respecto a nitrógeno.

30 Los compuestos proporcionados se descubren como un resultado de estudios metabólicos de antagonistas opioides mu periféricos. Sin desear estar limitado por la teoría, se considera que los presentes compuestos son metabolitos de antagonistas opioides mu periféricos, tal como bromuro (R)-N-metilnaltrexona (Compuesto 1), que se describe en la publicación de solicitud de Patente Internacional número WO2006/127899, que tiene la siguiente estructura:



## Compuesto 1

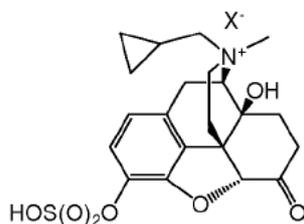
5 en donde el compuesto está en la configuración (R) con respecto al nitrógeno. Por ejemplo, por lo menos aproximadamente 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.85%, 99.9%, o 99.95% del Compuesto 1 está en la configuración (R) con respecto a nitrógeno. Los métodos para determinar la cantidad de bromuro (R)-N-metilnaltrexona, presente en una muestra cuando se compara con la cantidad de bromuro (S)-N-metilnaltrexona presente en la misma muestra, se describen en detalle en el documento WO2006/127899. Alternativamente, el Compuesto 1 contiene 0.15% o menos de bromuro (S)-N-metilnaltrexona.

10 En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención son útiles para el estudio de antagonistas opioides mu periféricos en el fenómeno biológico y patológico y la evaluación comparativa de antagonistas opioides mu periféricos.

15 La presente invención proporciona cualquier compuesto de la presente invención en forma aislada. Como se utiliza aquí, el término "aislado" significa que un compuesto se proporciona en una forma que se separa de otros componentes que pueden estar presentes en el ambiente biológico del compuesto. En determinadas realizaciones, un compuesto aislado está en forma sólida. En algunas realizaciones un compuesto aislado es por lo menos aproximadamente 50% puro según se determina por un método HPLC adecuado. En determinadas realizaciones, un compuesto aislado es por lo menos aproximadamente 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, o 99% según se determina por un método HPLC adecuado.

20 Como se definió anteriormente de manera general, el grupo X de la fórmula I es un anión adecuado. En determinadas realizaciones, X<sup>-</sup> es el anión de un ácido Brønsted adecuado. Los ácidos Brønsted adecuados incluyen haluros de hidrógeno, ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos, ácido sulfúrico, y ácido fosfórico. En determinadas realizaciones, X<sup>-</sup> es cloruro, bromuro, yoduro, fluoruro, sulfato, bisulfato, tartrato, nitrato, citrato, bitartrato, carbonato, fosfato, malato, maleato, fumarato sulfonato, metilsulfonato, formato, carboxilato, metilsulfato o succinato. De acuerdo con un aspecto, X<sup>-</sup> es bromuro.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I-c:



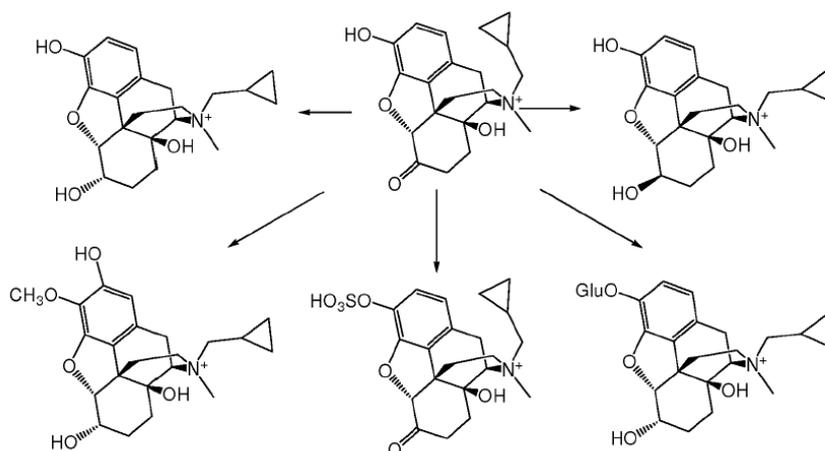
I-c

25 Como se definió anteriormente de manera general, el grupo X de la fórmula I-c es un anión adecuado. En determinadas realizaciones, X<sup>-</sup> es el anión de un ácido Brønsted adecuado. Los ácidos Brønsted de ejemplo incluyen haluros de hidrógeno, ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos, ácido sulfúrico, y ácido fosfórico. En determinadas realizaciones, X<sup>-</sup> es cloruro, bromuro, yoduro, fluoruro, sulfato, bisulfato, tartrato, nitrato, citrato, bitartrato, carbonato, fosfato, malato, maleato, fumarato, sulfonato, metilsulfonato, formato, carboxilato, metilsulfato o succinato. De acuerdo con un aspecto, X<sup>-</sup> es bromuro.

Un compuesto de ejemplo de la fórmula I se establece en la Tabla 1, adelante.

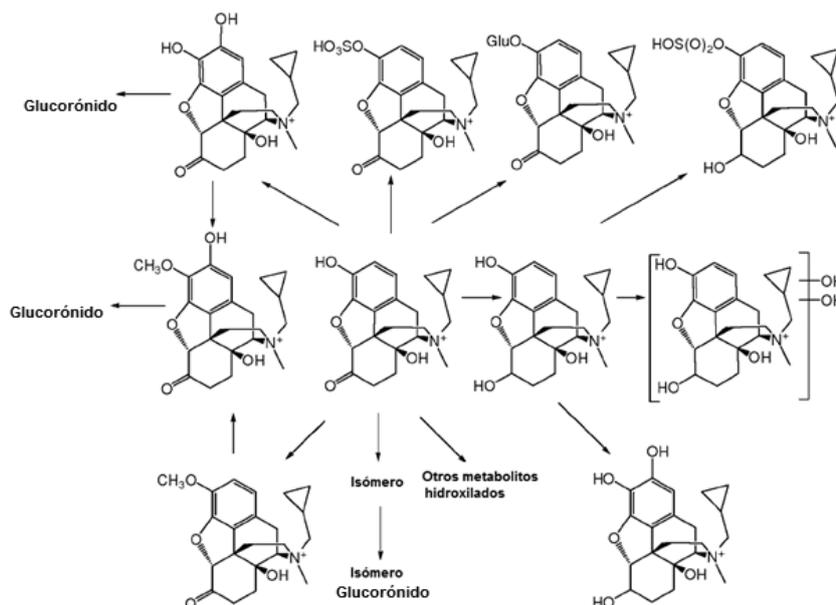
Tabla 1. Compuestos de Ejemplo de la Fórmula I





También se describe un compuesto como se describe en Esquema 3, adelante:

Esquema 3



5 Como se describe en el Esquema 3, anterior, un metabolito de MNTX es su isómero. Como se utiliza aquí, el término "isómero" se refiere a un compuesto que tiene la misma masa como MNTX según se determina por análisis espectral de masa pero, sin embargo, tiene un tiempo de retención diferente en HPLC.

10 Al grado que los Esquemas 1, 2, y 3 anteriores predicen los metabolitos del compuesto 1, un experto común en la técnica comprendería que un grupo glucuronil (-Glu), glutatona (-GSH o -HSG), o metilo, descrito en un paréntesis se uniría a la estructura en paréntesis de una unidad estructural hidroxilo. Se apreciará que una unidad estructural hidroxilo incluye una unidad estructural hidroxilo descrita y la unidad estructural hidroxilo asociada con un enol (formado por una cetona, si está presente).

15 En todavía otras realizaciones, cada grupo X<sup>-</sup> es independientemente un anión adecuado. En determinadas realizaciones, cada X es el anión de un ácido Brønsted adecuado. Los ácidos Brønsted de ejemplo incluyen haluros de hidrógeno, ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos, ácido sulfúrico, y ácido fosfórico. En determinadas realizaciones, cada X<sup>-</sup> es cloruro, bromuro, yoduro, fluoruro, sulfato, bisulfato, tartrato, nitrato, citrato, bitartrato, carbonato, fosfato, malato, maleato, fumarato sulfonato, metilsulfonato, formato, carboxilato, metilsulfato o succinato. De acuerdo con un aspecto, cada X<sup>-</sup>, como se describe en cualquiera de las Tablas 3 a 7 adelante, es bromuro.

20 Es fácilmente evidente que determinados compuestos de la presente invención contienen un grupo de nitrógeno cuaternizado y una unidad estructural ácida (por ejemplo un sulfato). Un experto común en la técnica reconocerá que el

grupo ácido de dichos compuestos puede formar una sal con el nitrógeno cuaternizado de dichos compuestos. Dichas sales se pueden formar entre dos moléculas por medio de una interacción intermolecular o se pueden formar entre aquellos grupos del compuesto por medio de una interacción intramolecular (por ejemplo el compuesto I-3a establecido en los Ejemplos, adelante). La presente invención contempla dichas formas de sal.

5 En algunas realizaciones determinados compuestos de la presente invención son útiles como profármacos de antagonistas del receptor opioide periférico  $\mu$ , como se define aquí. Como se utiliza aquí, el término "profármaco" se refiere a un derivado de una molécula de fármaco progenitora que requiere transformación dentro del cuerpo con el propósito de liberar el fármaco activo, y que ha mejorado las propiedades físicas y / o de suministro sobre la molécula de fármaco progenitora. Los profármacos se diseñan para mejorar las propiedades farmacéuticamente y/o farmacocinéticamente basados asociados con la molécula de fármaco progenitor. La ventaja de un profármaco se basa en sus propiedades físicas, tales como solubilidad en agua mejorada para administración parenteral a pH fisiológico comparado con el fármaco progenitor, o mejora la absorción del tubo digestivo, o puede mejorar la estabilidad del fármaco para almacenamiento a largo plazo. En años recientes se han explotado diversos tipos de derivados bioreversibles para uso en los profármacos designados. Utilizar ésteres como un tipo de profármaco para fármacos que contienen la función carboxilo o hidroxilo se conoce en la técnica como se describe, por ejemplo, en "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Interaction" Richard Silverman, publicado por Academic Press (1992).

### 3. Usos, formulación y administración

#### Composiciones farmacéuticamente aceptables

20 Como se discutió anteriormente, la presente invención proporciona nuevas formas del Compuesto 1, que son útiles como un antagonista del receptor opioide  $\mu$  periférico y muestra utilidad en modelos clínicamente relevantes para tratar efectos colaterales inducidos por opioides. De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, que comprenden un compuesto de la fórmula I, y opcionalmente que comprende un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones de la presente invención, dichas composiciones farmacéuticamente aceptables opcionalmente comprenden adicionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.

30 Como se describió anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención adicionalmente comprenden un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, que, como se utiliza aquí, incluye cualquiera y todos los solventes, diluyentes, u otro vehículo líquido, auxiliares de dispersión o suspensión, agentes activos de superficie, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsificantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, como adecuados para la forma de dosificación particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) describe diversos portadores utilizados en la formulación de las composiciones farmacéuticamente aceptables y las técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en la medida que cualquier medio portador convencional esté incompatible con un compuesto de la fórmula I, tal como al producir cualquier efecto biológico indeseado o de otra manera interactuar en una forma perjudicial con cualesquiera otros componentes de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso se contempla que está dentro del alcance de la invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas en suero, tal como albúmina de suero humano, sustancias reguladoras tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, o sorbato de potasio, mezclas parciales de glicérido de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogen fosfato disodio, hidrogen fosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, povidona, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, lanolina, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados tales como carboximetil celulosa de sodio, etil celulosa y acetato celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de maní, aceite de semilla de algodón; aceite de alazor; 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 reguladores tales como hidróxido de magnesio y hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógeno; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etilo, y soluciones reguladas por fosfato, así como también otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como también agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, agentes saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el juicio del formulador.

55 El término "formulación" se refiere a una preparación que incluye un compuesto de la fórmula I, en combinación con uno o más excipientes para administración a un sujeto. En general, los aditivos farmacéuticos particulares se seleccionan con el objetivo de permitir la liberación óptima, distribución y desarrollo de actividad de un compuesto de la fórmula I, II o III, u otro compuesto descrito aquí, para las aplicaciones respectivas.

Un compuesto de la fórmula I, de acuerdo con la presente invención, se puede administrar utilizando cualquier cantidad y cualquier ruta de administración efectiva para tratar o reducir la severidad de un trastorno asociado con la modulación

de receptores opioides  $\mu$  periféricos. La cantidad exacta requerida variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, edad, y condición general del sujeto, la severidad de la infección, el agente particular, su modo de administración, y similares. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de un compuesto de la fórmula I se decidirá por el médico que atiende dentro del alcance del juicio médico. El nivel de dosis efectiva específico para cualquier paciente particular u organismo dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se va a tratar y la severidad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, la ruta de administración, y el índice de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados en combinación o que coinciden con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar a humanos y otros animales por vía oral, nasal, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópicamente (como polvos, ungüentos, o gotas), bucalmente, o similares, dependiendo de la severidad de la infección que se va a tratar. En determinadas realizaciones, un compuesto de la fórmula I se puede administrar oralmente o parenteralmente en niveles de dosificación de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

Las formas de dosificación oral para administración oral o nasal incluyen, pero no se limitan a, emulsiones farmacéuticamente aceptables, microemulsiones, soluciones, suspensiones, aerosoles, geles, jarabes, y elixires. Además de un compuesto de la fórmula I las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica tal como, por ejemplo, agua o otros solventes, agentes solubilizantes y emulsificantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropilo, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, de nuez molida, de maíz, germen, oliva, ricino, y sésamo), glicerol, alcohol tetrahydrofuriluro, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitan, y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsificantes y de suspensión, endulzantes, saborizantes, y agentes perfumantes. Las formulaciones en aerosol normalmente comprenden una solución o suspensión fina de la sustancia activa en un solvente acuoso o no acuoso fisiológicamente aceptable y están usualmente presentes en cantidades únicas o de múltiples dosis en forma estéril en un recipiente sellado, que puede tomar la forma de un cartucho o recarga para uso con un dispositivo atomizante. Alternativamente el recipiente sellado puede ser un dispositivo de suministro unitario tal como un inhalador nasal de única dosis o un dispensador de aerosol ajustado con una válvula de medición que están destinados a desecho una vez los contenidos del recipiente se han agotado. En donde la forma de dosificación comprende un dispensador en aerosol, contendrá un propulsor farmacéuticamente aceptable. Las formas de dosificación en aerosol también pueden tomar la forma de un atomizador de bomba.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, se pueden formular suspensiones oleaginosas o acuosas inyectables estériles de acuerdo con la técnica conocida utilizando agentes humectantes o de dispersión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución inyectable estéril, suspensión o emulsión en un solvente o diluyente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear son agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución isotónica de cloruro de sodio. Adicionalmente, los aceites fijos, estériles se emplean convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite fijo blando que incluye mono- o diglicéridos sintéticos. Adicionalmente, los ácidos grasos tales como ácido oleico se utilizan en la preparación de inyectables.

Se pueden esterilizar formulaciones inyectables, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retiene bacterias, o al incorporar agentes de esterilización en la forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de uso.

Con el propósito de prolongar el efecto de un compuesto de la fórmula I, es frecuentemente deseable reducir la absorción del compuesto de inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede llevar a cabo mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con pobre solubilidad en agua. El índice de absorción del compuesto luego depende de su índice de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño de cristal y forma cristalina. Alternativamente, la absorción retrasada de una forma de compuesto parenteralmente administrado que se lleva a cabo al disolver o suspender el compuesto en un vehículo de aceite. Las formas de depósito inyectables se hacen al formar matrices de microcápsula del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilacturo-poliglicoluro. Dependiendo de la relación del compuesto a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar el índice de liberación de compuesto. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). También se preparan formulaciones inyectables de depósito al atrapar el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones parenterales típicas de una solución o suspensión del compuesto en un portador acuoso estéril o aceite no acuoso o parenteralmente aceptable, por ejemplo polietilenglicol, povidona, lecitina, aceite de araquís o aceite

de sésamo. Alternativamente, la solución se puede liofilizar y luego reconstituir en un solvente adecuado justo antes de administración.

5 Las composiciones para administración rectal o vaginal están convenientemente en la forma de supositorios, pesarios, tabletas vaginales, espumas, o enemas. Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que se pueden preparar al mezclar un compuesto de la fórmula I con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquida a temperatura corporal y por lo tanto se funde en el recto o la cavidad vaginal y libera el compuesto activo.

10 Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En dichas formas de dosificación sólida, un compuesto de la fórmula I se mezcla con por lo menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, inerte tal como citrato de sodio o fosfato dicalcio y / o a) rellenos o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido salicílico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, povidona, sacarosa, y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos, y carbonato de sodio, e) agentes que retardan la solución tales como parafina, f) aceleradores de absorción tales como sales de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetilo y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes reguladores.

Las composiciones adecuadas para administración bucal o sublingual incluyen comprimidos, pastillas y pastillas para chupar, en donde el ingrediente activo se formula con un portador tal como azúcar y acacia, tragacanto, o gelatina y glicerina.

25 Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como rellenos en cápsulas de gelatina rellena dura y blanda utilizando dichos excipientes como lactosa o azúcar láctea así como también polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólida de comprimidos, grajeas, cápsulas, píldoras, y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Estos pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que liberan solo los ingredientes activos, o preferencialmente, en una determinada parte del tubo intestinal, opcionalmente, en una forma retrasada. Ejemplos para incorporar las composiciones que se pueden utilizar incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas duras y blandas utilizando dichos excipientes como lactosa o azúcar láctea así como también polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

35 Un compuesto de la fórmula I también puede estar en una forma microencapsulada como uno o más excipientes como se indicó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grajeas, cápsulas, píldoras, y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos que controlan la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En dichas formas de dosificación sólidas se puede mezclar un compuesto de la fórmula I con por lo menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o Almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, como es la práctica normal, sustancias adicionales diferentes a diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de comprimidos y otros auxiliares de comprimido tal como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, los comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes reguladores. Estos pueden contener opcionalmente agentes de opacificación y también pueden ser de una composición que libera solo los ingredientes activos, o preferencialmente, en una determinada parte del tubo intestinal, opcionalmente, en una forma retrasada. Ejemplos para incorporar las composiciones que se pueden utilizar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las composiciones para administración oral se pueden diseñar para proteger el ingrediente activo contra la degradación cuando pasan a través del tubo alimentario, por ejemplo mediante un recubrimiento externo de la formulación en un comprimido o cápsula.

50 En otra realización, un compuesto de la fórmula I se proporciona en una composición de liberación extendida (o "retrasada" o "sostenida"). Esta composición de liberación retrasada comprende un compuesto de la fórmula I en combinación con un componente de liberación retrasada. Esta composición permite liberación objetivo de un compuesto de la fórmula I, II, o III, u otro compuesto descrito aquí, en el tracto gastrointestinal inferior; por ejemplo en el intestino delgado, el intestino grueso, el colon y / o el recto. En determinadas realizaciones, la composición de liberación retrasada que comprende un compuesto de la fórmula I comprende adicionalmente un recubrimiento entérico o dependiente de pH tal como eftalato de acetato de celulosa y otros eftalatos (por ejemplo eftalato de polivinil acetato, metacrilatos (Eudragits)). Alternativamente, la composición de liberación retrasada proporciona liberación controlada en el intestino delgado y / o colon mediante la provisión de recubrimientos de metacrilato sensibles a pH, microesferas poliméricas sensibles a pH, o polímeros que experimentan degradación mediante hidrólisis. La composición de

- 5 liberación retrasada se puede formular con excipientes de gelificación o hidrófobos o recubrimientos. Se puede proporcionar adicionalmente suministro colónico por recubrimientos que se digieren mediante enzimas bacterianas tales como amilosa o pectina, mediante polímeros dependientes de pH, mediante hinchamiento de tapones de hidrogel con el tiempo (Pulsincap), mediante recubrimientos de hidrogel dependientes del tiempo y / o mediante ácido acrílico ligado a recubrimientos de enlaces azoaromáticos.
- En determinadas realizaciones, las composiciones de liberación retrasada de la presente invención comprenden hipromelosa, celulosa microcristalina, y un lubricante. La mezcla de un compuesto de la fórmula I, hipromelosa y celulosa microcristalina, se puede formular en un comprimido o cápsula para administración oral. En determinadas realizaciones, la mezcla se granula y se prensa en comprimidos.
- 10 En otras realizaciones, las composiciones de liberación retrasadas de la presente invención se proporcionan en una formulación multiparticulada. Una mezcla de un compuesto de la fórmula I y un polímero adecuado se granula para formar gránulos que se recubren. En determinadas realizaciones, los gránulos se recubren en forma sellada con un recubrimiento no funcional. En otras realizaciones, los gránulos primero se recubren en forma sellada con un recubrimiento no funcional y luego se recubren con un recubrimiento funcional.
- 15 Como se utiliza aquí el término "recubrimiento no funcional" es un recubrimiento que no afecta el índice de liberación del fármaco. Ejemplos de un recubrimiento no funcional incluyen hidroxipropil celulosa, hipromelasa o alcohol polivinílico. En determinadas realizaciones, el recubrimiento no funcional es Opadry® Clear, que contiene, hidroxipropil metilcelulosa y polietilenglicol.
- 20 Como se utiliza aquí, el término "recubrimiento funcional" es un recubrimiento que afecta el índice de liberación del fármaco de la forma de dosificación. Ejemplos de un recubrimiento funcional incluyen derivados de etilcelulosa y polimetacrilato (Eudragits).
- 25 Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, rociados, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualesquiera conservantes necesarios o reguladores según se pueda requerir. La formulación oftálmica, gotas óticas, y gotas oculares también se contemplan dentro del alcance de esta invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja agregada de proporcionar suministro controlado de un compuesto al cuerpo. Dichas formas de dosificación se pueden hacer al disolver o suministrar el compuesto en el medio apropiado. También se pueden utilizar mejoradores de absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. El índice se puede controlar al proporcionar una membrana que controla el índice o al dispersar el compuesto en una matriz polimérica o gel.
- 30 Las composiciones pueden contener de 0.1% a 99% (p/p) preferiblemente de 0.1-60% (p/p), más preferiblemente 0.2-20% en peso y más preferiblemente 0.25 a 12% (p/p) de un compuesto de la fórmula I dependiendo del método de administración.
- 35 **Productos de Combinación y Administración Combinada**
- En determinadas realizaciones, las composiciones de la invención, y formulaciones de las mismas, se pueden administrar solas para tratar uno o más trastornos como se describe aquí, o alternativamente se puede administrar en combinación con (ya sea simultáneamente o secuencialmente) uno o más de otros agentes activos útiles para tratar uno o más trastornos como se describe aquí. De esta forma, una composición de la invención, o formulación de la misma, se puede administrar concurrentemente con, antes de, o posterior a, uno o más agentes activos.
- 40 En determinadas realizaciones, las composiciones de la invención incluyen uno o más de otros agentes activos adicionalmente a un compuesto de la fórmula I que no es un compuesto de la fórmula I. En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona una formulación que suministra un compuesto de la fórmula I y por lo menos un agente activo adicional.
- 45 En algunas realizaciones las formulaciones de la invención comprenden un opioide y un compuesto de la fórmula I. Dichos productos de combinación, que contienen un opioide y un compuesto de la fórmula I permitiría el alivio simultáneo del dolor y minimización de efectos colaterales asociados con opioides (por ejemplo, efectos gastrointestinales (por ejemplo, retardo del vacío gástrico, motilidad alterada del tubo GI), etc.).
- 50 Los opioides útiles en el tratamiento de analgesia se conocen en la técnica. Por ejemplo, los compuestos opioides incluyen, pero no se limitan a, alfentanilo, anileridina, asimadolina, bremazocina, burprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, diacetilmorfina (heroína), dihidrocodeína, difenoxilato, etilmorfina, fedotozina, fentanilo, funaltrexamina, hidrocodona, hidromordona, levalorfan, levometadil acetato, levorfanol, loperamida, meperidina (petidina), metadona, morfina, morfina-6-glucoronida, nalbugfina, nalorfina, nicomorfina, opio, oxycodona, oximorfona, papavereto,

5 pentazocina, propiram, propoxifeno, remifentanilo, sufentanilo, tilidina, trimebutina, y tramadol. En algunas realizaciones el opioide es por lo menos un opioide seleccionado de alfentanilo, buprenorfina, butorphanol, codeína, dezocina, dihidrocodeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, meperidina (petidina), metadona, morfina, nalbufina, nicomorfina, oxicodona, oximorfona, papavereto, pentazocina, propiram, propoxifeno, sufentanilo y / o tramadol. En determinadas 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 particular, el opioide es loperamida. En otras realizaciones, el opioide es un agonista mezclado tal como butordanol. En algunas realizaciones a los sujetos se les administran más de un opioide, por ejemplo, morfina y heroína o metadona y heroína.

10 La cantidad de agentes activo adicionales presentes en las composiciones de combinación de esta invención no será normalmente mayor que la cantidad que se administraría normalmente en una composición que comprende el agente activo como el único agente terapéutico. En determinadas realizaciones de la presente invención, la cantidad de agente activo adicional que variará de aproximadamente 50% a 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende el compuesto como el único agente terapéutico.

15 En determinadas realizaciones, las formulaciones de la invención también se pueden utilizar en conjunto con y/o en combinación con terapias convencionales para disfunción gastrointestinal para ayudar en el alivio de estreñimiento y disfunción intestinal. Por ejemplo, las terapias convencionales incluyen, pero no se pueden limitar a estímulo funcional del tracto intestinal, agentes ablandadores de heces, laxantes (por ejemplo, laxantes difelimetano, laxantes catárticos, laxantes osmóticos, laxantes de soluciones salinas, etc.), agentes de formación de volumen y laxantes, lubricantes, hidratación intravenosa, y descompresión nasogástrica.

20 Usos y kits de las formulaciones de la invención

25 Como se discutió anteriormente, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I y composiciones farmacéuticamente aceptables y formulaciones de las mismas, útiles en efectos colaterales antagonizantes indeseables de terapia analgésica con opioides (por ejemplo, efectos gastrointestinales (por ejemplo, retardo del vacío gástrico, motilidad alterada del tubo GI), etc.). Adicionalmente, un compuesto de la fórmula I y composiciones farmacéuticamente aceptables y formulaciones de los mismos, se pueden utilizar con el propósito de tratar sujetos que tienen estados de enfermedad que son mejorados al unir los receptores opioides  $\mu$ , o se desea en cualquier tratamiento en donde la supresión temporal del sistema receptor de opioides  $\mu$  (por ejemplo, íleo, etc.). En determinadas realizaciones de la presente invención, los métodos de uso de las formulaciones son en sujetos humanos.

30 De acuerdo con lo anterior, la administración de un compuesto de la fórmula I, o una composición farmacéuticamente aceptable o formulación de la misma, puede ser ventajosa para el tratamiento, prevención, alivio, retardo o reducción de efectos colaterales de uso de opioides, tal como, por ejemplo, disfunción gastrointestinal (por ejemplo, inhibición de motilidad intestinal, estreñimiento, constricción del esfínter GI, náusea, vómito (vómito), espasmo biliar, disfunción intestinal por opioides, cólico, disforia, prurito, retención urinaria, depresión respiratoria, constricción pupilar, efectos cardiovasculares, rigidez de la pared torácica y supresión por tos, depresión de respuesta al estrés, y supresión inmunitaria asociada con el uso de analgesia narcótica, etc., o combinaciones de los mismos. El uso de un compuesto de la fórmula I, o una composición farmacéuticamente aceptable o formulación de la misma, de esta forma puede ser beneficiosa desde el punto de vista de la calidad de vida para sujetos que reciben opioides, así como también para reducir complicaciones que surgen de estreñimiento crónico, tal como hemorroides, supresión del apetito, ruptura de la mucosa, sepsia, riesgo de cáncer de colon, e infarto del miocardio.

40 En algunas realizaciones un compuesto de la fórmula I, y composiciones farmacéuticamente aceptables y formulaciones de las mismas, son útiles para administración a un sujeto que recibe la administración aguda de opioides. En algunas realizaciones las formulaciones proporcionadas son útiles para administración a pacientes que sufren de disfunción gastrointestinal postoperatoria.

45 En otras realizaciones, un compuesto de la fórmula I, y composiciones farmacéuticamente aceptables y formulaciones de las mismas, también son útiles para administración a sujetos que reciben administración crónica de opioides (por ejemplo, en pacientes terminales que reciben terapia con opioides tal como un paciente con SIDA, un paciente con cáncer, un paciente cardiovascular; sujetos que reciben terapia crónica con opioides para el manejo del dolor; sujetos que reciben terapia con opioides para el mantenimiento del retiro de opioides). En algunas realizaciones el sujeto es un sujeto utilizando opioides para manejo de dolor crónico. En algunas realizaciones el sujeto es un enfermo terminal. En otras realizaciones el sujeto es una persona que recibe terapia de mantenimiento de retiro de opioides.

55 Los usos alternativos o adicionales para un compuesto de la fórmula I, y composiciones farmacéuticamente aceptables y formulaciones de las mismas, descritas aquí pueden ser para tratar, reducir, inhibir, o evitar los efectos de uso de opioides que incluyen, por ejemplo, migración aberrante o proliferación de células endoteliales s (por ejemplo, células endoteliales vasculares), aumento de angiogenia, y aumento en producción del factor letal de agentes infecciosos oportunistas (por ejemplo, Pseudomonas aeruginosa). Los usos ventajosos adicionales de un compuesto de la fórmula I, y composiciones farmacéuticamente aceptables y formulaciones de las mismas, incluyen el tratamiento de supresión inmunitaria inducida por opioides, inhibición de angiogenia, inhibición de proliferación vascular, el tratamiento del dolor,

el tratamiento de afecciones inflamatorias tales como síndrome de intestino inflamatorio, el tratamiento de enfermedades infecciosas y enfermedades del sistema musculo esquelético tal como osteoporosis, artritis, osteitis, periostitis, miopatías, y el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias.

5 En determinadas realizaciones, un compuesto de la fórmula I, y composiciones farmacéuticamente aceptables y formulaciones de las mismas, de la invención se pueden utilizar en métodos para evitar, inhibir, reducir, retardar, disminuir o tratar disfunción gastrointestinal, que incluye, pero no se limita a, síndrome de intestino irritable, disfunción intestinal inducida por opioides, colitis, íleo postoperatorio o postparto, náusea y / o vómito, motilidad gástrica reducida y vaciado, inhibición del estómago, y propulsión del intestino delgado y / o grueso, aumento en la amplitud de contracciones segmentales no propulsiva, constricción de esfínter de Oddi, aumento del tono del esfínter anal, relajación de reflejo deteriorada con distensión rectal, reducción gástrica, biliar, secreciones pancreáticas o intestinales, aumento en la absorción de agua de los contenidos intestinales, reflujo gastro-esofágico, gastroparesia, calambres, hinchazón, dolor abdominal o epigástrico e incomodidad, estreñimiento, estreñimiento idiopático, disfunción gastrointestinal postoperatoria luego de cirugía abdominal (por ejemplo, colectomía (por ejemplo, hemicolectomía derecha, hemicolectomía izquierda, hemicolectomía transversal, desmontaje de colectomía, recesión anterior inferior)), y absorción retrasada de medicaciones oralmente administradas o sustancias nutritivas.

20 Las formas proporcionadas de un compuesto de la fórmula I, y composiciones farmacéuticamente aceptables y formulaciones de las mismas, también son útiles en el tratamiento de afecciones que incluyen cánceres que involucran angiogenia, supresión inmunitaria, anemia de células falciformes, heridas vasculares, y retinopatía, el tratamiento de inflamación asociada con trastornos (por ejemplo, síndrome de intestino irritable), supresión inmunitaria, inflamación crónica.

25 En todavía realizaciones adicionales, se proporcionan aplicaciones veterinarias (por ejemplo, el tratamiento de animales domésticos, por ejemplo caballo, perros, gatos, etc.) de uso de un compuesto de la fórmula I, y composiciones farmacéuticamente aceptables y formulaciones de las mismas. De esta forma, se contempla el uso de formulaciones proporcionadas en aplicaciones veterinarias análogas a aquellas discutidas anteriormente para sujetos humanos. Por ejemplo, la inhibición de gastromotilidad intestinal equina, tal como cólico y estreñimiento, puede ser fatal para un caballo. El dolor resultante sufrido por caballos con cólico puede resultar en choque que induce muerte, aunque un caso a largo plazo de estreñimiento también puede provocar muerte en un caballo. El tratamiento de equinos con antagonistas del receptor opioide periférico se ha descrito, por ejemplo, en la Publicación de Patente Estadounidense No. 20050124657 publicada en enero 20, 2005.

30 También se apreciará que un compuesto de la fórmula I, y composiciones farmacéuticamente aceptables y formulaciones de las mismas, se puede emplear en terapias de combinación, que es, un compuesto de la fórmula I, y composiciones farmacéuticamente aceptables y formulaciones de las mismas, se puede administrar concurrentemente con, antes de, o posterior a, uno o más de otros procedimientos médicos o terapéuticos. Las terapias de combinación particulares (terapéuticos o procedimientos) para emplear en un régimen de combinación tomará en cuenta la compatibilidad de los terapéuticos y / o procedimientos deseados y el efecto terapéutico deseado que se va a lograr. También se apreciará que las terapias empleadas pueden lograr un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, se puede administrar concurrentemente una formulación con otro compuesto utilizado para tratar el mismo trastorno), o pueden lograr diferentes efectos (por ejemplo, control de cualquiera de los efectos adversos). Como se utiliza aquí, los compuestos terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o evitar una enfermedad particular, o afección, se conocen como "apropiado para la enfermedad, o afección, que se va a tratar".

45 En otras realizaciones, un compuesto de la fórmula I, y composiciones farmacéuticamente aceptables y formulaciones de las mismas, y las formas de dosis unitarias son útiles en la preparación de medicamentos, que incluyen, pero no se limitan a medicamentos útiles en el tratamiento de efectos colaterales de uso de opioides (por ejemplo, efectos colaterales gastrointestinales (por ejemplo, inhibición de motilidad intestinal, constricción del esfínter GI, estreñimiento) náusea, vómito, (vómito), disforia, prurito, etc.) o una combinación de los mismos. Los compuestos de la presente invención, y composiciones farmacéuticamente aceptables y formulaciones de las mismas, son útiles para preparaciones de medicamentos, útiles en el tratamiento de pacientes que reciben terapia aguda con opioides (por ejemplo, pacientes que sufren de disfunción gastrointestinal postoperatoria que recibe la administración aguda de opioides) o sujetos utilizando opioides crónicamente (por ejemplo, pacientes 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 opioides para el manejo del dolor; o sujetos que reciben terapia con opioides para el mantenimiento de retiro de opioides). Aun adicionalmente, la preparación de medicamentos útiles en el tratamiento de dolor, el tratamiento de afecciones inflamatorias tales como síndrome inflamatorio del intestino, el tratamiento de enfermedades infecciosas, el tratamiento de enfermedades del sistema musculo esquelético tal como osteoporosis, artritis, osteitis, periostitis, miopatías, el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias y supresión inmunitaria, terapia de disfunción gastrointestinal postoperatoria luego de cirugía abdominal (por ejemplo, colectomía (por ejemplo, hemicolectomía derecha, hemicolectomía izquierda, hemicolectomía transversal, desmontaje de colectomía, rechazo anterior bajo), estreñimiento idiopático, y íleo (por ejemplo, íleo postoperatorio, íleo postparto), y el tratamiento de trastornos tales como cánceres que implican angiogenia, inflamación crónica y / o dolor crónico, anemia de células falciformes, heridas vasculares, y retinopatía.

Todavía se abarcan adicionalmente por la invención kits y/o paquetes farmacéuticos que comprenden un compuesto de la fórmula I, u otro compuesto descrito aquí, o una composición farmacéuticamente aceptable o formulación de la misma, y un recipiente (por ejemplo, un empaque plástico o de aluminio, u otro recipiente adecuado). Opcionalmente las instrucciones para uso se proporcionan adicionalmente en dichos kits.

5 Con el propósito que la invención descrita aquí se entienda más completamente, se establecen los siguientes ejemplos. Cabe entender que estos ejemplos son solo para propósitos de ilustración y no se constituyen como limitantes esta invención en cualquier forma.

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

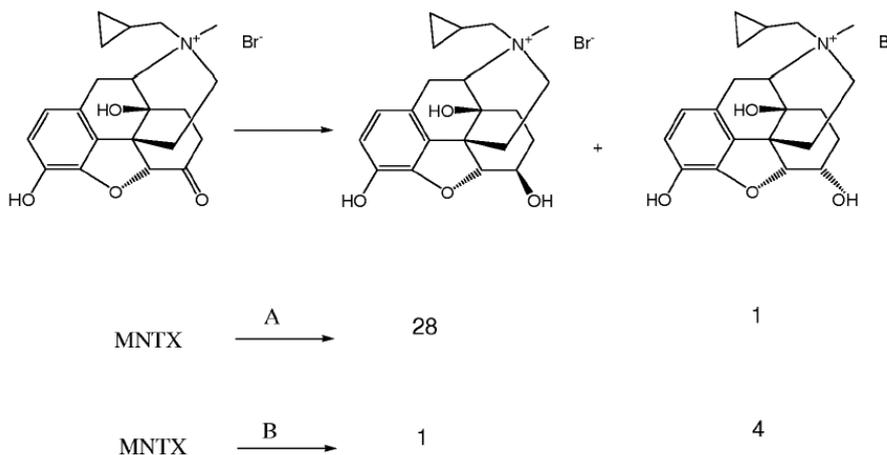
10 Ejemplificación

Procedimientos Generales

El Compuesto 1 se prepara de acuerdo con los métodos que se describen en detalle en la publicación de solicitud de Patente Internacional número WO2006/127899.

Ejemplo 1 (Referencia)

15



A= ácido formamidinasulfínico en agua con un exceso de hidruro de sodio

B= borohidruro de sodio en DMF

Métodos Generales

20 El Compuesto 1 ("MNTX") se reduce utilizando ácido formamidinasulfínico en alcalino acuoso caliente en un método sustancialmente similar a aquel descrito en Chatterjie, N., et al. J. Med. Chem. 18, 1975,490-492. Se forman los alcoholes beta- y alfa- en una relación 28:1. Aunque una gran cantidad de sólido formado luego de tratamiento de la mezcla de reacción enfriada con ácido bromhídrico y la concentra, un segundo cultivo de mayor pureza proporciona el alcohol β (I-2).

25 La reducción de borohidruro de sodio de MNTX en alcalino acuoso produce una mezcla de 1 y 2, con el que primero predomina. La reducción en un solvente adecuado (por ejemplo, dimetilformamida o metanol) resulta en formación de los alcoholes anteriores en una relación 1:4. Se obtiene alcohol alfa puro (I-1) mediante cromatografía de fase inversa preparativa. Se obtiene una muestra sólida de 99% de pureza (HPLC) como la sal de yoduro.

Condiciones de HPLC:

30 Hewlett Packard 1100 series.

## ES 2 570 374 T3

Columna: columna Alltech Alltima (C18, 5 $\mu$ , 250 X 4.6 mm)

Índice de flujo: 1.0 mL/min.

Temperatura de columna: 40 °C.

Detector: supervisión del detector de disposición de diodos @ 215, 240, 270, y 280 nm.

- 5 Elución: isocrática. Diversas mezclas de agua, regulador\*, y metanol. \* 700 ml de agua, 300 mL de metanol, 3 mL de trietilamina y suficiente ácido fosfórico para dar un pH de 3.4. o alternativamente:

Columna: columna Fenomonex Intersil ODS 3 (C18, 5 $\mu$ , 150 X 4.6 mm)

Índice de flujo: 1 mL/min.

Temperatura de columna: 50 °C.

- 10 Detector: supervisión del detector de disposición de diodos @ 280nm.

Elución: gradiente.

Tiempo min	Metanol	Agua	Mezcla <sup>a</sup>	Curva
0	0%	90%	10%	inicial
25	15%	75%	10%	lineal
30	45%	45%	10%	lineal
30.1	0%	90%	10%	se mantiene
35	0%	90%	10%	final

<sup>a</sup>(49.5% de agua, 49.5% de metanol, 1% de ácido trifluoroacético)

bromuro (5 $\alpha$ , 6 $\alpha$ )-17-ciclopropilmetil-17-metil-4, 5-epoxi-3, 6, 14-trihidroximorfinan ("alfa" I-1):

- 15 Método A:

Se suspende MNTX (8.72 g, 0.020 mol) en 200 mL de DMF en un matraz equipado con agitación magnética y una manta de argón. A esto se agrega NaBH<sub>4</sub> (1.0 g, 0.026 mol) como un único gránulo. Después de 15 min, el análisis HPLC confirma la ausencia de cualquier cetona de partida. Los alcoholes, beta y alfa, están presentes en una relación de 18: 81.

- 20 El solvente se retira in vacuo, y el residuo se toma en agua. El ácido bromhídrico se utiliza para llevar el pH a un valor de 2, y la mezcla se raspa vigorosamente con una barra de vidrio. No se forma cristal. La mezcla de nuevo se concentra, y el residuo de jarabe de nuevo se disuelve en agua. El pH se lleva a 10.5 con NaOH, y la mezcla se deja reposar durante la noche. Un residuo de cera se retira, y la mezcla se ajusta a pH 5 con TFA y se concentra a ca. 20 mL. Los cristales que se depositan tienen la misma composición que el sobrenadante.

- 25 Una muestra del sobrenadante se fracciona en una columna Biotage 65i C18 (65 X 150 mm). La fase móvil es una mezcla 80:20:0.1 de agua, metanol, y TFA. Las fracciones que contienen solo el producto deseado se combinan y se concentran. Esta solución se mezcla con un gran exceso de NaI, y el producto se recupera mediante extracciones en 2:1 diclorometano:isopropanol y 2:1 cloroformo:isopropanol seguido por concentración in vacuo. Después que el residuo se tritura con isopropanol hervido y con acetato de etilo, se obtiene un sólido con una pureza de 99%.

- 30 Método B:

A un matraz de 3 cuellos de 3 L ajustado con un condensador, termómetro, y un tapón de vidrio se agrega metobromuro naltrexona (MNTX) (100 g, 0.23 mol) y ácido acético glacial (1.2 L). El matraz se sumerge en un baño de agua a temperatura y la suspensión se agita magnéticamente. A esto se agrega la suspensión ca. 1 g de gránulos de borohidruro de sodio mol) en un tiempo de espera para disolución completa del gránulo precio antes de agregar el siguiente. La adición de los primeros 20 g de borohidruro de sodio toman 4 hr y después de este momento la mayor parte de MNTX se ha disuelto. El análisis de la mezcla de reacción mediante HPLC muestra 71.6% de  $\alpha$ -OH, 27.9% de MNTX, y 0.4% de  $\beta$ -OH. El baño de agua se calienta mediante una placa caliente controlada por temperatura a 41 °C y el borohidruro de sodio restante se agrega durante un periodo de 2 hr, como se describió anteriormente. La mezcla de reacción se agita a 41 °C durante la noche después de lo cual el tiempo de la mezcla de reacción es una masa blanca pegajosa. La reacción se enfría a temperatura ambiente y se carga con ácido bromhídrico concentrado (88 mL, 0.79 mol). El sólido se disuelve lentamente y la mezcla de reacción se filtra. El solvente luego se retira en un evaporador giratorio. El residuo resultante se disuelve en 250 mL de metanol y el metanol se retira en un evaporador giratorio. Este procedimiento se repite 3 veces para retirar ácido bórico como metil borato. El residuo luego se pone bajo alto vacío para dar 200 g de sólido blanco. El sólido se disuelve en 400 mL de agua hervida y se filtra caliente. El análisis del filtrado mediante HPLC muestra 99.2% de  $\alpha$ -OH, 0.4% de MNTX, y 0.36% ( $\beta$ -OH). El filtrado se siembra con 6- $\alpha$  naltrexol metobromuro, se deja enfriar a temperatura ambiente, y se almacena durante el fin de semana. Los cristales se cosechan y se secan al aire para dar 80 g (80%) de cristales blancos. El análisis del producto mediante HPLC muestra 99.78% del producto con 0.10% de MNTX y 0.12% de ( $\beta$ -OH). El método HPLC utilizado para este análisis se estable adelante:

20 Hewlett Packard 1100 series.

Columna: columna Fenomonex Synergi hidro RP (C18, 5 $\mu$ , 150 X 4.6 mm)

Índice de flujo: 1.5 mL/min.

Temperatura de columna: 50 °C.

Detector: supervisión del detector de disposición de diodos @ 220 y 280nm.

25 Elución: gradiente.

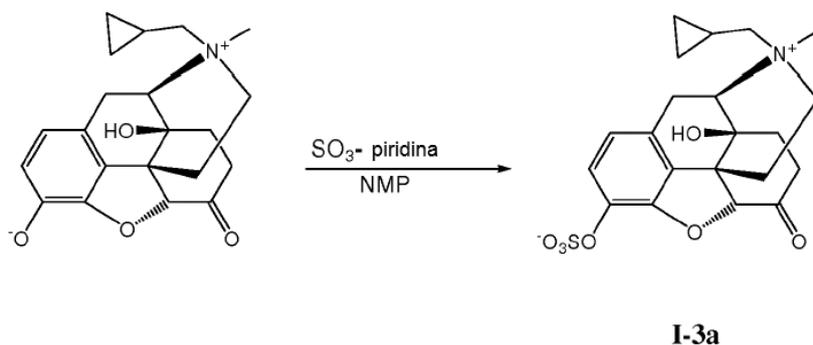
Tiempo min	Metanol	Agua	Mezcla <sup>a</sup>	Curva
0	0%	90%	10%	inicial
15	30%	60%	10%	lineal
15.1	0%	90%	10%	lineal
20	0%	90%	10%	se mantiene

<sup>a</sup>(49.5% de agua, 49.5% de metanol, 1% de ácido trifluoroacético)

30 Se disuelve bromuro (5 $\alpha$ , 6 $\beta$ )-17-ciclopropilmetil-17-metil-4,5-epoxi-3,6,14-trihidroxiomorfinan ("beta" I-2) MNTX (8.72g, 0.020 mol) en 500 mL de agua en un matraz equipado con agitación magnética y un hisopo de argón. Se agrega ácido formamidinasulfínico (8,64 g, 0.080 mol) en una solución de NaOH (6.4 g, 0.16 mol) en 500 mL de agua, y el matraz se sumerge en un baño de 80°. El calentamiento se continua (total de ca. 2 hr) hasta análisis HPLC que indica la presencia de solo una traza de la cetona de partida. La mezcla se lleva a pH 9.4 con ácido bromhídrico, y el volumen se reduce a 200 mL in vacuo. Se forma lentamente un sólido. El sólido se recolecta y se lava con 2 X 10 mL de agua.

35 El filtrado se concentra a ca. 150 mL, y se deja formar un segundo cultivo de cristales durante la noche. El análisis HPLC de 2.1 g del producto muestra solo la presencia de iones de bromuro, 1, y 2. Los últimos dos están en una relación de 99:1.

Ejemplo 2



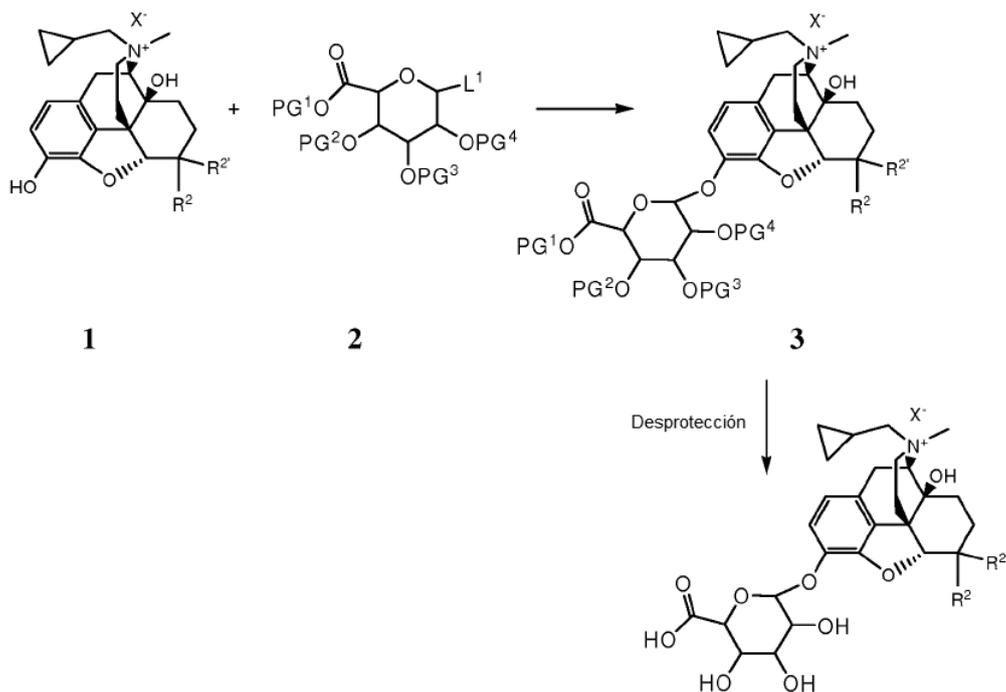
Se convierte sal interna de (5 $\alpha$ )-17-Ciclopropilmetil-17-metil-4,5-epoxi-14-hidroximorfinan-6-one-3-sulfato (I- 3a) MNTX a la sal interna mediante tratamiento base seguido por cristalización a partir de agua. Este material se seca varios días sobre pentóxido de fósforo en un desecador de vacío.

- 5 La sal interna (3.55 g, 0,010 mol) se disuelve en 40 mL de NMP anhidro en un matraz equipado con agitación magnética y manta de argón. El complejo de trióxido-piridina de azufre (3.18 g, 0,020 mol) se agrega en una porción. El matraz se sumerge en un baño de aceite, y la temperatura del baño se eleva lentamente a 60° C. En este punto, el análisis HPLC (280 nm) muestra una composición de 84:8:8 producto:material de partida:impureza. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se diluye con 100 mL de éter. La fase líquida se descarga, y el residuo gomoso se mezcla con 10 mL de bicarbonato de sodio acuoso saturado y 30 g de hielo. Después que el material se dispersa libremente, se recolecta. El sólido aislado se tritura sucesivamente con etanol-agua hervida y 1:1 NMP:agua caliente. Una muestra del sólido resultante se recristaliza a partir de agua y se tritura con NMP. El producto es > 99% puro.
- 10

Ejemplo 3 (Referencia)

Los Compuestos de la fórmula III se preparan mediante el Esquema general 2 descrito adelante.

- 15 Esquema 2



El Esquema 2 anterior describe un método general para preparar los compuestos de la fórmula III. Como se mostró anteriormente, el compuesto hidroxilo 1 se trata con un compuesto glucuronidato 2 adecuadamente preparado que tiene

un grupo saliente adecuado para permitir el acoplamiento deseado para formar 3. Para los compuestos de la fórmula 2, cada PG<sup>2</sup>, PG<sup>3</sup>, y PG<sup>4</sup> es un grupo protector hidroxilo adecuado. Los grupos protectores hidroxilo adecuados se conocen bien en la técnica e incluyen aquellos que se describen en detalle en Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3ra edición, John Wiley & Sons, 1999, cuya totalidad se incorpora aquí mediante referencia. Ejemplos de grupos protectores hidroxilo adecuados incluyen adicionalmente, pero no se limitan a, ésteres, alil éteres, éteres, silil éteres, alquil éteres, arilalquil éteres, y alcoxilalquil éteres. Ejemplos de dichos ésteres incluyen formatos, acetatos, carbonatos, y sulfonatos. Ejemplos específicos incluyen formiato, benzoil formiato, cloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, p-clorofenoxiacetato, 3- fenilpropionato, 4-oxopentanoato, 4,4-(etilenoditio)pentanoato, pivaloato (trimetilacetilo), crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, p-bencilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato, carbonatos tales como metilo, 9-fluorenilmetilo, etilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(fenilsulfonil)etilo, vinilo, alilo, y p-nitrobencilo. Ejemplos de dichos silil éteres incluyen trimetilsililo, trietilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, triisopropilsililo, y otros trialquilsilil éteres. Los alquil éteres incluyen metilo, bencilo, p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, tritilo, t-butilo, alilo, y aliloxicarbonil éteres o derivados. Alcoxilalquil éteres incluyen acetales tales como metoximetilo, metiltiométilo, (2-metoxietoxi) metilo, benciloximetilo, beta-(trimetilsilil)etoximetilo, y tetrahidropiraniil éteres. Ejemplos de arilalquil éteres incluyen bencilo, p-metoxibencilo (MPM), 3,4-dimetoxibencilo, O-nitrobencilo, p-nitrobencilo, p-halobencilo, 2,6- diclorobencilo, p-cianobencilo, 2- y 4-picolilo.

Se entenderá que cada PG<sup>2</sup>, PG<sup>3</sup>, y PG<sup>4</sup> puede ser diferente o igual. En determinadas realizaciones, cada PG<sup>2</sup>, PG<sup>3</sup>, y PG<sup>4</sup> es igual de tal manera que se retiran mediante las mismas condiciones. El retiro de dichos grupos de protección, también conocido como "desprotección", se logra mediante los métodos conocidos en la técnica, que incluye aquellos que se describen en detalle en Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3ra edición, John Wiley & Sons, 1999.

Para los compuestos de la fórmula 2, el grupo PG<sup>1</sup> es un grupo protector carboxilato adecuado. Dichos grupos protectores se conocen bien en la técnica e incluyen aquellos que se describen en detalle en Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3ra edición, John Wiley & Sons, 1999, cuya totalidad se incorpora aquí mediante referencia. Los grupos protectores de carboxilato adecuados incluyen adicionalmente, pero no se limitan a, ésteres alifáticos C<sub>1-6</sub> sustituidos, aril ésteres opcionalmente sustituidos, silil ésteres, ésteres activados, amidas, hidrazidas, y similares. Ejemplos de dichos grupos éster incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, bencilo, y fenilo en donde cada grupo se sustituye opcionalmente.

Después de acoplamiento se obtiene el compuesto glucoronidato 2 con el compuesto 1, un compuesto 3 protegido. Este compuesto luego se desprotege para formar los compuestos de la fórmula III.

Se apreciará que en determinadas circunstancias, será ventajoso retirar todos los grupos protectores al mismo tiempo. En dichas situaciones, la elección de PG<sup>1</sup>, PG<sup>2</sup>, PG<sup>3</sup>, y PG<sup>4</sup> serán tales que cada grupo protector se retira bajo las mismas condiciones, por ejemplo mediante el tratamiento con ácido o base, mediante reducción, o mediante luz ultravioleta, por nombrar unos pocos. Dicha elección de los grupos protectores se conoce bien por un experto común en la técnica.

#### Ejemplo 4

Los Compuestos se evalúan para actividad en el receptor opioide humano mu mediante los métodos sustancialmente similares a aquellos que se describen en Zhang, et al., (1998) "Dynorphin A as a potential endogenous ligand for four members of the opioid receptor gene family." J. Pharmacol. Exp. Ther., 286: 136-141.

Los valores IC<sub>50</sub> (concentración provocando inhibición de unión específica de control máxima media) y coeficientes Hill (nH) se determinan mediante análisis de regresión no lineal de las curvas de competición utilizando el ajuste de curva de ecuación de Hill.

Se calculan las constantes de inhibición (K<sub>i</sub>) de la ecuación Cheng Prusoff:

$(K_i = IC_{50}/(1+(L/KD)))$ , en donde L = concentración de radioligando en el ensayo, y KD =

en donde L = concentración de radioligando en el ensayo, y KD= afinidad del radioligando para el receptor).

Los resultados se expresan como un porcentaje de unión específica de control obtenida en la presencia de compuestos 6-alfametilnaltrexol, 6-beta-metilnaltrexol y 3-sulfo-metilnaltrexona. Los valores individuales y medios se establecen en la Tabla 7, adelante:

Tabla 7. Resultados

Compuesto	IC <sub>50</sub> (M)	K <sub>i(M)</sub>	n <sub>H</sub>
6 alfa-metilnaltrexol (I-1)	1.1E-07	3.0E-08	0.8
6 beta-metilnaltrexol (I-2)	2.3E-07	6.0E-08	0.9
3 sulfo-metilnaltrexona (I-3)	8.3E-06	2.2E-06	0.8

Las curvas de competición correspondientes obtenidas con los compuestos 6-alfa-metilnaltrexol (I-1), 6-beta-metilnaltrexol (I-2), y 3 sulfo-metilnaltrexona (I-3) se muestran en las Figuras 1, 2, y 3, respectivamente.

## Ejemplo 5

5 Los Compuestos se evalúan para actividad funcional en los receptores opioides  $\mu$  en el íleo de conejillos de indias mediante métodos sustancialmente similares a aquellos que se describen en Hutchinson, et al., (1975) "Assessment in the guinea-pig ileum and mouse vas deferens de benzomorphans which have strong antinociceptive activity but do not substitute for morphine in the dependent monkey." Br J Pharmacol. 1975 Dec; 55(4):541-6.

10 Los valores IC<sub>50</sub> (concentración provocando una reducción inducida por inhibición de DAMGO máxima media de amplitud de contracción nerviosa) se determinan mediante análisis de regresión no lineal de aquellas curvas dependientes de dosis.

Los resultados se expresan como una concentración provocando una reducción inducida por inhibición de DAMGO máxima media de amplitud de contracción nerviosa de íleo de conejillo de indias en la presencia de compuestos 6-alfa-metilnaltrexol, 6-beta-metilnaltrexol y 3-sulfo-metilnaltrexona. Los valores individuales se establecen en la Tabla 8:

15 Tabla 8

Compuesto	Valor IC <sub>50</sub> (M)
6 alfa-metilnaltrexol	1.7E-07 M
6 beta- metilnaltrexol	1.4E-07 M
sulfo-metilnaltrexona	1.0E-05 M

Las curvas de inhibición correspondientes obtenidas con los compuestos 6-alfa-metilnaltrexol (I-1), 6-beta-metilnaltrexol (I-2), y 3 sulfo-metilnaltrexona (I-3) se muestran en las Figuras 4, 5, y 6, respectivamente.

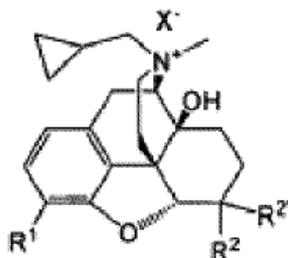
Reivindicaciones

1. Un compuesto aislado de la fórmula I:

en donde  $X^-$  es un anión adecuado;

$R^1$  es  $-OS(O)_2OH$ ; y

5  $R^2$  y  $R^{2'}$  se ponen juntos para

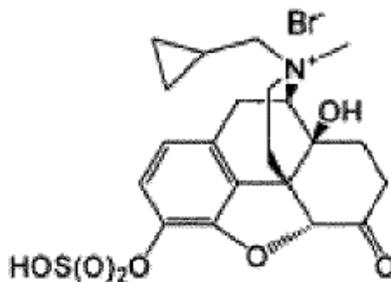


formar oxo.

2. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en donde  $X^-$  es el anión de un ácido Bronsted adecuado.

10 3. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 2, en donde  $X^-$  es cloruro, bromuro, yoduro, fluoruro, sulfato, bisulfato, tartrato, nitrato, citrato, bitartrato, carbonato, fosfato, malato, maleato, fumarato, sulfonato, metilsulfonato, formiato, carboxilato, metilsulfato o succinato.

4. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es:



15 5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 y opcionalmente un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

6. Una formulación oral que comprende una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 5.

7. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 5, para uso en un método para reducir un efecto colateral de terapia con opioides en un sujeto que recibe tratamiento con opioides, dicho método comprende administrar la composición al sujeto.

20 8. Una composición como se reivindica en la reivindicación 7, en donde el efecto colateral es provocado, mediado, o exacerbado por actividad del receptor opioide.

9. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 5, para uso en un método para reducir un efecto periférico de actividad opioide endógena en un sujeto, dicho método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de la composición.

25 10. Una composición como se reivindica en la reivindicación 7, en donde el efecto colateral se selecciona del grupo que consiste de: inhibición de motilidad intestinal, disfunción gastrointestinal, estreñimiento, hipomotilidad intestinal,

impactación, hipomotilidad gástrica, constricción del esfínter gastrointestinal, aumento en el tono del esfínter, inhibición de gastromotilidad intestinal, inhibición de vacío gástrico, retardo del vacío gástrico, evacuación incompleta, náusea, vómito, enrojecimiento cutáneo, hinchazón, distensión abdominal, sudoración, disforia, prurito, y retención urinaria.

5 11. Una composición como se reivindica en la reivindicación 10, en donde el sujeto es un paciente que recibe administración de opioides a corto plazo o un paciente que recibe administración crónica de opioides.

12. Una composición como se reivindica en la reivindicación 9, en donde el efecto periférico comprende por lo menos una afección o trastorno seleccionado de íleo, íleo postoperatorio, íleo paralítico, íleo postparto, disfunción gastrointestinal desarrollada luego de cirugía abdominal, y estreñimiento idiopático.

CURVA DE COMPETICIÓN OBTENIDA CON  
EL COMPUESTO 3 alfa-metilnaltrexol  
EN EL RECEPTOR MU HUMANO

IC50 = 1.1E-07 M  
nH = 0.8

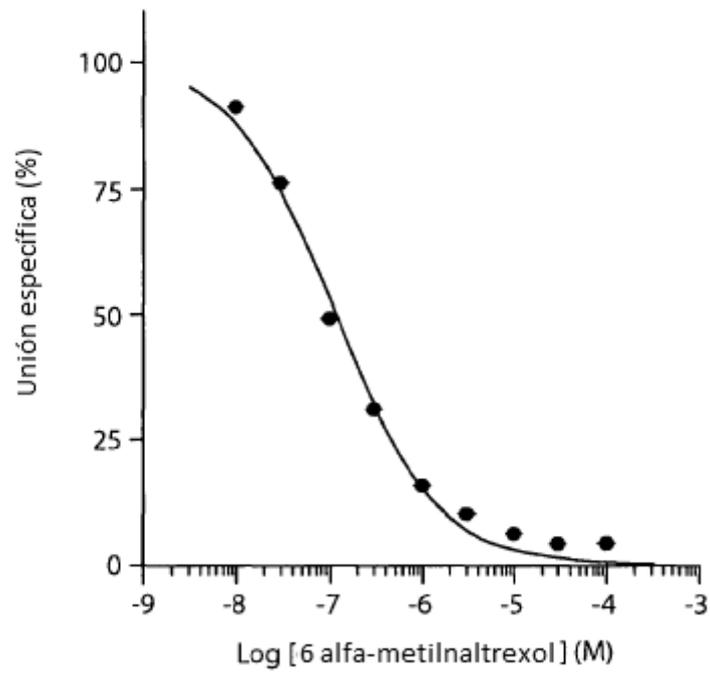


Fig. 1

CURVA DE COMPETICIÓN OBTENIDA CON  
EL COMPUESTO 6 beta-metilnaltrexol  
EN EL RECEPTOR MU HUMANO

IC50 = 2.3E-07 M  
nH = 0.9

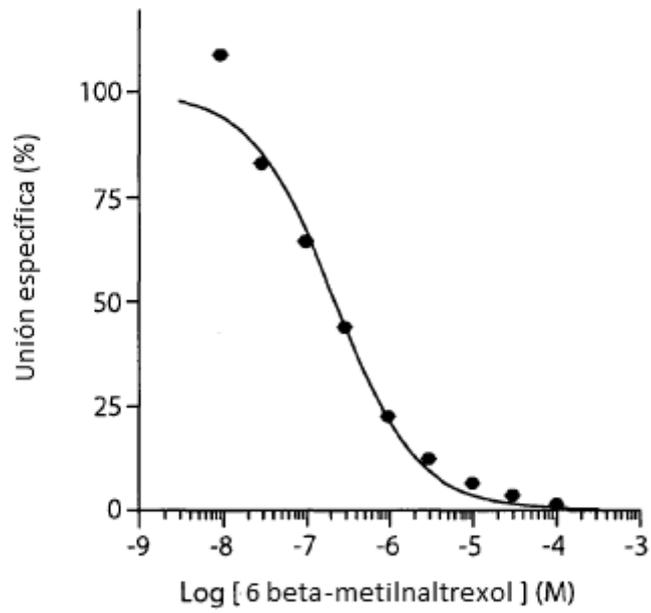


Fig. 2

CURVA DE COMPETICIÓN OBTENIDA CON  
EL COMPUESTO 3 sulfo-metilnaltrexol  
EN EL RECEPTOR MU HUMANO

IC<sub>50</sub> = 8.3E-06 M  
nH = 0.8

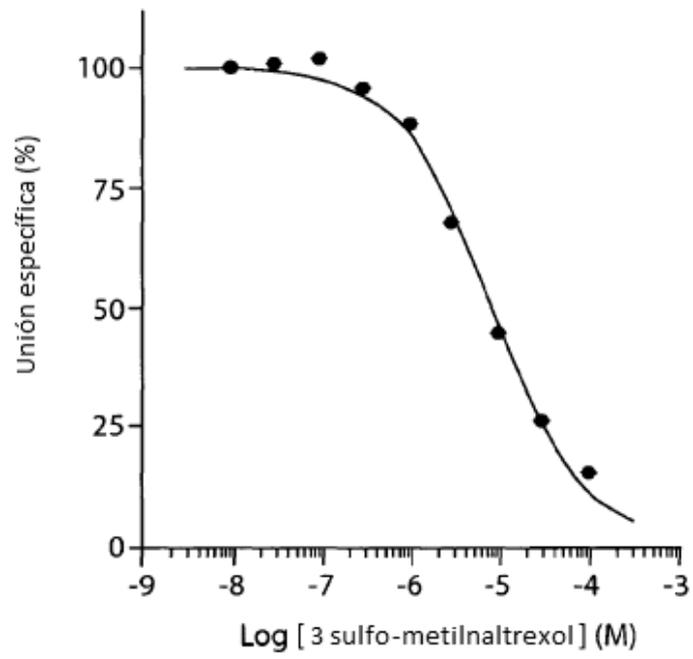


Fig. 3

Curva de concentración -respuesta para los efectos de 6 alfa-metilnaltrexol en la reducción inducida por DAMGO en amplitud de contracción nerviosa en íleo de conejillo de indias

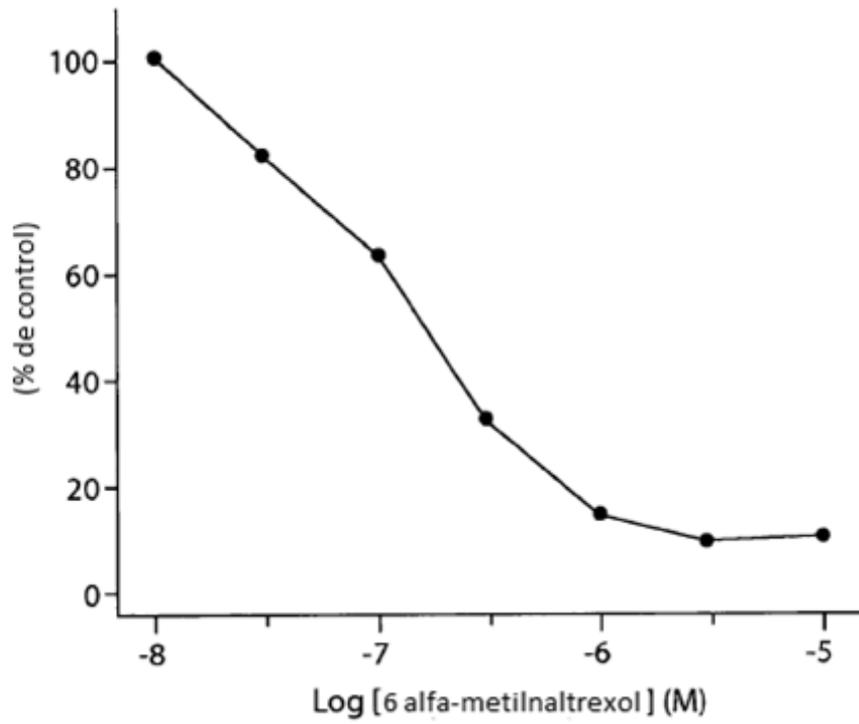


Fig. 4

Curva de concentración -respuesta para los efectos de 6 beta-metilnaltrexol en la **reducción inducida por DAMGO en amplitud de contracción nerviosa en ileo de conejillo de indias**

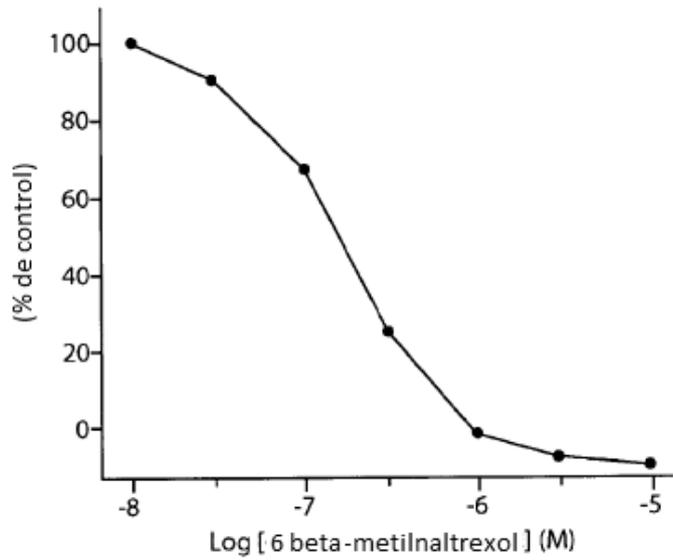


Fig. 5

Curva de concentración -respuesta para los efectos de 3 sulfo-metilnaltrexol en la **reducción inducida por DAMGO en amplitud de contracción nerviosa en íleo de conejillo de indias**

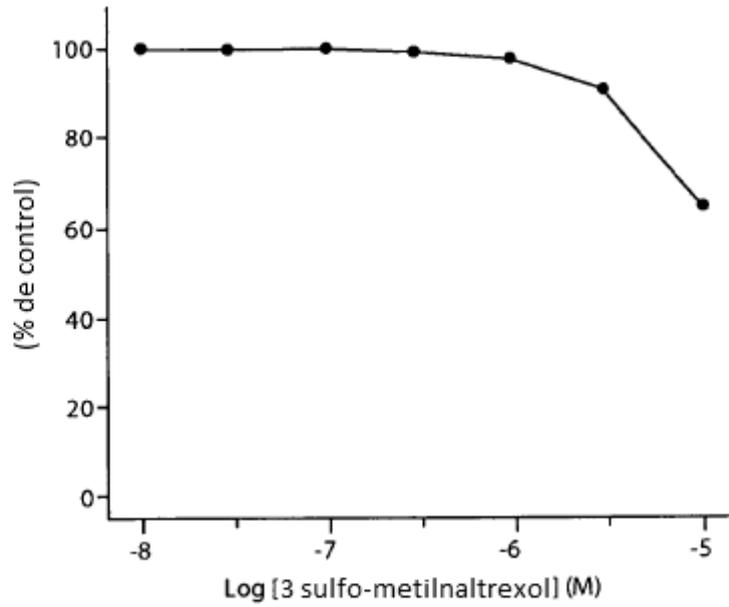


Fig. 6