

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 629 766**

51 Int. Cl.:

A61K 31/485 (2006.01)

C07D 489/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.04.2007 PCT/US2007/009761**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.11.0007 WO07124114**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.04.2007 E 07755867 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017 EP 2010539**

54 Título: **Reducción estereoselectiva de una morfina**

30 Prioridad:

21.04.2006 US 745336 P

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

14.08.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CHENG, LIN y
BENTLEY, MICHAEL D.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 629 766 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

Reducción estereoselectiva de una morfina

5 **Campo de la invención**

Una o más realizaciones de la presente invención se refieren a, entre otras cosas, métodos de síntesis química. Además, en el presente documento se describen (entre otras cosas) conjugados de un polímero soluble en agua y un agente activo, composiciones que comprenden el mismo, y métodos para administrar un conjugado.

10

Antecedentes de la invención

Conceptualmente, la PEGilación se ha descrito como la unión de un derivado de poli(etilenglicol) de un agente farmacológicamente activo para formar de este modo un "conjugado". En la práctica, normalmente se hace reaccionar un reactivo polimérico (que es un polímero soluble en agua que lleva un grupo funcional reactivo o un grupo funcional "activado") con un agente activo de interés con el fin de unir o conectar el polímero soluble en agua (directamente o a través de un resto de enlace) al agente activo a través de un enlace covalente. En comparación con el agente activo que carece de unión del polímero soluble en agua, el conjugado puede poseer una semi-vida *in vivo* prolongada, menor inmunogenicidad, mayor carácter hidrófilo, o alguna combinación de los anteriores. Harris *et al.* han proporcionado una revisión de los efectos de la PEGilación en productos farmacéuticos. Harris *et al.* (2003) Nat. Rev. Drug Discov. 2 (3): 214-221.

15

20

30

Varios ejemplos de agentes activos PEGilados disponibles en el mercado incluyen interferón pegilado α -2a PEGASYS[®] (Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ), interferón pegilado α -2b PEG-INTRON[®] (Schering Corp., Kenilworth, NJ), PEG-filgrastim NEULASTA[™] (Amgen Inc., Thousand Oaks, CA), y aptámero pegilado MACUGEN[®] (Pfizer Inc., Nueva York, Nueva York). Aunque cada uno de los agentes activos en cada uno de estos ejemplos es una "molécula grande", también se han PEGilado moléculas pequeñas tales como distearoilfosfatidiletanolamina (Zalipsky (1993) Bioconjug. Chem. 4 (4): 296-299) y fluorouracilo (Ouchi *et al.* (1992) Drug Des.Discov. 9 (1): 93-105). Así, potencialmente muchos tipos de moléculas pueden beneficiarse de la PEGilación.

25

35

Aunque se conocen los beneficios generales de la PEGilación, la unión de un derivado de poli(etilenglicol) de un agente activo a menudo es difícil y puede que no siempre sea posible. Por ejemplo, se pueden encontrar dificultades cuando el agente activo de interés no incluye un grupo funcional químico adecuado para la reacción con un reactivo polimérico. Además, en la medida en que esté presente un grupo funcional químico adecuado sobre el agente activo de interés, el conjugado resultante puede no ser suficientemente activo a nivel farmacológico como resultado del polímero unido que interfiere con, por ejemplo, un sitio de unión necesario para la actividad del agente activo.

40

45

La Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2005/0136031 describe, entre otras cosas, un conjugado de poli(etilenglicol) y un antagonista narcótico. Sin embargo, para efectuar la conjugación en el lugar deseado, se deben tomar varias medidas. Como se describe en esta referencia, el grupo 6-ceto la de 3-MEM-naloxona (una naloxona 3-hidroxi-protégida) se reduce con borohidruro de sodio (NaBH₄) para formar una mezcla de α - y β -epímeros de 6-hidroxi-3-MEM-naloxol. Entonces se une un reactivo polimérico covalentemente en el grupo hidroxilo disponible para formar de este modo una mezcla de α - y β -epímeros de 6-polímero-3-MEM-naloxol. Una vez que se elimina el grupo protector, el α - y β -epímero se separan y se aíslan utilizando una columna apropiada. Se desea separar y aislar los epímeros porque, como se muestra en la Publicación de la Solicitud de Patente de EE.UU. n.º 2005/0136031, los isómeros individuales del 6-polímero-3-MEM-naloxol tienen propiedades diferentes.

50

La reducción estereoselectiva de la naltrexona a α -naltrexol usando tri-*sec*-butilborohidruro de ha sido descrita por Malspeis *et al.* Malspeis *et al.* (1975) Res. Commum. Chem. Pathol. Pharmacol. 12 (1): 43-65. Sin embargo, Malspeis *et al.* no describe la reducción estereoselectiva de compuestos distintos de la naltrexona.

55

Aunque el enfoque para la preparación de composiciones que comprenden isómeros sustancialmente puros de 6-polímero-3-MEM-naloxol descrito en la Publicación de la Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2005/0136031 es eficaz, sería ventajoso un enfoque que requiriese menos pasos –como eliminar la necesidad de separar y aislar epímeros individuales. Así, en el presente documento se describe, entre otras cosas, un método sintético que elimina la necesidad de separar y aislar epímeros individuales de conjugados de poli(etilenglicol) y un antagonista narcótico.

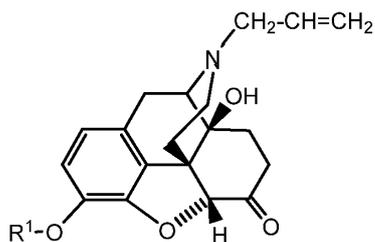
60

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un método sintético que comprende:

65

a) reducir estereoselectivamente una cetona de una morfina para formar una morfina reducida usando un agente reductor estereoselectivo seleccionado entre trietilborohidruro de sodio, tri-*sec*-butilborohidruro de sodio y tri-*sec*-butilborohidruro de potasio, en donde la morfina tiene la siguiente estructura:



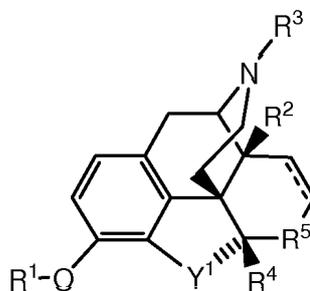
donde R¹ es H o un grupo protector de hidroxilo; y en donde dicha morfina reducida está en forma del epímero α; y

5 b) la unión covalente de metoxi-PEG a la morfina reducida.

Por consiguiente, se describe un método sintético que comprende reducir estereoselectivamente una cetona de una morfina para formar una morfina reducida, y unir covalentemente un polímero soluble en agua a la morfina reducida. En términos generales, una morfina puede ser un resto a base de fenantreno que

10

(a) comprende la siguiente estructura:



Fórmula I

15

donde:

R¹ es H, un radical orgánico, o un grupo protector de hidroxilo;

R² es H u OH;

20

R³ es H o un radical orgánico;

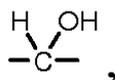
R⁴ es H o un radical orgánico;

la línea de puntos ("---") representa un doble enlace opcional;

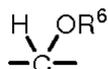
Y¹ es O o S; y

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en

25



30 y



(sin tener en cuenta la estereoquímica), donde R⁶ es un radical orgánico; y

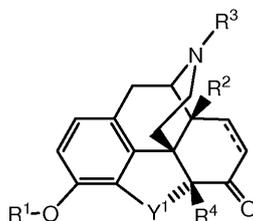
(b) contiene una cetona [ya sea de acuerdo con la estructura definida para el resto basado en fenantreno proporcionado en (a), es decir, la Fórmula I, o por sustitución de un átomo en el resto basado en fenantreno proporcionado en (a), es decir, la Fórmula I, por una cetona]. Para ciertas morfina, el método sintético de las presentes reivindicaciones incluye la etapa de unir covalentemente un polímero soluble en agua a la morfina reducida.

35

También se describe una composición, la composición comprende una mezcla de epímeros α y epímeros β de una morfina reducida, donde la relación de epímeros α y epímeros β es de al menos 60 a 40.

Se describe un método sintético, el método que comprende:

- 5 reducir selectivamente una cetona de una morfina para formar una morfina reducida, donde la morfina comprende la estructura siguiente:



10 Fórmula II

donde:

- 15 R^1 es H, un radical orgánico, o un grupo protector de hidroxilo;
 R^2 es H u OH;
 R^3 es H o un radical orgánico;
 R^4 es H o un radical orgánico;
 la línea de puntos ("----") representa un doble enlace opcional; e
 20 Y^1 es O o S; y
 unir covalentemente un polímero soluble en agua a la morfina reducida.

En el presente documento se describe una composición que comprende conjugados preparados por un método sintético proporcionado en este documento.

- 25 En el presente documento se describe una composición que comprende un conjugado tal como se describe en el presente documento en combinación con un excipiente farmacéutico.

Breve descripción del dibujo

- 30 La FIG. 1 es un espectro de RMN 1H del α -6-OH-3-MEM-O-naloxol en $CDCl_3$.

Descripción detallada de la invención

- 35 Antes de describir en detalle una o más realizaciones de la presente invención, debe entenderse que esta invención no está limitada a los polímeros particulares, técnicas sintéticas, y similares, puesto que pueden variar.

- 40 Hay que señalar que, como se usa en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones previstas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "un polímero" incluye un único polímero así como dos o más polímeros iguales o diferentes, la referencia a "un excipiente opcional" se refiere a un solo excipiente opcional, así como a dos o más de los mismos o de diferentes excipientes opcionales, y similares.

Al describir y reivindicar una o más realizaciones de la presente invención, se utilizará la siguiente terminología de acuerdo con las definiciones descritas a continuación.

- 45 "PEG", "polietilenglicol" y "poli(etilenglicol)" como se utiliza en el presente documento, son intercambiables y pretenden abarcar cualquier poli(óxido de etileno) soluble en agua no peptídico. Normalmente, los PEG para su uso de acuerdo con la invención comprenden la siguiente estructura " $-(OCH_2CH_2)_n-$ ", donde (n) es de 2 a 4000. Como se usa en este documento, PEG también incluye " $-CH_2CH_2-O(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2-$ " y " $-(OCH_2CH_2)_nO-$ ", dependiendo de si los oxígenos terminales se han desplazado o no. A lo largo de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones, debe recordarse que el término "PEG" incluye estructuras que tienen varios grupos terminales o "de protección terminal", etc. El término "PEG" también significa un polímero que contiene una mayoría, es decir, mayor que el 50 %, de subunidades de repetición $-OCH_2CH_2-$. Con respecto a formas específicas, el PEG puede adoptar cualquier número de una variedad de pesos moleculares, así como estructuras o geometrías tales como
- 50 "ramificadas", "lineales", "bifurcadas", "multifuncionales" y similares, que se describirán en mayor detalle a continuación.
- 55

Los términos "protegido terminalmente" y "con protección terminal" se usan indistintamente en este documento para referirse a un punto terminal o final de un polímero que tiene un resto de protección terminal. Normalmente, aunque no necesariamente, el resto de protección terminal comprende un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C₁₋₂₀, más preferentemente un grupo alcoxi C₁₋₁₀, y aún más preferentemente un grupo alcoxi C₁₋₅. Por lo tanto, los ejemplos de restos de protección terminal incluyen alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi y benciloxi), así como arilo, heteroarilo, ciclo, heterociclo y similares. Debe recordarse que el resto de protección terminal puede incluir uno o más átomos del monómero terminal en el polímero [por ejemplo, el resto de protección terminal "metoxi" en CH₃O(CH₂CH₂O)_n- y CH₃(OCH₂CH₂)_n-]. Además, se prevén formas saturadas, insaturadas, sustituidas y no sustituidas de cada uno de los anteriores. Además, el grupo de protección terminal también puede ser un silano. El grupo de protección terminal también puede comprender ventajosamente un marcador detectable. Cuando el polímero tiene un grupo de protección terminal que comprende un marcador detectable, la cantidad o ubicación del polímero y/o el resto (por ejemplo, el agente activo) al que se acopla el polímero se puede determinar usando un detector adecuado. Dichos marcadores incluyen, sin limitación, restos fluorescentes, quimioluminiscentes, restos utilizados en el marcaje enzimático, colorimétricos (por ejemplo, colorantes), iones metálicos, restos radiactivos y similares. Los detectores adecuados incluyen fotómetros, películas, espectrómetros y similares. El grupo de protección terminal también puede comprender ventajosamente un fosfolípido. Cuando el polímero tiene un grupo de protección terminal que comprende un fosfolípido, se imparten propiedades únicas al polímero y al conjugado resultante. Ejemplos de fosfolípidos incluyen, sin limitación, los seleccionados de la clase de fosfolípidos llamados fosfatidilcolinas. Los fosfolípidos específicos incluyen, sin limitación, los seleccionados del grupo que consiste en dilaurilfosfatidilcolina, dioleilfosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina, disteroilfosfatidilcolina, behenoilfosfatidilcolina, araquidilfosfatidilcolina y lecitina.

"De origen no natural" con respecto a un polímero como se describe en el presente documento, significa un polímero que no se encuentra en su totalidad en la naturaleza. Sin embargo, un polímero no natural de la invención puede contener uno o más monómeros o segmentos de monómeros que aparecen en la naturaleza, siempre y cuando la estructura polimérica global no se encuentre en la naturaleza.

El término "soluble en agua" como en un "polímero soluble en agua" es cualquier polímero que sea soluble en agua a temperatura ambiente. Normalmente, un polímero soluble en agua transmitirá al menos aproximadamente el 75 %, más preferentemente al menos aproximadamente el 95 %, de luz transmitida por la misma solución después de filtrar. En peso, un polímero soluble en agua preferentemente tendrá al menos aproximadamente el 35 % (en peso) soluble en agua, más preferentemente al menos aproximadamente el 50 % (en peso) soluble en agua, aún más preferentemente aproximadamente el 70 % (en peso) soluble en agua, y aún más preferentemente aproximadamente el 85 % (en peso) soluble en agua. Sin embargo, es muy preferido que el polímero soluble en agua sea aproximadamente el 95 % (en peso) soluble en agua o completamente soluble en agua.

El peso molecular en el contexto de un polímero soluble en agua de la invención, tal como PEG, puede expresarse como peso molecular promedio en número o peso molecular promedio en peso. A menos que se indique lo contrario, todas las referencias al peso molecular en el presente documento se refieren al peso molecular promedio en peso. Ambas determinaciones del peso molecular, promedio en número y promedio en peso, se pueden medir usando cromatografía de permeación en gel u otras técnicas de cromatografía líquida. También se pueden usar otros métodos para medir los valores de peso molecular, tales como el uso de análisis de grupos finales o la medición de propiedades coligativas (por ejemplo, depresión en el punto de congelación, elevación del punto de ebullición o presión osmótica) para determinar el peso molecular promedio en número o el uso de técnicas de dispersión de luz, ultracentrifugación o viscosimetría para determinar el peso molecular promedio en peso. Los polímeros descritos en la presente memoria descriptiva normalmente poseen bajos valores de polidispersidad, preferentemente menos de aproximadamente 1,2, más preferentemente menos de aproximadamente 1,15, aún más preferentemente menos de aproximadamente 1,10, aún más preferentemente menos de aproximadamente 1,05 y lo más preferentemente menos de aproximadamente 1,03.

El término "activo" o "activado" cuando se utiliza en conjunción con un grupo funcional particular, se refiere a un grupo funcional reactivo que reacciona fácilmente con un electrófilo o un nucleófilo en otra molécula. Esto contrasta con los grupos que para reaccionar requieren catalizadores fuertes o condiciones de reacción muy poco prácticas (es decir, un grupo "no reactivo" o "inerte").

Como se usa en el presente documento, el término "grupo funcional" o cualquier sinónimo del mismo pretenden abarcar formas protegidas de los mismos así como formas no protegidas. Los términos "protegido", "grupo protector" y "grupo de protección" se refieren a la presencia de un resto (es decir, el grupo protector) que impide o bloquea la reacción de un grupo funcional químicamente reactivo particular en una molécula bajo ciertas condiciones de reacción. El grupo protector variará dependiendo del tipo de grupo químicamente reactivo que se esté protegiendo, así como de las condiciones de reacción a emplear y de la presencia de grupos reactivos o protectores adicionales en la molécula, si los hay. Los grupos protectores conocidos en la técnica se pueden encontrar en Greene, TW, y col., PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, 3rd ed., John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY (1999).

Los términos "resto espaciador", "unión" o "enlazador" se utilizan en el presente documento para referirse a un átomo o una colección de átomos usados opcionalmente para unir restos de interconexión. El resto espaciador

puede ser hidrolíticamente estable o puede incluir un enlace fisiológicamente hidrolizable o enzimáticamente degradable.

5 "Alquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada, que normalmente varía de aproximadamente 1 a 15 átomos de longitud. Tales cadenas hidrocarbonadas preferentemente, pero no necesariamente, están saturadas y pueden ser de cadena ramificada o lineal, aunque normalmente se prefiere cadena lineal. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 3-metilpentilo y similares. Tal como se usa en la presente memoria, "alquilo" incluye "alquilo inferior", "cicloalquilo" y "cicloalquilenos".

10 "Alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, y puede ser de cadena lineal o ramificada, como se ejemplifica por metilo, etilo, *n*-butilo, *i*-butilo, y *t*-butilo.

15 "Cicloalquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo cíclico saturado o insaturado, incluyendo compuestos que forman puentes, condensados, o espiro cíclicos, preferentemente compuestos de 3 a 12 átomos de carbono aproximadamente, más preferentemente de 3 a 8 átomos de carbono aproximadamente. "Cicloalquilenos" se refiere a un grupo cicloalquilo que se inserta en una cadena alquílica por unión de la cadena en dos carbonos cualquiera en el sistema de anillo cíclico.

20 "Alcoxi" se refiere a un grupo -OR, donde R es alquilo o alquilo sustituido, preferentemente alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, etc.).

25 El término "sustituido", como en, por ejemplo, "alquilo sustituido" se refiere a un resto (por ejemplo, un grupo alquilo) sustituido con uno o más sustituyentes no interferentes, tales como, pero no limitado a: alquilo, cicloalquilo C₃₋₈, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, y similares; halo, por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo; ciano; alcoxi, fenilo inferior; fenilo sustituido; y similares. Arilo sustituido es arilo que como sustituyentes tiene uno o más grupos no interferentes. Para sustituciones en un anillo de fenilo, los sustituyentes pueden estar en cualquier orientación (es decir, orto, meta o para).

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

35 "Arilo" significa uno o más anillos aromáticos, cada uno de 5 o 6 átomos de carbono nucleares. Arilo incluye múltiples anillos arilo que pueden estar condensados, como en naftilo o no condensados, como en bifenilo. Los anillos arilo también pueden estar condensados o no condensados con uno o más anillos de hidrocarburo cíclico, heteroarilo o heterocíclicos. Como se usa en la presente memoria, "arilo" incluye "heteroarilo".

40 "Heteroarilo" es un grupo arilo que contiene de uno a cuatro heteroátomos, preferentemente azufre, oxígeno o nitrógeno, o una combinación de los mismos. Los anillos heteroarilo también pueden estar condensados con uno o más anillos de hidrocarburo cíclico, heterocíclico, arilo o heteroarilo.

"Heterociclo" o "heterocíclico" significa uno o más anillos de 5-12 átomos, preferentemente 5-7 átomos, con o sin insaturación o carácter aromático y que tiene al menos un átomo en el anillo que no es un carbono. Los heteroátomos preferidos incluyen azufre, oxígeno y nitrógeno.

45 "Heteroarilo sustituido" es heteroarilo que tiene uno o más grupos no interferentes como sustituyentes.

"Heterociclo sustituido" es un heterociclo que tiene una o más cadenas laterales formadas a partir de sustituyentes no interferentes.

50 Un "radical orgánico", como se usa en este documento incluirá alquilo, alquilo sustituido, arilo y arilo sustituido.

"Electrófilo" y "grupo electrófilo" se refieren a un ion o átomo o colección de átomos, que pueden ser iónicos, que tienen un centro electrófilo, es decir, un centro que busca electrones, capaz de reaccionar con un nucleófilo.

55 "Nucleófilo" y "grupo nucleófilo" se refiere a un ion o átomo o colección de átomos que puede ser iónico que tiene un centro nucleófilo, es decir, un centro que busca un centro electrófilo o con un electrófilo.

60 Un enlace "hidrolizable" o "degradable" es un enlace que reacciona con agua (es decir, se hidroliza) en condiciones fisiológicas. La tendencia de un enlace a hidrolizarse en agua dependerá no solo del tipo general de enlace que conecta dos átomos sino también de los sustituyentes unidos a estos átomos. Los enlaces hidrolíticamente inestables o débiles apropiados incluyen, pero no se limitan a éster de carboxilato, éster de fosfato, anhídridos, acetales, cetales, éteres de aciloxialquilo, iminas, ortoésteres, péptidos y oligonucleótidos.

65 Un "enlace enzimáticamente degradable" significa un enlace que está sujeto a degradación por una o más enzimas.

Un enlace o unión "hidrolíticamente estable" se refiere a un enlace químico, normalmente un enlace covalente, que es sustancialmente estable en agua, es decir, no experimenta hidrólisis en condiciones fisiológicas en un grado apreciable durante un período prolongado de tiempo. Ejemplos de enlaces hidrolíticamente estables incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: enlaces carbono-carbono (por ejemplo, en cadenas alifáticas), éteres, amidas, uretanos y similares. Generalmente, un enlace hidrolíticamente estable es uno que exhibe una velocidad de hidrólisis de menos de aproximadamente el 1-2 % al día en condiciones fisiológicas. Las tasas de hidrólisis de enlaces químicos representativos se pueden encontrar en la mayoría de los libros de texto de química convencional.

"Excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un excipiente que puede estar opcionalmente incluido en las composiciones descritas en el presente documento y que no causa efectos toxicológicos adversos significativos para el paciente. "Cantidad farmacológicamente eficaz", "cantidad fisiológicamente eficaz" y "cantidad terapéuticamente eficaz" se usan indistintamente en la presente memoria para indicar la cantidad de un conjugado que se necesita para proporcionar un nivel deseado del conjugado en el torrente sanguíneo o en el tejido diana. La cantidad exacta dependerá de numerosos factores, por ejemplo, del conjugado, los componentes y las características físicas de la composición terapéutica, de la población de pacientes pretendida, de consideraciones de los pacientes individuales y similares, y puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica, basándose en la información proporcionada en el presente documento.

"Multi-funcional" significa un polímero que tiene tres o más grupos funcionales contenidos en el mismo, donde los grupos funcionales pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos de intervalos para el número de grupos funcionales para un polímero multifuncional incluyen: 3-100 grupos funcionales; 3-50 grupos funcionales; 3-25 grupos funcionales; 3-15 grupos funcionales; 3 a 10 grupos funcionales. Normalmente, el número de grupos funcionales para un polímero multifuncional es uno de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 grupos funcionales.

El término "paciente", se refiere a un organismo vivo que padece o es propenso a una afección que se puede prevenir o tratar mediante la administración de un agente activo (por ejemplo, un conjugado), e incluye tanto seres humanos como animales.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que la circunstancia descrita posteriormente puede o puede no ocurrir, por lo que la descripción incluye casos en los que se produce la circunstancia y casos en los que no.

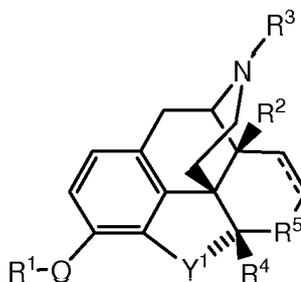
"Sustancialmente" (a menos que se defina específicamente para un contexto particular en otro lugar o que el contexto dicte claramente otra cosa) significa casi total o completamente, por ejemplo, que satisface uno o más de los siguientes: mayor del 50 %, 51 % o superior, 75 % o superior, 80 % o superior, 90 % o superior, y 95 % o superior de la condición.

La frase "la relación de epímeros α y epímeros β es al menos" significa que los epímeros α están presentes en la relación establecida o en una cantidad mayor que la relación indicada. Por ejemplo, si "la relación de epímeros α y epímeros β es al menos de 60 a 40" entonces hay 6 epímeros α por cada 4 epímeros β o más de 6 epímeros α por cada 4 epímeros β (por ejemplo, 70 epímeros α por cada 30 epímeros β).

A menos que el contexto dicte claramente lo contrario, cuando el término "aproximadamente" precede a un valor numérico, el valor numérico se entiende que significa ± 10 % del valor numérico indicado.

En cuanto a una o más realizaciones de la descripción, se proporciona un método sintético, el método sintético que comprende reducir estereoselectivamente una cetona de una morfina para formar una morfina reducida. La morfina puede ser un resto a base de fenantreno que

(a) comprende la siguiente estructura:



Fórmula I

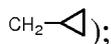
donde:

R¹ es H, un radical orgánico, o un grupo protector de hidroxilo;

R² es H u OH;

R³ es H o un radical orgánico, (preferentemente R³ es H o un radical orgánico con la condición de que cuando R³ es un radical orgánico, el radical orgánico no es

5



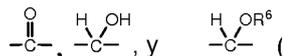
R⁴ es H o un radical orgánico;

la línea de puntos ("---") representa un doble enlace opcional;

Y¹ es O o S; y

10

R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en

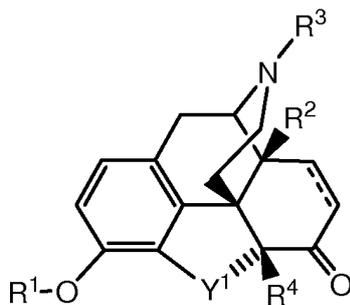


(sin tener en cuenta la estereoquímica), en donde R⁶ es un radical orgánico); y

15

(b) contiene una cetona [ya sea de acuerdo con la estructura definida para el resto basado en fenantreno proporcionado en (a), es decir, la Fórmula I, o por sustitución del átomo en el resto basado en fenantreno proporcionado en (a), es decir, la Fórmula I, para una cetona].

20 La morfina puede comprender la siguiente estructura:



Fórmula II

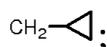
25 donde:

R¹ es H, un radical orgánico o un grupo protector de hidroxilo;

R² es H u OH;

R³ es H o un radical orgánico, con la condición de que cuando R³ es un radical orgánico, el radical orgánico no es

30



R⁴ es H o un radical orgánico;

35 la línea de puntos ("---") representa un doble enlace opcional; e

Y¹ es O o S.

La etapa de reducir estereoselectivamente una cetona de una morfina contiene cetona normalmente comprende la adición de un agente reductor estereoselectivo (por ejemplo, mediante la adición de una composición que comprende el agente reductor estereoselectivo) a una composición que comprende la morfina.

40

Cualquier agente reductor conocido para un experto en la técnica puede servir como agente reductor selectivo, siempre que el agente reductor sea estereoselectivo. En el presente contexto, un agente reductor se considera estereoselectivo cuando la composición que sigue a la etapa reductora comprende una morfina reducida de un epímero específico que está en una cantidad de al menos el 65 % en base molar con relación a la cantidad molar inicial de la correspondiente morfina "no reducida". Los valores ejemplares que representan la cantidad (en base molar con respecto a la cantidad molar inicial de la morfina "no reducida" correspondiente) de la morfina reducida producida usando el agente reductor selectivo incluyen: al menos el 70 %; al menos el 75 %; al menos el 80 %; al menos el 85 %; al menos el 90 %; al menos el 92 %; al menos el 94 %; al menos el 95 %; al menos el 96 %; al menos el 97 %; al menos el 98 %; al menos el 99 %; al menos el 99,5 %, y al menos el 99,9 %.

50

Se puede utilizar experimentación utilizando técnicas conocidas por los expertos en la técnica para determinar si un agente reductor dado es un agente reductor estereoselectivo (es decir, un agente reductor que proporcionará una composición que comprende una morfina reducida de un epímero específico en una cantidad de al menos el 65 % en base molar con respecto a la cantidad molar inicial de la morfina "no reducida" correspondiente). Por ejemplo, una composición que comprende un agente reductor propuesto puede combinarse con una composición que contiene la morfina. Una alícuota de la composición resultante puede separarse por epímero y la cantidad de cada epímero se calcula usando técnicas convencionales (tales como, por ejemplo, usando cromatografía líquida de alta resolución con una columna quiral, espectrometría de masas, electrocromatografía, electroforesis capilar y resonancia magnética nuclear). Si el agente reductor utilizado da como resultado una cantidad aceptable de un único epímero (por ejemplo, al menos el 65 % en relación molar respecto a la cantidad molar inicial de la morfina "no reducida" correspondiente), entonces el agente reductor propuesto es un agente reductor estereoselectivo adecuado para llevar a cabo la etapa de reducción.

Ejemplos de agentes reductores estereoselectivos incluyen:

$M(R^7)_pH_{(4-p)}$, donde M se selecciona del grupo que consiste en litio ("Li"), sodio ("Na") y potasio ("K"), R^7 (en cada caso) se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo lineal que tiene de 1-10 átomos de carbono, alquilo ramificado que tiene de 1-10 átomos de carbono, arilo sustituido, arilo no sustituido, alcoxi lineal que tiene de 1-10 átomos de carbono, alcoxi ramificado que tiene de 1-10 átomos de carbono, y $R^8C(O)-O-$ donde R^8 es un radical orgánico (normalmente tiene 1-10 átomos de carbono), y (p) es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2 y 3;

$M_qAl(R^7)_pH_{[(3+s)-p]}$, en donde M se selecciona del grupo que consiste en litio ("Li"), sodio ("Na") y potasio ("K"), R^7 (en cada caso) se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo lineal y ramificado que tiene de 2-7 átomos de carbono, (q) es cero o uno, y (p) es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2 y 3;

$MAI(OR^8)_pH_{(4-p)}$, donde M se selecciona del grupo que consiste en litio ("Li"), sodio ("Na") y potasio ("K"), R^8 (en cada caso) se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo lineal y ramificado que tiene de 2-7 átomos de carbono y R^9-O-R^{10} - (donde R^8 , cada vez que aparece, es independientemente alquilo lineal o ramificado de 1-3 átomos de carbono y R^9 y R^{10} es independientemente 1,2-alquileo C_{2-3} o 1,3-propileno), y (p) es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2 y 3;

y sus combinaciones.

Además, el agente reductor selectivo se puede seleccionar del grupo que consiste en trietilborohidruro de litio, trietilborohidruro de sodio, trietilborohidruro de potasio, triacetoxiborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de potasio, tri-sec-butilborohidruro de litio, tri-sec-butilborohidruro de sodio, tri-sec-butilborohidruro de potasio, 9-borabicyclo[3.3.1] nonano (9-BBN)hidruro de litio, hexilborohidruro de litio, trisiamilborohidruro de litio, trisiamilborohidruro de potasio, trietilborodeuterio de litio, $LiAlH(CEt_2CMe_3)_3$, y combinaciones de los mismos.

La etapa de reducir estereoselectivamente una cetona de una morfina normalmente se realiza bajo condiciones (por ejemplo, disolvente, temperatura, cantidad, etc.) conocidas por los expertos en la técnica o que se pueden determinar sin experimentación indebida. Ahora se proporcionarán condiciones ejemplares.

La adición del agente reductor estereoselectivo a una composición que comprende la morfina normalmente se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico que no es fácilmente reactivo con agentes reductores. Ejemplos de disolventes orgánicos que no son fácilmente reactivos con agentes reductores incluyen disolventes orgánicos seleccionados del grupo que consiste en hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, éteres, éteres cíclicos y combinaciones de los mismos. Otros disolventes ejemplares incluyen aquellos disolventes seleccionados del grupo que consiste en tolueno, metil-*t*-butilo, tetrahydrofurano, hexano, ciclohexano, éter etílico, éter dietílico, benceno y combinaciones de los mismos. Los disolventes orgánicos preferidos incluyen los seleccionados del grupo que consiste en éter dietílico y tetrahydrofurano. Un experto en la técnica puede determinar si cualquier disolvente particular puede servir como disolvente para llevar a cabo la etapa de reducción, por ejemplo, llevando a cabo el método que usa el disolvente propuesto y a continuación analizando la presencia de la morfina reducida. Si el disolvente usado da como resultado una cantidad aceptable (por ejemplo, al menos el 65 % en relación molar respecto a la cantidad molar inicial de la morfina "no reducida" correspondiente), entonces el disolvente propuesto es un disolvente adecuado para llevar a cabo la etapa de reducción.

La adición del agente reductor estereoselectivo a una composición que comprende la morfina normalmente se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente -100 °C a aproximadamente 90 °C. Ejemplos de intervalos de temperatura a los que se lleva a cabo la adición del agente reductor estereoselectivo incluyen los siguientes: desde aproximadamente -90 °C hasta aproximadamente 80 °C; desde aproximadamente -80 °C hasta aproximadamente 70 °C; desde aproximadamente -70 °C hasta aproximadamente 50 °C; desde aproximadamente -60 °C hasta aproximadamente 30 °C; desde aproximadamente -50 °C hasta aproximadamente 20 °C; desde aproximadamente -40 °C hasta aproximadamente 10 °C; desde aproximadamente -30 °C hasta aproximadamente 0 °C; desde aproximadamente -20 °C hasta aproximadamente 20 °C; desde aproximadamente -20 °C hasta aproximadamente

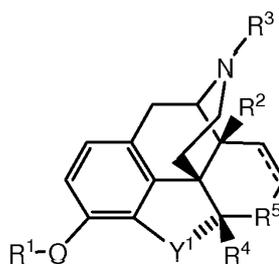
10 °C; y desde aproximadamente -20 °C hasta 0 °C. Un experto en la materia puede determinar si cualquier temperatura particular puede servir como temperatura para llevar a cabo la etapa de reducción, por ejemplo, llevando a cabo el método que usa la temperatura propuesta y a continuación analizando la presencia de la morfina reducida. Si la temperatura utilizada resulta en una cantidad aceptable (por ejemplo, al menos el 65 % en base molar respecto a la cantidad molar inicial de la correspondiente morfina "no reducida"), entonces la temperatura propuesta es una temperatura adecuada para llevar a cabo la etapa de reducción.

La adición del agente reductor estereoselectivo a una composición que comprende la morfina normalmente se realiza de tal manera que el agente reductor estereoselectivo se añade en exceso. Relaciones molares a modo de ejemplo para llevar a cabo la etapa de reducción incluyen las siguientes (agente reductor estereoselectivo a morfina): 50:1; 20:1; 15:1; 10:1; 9:1; 8:1; 7:1; 6:1; 5:1; 4:1; 3:1; 2:1; 1,8:1; 1,6:1; 1,4:1; 1,2:1; 1:1; 1:1,2; 1:1,4; 1:1,6; 1:1,8; 1:2; 1:3; 1:4; 1:5; 1:6; 1:7; 1:8; 1:9; 1:10; 1:15; 1:20; y 1:50, con las siguientes relaciones que son preferidas: 2:1; 1,8:1; 1,6:1; 1,4:1; 1,2:1; 1:1; 1:1,2; 1:1,4; 1:1,6; 1:1,8; y 1:2. Un experto en la técnica puede determinar si cualquier relación puede servir como relación para llevar a cabo la etapa de reducción, por ejemplo, llevando a cabo la etapa de reducción usando la relación propuesta y a continuación analizando la presencia de morfina reducida. Si la relación utilizada resulta en una cantidad aceptable (por ejemplo, al menos el 65 % en base molar respecto a la cantidad molar inicial de la correspondiente morfina "no reducida"), entonces la relación propuesta es una relación adecuada para llevar a cabo la etapa de reducción.

Una vez que el agente reductor estereoselectivo se ha añadido a la composición que comprende la morfina (para permitir de este modo la reducción estereoselectiva), se permite que la reducción estereoselectiva prosiga durante un período de tiempo a fin de dar lugar a la morfina reducida. Un período de tiempo específico suficiente para dar como resultado la morfina reducida variará dependiendo del disolvente, la temperatura, las cantidades molares de reactivos, etc. Sin embargo, normalmente, la cantidad de tiempo donde tendrá lugar la reducción estereoselectiva va a satisfacer uno o más de los siguientes intervalos: no más de aproximadamente 5 minutos, no más de aproximadamente 10 minutos, no más de aproximadamente 30 minutos, no más de aproximadamente 1 hora; no más de aproximadamente 1,5 horas, no más de aproximadamente 2 horas, no más de aproximadamente 2,5 horas; no más de aproximadamente 3 horas; no más de aproximadamente 4 horas; no más de aproximadamente 5 horas; no más de aproximadamente 8 horas; no más de aproximadamente 10 horas; no más de aproximadamente 12 horas; no más de aproximadamente 16 horas; no más de aproximadamente 20 horas; no más de aproximadamente 24 horas; no más de aproximadamente 36 horas; y no más de aproximadamente 48 horas. En este sentido, un período de tiempo preferido es de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 2 horas.

La "morfina" como se usa en el presente documento, se refiere a un resto a base de fenantreno que

(a) comprende la siguiente estructura:



Fórmula I

donde:

R¹ es H, un radical orgánico, o un grupo protector de hidroxilo;

R² es H u OH;

R³ es H o un radical orgánico, con la condición de que cuando R³ es un radical orgánico, el radical orgánico no es

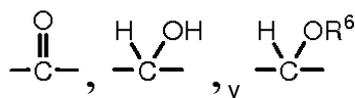


R⁴ es H o un radical orgánico;

la línea de puntos ("---") representa un doble enlace opcional;

Y¹ es O o S; y

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en

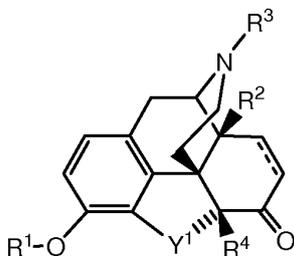


(donde R⁶ es un radical orgánico); y

- 5 (b) contiene una cetona [ya sea en virtud de la estructura definida para el resto basado en fenantreno proporcionado en (a), es decir, la Fórmula I, o por sustitución del átomo en el resto basado en fenantreno proporcionado en (a), es decir, la Fórmula I, para una cetona]. La morfina puede comprender más de una sola cetona. Cuando la morfina comprende más de una sola cetona, es necesario el uso de un reactivo quimioselectivo y estereoselectivo con el fin de llevar a cabo la presente invención. Enfoques para la reducción quimioselectiva son conocidos por los expertos en la técnica [véase, por ejemplo, Larock (1989) *Comprehensive Organic Transformations* VCH: Nueva York, p. 993]
- 10 y/o se pueden determinar sin experimentación indebida. Preferentemente, la morfina es un resto basado en fenantreno (como se define con respecto a la Fórmula I) donde R⁵ es



- 15 Una morfina puede comprender la siguiente estructura:



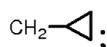
Fórmula II

- 20 donde:

R¹ es H, un radical orgánico o un grupo protector de hidroxilo;

R² es H u OH (preferentemente OH);

- 25 R³ es H o un radical orgánico, con la condición de que cuando R³ es un radical orgánico, el radical orgánico no es



R⁴ es H o un radical orgánico;

- 30 la línea de puntos ("---") representa un doble enlace opcional; e

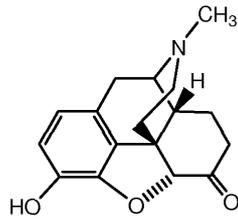
Y¹ es O o S (preferentemente O).

- Con respecto a morfina que incluyen un grupo protector de hidroxilo (por ejemplo, cuando R¹ es un grupo protector de hidroxilo en la Fórmula I y la Fórmula II), el grupo protector de hidroxilo puede ser cualquier grupo capaz de proteger un grupo hidroxilo libre que, después de la reacción para la que se emplea la protección, puede eliminarse sin alterar el resto de la molécula. Se puede encontrar una variedad de grupos protectores para el grupo hidroxilo, la síntesis de los mismos, y métodos para añadir y eliminar el grupo(s) de protección en Greene, T., y Wuts, Peter GM, "Protective Groups in Organic Synthesis", Capítulo 6, 3ª edición, John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, 1999. Los ejemplos específicos y no limitantes de grupos protectores de hidroxilo (por ejemplo, R¹ en la Fórmula I y la Fórmula II) incluyen alcanilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono (tales como acetilo), arilo que tiene de 7 a 11 átomos de carbono (tales como benzoilo), bencilo, 1-etoxietilo, metoximetilo, metoximetilo, 4-metoxifenilmetilo, metoxietoximetileno, 1-etoxietilo, benciloximetilo, (β-trimetilsililetoxi)metilo, tetrahidropirano, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, *t*-butil(difenil)sililo, trialkilsililo, triclorometoxicarbonilo y 2,2,2-tricloroetoximetilo.

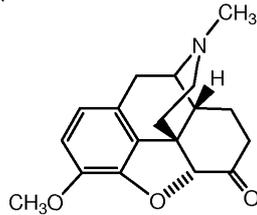
- 45 Un grupo hidroxilo protegido de la morfina reducida se puede desproteger (es decir, el grupo hidroxilo original "regenerado") usando técnicas convencionales. Tales técnicas son conocidas por los expertos en la técnica y se describen en Greene *et al.*, *Infra*. Opcionalmente, los métodos descritos en este documento incluyen la realización de una etapa de desprotección para eliminar el grupo protector de hidroxilo (cuando está presente) después de la unión de un polímero soluble en agua.

50

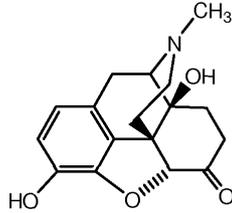
Morfinonas a modo de ejemplo incluyen:



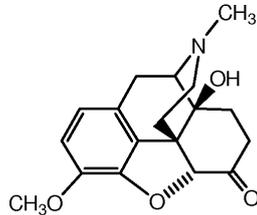
hidromorfona
(7,8-dihidromorfin-6-ona);



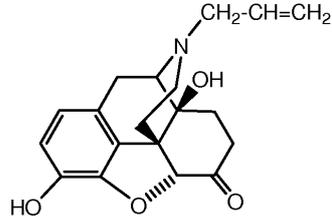
5 hidrocodona
(3-metil-7,8-dihidromorfin-6-ona);



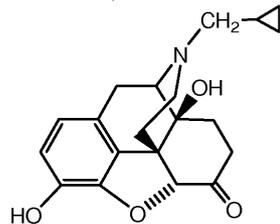
10 oximorfona
(14-hidroxi-7,8-dihidromorfin-6-ona);



15 oxicodona
(14-hidroxi-3-metil-7,8-dihidromorfin-6-ona);



15 naloxona
(N-alil-14-hidroxi-7,8-dihidromorfin-6-ona); y



20 naltrexona
(N-ciclopropilmetil-14-hidroxi-7,8-dihidromorfin-6-ona).

Estas y otras morfinonas se han descrito y caracterizado previamente. Véase, por ejemplo: las Patentes de Estados Unidos n.º 2.628.962, 2.654.756 y 2.649.454 (hidromorfona y otros); la Patente de Estados Unidos n.º 2.715.626 (hidrocodona y otros); la Patente de Estados Unidos n.º 2.806.033 (oximorfona y otros); Freund *et al.* (1916) J. Prak. Chemie 94: 135-178 (oxicodona); la Patente de Estados Unidos n.º 3.254.088 (naloxona y otros); y la Patente de Estados Unidos n.º 3.332.950 (naltrexona y otros).

El método además comprende la etapa de unir covalentemente un polímero soluble en agua a la morfinona reducida. Se puede utilizar cualquier enfoque para unir covalentemente el polímero soluble en agua a la morfinona reducida y la invención no está limitada en este sentido. Ventajosamente, un grupo hidroxilo de la morfinona reducida puede servir como punto de unión para el polímero soluble en agua. Normalmente, el grupo hidroxilo que sirve como punto de unión para el polímero soluble en agua será el grupo hidroxilo generado después de la reducción estereoselectiva de una cetona de una morfinona.

Por ejemplo, como se describe en solicitud de patente de EE.UU. 2005/0136031, una morfinona reducida que lleva un grupo hidroxilo se puede poner en condiciones básicas para formar de este modo el grupo alcóxido correspondiente. A continuación, se puede añadir un polímero sustituido con halo soluble en agua a la morfinona reducida para formar un conjugado unido a éter. Un método para preparar un polímero sustituido con halo soluble en agua se describe en la solicitud de patente de EE.UU. 2005/0136031.

Además, se puede hacer reaccionar una morfinona reducida que lleva un grupo hidroxilo en un disolvente orgánico adecuado con un polímero soluble en agua que lleva un grupo saliente, tal como un grupo saliente basado en sulfonato (por ejemplo, grupos salientes mesilato, tresilato y tosilato).

Además, se puede añadir un polímero terminado en ácido carboxílico soluble en agua a la morfina reducida para formar el conjugado a través de una reacción de esterificación. Dicha reacción de esterificación se lleva a cabo en presencia de un ácido (por ejemplo, H₂SO₄), normalmente con la eliminación de agua por destilación azeotrópica, la adición de un agente deshidratante, o el uso de un tamiz molecular. Los métodos para preparar los polímeros terminados en ácido carboxílico solubles en agua se describen en la Patente de Estados Unidos n.º 5.672.662.

En ciertos casos, sin embargo, la morfinona puede incluir más de un solo grupo hidroxilo (por ejemplo, cuando R¹ es H y R² es OH en la Fórmula II), que puede resultar en dificultades en la dirección de la conjugación en el grupo hidroxilo deseado. En tal caso, puede ser deseable proteger el grupo(s) hidroxilo(s) de una morfinona que contiene hidroxilo con un grupo(s) protector de hidroxilo antes de llevar a cabo la etapa de conjugación. De esta manera, el grupo(s) hidroxilo(s) está/están "protegido(s)" de la conjugación en una o más ubicaciones no deseadas. En algunos casos, será ventajoso llevar a cabo la etapa de protección antes de la reducción estereoselectiva de la cetona de la morfinona para que la protección del grupo hidroxilo no compita por el grupo hidroxilo resultante de la reducción estereoselectiva del grupo cetona de la morfinona.

En otros casos, no es necesario proteger uno o más de los grupos hidroxilo de una morfinona. Ejemplos en los que no es necesario proteger el grupo hidroxilo incluyen casos en los que la conjugación del grupo hidroxilo no resultaría en un producto perjudicial y/o cuando el grupo hidroxilo no se conjuga fácilmente, por ejemplo, por efectos estéricos. La determinación de si cualquier grupo hidroxilo dado se debe proteger se puede llevar a cabo por una persona experta en la técnica. Por ejemplo, una primera composición que contiene una morfinona propuesta que tiene un grupo hidroxilo en forma protegida y una segunda composición que contiene la morfina correspondiente que tiene el grupo hidroxilo en forma no protegida se pueden exponer a condiciones de conjugación. Tras la eliminación del grupo hidroxilo protegido de la morfinona en la primera composición, es posible probar la estructura de los conjugados de cada una de las dos composiciones, utilizando, por ejemplo, técnicas de cromatografía y/o resonancia magnética nuclear. Si las estructuras son sustancialmente las mismas (por ejemplo, ambas composiciones son sustancialmente idénticas con respecto al número y la ubicación de la unión del polímero soluble en agua), entonces no es necesario proteger el grupo hidroxilo particular antes de llevar a cabo la conjugación con esa morfinona particular.

Polímero soluble en agua (antes de la etapa de unir covalentemente un polímero soluble en agua a la morfinona reducida)

Con respecto al polímero soluble en agua, el polímero soluble en agua es no peptídico, no tóxico, de origen no natural y biocompatible. Con respecto a la biocompatibilidad, una sustancia se considera biocompatible si los efectos beneficiosos asociados con el uso de la sustancia sola o con otra sustancia en conexión con tejidos vivos (por ejemplo, administración a un paciente) tiene más peso que cualquier efecto perjudicial evaluado por un facultativo, por ejemplo, un médico. Con respecto a la no inmunogenicidad, una sustancia se considera no inmunógena si el uso pretendido de la sustancia *in vivo* no produce una respuesta inmunitaria no deseada (por ejemplo, la formación de anticuerpos) o, si se produce una respuesta inmune, dicha respuesta no se considera clínicamente significativa o importante según lo evaluado por un médico. Se prefiere particularmente que el polímero soluble en agua no peptídico sea biocompatible y no inmunogénico.

Ejemplos de polímeros solubles en agua incluyen, pero no se limitan a, poli(alquilenglicoles) tales como polietilenglicol (PEG), poli(propilenglicol) ("PPG"), copolímeros de etilenglicol y propilenglicol y similares, poli(poliol oxietilado), poli(alcohol olefínico), poli(vinilpirrolidona), poli(hidroxi alquilmetacrilamida), poli(metacrilato de hidroxialquilo), poli(sacáridos), poli(α -hidroxiácido), poli(alcohol vinílico), polifosfaceno, polioxazolona, poli(N-acrilomorfolina), y combinaciones de cualquiera de los anteriores.

El polímero no se limita a una estructura particular y puede ser lineal (por ejemplo, alcoxi PEG o PEG bifuncional), ramificada o multi-brazo (por ejemplo, PEG bifurcado o PEG unido a un núcleo de polioliol), dendrítica, o con enlaces degradables. Por otra parte, la estructura interna del polímero se puede organizar en cualquier número de patrones diferentes y se puede seleccionar del grupo que consiste en homopolímero, copolímero alterno, copolímero aleatorio, copolímero de bloque, tripolímero alterno, tripolímero aleatorio, y tripolímero de bloque.

Normalmente, el polímero soluble en agua utilizado en la etapa de unir covalentemente un polímero soluble en agua a la morfina reducida es un polímero soluble en agua activado (tal como un PEG activado) normalmente denominado "reactivo polimérico". Por lo tanto, un reactivo polimérico poseerá un grupo reactivo para la reacción con los reactivos representativos poliméricos de reducción de morfina y en la técnica son conocidos métodos para conjugar estos polímeros a un resto activo y se describen adicionalmente en la bibliografía. Véase, por ejemplo, la solicitud de patente de EE.UU. n.º 2003/0124086 y 2005/0136031.

Normalmente, el peso molecular promedio en peso del polímero soluble en agua en el conjugado es de aproximadamente 100 Dalton a aproximadamente 5000 Dalton. Los intervalos de ejemplo, sin embargo, incluyen pesos moleculares promedio en peso en el intervalo de más de 100 Dalton a menos de 5000 Dalton, en el intervalo de aproximadamente 100 Dalton a aproximadamente 4750 Dalton, en el intervalo de aproximadamente 100 Dalton a aproximadamente 4500 Dalton, en el intervalo de más de 100 Dalton a aproximadamente 4500 Dalton, en el intervalo de aproximadamente 100 Dalton a aproximadamente 4250 Dalton, en el intervalo de aproximadamente 100 Dalton a aproximadamente 3750 Dalton, en el intervalo de aproximadamente 100 Dalton a aproximadamente 3250 Dalton, en el intervalo de aproximadamente 100 Dalton a aproximadamente 3000 Dalton, en el intervalo de aproximadamente 100 Dalton a aproximadamente 2750 Dalton, en el intervalo de aproximadamente 100 Dalton a aproximadamente 2500 Dalton, en el intervalo de aproximadamente 100 Dalton a aproximadamente 2250 Dalton, en el intervalo de aproximadamente 100 Dalton a aproximadamente 2000 Dalton, en el intervalo de aproximadamente 100 Dalton a aproximadamente 1750 Dalton, en el intervalo de aproximadamente 100 Dalton a aproximadamente 1500 Dalton, en el intervalo de aproximadamente 100 Dalton a aproximadamente 1500 Dalton, en el intervalo de aproximadamente 100 Dalton a aproximadamente 1250 Dalton, en el intervalo de aproximadamente 100 Dalton a aproximadamente 1000 Dalton, en el intervalo de aproximadamente 100 Dalton a aproximadamente 900 Dalton, en el intervalo de aproximadamente 100 Dalton y aproximadamente 800 Dalton, en el intervalo de aproximadamente 100 Dalton y aproximadamente 700 Dalton, en el intervalo de aproximadamente 100 Dalton y aproximadamente 600 Dalton, en el intervalo de aproximadamente 100 Dalton a aproximadamente 500 Dalton, en el intervalo de aproximadamente 100 Dalton y aproximadamente 400 Dalton, en el intervalo de aproximadamente 100 Dalton y aproximadamente 300 Dalton, en el intervalo de aproximadamente 200 Dalton a aproximadamente 2000 Dalton, en el intervalo de aproximadamente 300 Dalton a aproximadamente 1000 Dalton, en el intervalo de aproximadamente 300 Dalton a aproximadamente 1500 Dalton, y en el intervalo de aproximadamente 50 Dalton a aproximadamente 1500 Dalton. Para cualquier polímero soluble en agua dado, se prefieren PEG que tienen un peso molecular en uno o más de estos intervalos.

Pesos moleculares promedio en peso ejemplares para el polímero soluble en agua incluyen aproximadamente 100 Dalton, aproximadamente 200 Dalton, aproximadamente 300 Dalton, aproximadamente 400 Dalton, aproximadamente 500 Dalton, aproximadamente 600 Dalton, aproximadamente 700 Dalton, aproximadamente 750 Dalton, aproximadamente 800 Dalton, aproximadamente 900 Dalton, aproximadamente 1000 Dalton, aproximadamente 1250, aproximadamente 1500 Dalton, aproximadamente 1750 Dalton, aproximadamente 2000 Dalton, aproximadamente 2250 Dalton, aproximadamente 2500 Dalton, aproximadamente 2750 Dalton, aproximadamente 3000 Dalton, aproximadamente 3250 Dalton, aproximadamente 3500 Dalton, aproximadamente 3750 Dalton, aproximadamente 4000 Dalton, aproximadamente 4250 Dalton, aproximadamente 4500 Dalton, aproximadamente 4750 Dalton, y aproximadamente 5000 Dalton. También se pueden usar versiones ramificadas del polímero soluble en agua (por ejemplo, un polímero soluble en agua ramificado de 5000 Dalton compuesto por dos polímeros de 2500 Dalton) que tiene un peso molecular total de cualquiera de los anteriores.

Cuando se utiliza como polímero, los PEG normalmente comprenderán una serie de monómeros (OCH_2CH_2) [o monómeros ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), dependiendo de cómo se defina el PEG]. Tal como se usa en toda la descripción, el número de unidades de repetición se identifica por el subíndice "n" en " $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n$ " o " $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$ ". Por lo tanto, el valor de (n) normalmente cae dentro de uno o más de los siguientes intervalos: de 2 a aproximadamente 113, de aproximadamente 2 a aproximadamente 102, de aproximadamente 2 a aproximadamente 91, de aproximadamente 2 a aproximadamente 80, de aproximadamente 2 a aproximadamente 68, de aproximadamente 2 a aproximadamente 57, de aproximadamente 2 a aproximadamente 45, de aproximadamente 2 a aproximadamente 34, de aproximadamente 2 a aproximadamente 23, de aproximadamente 2 a aproximadamente 20, y de aproximadamente 2 a aproximadamente 15. Los valores de ejemplo de (n) incluyen: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, y 20. Para cualquier polímero dado donde el peso molecular es conocido, es posible

determinar el número de unidades de repetición (es decir, "n") dividiendo el peso molecular promedio en peso total del polímero por el peso molecular del monómero de repetición.

5 Un polímero particularmente preferido para su uso en la invención es un polímero con protección terminal, es decir, un polímero que tiene al menos un extremo protegido con un grupo relativamente inerte, tal como grupo alcoxi inferior C₁₋₆, aunque también se puede utilizar un grupo hidroxilo. Cuando el polímero es PEG, por ejemplo, se prefiere utilizar un metoxi-PEG (comúnmente referido como mPEG), que es una forma lineal del PEG donde un extremo del polímero es un grupo metoxi (-OCH₃), mientras que el otro extremo es un grupo hidroxilo u otro grupo funcional que opcionalmente puede estar químicamente modificado.

10 El PEG libre o no unido puede ser un polímero lineal terminado en cada extremo con grupos hidroxilo:



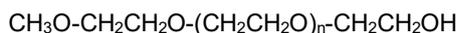
15 en donde (n) oscila de cero a aproximadamente 4000.

El polímero anterior, el α-, ω-dihidroxilpoli(etilenglicol), se puede representar en forma breve como HO-PEG-OH donde se entiende que el símbolo -PEG- puede representar la siguiente unidad estructural:



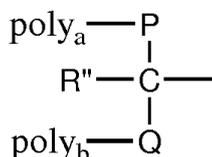
en donde (n) es como se define como anteriormente.

25 Otro tipo de PEG es metoxi-PEG-OH, o mPEG de forma abreviada, donde un extremo es el grupo metoxi relativamente inerte, mientras que el otro extremo es un grupo hidroxilo. La estructura de mPEG se da a continuación.



30 donde (n) es como se describe anteriormente.

También se pueden usar moléculas de PEG multi-brazo o ramificadas, tales como las descritos en la Patente de Estados Unidos n.º 5.932.462, como polímero de PEG. Por ejemplo, el PEG puede tener la estructura:



donde:

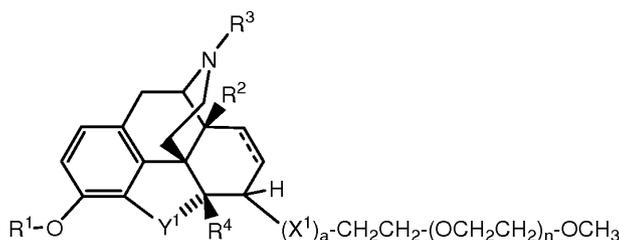
40 poly_a y poly_b son esqueletos de PEG (ya sean iguales o diferentes), tales como metoxi poli(etilenglicol);

R'' es un resto no reactivo, tal como H, metilo o un esqueleto de PEG; y

45 P y Q son enlaces no reactivos. El polímero de PEG ramificado puede ser metoxi poli(etilenglicol) disustituido con lisina.

El polímero de PEG puede comprender una molécula de PEG colgante que tiene grupos reactivos, tales como carboxilo, unidos covalentemente a lo largo de la longitud del PEG en vez de en el extremo de la cadena de PEG. Los grupos reactivos colgantes se pueden unir al PEG directamente o mediante un resto espaciador, tal como un grupo alquileo.

50 Un conjugado ejemplar comprende la siguiente estructura:

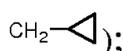


Fórmula III

donde:

- 5 R^1 es H o un radical orgánico (preferentemente H, un grupo protector de hidroxilo, o alquilo inferior tal como CH_3);
 R^2 es H u OH (preferentemente OH);
 R^3 es H o un radical orgánico, (preferentemente, con la condición de que cuando R^3 es un radical orgánico, el radical orgánico no es

10



15

- R^4 es H o un radical orgánico (preferentemente H);
la línea de puntos ("----") representa un doble enlace opcional;
 Y^1 es O o S;
(n) es un número entero (por ejemplo, de 1 a 14);
(a) es cero o uno; y
 X^1 , cuando está presente, es un resto espaciador (por ejemplo, -O-y -OC(O)-).

20

El resto espaciador, (" X^1 ") cuando está presente, representa el enlace covalente entre el polímero soluble en agua y la morfina reducida. Los ejemplos de restos espaciadores incluyen éter, éster, amida, uretano (también conocido como carbamato), amina, tioéter (también conocido como sulfuro), o urea (también conocida como carbamida). Ejemplos no limitantes de restos espaciadores específicos incluyen los seleccionados del grupo que consiste en -O-, -S-, -S-S-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NH-, -NHC(O)NH-, -OC(O)-NH-, -C(S)-, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, -OCH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-O-, -C(O)-NH-CH₂-, -C(O)-NH-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(O)-NH-CH₂-, -CH₂-CH₂-C(O)-NH-, -C(O)NHCH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(O)-NH-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-C(O)-NH-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-C(O)-NH-, -C(O)NHCH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(O)-NH-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-C(O)-NH-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-C(O)-NH-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)-NH-, -C(O)-O-CH₂-, -CH₂-C(O)-O-CH₂-, -CH₂-CH₂-C(O)-O-CH₂-, -C(O)-O-CH₂-CH₂-, -NH-C(O)-CH₂-, -CH₂-NH-C(O)-CH₂-, -CH₂-CH₂-NH-C(O)-CH₂-, -NHC(O)-CH₂-CH₂-, -CH₂-NH-C(O)-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-NH-C(O)-CH₂-CH₂-, -C(O)-NH-CH₂-, -C(O)-NH-CH₂-CH₂-, -OC(O)-NH-CH₂-, -OC(O)-NH-CH₂-CH₂-, -NH-CH₂-, -NH-CH₂-CH₂-, -CH₂-NH-CH₂-, -CH₂-CH₂-NH-CH₂-, -C(O)-CH₂-, -C(O)-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(O)-CH₂-, -CH₂-CH₂-C(O)-CH₂-, -CH₂-CH₂-C(O)-, -CH₂-CH₂-CH₂-C(O)-NH-CH₂-CH₂-NH-, -CH₂-CH₂-CH₂-C(O)-NH-CH₂-CH₂-NH-C(O)-, -CH₂-CH₂-CH₂-C(O)NHCH₂-CH₂-NH-C(O)-CH₂-, y -CH₂-CH₂-CH₂-C(O)-NH-CH₂-CH₂-NH-C(O)-CH₂-CH₂-.

40

Opcionalmente, el conjugado del polímero soluble en agua y de la morfina reducida comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable. Si se desea, el excipiente farmacéuticamente aceptable se puede añadir a un conjugado para formar una composición.

45

Excipientes ejemplares incluyen, sin limitación, los seleccionados del grupo que consiste en carbohidratos, sales inorgánicas, agentes antimicrobianos, antioxidantes, tensioactivos, tampones, ácidos, bases y combinaciones de los mismos.

50

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

55

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

La composición también puede incluir un agente antimicrobiano para prevenir o disuadir el crecimiento microbiano. Ejemplos no limitantes de agentes antimicrobianos incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico, timersol, y combinaciones de los mismos.

5 En la composición también puede estar presente un antioxidante. Los antioxidantes se usan para evitar la oxidación, evitando de este modo el deterioro del conjugado u otros componentes de la preparación. Los antioxidantes adecuados incluyen, por ejemplo, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, bisulfito sódico, sulfoxilato de formaldehído sódico, metabisulfito sódico, y combinaciones de los mismos.

15 Un agente tensioactivo puede estar presente como excipiente. Los tensioactivos ejemplares incluyen: polisorbatos, tales como "Tween 20" y "Tween 80", y Pluronicos tales como F68 y F88 (los dos que están disponibles en BASF, Mount Olive, Nueva Jersey); ésteres de sorbitán; lípidos, tales como fosfolípidos como lecitina y otras fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas (aunque preferentemente no en forma liposomal), ácidos grasos y ésteres grasos; esteroides, tales como colesterol; y agentes quelantes, tales como EDTA, cinc y otros cationes adecuados.

20 Los ácidos o bases pueden estar presentes como excipiente en la composición. Ejemplos no limitantes de ácidos que pueden usarse incluyen aquellos ácidos seleccionados del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido acético, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fórmico, ácido tricloroacético, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, y combinaciones de los mismos. Ejemplos de bases adecuadas incluyen, sin limitación, bases seleccionadas del grupo que consiste en hidróxido de sodio, acetato de sodio, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio, acetato de amonio, acetato de potasio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, citrato de sodio, formiato de sodio, sulfato de sodio, sulfato de potasio, fumarato de potasio, y combinaciones de los mismos.

30 La cantidad del conjugado en la composición variará dependiendo de una serie de factores, pero de manera óptima será una dosis terapéuticamente eficaz cuando la composición se almacena en una forma de dosificación unitaria. Una dosis terapéuticamente eficaz puede determinarse experimentalmente por administración repetida de cantidades crecientes del conjugado con el fin de determinar qué cantidad produce un punto final clínicamente deseado.

35 La cantidad de cualquier excipiente individual en la composición variará dependiendo de la actividad del excipiente y las necesidades particulares de la composición. Normalmente, la cantidad óptima de cualquier excipiente individual se determina a través de experimentación de rutina, es decir, preparando composiciones que contienen cantidades variables del excipiente (que varían de baja a alta), examinando la estabilidad y otros parámetros, y a continuación determinando el intervalo al que se consigue un rendimiento óptimo sin efectos adversos significativos.

40 Generalmente, sin embargo, el excipiente estará presente en la composición en una cantidad de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 99 % en peso, preferentemente de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 98 % en peso, más preferentemente de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 95 % en peso del excipiente, con concentraciones más preferidas de menos del 30 % en peso.

45 Estos excipientes farmacéuticos anteriores junto con otros excipientes se describen en "Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 19th ed., Williams & Williams, (1995), el "Physician's Desk Reference", 52nd ed., Medical Economics, Montvale, NJ (1998), y Kibbe, A.H., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd Edition, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C., 2000.

50 Las composiciones que comprenden el conjugado y cualquier excipiente(s) además se pueden formular en formas de dosificación utilizando habilidades conocidas en la técnica.

55 Por ejemplo, las composiciones adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sellos, comprimidos, pastillas, y similares, cada uno una que contiene una cantidad predeterminada del conjugado como polvo o gránulos; o una suspensión en un licor acuoso o líquido no acuoso tal como un jarabe, un elixir, una emulsión, una mezcla, y similares.

60 Un comprimido puede fabricarse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada, con el conjugado que está en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, que se mezcla opcionalmente con un aglutinante, desintegrante, lubricante, diluyente inerte, agente activo o un agente dispersante de superficie. Los comprimidos moldeados compuestos con un vehículo adecuado pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada.

65 Un jarabe se puede preparar mediante la adición del conjugado a una solución acuosa concentrada de un azúcar, por ejemplo sacarosa, a la que también se le puede añadir cualquier ingrediente(s) accesorio(s). Dichos ingredientes accesorios pueden incluir aromatizantes, conservantes adecuados, un agente para retardar la cristalización del azúcar, y un agente para aumentar la solubilidad de cualquier otro ingrediente, tal como un alcohol polihídrico, por

ejemplo, glicerol o sorbitol.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral comprenden convenientemente una preparación acuosa estéril del conjugado, que se puede formular para que sea isotónica con la sangre del receptor.

5 Las formulaciones de pulverización nasal comprenden soluciones acuosas purificadas del conjugado con agentes conservantes y agentes isotónicos. Tales formulaciones se ajustan preferentemente a un pH y estado isotónico compatible con las membranas mucosas nasales.

10 Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con un vehículo adecuado tal como manteca de cacao, o grasas hidrogenadas o ácidos carboxílicos grasos hidrogenados.

Las formulaciones oftálmicas se preparan por un método similar a la pulverización nasal, excepto por que el pH y los factores isotónicos se ajustan preferentemente para que coincidan con los del ojo.

15 Las formulaciones tópicas comprenden el conjugado disuelto o suspendido en uno o más medios tales como aceite mineral, petróleo, alcoholes polihidroxilados u otras bases usadas para formulaciones tópicas. Como se ha señalado anteriormente, puede ser deseable la adición de otros ingredientes accesorios.

20 También se describen formulaciones farmacéuticas que son adecuadas para su administración como aerosol para inhalación. Estas formulaciones comprenden una solución o suspensión del conjugado deseado o una sal del mismo. La formulación deseada se puede colocar en una pequeña cámara y se puede nebulizar. La nebulización puede realizarse mediante aire comprimido o mediante energía ultrasónica para formar una pluralidad de gotitas líquidas o partículas sólidas que comprenden los conjugados o sales de los mismos.

25 En la medida en la composición que contiene el conjugado esté en forma líquida o semi-sólida, el líquido o semi-sólido se puede rellenar en cápsulas de gelatina blanda utilizando máquinas de llenado apropiadas. Como alternativa, dicha composición que contiene el conjugado también se puede rociar, granular o recubrir sobre un sustrato para convertirse en un polvo, gránulo o grano que posteriormente se puede ser encapsular o formar comprimidos si las composiciones solidifican a temperatura ambiente con o sin la adición de agentes de solidificación o de unión apropiados. Este enfoque permite la creación de una "mezcla fundida", una "solución sólida" o una "mezcla eutéctica."

30 En el presente documento también se describe un método para administrar un conjugado como se describe en el presente documento a un paciente que sufre de una afección que es sensible al tratamiento con el conjugado. El método comprende administrar a un paciente, generalmente a través de administración oral, una cantidad terapéuticamente eficaz del conjugado (proporcionado preferentemente como parte de una composición farmacéutica).

35 El método de administración se puede usar para tratar cualquier afección que pueda remediarse o evitarse por la administración del conjugado. Los expertos en la técnica apreciarán qué afecciones puede tratar con eficacia un conjugado específico. Por ejemplo, los conjugados se pueden utilizar para tratar pacientes que sufren estreñimiento inducido por opioides. Ventajosamente, el conjugado se puede administrar al paciente antes de, simultáneamente con, o después de la administración de otro agente activo.

40 La dosis real a administrar variará dependiendo de la edad, el peso y el estado general del sujeto, así como de la gravedad de la afección a tratar, del juicio del profesional de la salud, y del conjugado administrado. Las cantidades terapéuticamente eficaces son conocidas por los expertos en la técnica y/o se describen en los textos de referencia y la bibliografía pertinentes. Generalmente, una cantidad terapéuticamente eficaz variará de aproximadamente 0,001 mg a 100 mg, preferentemente en dosis de 0,01 mg/día a 75 mg/día, y más preferentemente en dosis de 0,10 mg/día a 50 mg/día.

45 La dosificación unitaria de cualquier conjugado dado (de nuevo, proporcionado preferentemente como parte de una preparación farmacéutica) se puede administrar en una variedad de programas de dosificación dependiendo del juicio del médico, las necesidades del paciente, etc. El programa de dosificación específico será conocido por los expertos en la técnica o se puede determinar experimentalmente usando métodos de rutina. Los programas de dosificación ejemplares incluyen, sin limitación, la administración una vez al día, tres veces por semana, dos veces por semana, una vez por semana, dos veces al mes, una vez al mes, y cualquier combinación de los mismos. Una vez se ha conseguido el punto final clínico, se detiene la dosificación de la composición.

50 Debe entenderse que aunque la invención se ha descrito junto con las realizaciones específicas preferidas de la misma, la descripción anterior así como los ejemplos que siguen están destinados a ilustrar y no limitar el alcance de la invención. Otros aspectos, ventajas y modificaciones dentro del alcance de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica a la que pertenece la invención.

65

PARTE EXPERIMENTAL

La práctica de la invención empleará, a menos que se indique lo contrario, técnicas convencionales de síntesis orgánica, bioquímica, purificación de proteínas y similares, que están dentro de los conocimientos de la técnica. Tales técnicas se explican completamente en la bibliografía. Véase, por ejemplo, J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions Mechanisms and Structure*, 4th Ed. (Nueva York: Wiley-Interscience, 1992), *supra*.

En los siguientes ejemplos, se han hecho esfuerzos para asegurar la exactitud con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperaturas, etc.) pero deberían tenerse en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique lo contrario, la temperatura es en grados C y la presión está a o cerca de la presión atmosférica a nivel del mar. Cada uno de los siguientes ejemplos se considera que es instructivo para un experto en la técnica para llevar a cabo una o más de las realizaciones descritas en este documento.

En la parte experimental, se utilizaron los siguientes materiales (junto con su fuente): borohidruro de sodio (Aldrich Chemical, Milwaukee WI); borano 1,0 M en solución en THF (Aldrich Chemical, Milwaukee WI); dietilanilborano (Aldrich Chemical, Milwaukee WI); trietilborohidruro de sodio 1,0 M en solución en THF (Aldrich Chemical, Milwaukee WI); tri-*sec*-butilborohidruro de sodio 1,0 M en solución en THF (Aldrich Chemical, Milwaukee WI, comercializado bajo la marca Selectride®); tri-*sec*-butilborohidruro de potasio 1,0 M en solución en THF (Aldrich Chemical, Milwaukee WI, comercializado bajo la marca Selectride®); triacetoxiborohidruro de sodio (Aldrich Chemical, Milwaukee WI); (S)-2-metil-oxazaborolidina, (S)-MeCBS 1,0 M en tolueno (Aldrich Chemical, Milwaukee WI); tetrahidrofurano (THF), anhidro (Aldrich Chemical, Milwaukee WI); metanol, anhidro (Aldrich Chemical, Milwaukee WI); etanol, anhidro (Aldrich Chemical, Milwaukee WI); acetonitrilo, anhidro (Aldrich Chemical, Milwaukee WI); diclorometano (Aldrich Chemical, Milwaukee WI); y se obtuvo 3-MEM-O-naloxona como se describe en la Publicación de la Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2005/0136031. Todas las mediciones de RMN ¹H se realizaron en un espectrómetro Bruker 300 RMN (Bruker BioSpin, Billerica MA).

Ejemplo 1

Preparación de α-6-OH-3-MEM-O-naloxol sustancialmente puro usando K-tri-*sec*-butilborohidruro



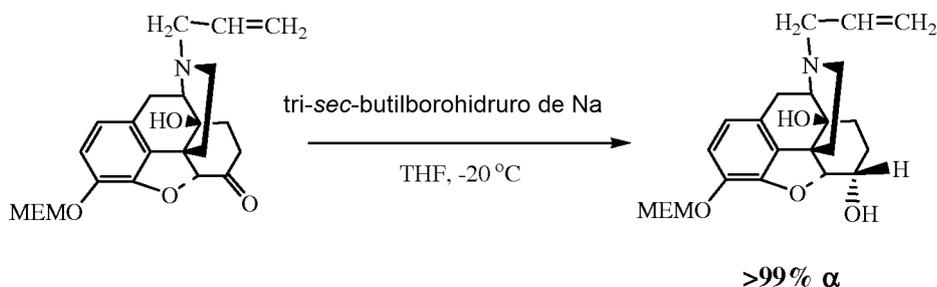
A una solución de base 3-MEM-O-naloxona (2,0 g, 4,8 mmol, preparación descrita en la Publicación de la Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2005/0136031) en tetrahidrofurano seco (50 ml) bajo una atmósfera inerte a -20 °C, se le añadió una solución 1 M de tri-*sec*-butilborohidruro de potasio (7,2 ml, 7,2 mmol) lentamente durante 15 minutos. La solución se agitó continuamente a -20 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1,5 horas adicionales y después se añadió agua (10 ml) lentamente. La mezcla de reacción se agitó otros 10 minutos a -20 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo restante se disolvió en CH₂Cl₂ (100 ml). La fase de CH₂Cl₂ se extrajo con una solución acuosa de HCl/NaCl 0,1 N (3 x 100 ml) y los extractos acuosos combinados se lavaron con CH₂Cl₂ (1 x 300 ml). Se añadió carbonato sódico para llevar la solución acuosa a pH = 8. La solución se extrajo una vez más con CH₂Cl₂ (3 x 300 ml) y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, el disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo resultante se secó durante la noche a vacío. El producto deseado era superior al 99 % de α-6-OH-3-MEM-O-naloxol. El producto deseado se obtuvo como un líquido incoloro a ligeramente amarillo viscoso (1,7 g, 4,1 mmol, 85 % de rendimiento aislado). La RMN ¹H (CDCl₃, ppm, **Figura 1**): δ 6,84 (1H, doblete, protón aromático de naloxona), 6,59 (1H, doblete, protón aromático de naloxona), 5,80 (1H, multiplete, protón olefínico de naloxona), 5,56 (1H, doblete, protones de MEM), 5,17 (2H, multiplete, protones olefínicos de naloxona), 5,13 (1H, doblete, protones de MEM), 4,61 (1H, doblete, J = 4,9 Hz, protón C₅ de naloxona), 4,17 (1H, multiplete, protón C₆ de naloxona), 3,86 (2H, multiplete, protones de MEM), 3,54 (2H, triplete, protones de MEM), 3,36 (3H, singlete, protones de MEM), 1,26-3,12 (14H, multiplete, protones de naloxona).

Se determinó cada uno de: la conversión de la reacción (es decir, la conversión de la cetona al hidroxilo); el porcentaje de epímeros α en la composición; y el porcentaje de epímeros β en la composición por RMN de protones. El protón C₅ de naloxona mostró un singlete a 4,67 ppm en CDCl₃ (TMS como referencia) para 3-MEM-O-naloxona, un doblete a 4,61 ppm (J = 4,9 Hz) para α-6-OH-3-MEM-O-naloxol y un doblete a 4,47 ppm (J = 5,8 Hz) para β-6-OH-3-MEM-O-naloxol.

La síntesis descrita en este ejemplo 1 se llevó a cabo varias veces, y en algunos casos, la temperatura se elevó de -78 °C a 30 °C. En todos los casos, el rendimiento (es decir, la conversión de la cetona a hidroxilo) fue del 85 % o superior y el producto fue siempre superior al 99 % de α -6-OH-3-MEM-O-naloxol.

5 Ejemplo 2

Preparación de α -6-OH-3-MEM-O-naloxol sustancialmente puro usando tri-sec-butilborohidruro de Na

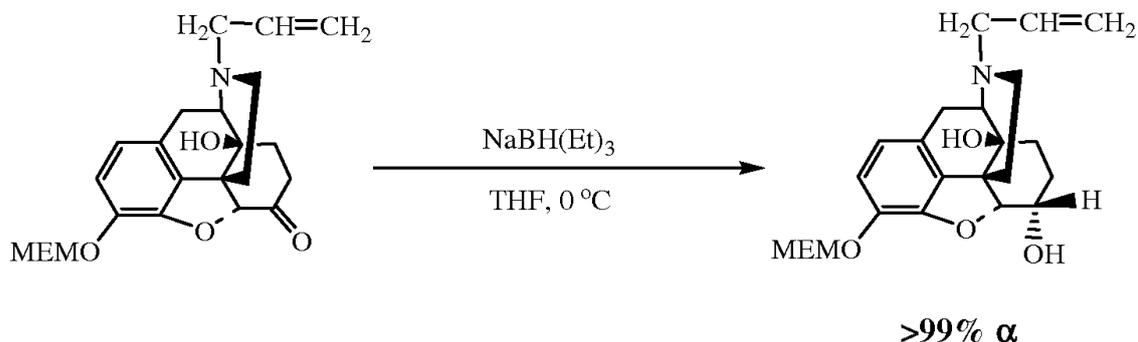


10 A una solución de base 3-MEM-O-naloxona (100 mg, 0,24 mmol, preparación descrita en la Publicación de la Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2005/0136031) en tetrahidrofurano seco (8 ml) bajo una atmósfera inerte a -20 °C, se le añadió una solución 1 M de tri-sec-butilborohidruro de sodio (0,36 ml, 0,36 mmol) lentamente. La solución se agitó continuamente a -20 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1,0 hora más y después se
15 añadió agua (1 ml) lentamente. La mezcla de reacción se agitó otros 10 minutos a -20 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo restante se disolvió en CH₂Cl₂ (30 ml). La fase de CH₂Cl₂ se extrajo con una solución acuosa de HCl/NaCl 0,1 N (3 x 30 ml) y los extractos acuosos combinados se lavaron con CH₂Cl₂ (1 x 30 ml). Se añadió carbonato sódico para llevar la solución acuosa a pH = 8. La solución se extrajo una vez más con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos se combinaron, se secó sobre
20 Na₂SO₄ anhidro, se filtró, el disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo resultante se secó durante la noche a vacío. El producto deseado se obtuvo como un líquido viscoso incoloro (82 mg, 0,20 mmol, 82 % de rendimiento aislado). La RMN ¹H (CDCl₃) mostró que el producto deseado era superior al 99 % de α -6-OH-3-MEM-O-naloxol, no se detectó epímero β .

25 La síntesis descrita en este ejemplo 2 se llevó a cabo varias veces, y en algunos casos, la temperatura se elevó de -20 °C a 30 °C. En todos los casos, el rendimiento (es decir, la conversión de la cetona a hidroxilo) fue del 82 % o superior y el producto fue siempre superior al 99 % de α -6-OH-3-MEM-O-naloxol.

30 Ejemplo 3

Preparación de α -6-OH-3-MEM-O-naloxol sustancialmente puro usando trietilborohidruro de sodio



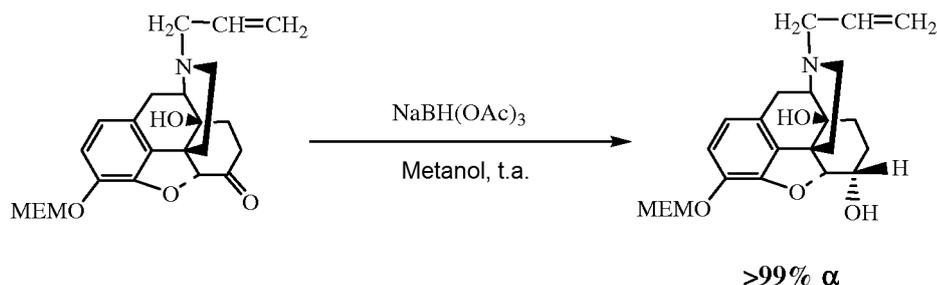
35 A una solución de base 3-MEM-O-naloxona (100 mg, 0,24 mmol, preparación descrita en la Publicación de la Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2005/0136031) en tetrahidrofurano seco (6 ml) bajo una atmósfera inerte a 0 °C (a través de un baño de hielo), se le añadió una solución 1 M de trietilborohidruro de sodio (0,36 ml, 0,36 mmol) lentamente. La solución se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 5,0 horas y se calentó lentamente a temperatura ambiente; a continuación, se añadió ácido acético (0,5 ml) lentamente para destruir el exceso de
40 trietilborohidruro de sodio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo restante se disolvió en CH₂Cl₂ (30 ml). La fase de CH₂Cl₂ se extrajo con una solución acuosa de HCl/NaCl 0,1 N (3 x 30 ml) y los extractos acuosos combinados se lavaron con CH₂Cl₂ (1 x 30 ml). Se añadió carbonato sódico para llevar la solución acuosa a pH = 8. La solución se extrajo una vez más con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos se combinaron, se secó sobre
45 Na₂SO₄ anhidro, se filtró, el disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo resultante se secó durante la noche a vacío. El producto deseado se obtuvo como un líquido viscoso incoloro (89 mg, 0,21 mmol, 89 % de

rendimiento aislado). La RMN ^1H (CDCl_3) mostró que el producto deseado era superior al 99 % de α -6-OH-3-MEM-O-naloxol, no se detectó epímero β .

La síntesis descrita en este Ejemplo 3 se llevó a cabo varias veces, y en algunos casos, la temperatura se elevó de -20 °C a 30 °C. En todos los casos, el rendimiento (es decir, la conversión de la cetona a hidroxilo) fue del 85 % o superior y el producto fue siempre superior al 99 % de α -6-OH-3-MEM-O-naloxol.

Ejemplo 4

10 Preparación de α -6-OH-3-MEM-O-naloxol sustancialmente puro usando triacetoxiborohidruro de sodio



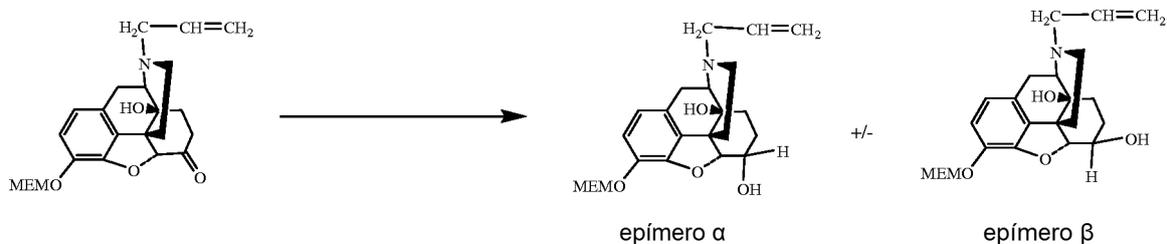
A una solución de base 3-MEM-O-naloxona (100 mg, 0,24 mmol, preparación descrita en la solicitud de patente de EE.UU. n.º 2005/0136031) en metanol anhidro (10 ml) bajo una atmósfera inerte a temperatura ambiente, se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (77 mg, 0,36 mmol) y ácido acético (15 mg, 0,24 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 5,0 horas; se añadió lentamente la solución de metanol en HCl 2 N (0,5 ml) y la solución de reacción se agitó durante otros 5 min. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 8 por adición de solución acuosa de carbonato de sodio. Todos los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo restante se disolvió en CH_2Cl_2 (30 ml). La fase de CH_2Cl_2 se extrajo con una solución acuosa de HCl/NaCl 0,1 N (3 x 30 ml) y los extractos acuosos combinados se lavaron con CH_2Cl_2 (1 x 30 ml). Se añadió carbonato sódico para llevar la solución acuosa a pH = 8. La solución se extrajo una vez más con CH_2Cl_2 (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos se combinaron, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, el disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo resultante se secó durante la noche a vacío. El producto se obtuvo como un líquido viscoso incoloro. La RMN ^1H (CDCl_3) mostró que se obtuvo más del 99 % de α -6-OH-3-MEM-O-naloxol con una conversión de aproximadamente 80 %, no se detectó epímero β .

La síntesis descrita en este ejemplo 4 se llevó a cabo varias veces, y en diferentes disolventes tales como tetrahidrofurano, etanol y acetonitrilo, y en algunos casos, la temperatura se elevó de -20 °C a 30 °C. En todos los casos, la conversión (es decir, la conversión de la cetona a hidroxilo) fue del 43 % o superior y el producto fue siempre superior al 99 % de α -6-OH-3-MEM-O-naloxol.

Ejemplo 5

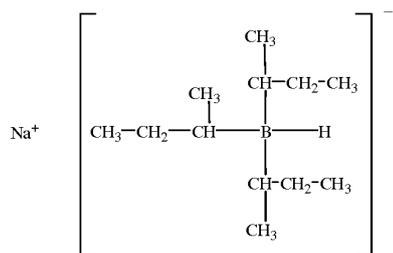
35 Estudio comparativo

Varios agentes reductores se utilizan para reducir la cetona en la reacción se muestra esquemáticamente a continuación.

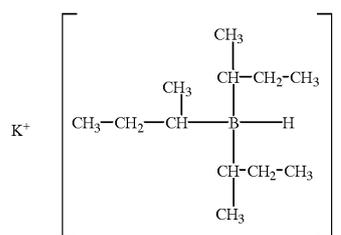


40

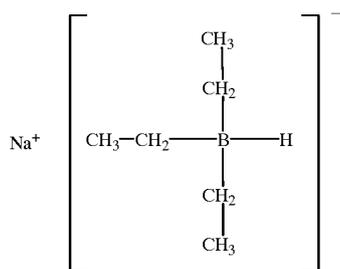
Las estructuras de los agentes reductores que se analizaron se proporcionan a continuación:



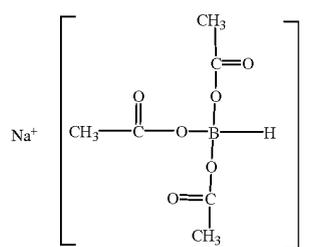
tri-sec-butilborohidruro de sodio



tri-sec-butilborohidruro de potasio

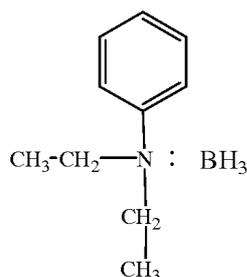


trietilborohidruro de sodio

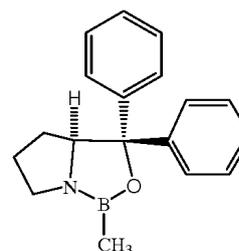


triacetoxiborohidruro de sodio

5



Boran-N,N-dietilanilina



(S)-MeCBS

10 Se determinó cada uno de: la conversión de la reacción (es decir, la conversión de la cetona al hidroxilo); el porcentaje de epímeros α en la composición; y el porcentaje de epímeros β en la composición por RMN de protones. El protón C₅ de naloxona mostró un singlete a 4,67 ppm en CDCl₃ (TMS como referencia) para 3-MEM-O-naloxona, un doblete a 4,61 ppm ($J = 4,9$ Hz) para α -6-HO-3-MEM-O-naloxol y un doblete a 4,47 ppm ($J = 5,8$ Hz) para β -6-HO-3-MEM-O-naloxol.

15

Como se muestra en la Tabla 1, el dietilanilborano y el borohidruro de sodio que no tienen grupos voluminosos, produjo tanto α -6-HO-3-MEM-O-naloxol como β -6-HO-3-MEM-O-naloxol con el epímero α como producto principal en relación con el epímero β . La conversión de la reacción de borohidruro de sodio (~92 %) fue mucho mayor que la del dietilanilborano (~29 %). Sin embargo, la cantidad de conversión fue relativamente baja para ambos agentes reductores. Incluso para el borohidruro de sodio, la cantidad de conversión al epímero α era inferior al 65 % en base molar (aproximadamente 92 % de conversión * aproximadamente el 68 % del epímero α).

20

Tabla 1

Reducción estereoselectiva de 3-MEM-O-naloxona por borano y borohidruro				
Reactivo reductor	Condiciones de reacción	Conversión (%)	Epímero α (%)	Epímero β (%)
NaBH ₄	1,5 eq de NaBH ₄ , metanol, -20 °C a t.a. durante la noche	~92 %	~68 %	~24 %
Dietilanilborano	1,5 eq de dietilanilborano, THF, 0 °C a t.a. 18 h	~29 %	~22 %	~7 %

25 Se encontró que todos los trialkilborohidruros de sodio producían exclusivamente α -6-HO-3-MEM-O-naloxol con rendimientos casi cuantitativos (dentro de los medios de detección), sin ningún epímero β detectable. Véase la Tabla 2. No había diferencia en que la reacción se llevase a cabo a -78 °C, -20 °C o 0 °C, y la reacción generalmente se completaba en unas pocas horas. No se desea estar ligado por la teoría, los tres grupos voluminosos asociados con estos reactivos reductores produjeron efectos estéricos de tal manera que el reactivo solo podía acercarse desde un lado relativamente abierto de la estructura que contiene cetona, produciendo de este modo solamente el epímero α .

30

Además, se teoriza con que las propiedades donadoras de electrones de los grupos alquilo hacen que el borohidruro correspondiente sea más activo, lo que resulta en altos rendimientos. Los trialquilborohidruros de sodio se pueden destruir fácilmente por el agua o ácido acético. Parece que, en términos de selectividad y reactividad, se prefieren los trialquilborohidruros de sodio.

5

Tabla 2

Reducción estereoselectiva de 3-MEM-O-naloxona por trialquilborohidruros de sodio					
Reactivo reductor	Temperatura de reacción	Condiciones de reacción	Conversión (%)	Epímero α (%)	Epímero β (%)
tri-sec-butilborohidruro de potasio	-78 °C a t.a.	1,5 eq de tri-sec-butilborohidruro de potasio, THF, 1,0 h	~99 %	100 %	0 %
tri-sec-butilborohidruro de potasio	-20 °C a t.a.	1,5 eq de tri-sec-butilborohidruro de potasio, THF, 1,0 h	~99 %	100 %	0 %
tri-sec-butilborohidruro de potasio	0 °C a t.a.	1,5 eq de tri-sec-butilborohidruro de potasio, THF, 1,0 h	~99 %	100 %	0 %
tri-sec-butilborohidruro de sodio	-20 °C a t.a.	1,5 eq de tri-sec-butilborohidruro de sodio, THF, 1,0 h	~99 %	100 %	0 %
NaBH(Et) ₃	0 °C a t.a.	1,5 eq de NaBH(Et) ₃ , THF, 5,0 h	~99 %	100 %	0 %

El triacetoxiborohidruro de sodio era un agente reductor estereoselectivo suave. Era sólido y mucho menos sensible a la humedad y al aire que el trialquilborohidruro de sodio. Los resultados de reducción por el triacetoxiborohidruro de sodio en disolventes y condiciones de reacción diferentes se enumeran en la Tabla 3.

10

Excepto la reducción en THF en la que se encontró el ~1 % del epímero β , todas las otras reducciones utilizando triacetoxiborohidruro de sodio dio el 100 % de α -6-HO-3-MEM-O-naloxol sin ningún epímero β detectable. De nuevo, aunque no se desea estar ligado por la teoría, se cree que los tres grupos acetoxi del triacetoxiborohidruro de sodio son lo suficientemente voluminosos para forzar al borohidruro a atacar selectivamente el grupo cetona. Sin embargo, las conversiones de reacción no eran ideales y estaban influenciadas por los disolventes en el orden metanol > THF > acetonitrilo. Como se ve en la tercera fila de la Tabla 3, la irradiación no parece mejorar el porcentaje de conversión.

15

20

Tabla 3

Reducción estereoselectiva de 3-MEM-O-naloxona por triacetoxiborohidruro de sodio					
Reactivo reductor	Disolvente	Condiciones de reacción	Conversión (%)	Epímero α (%)	Epímero β (%)
NaBH(OAc) ₃	Metanol	1,5 eq de NaBH(OAc) ₃ , 1 eq de HOAc, t.a., 5,0 h	~80 %	100 %	0 %
NaBH(OAc) ₃	THF	1,5 eq de NaBH(OAc) ₃ , -20 °C a t.a., 4,0 h	~60 %	~99 %	~1 %
NaBH(OAc) ₃	Etanol	1,5 eq de NaBH(OAc) ₃ , 1 eq de HOAc, 60 °C en microondas, 15 min	~43 %	100 %	0 %
NaBH(OAc) ₃	CH ₃ CN	1,5 eq de NaBH(OAc) ₃ , 5 eq de HOAc, t.a., 6,0 h	~47 %	100 %	0 %

La reducción de 3-MEM-O-naloxona también se analizó mediante el uso de catalizador enantioselectivo (S)-MeCBS y trietilborohidruro de sodio en presencia de una fuente de borano. Véase Tabla 4. Ninguna de las reacciones dio los resultados deseados. La RMN de protón mostró que se formaron algunos productos secundarios cuando se utilizó borano/NaBH(Et)₃. Ver segunda fila de la Tabla 4.

25

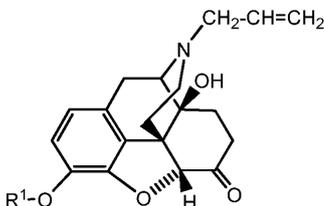
Tabla 4

Reducción catalítica estereoselectiva de 3-MEM-O-naloxona				
Reactivo reductor	Condiciones de reacción	Conversión (%)	Epímero α (%)	Epímero β (%)
Dietilanilborano y (S)-MeCBS	1,5 eq de dietilanilborano, 5 % de (S)-MeCBS THF, t.a., 18 h	~62 %	~43 %	~19 %
Borano THF/NaBH(Et) ₃	1,5 eq de borano THF, 10 % de NaBH(Et) ₃ , THF, t.a. 5 h	0	0	0

REIVINDICACIONES

1. Un método sintético que comprende:

- 5 a) reducir estereoselectivamente una cetona de una morfina para formar una morfina reducida usando un agente reductor estereoselectivo seleccionado entre trietilborohidruro de sodio, tri-sec-butilborohidruro de sodio y tri-sec-butilborohidruro de potasio, donde la morfina tiene la siguiente estructura:



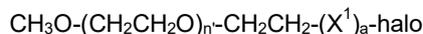
- 10 donde R¹ es H o un grupo protector de hidroxilo; y donde dicha morfina reducida está en la forma de epímero α; y
b) unir covalentemente metoxi-PEG a la morfina reducida.

15 2. El método de la reivindicación 1, donde R¹ es H.

3. El método de la reivindicación 1, donde R¹ es un grupo protector de hidroxilo seleccionado entre alcanilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono; arilo que tiene de 7 a 11 carbonos, bencilo, 1-etoxietilo, metoximetilo, 4-metoxifenilmetilo, metoxietoximetilo ("MEM"), 1-etoxietilo, benciloximetilo, (β-trimetilsililetoxi)metilo, tetrahidropiranilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, t-butil(difenil)sililo, trialkilsililo, triclorometoxicarbonilo y 2,2,2-tricloroetoximetilo.

20 4. El método de la reivindicación 1, donde la etapa de unir covalentemente metoxi-PEG a la morfina reducida se efectúa haciendo que la morfina reducida reaccione con un metoxi-PEG terminado en halógeno.

25 5. El método de la reivindicación 4, donde el metoxi-PEG terminado en halógeno tiene la siguiente estructura:



donde:

30 el subíndice n' es un número entero entre 1 y 14, el subíndice a es cero o uno; X¹, cuando está presente, es un resto espaciador; y halo se selecciona del grupo que consiste en flúor, bromo, cloro y yodo.

35 6. El método de la reivindicación 5, donde el subíndice n' es un número entero entre 2 y 9, el subíndice a es cero y halo es bromo.

7. El método de la reivindicación 1, donde la etapa de unir covalentemente metoxi-PEG a la morfina reducida se efectúa haciendo que la morfina reducida reaccione con un metoxi-PEG que tiene un grupo saliente a base de sulfonato seleccionado entre mesilato, tosilato y tresilato.

40

FIGURA 1

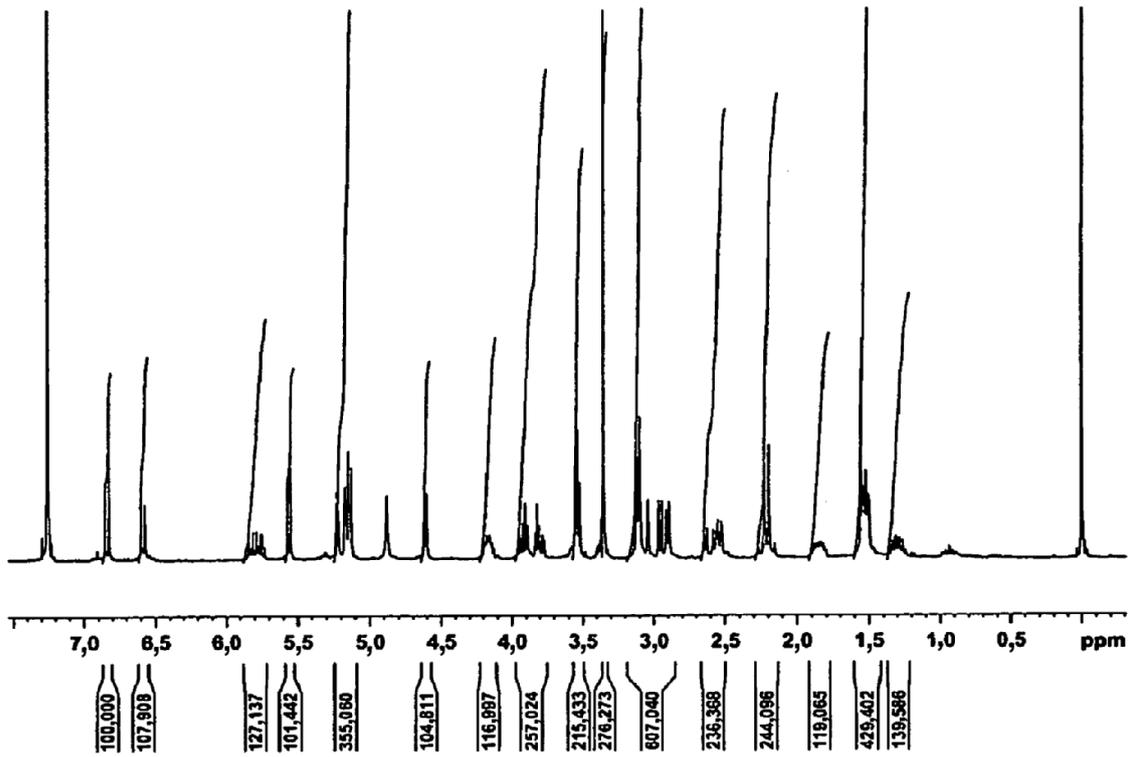


Figura 1: Espectro de RMN ¹H del α-6-OH-3-MEM-O-naloxol en CDCl₃.