

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 897**

51 Int. Cl.:

A01N 43/42 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.02.2009 PCT/US2009/034128**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.08.2009 WO09103004**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2009 E 09710456 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 2252150**

54 Título: **Compuestos opioides selectivos**

30 Prioridad:

14.02.2008 US 28780 P
08.08.2008 US 87295 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.06.2018

73 Titular/es:

ALKERMES, INC. (100.0%)
852 Winter Street
Waltham, MA 02451, US

72 Inventor/es:

ARNELLE, DERRICK;
DEAVER, DANIEL;
DEAN, REGINALD, L., III y
TODTENKOPF, MARK

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 671 897 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

Compuestos opioides selectivos

5 Campo técnico

Esta invención se refiere a compuestos de morfinano útiles como compuestos opioides receptores μ , κ y/o δ y productos farmacéuticos que contienen los mismos, que pueden ser útiles para mediar en la analgesia, combatir adicción a las drogas, adicción al alcohol, sobredosis de fármacos, enfermedades mentales, disfunciones de la vejiga, vejiga neurogénica, cistitis intersticial, incontinencia urinaria, eyaculación precoz, dolor inflamatorio, dolor neuropático y mediado periféricamente, tos, edema pulmonar, diarrea, trastornos cardíacos, cardioprotección, depresión y trastornos cognitivos, respiratorios, diarreicos, síndrome de intestino irritable y gastrointestinales, inmunomodulación, y como agentes antitumorales.

15 Antecedentes de la invención

Los fármacos opioides típicamente se dirigen a tres tipos de receptores opioides endógenos (es decir, receptores μ , δ y κ) en sistemas biológicos. Muchos opioides, como la morfina, son agonistas opioides de μ que a menudo se usan como analgésicos para el tratamiento del dolor intenso debido a su activación de los receptores opioides μ en el cerebro y el sistema nervioso central (SNC). Los receptores opioides, sin embargo, no se limitan al SNC, y pueden encontrarse en otros tejidos en todo el cuerpo, es decir, periféricos al SNC. Una cantidad de efectos secundarios de los fármacos opioides puede ser causada por la activación de estos receptores periféricos. Por ejemplo, la administración de agonistas opioides de μ a menudo da como resultado una disfunción intestinal debido a la gran cantidad de receptores en la pared del intestino (Wittert, G., Hope, P. and Pyle, D., Biochemical and Biophysical Research Communications, 1996, 218, 877-881; Bagnol, D., Mansour, A., Akil, A. and Watson, S.J., Neuroscience, 1997, 81, 579-591). Específicamente, en general se sabe que los opioides causan náuseas y vómitos, así como la inhibición de la función gastrointestinal propulsora normal en animales y en el hombre (Reisine, T., y Pasternak, G., Goodman & Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, novena edición, 1996), 521-555), dando como resultado efectos secundarios tales como, por ejemplo, estreñimiento.

Sería beneficioso inhibir la actividad natural de opioides endógenos durante y/o después de períodos de estrés biológico, tales como cirugía y parto, de modo que el íleo y las formas relacionadas de disfunción intestinal se puedan prevenir y/o tratar. Actualmente, las terapias para el íleo incluyen estimulación funcional del tracto intestinal, ablandadores de heces, laxantes, lubricantes, hidratación intravenosa y descompresión nasogástrica. Estos métodos de la técnica anterior adolecen de inconvenientes, por ejemplo, como carentes de especificidad por íleo posquirúrgico o posparto. Y estos métodos de la técnica anterior no ofrecen medios para la prevención. Si se pudiera prevenir el íleo, las hospitalizaciones, los tiempos de recuperación y los costos médicos se reducirían significativamente, además del beneficio de minimizar la incomodidad del paciente. Por lo tanto, los fármacos que actúan selectivamente sobre los receptores de opioides en el intestino serían candidatos ideales para prevenir y/o tratar el íleo posquirúrgico y posparto. De ellos, los fármacos que no interfieren con los efectos de los analgésicos opioides en el SNC serían de beneficio especial ya que podrían administrarse simultáneamente para el tratamiento del dolor con efectos secundarios limitados.

Los antagonistas opioides periféricos que no atraviesan la barrera hematoencefálica en el SNC son conocidos en la literatura y se han probado en relación con su actividad en el tracto GI. En la Patente de los Estados Unidos No. 5,250,542, la Patente de los Estados Unidos No. 5,434,171, la patente de Estados Unidos No. 5,159,081, y la Patente de Estados Unidos No. 5,270,328, los antagonistas opioides de piperidina-N-alquilcarboxilato periféricamente selectivos se describen como útiles en el tratamiento del estreñimiento idiopático, el síndrome del intestino irritable y el estreñimiento inducido por opioides. Algunos antagonistas de μ periféricos derivados de la estructura naltrexona se han reportado en la bibliografía (Patente de los Estados Unidos No. 4,806,556; Botros, et al., J. Med. Chem. 1989, 32, 2068-2071). Además, la Patente de los Estados Unidos No. 4,176,186 describe derivados cuaternarios de noroximorfona (es decir, metilnaltrexona) de los que se afirma que previenen o alivian el efecto secundario de la inmovilidad intestinal de los analgésicos narcóticos sin reducir la eficacia analgésica. La Patente de los Estados Unidos No. 5,972,954 describe el uso de metilnaltrexona, metilnaltrexona con recubrimiento entérico u otros derivados cuaternarios de noroximorfona para prevenir y/o tratar los efectos secundarios inducidos por opioides y/o no opioides asociados con la administración de opioides.

Los antagonistas opioides generales, como la naloxona y la naltrexona, también han sido implicados por su utilidad en el tratamiento de la dismotilidad del tracto GI. Por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 4,987,126 y Kreek, M.J. Schaefer, R.A., Hahn, E.F., Fishman, J. Lancet, 1983, 1, 8319, 261 describen la naloxona y otros antagonistas opioides a base de morfinano (es decir, naloxona, naltrexona) para el tratamiento dismotilidad gastrointestinal idiopática. Además, se ha demostrado que la naloxona trata eficazmente la obstrucción intestinal no inducida por opioides, lo que implica que el fármaco puede actuar directamente sobre el tracto GI o en el cerebro (Schang, J.C., Devroede, G., Am. J. Gastroenterol., 1985, 80, 6, 407). Además, se ha implicado que la naloxona puede proporcionar terapia para el íleo paralítico (Mack, D. J. Fulton, J. D., Br. J. Surg., 1989, 76, 10, 1101). Sin

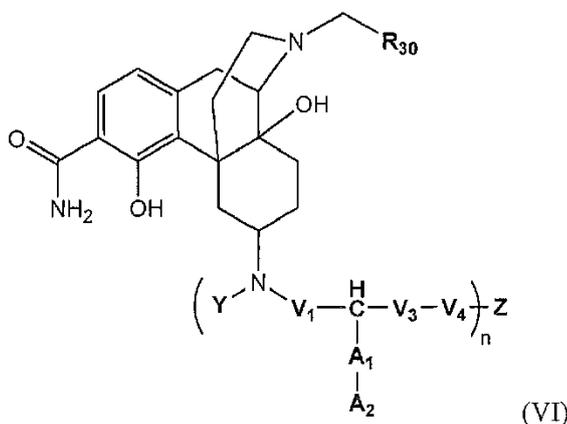
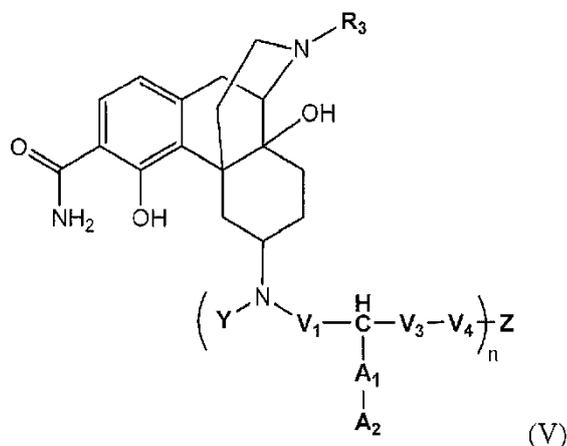
embargo, es bien sabido que la actividad de la naloxona y los fármacos relacionados no se limita a los sistemas periféricos y puede interferir con los efectos analgésicos de los narcóticos opioides.

5 A pesar de los avances recientes en opioides de acción periférica, aún existe la necesidad de compuestos opioides más efectivos y seguros, con potentes actividades agonistas del receptor μ , κ y/o δ que no produzcan esencialmente efectos secundarios del mecanismo central, más particularmente para el uso en la prevención o tratamiento de los efectos secundarios indeseables asociados con la administración de opioides exógenos con un impacto mínimo sobre la analgesia con agonistas opioides.

10 Resumen de la invención

La presente invención se refiere a derivados de morfina y 4,5-epoxi-morfina 3-carboxamido-6-amino-sustituidos para dirigir la modulación de la actividad del receptor opioide fuera del SNC, particularmente aquellos receptores asociados con el tracto gastrointestinal, al reducir la permeabilidad de los lípidos del fármaco en el tracto gastrointestinal o en la barrera hematoencefálica (BBB).

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona un compuesto que tiene una fórmula general V o VII:



25 o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster del mismo, solo o en combinación con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, donde A_1 está ausente, C_1-C_6 , alquileo sustituido, alquenileno C_2-C_6 o alquinileno C_2-C_6 ; A_2 es hidrógeno, NR_bR_c , $(C=W)NR_bR_c$, $NR_a(C=W)NR_bR_c$, $(C=W)OH$, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

n es 1, 2, 3 o 4;

R_3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- 30 (i) hidrógeno;
- (ii) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido;
- 35 (iii) heterocíclico o heterocíclico sustituido; y

(iv) -alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈ o alquino C₂-C₈ conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 o más heteroátomos seleccionados entre O, S o N; alquilo C₁-C₈ sustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o alquino C₂-C₈ sustituido que contiene cada uno 0, 1, 2 o 3 o más heteroátomos seleccionados entre O, S o N; cicloalquilo C₃-C₁₂, o cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido; cicloalqueno C₃-C₁₂ o cicloalqueno C₃-C₁₂ sustituido;

5 R³⁰ es hidrógeno, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalqueno C₃-C₆, heterocíclico o heterocíclico sustituido;

V₁ es C=O, SO₂, alqueno C₁-C₆, alqueno sustituido, alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆; V₃ está ausente, es alqueno, alqueno sustituido, alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆; heterocíclico, heteroarilo, arilo o C=O; V₄ está ausente, es alqueno, alqueno sustituido, alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆; heterocíclico, heteroarilo, arilo o C=O;

W es O, S, NOR_a o NR_a;

15 R_a, R_b, R_c se seleccionan cada uno independientemente de:

(i) hidrógeno;

20 (ii) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido;

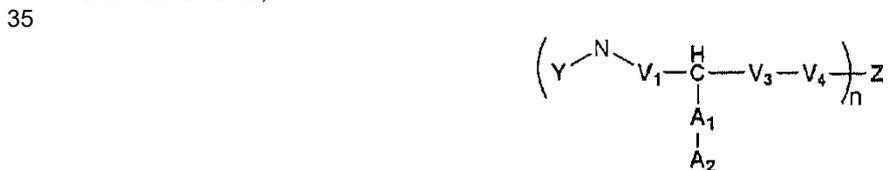
(iii) heterocíclico o heterocíclico sustituido; y

25 (iv) -alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈ o alquino C₂-C₈ conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; alquilo C₁-C₈ sustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o alquino C₂-C₈ sustituido que contiene cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; cicloalquilo C₃-C₁₂, o cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido; cicloalqueno C₃-C₁₂ o cicloalqueno C₃-C₁₂ sustituido;

alternativamente, R_b y R_c se toman junto con el átomo de nitrógeno unido para formar un heterocíclico o heterocíclico sustituido;

30 Y es hidrógeno;

Z es hidrógeno, NR_bR_c, (C=W)NR_bR_c, NR_a(C=W)NR_bR_c, (C=W)OH, C(O)NHOH, heteroarilo o heteroarilo sustituido; alternativamente,



se selecciona del grupo que consiste en lisina, arginina, histidina, ácido aspártico, ácido glutámico y combinaciones de los mismos; y, en donde el término "sustituido" se refiere a la sustitución de uno, dos o tres o más de los átomos de hidrógeno de los mismos con sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NO₂, -CN, -NH₂, N₃, alcoxi, tioalcoxi u oxo.

Breve descripción de los dibujos

45 Los anteriores y otros objetos, características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción más particular de realizaciones preferidas de la invención, como se ilustra en los dibujos adjuntos en los que los mismos caracteres de referencia se refieren a las mismas partes a lo largo de las diferentes vistas. Los dibujos no son necesariamente a escala, sino que se hace énfasis en ilustrar los principios de la invención.

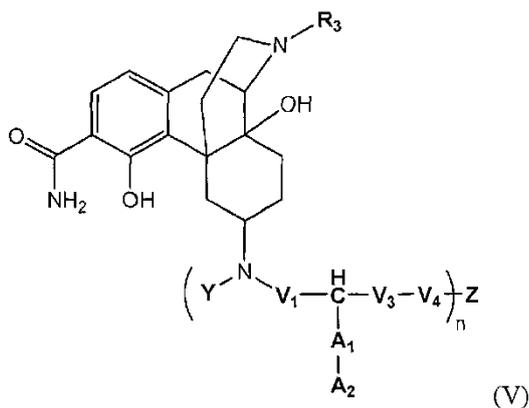
50 Figura 1: Inhibición del bloqueo por morfina de diarrea inducida por PGE₂ por el compuesto-12.

Figura 2: Inhibición del bloqueo por morfina de diarrea inducida por PGE₂ por el compuesto-13.

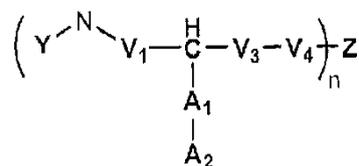
Descripción detallada de la invención

55 Una primera realización de la invención es un compuesto representado por la Fórmula V o VI como se describe anteriormente, o sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, solos o en combinación con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

60 En una realización de la invención, son compuestos representados por la Fórmula V:

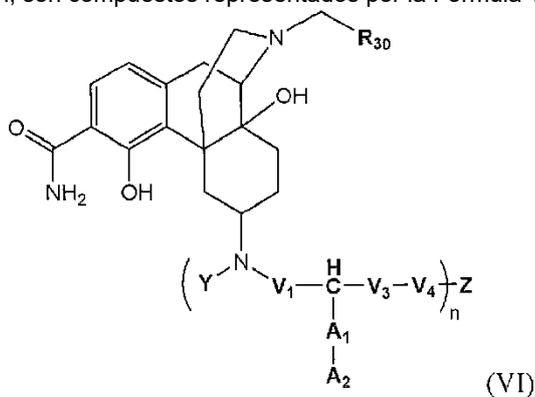


5 o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, donde A_1 está ausente, es alquileno C_1-C_6 , alquileno sustituido o alquenileno C_2-C_6 o alquinileno C_2-C_6 ; A_2 es hidrógeno, NR_bR_c , $(C=W)NR_bR_c$, $NR_a(C=W)NR_bR_c$, $(C=W)OH$, heteroarilo o heteroarilo sustituido; y n , R_3 , V_1 , V_3 , V_4 , W , R_a , R_b , R_c y Z son como se han definido anteriormente; o en donde



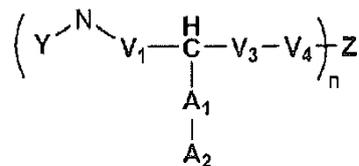
10 se selecciona del grupo que consiste en lisina (K), arginina (R), histidina (H), ácido aspártico (D), ácido glutámico (E) y combinaciones de los mismos.

En una realización de la invención, son compuestos representados por la Fórmula VI:



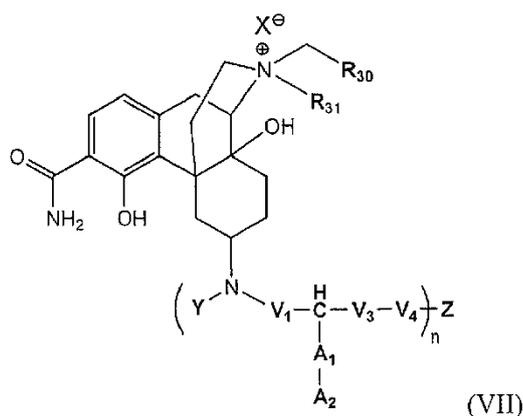
15 o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, donde R_{30} es hidrógeno, cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquenilo C_3-C_6 , heterocíclico o heterocíclico sustituido; donde A_1 está ausente, es alquileno C_1-C_6 , alquileno sustituido, alquenileno C_2-C_6 o alquinileno C_2-C_6 ; A_2 es hidrógeno, NR_bR_c , $(C=W)NR_bR_c$, $NR_a(C=W)NR_bR_c$, $(C=W)OH$, heteroarilo o heteroarilo sustituido; y n , R_3 , V_1 , V_3 , V_4 , W , R_a , R_b , R_c y Z son como se han definido anteriormente; o en donde

20

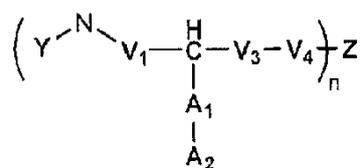


25 se selecciona del grupo que consiste en lisina (K), arginina (R), histidina (H), ácido aspártico (D), ácido glutámico (E) y combinaciones de los mismos.

En una realización de la invención, son compuestos representados por la Fórmula VII:



o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde X[⊖] es contraión seleccionado del grupo que consiste en haluro, sulfato, fosfato, nitrato y especies orgánicas cargadas aniónicamente; R₃₀ y R₃₁ son independientemente hidrógeno, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquenilo C₃-C₆, heterocíclico o heterocíclico sustituido; donde A₁ está ausente, es alquileo C₁-C₆, alquileo sustituido, alquenileno C₂-C₆, alquinileno C₂-C₆; hidrógeno A₂, NR_bR_c, (C=W)NR_bR_c, NR_a(C=W)NR_bR_c, (C=W)OH, heteroarilo o heteroarilo sustituido; y n, R₃, V₁, V₃, V₄, W, R_a, R_b, R_c y Z son como se han definido anteriormente; o en donde



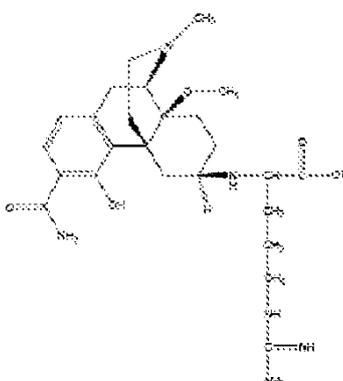
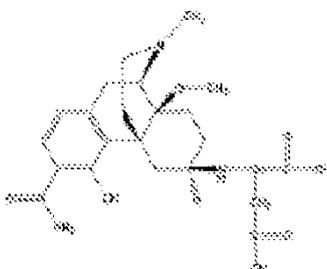
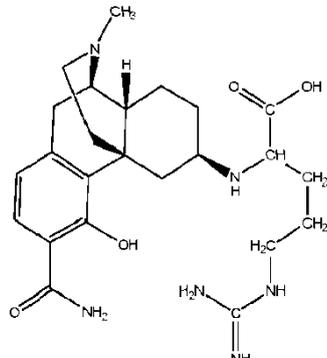
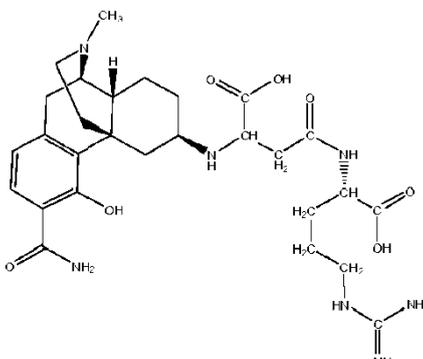
se selecciona del grupo que consiste en lisina (K), arginina (R), histidina (H), ácido aspártico (D), ácido glutámico (E) y combinaciones de los mismos.

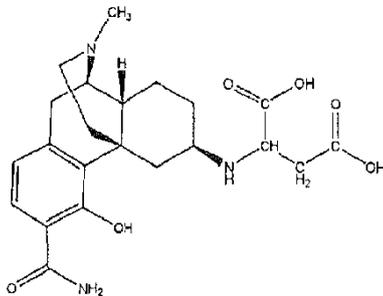
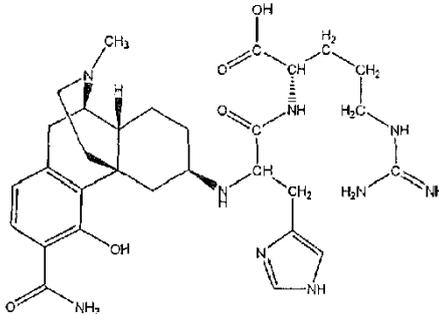
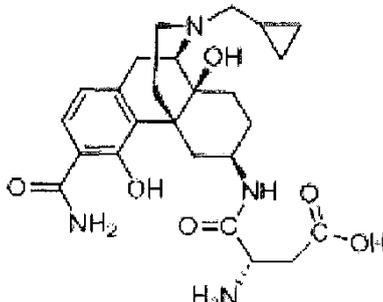
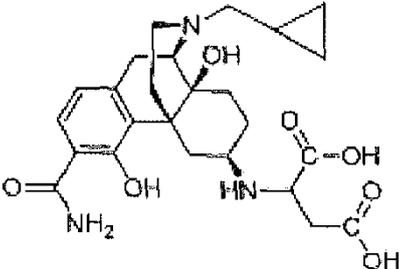
Los compuestos representativos de acuerdo con la invención son los seleccionados entre la Tabla A a continuación o sus isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros, racematos, sales, profármacos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

TABLA A

Compuesto No.	Estructura
1	

Compuesto No.	Estructura
2	
3	
4	
5	

Compuesto No.	Estructura
6	
7	
8	
9	

Compuesto No.	Estructura
10	
11	
12	
13	

5 El compuesto de la invención se puede administrar para antagonizar los efectos secundarios periféricos de un opiode, en donde el compuesto de la presente invención no atraviesa sustancialmente la barrera hematoencefálica ni disminuye la actividad beneficiosa del opiode. La expresión "no atraviesa sustancialmente", como se usa en este documento, significa que menos de aproximadamente 20% en peso del compuesto empleado en los presentes métodos atraviesa la barrera hematoencefálica, preferiblemente menos de aproximadamente 15% en peso, más preferiblemente menos que aproximadamente 10% en peso, incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 5% en peso y lo más preferiblemente 0% en peso del compuesto atraviesa la barrera

hematoencefálica. Los compuestos seleccionados se pueden evaluar para la penetración del SNC determinando los niveles en plasma y cerebro después de administración I.V.

5 En una realización de la presente invención, las composiciones de la invención pueden comprender además al menos un opioide. Está disponible una amplia variedad de opioides que pueden ser adecuados para su uso en los presentes métodos y composiciones. En realizaciones preferidas, los presentes métodos y composiciones pueden implicar un opioide que se selecciona de alfentanilo, buprenorfina, diprenorfina, etorfina, nalorfina, naltrindol, butorfanol, codeína, dezocina, dihidrocodeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, meperidina (petidina), metadona, naltrexona, naloxona, nalmefeno, nalmexona, morfina, nalbufina, oxycodona, oximorfona, 10 pentazocina, propiram, propoxifeno, sufentanilo y/o tramadol. Más preferiblemente, el opioide se selecciona de morfina, naltrexona, naloxona, codeína, oxycodona, hidrocodona, dihidrocodeína, propoxifeno, fentanilo, tramadol y mezclas de los mismos.

15 Los compuestos de la invención pueden comprender además uno o más de otros ingredientes activos que pueden emplearse convencionalmente en productos combinados analgésicos y/o antitusivos para la tos. Dichos ingredientes convencionales incluyen, por ejemplo, aspirina, acetaminofén, fenilpropanolamina, fenilefrina, clorfeniramina, cafeína y/o guaifenesina. Los ingredientes típicos o convencionales que pueden incluirse en el componente opioide se describen, por ejemplo, en Physicians 'Desk Reference, 1999, cuya divulgación se incorpora en este documento como referencia, en su totalidad.

20 En una realización, las composiciones de la invención pueden comprender además uno o más compuestos que pueden diseñarse para potenciar la potencia analgésica del opioide y/o reducir el desarrollo de tolerancia analgésica. Dichos compuestos incluyen, por ejemplo, dextrometorfano u otros antagonistas de NMDA (Mao, M.J. et al., Pain, 1996, 67, 361), L-364, 718 y otros antagonistas de CCK (Dourish, C.T. et al., Eur. J. Pharmacol, 1988, 147, 469), 25 inhibidores de NOS (Bhargava, H.N. et al., Neuropeptides, 1996, 30, 219), inhibidores de PKC (Bilsky, E.J. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277, 484) y antagonistas de dinorfina o antisueros (Nichols, M.L. et al., Pain, 1997, 69, 317).

30 En una realización, los compuestos de la invención se pueden usar en métodos para prevenir o tratar íleo postoperatorio o inducido por opioides. En otra realización, los compuestos de la invención pueden usarse como analgésicos, anestésicos, antipruriginosos, antidiarreicos, anticonvulsivos, antitusivos y/o anoréxicos.

35 Los compuestos de la presente invención pueden usarse en métodos para unir receptores opioides μ . Tal unión se puede lograr poniendo en contacto el receptor con una cantidad eficaz del compuesto de la invención. Los receptores opioides pueden localizarse en el sistema nervioso central o localizarse periféricamente en el sistema nervioso central o en ambos lugares. Preferiblemente, la etapa de contacto se lleva a cabo en un medio acuoso, preferiblemente a una fuerza iónica, pH y similares, fisiológicamente relevantes.

40 En una realización, los compuestos son agonistas del receptor opioide. En otra realización, los compuestos previenen o tratan una afección o enfermedad causada por un opioide (endógeno o exógeno). En otra realización más, particularmente cuando el opioide es exógeno, los compuestos de la invención preferiblemente no atraviesan sustancialmente la barrera hematoencefálica.

45 En una realización, los compuestos antagonizan la actividad de los receptores opioides. En otras realizaciones preferidas, los compuestos previenen o tratan una afección o enfermedad causada por un opioide δ , κ , o μ (endógeno o exógeno). En otra realización, particularmente cuando los opioides son exógenos, los compuestos de la invención preferiblemente no atraviesan sustancialmente la barrera hematoencefálica.

50 Los compuestos de la presente invención pueden usarse en métodos para antagonizar receptores opioides, particularmente cuando los síntomas o afecciones indeseables son efectos secundarios de la administración de opioides exógenos. Además, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar pacientes que tienen estados patológicos que se mejoran mediante el enlace de receptores opioides o en cualquier tratamiento en donde se desee la supresión temporal del sistema del receptor opioide μ .

55 Dichos síntomas, condiciones o enfermedades incluyen el antagonismo completo o parcial de la sedación inducida por opioides, confusión, depresión respiratoria, euforia, disforia, alucinaciones, prurito (picazón), aumento del tono biliar, aumento del cólico biliar y retención urinaria, íleo, emesis, y responsabilidad por adicción; prevención o tratamiento de la dependencia de opioides y cocaína; desintoxicación rápida de opioides; tratamiento del alcoholismo; tratamiento del coma alcohólico; detección de uso o abuso de opioides (prueba de pupila); tratamiento 60 de trastornos alimenticios; tratamiento de la obesidad; tratamiento del síndrome postconmoción cerebral; terapia adjunta en choque séptico, hipovolémico o inducido por endotoxina; potenciación de la analgesia opioide (especialmente a dosis ultrabajas); reversión o prevención de la tolerancia a los opioides y la dependencia física (especialmente a dosis ultrabajas); prevención del síndrome de muerte súbita del lactante; tratamiento de la psicosis (especialmente cuando los síntomas están asociados con esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno unipolar, trastorno bipolar, depresión psicótica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, trastornos compulsivos y otros trastornos psiquiátricos o neurológicos con psicosis como síntomas); 65

tratamiento de disquinesia, tratamiento del autismo; tratamiento del sistema endocrino (incluida la liberación incrementada de la hormona leutinizante, tratamiento de infertilidad, aumento del número de partos múltiples en la cría de animales y comportamiento sexual masculino y femenino); tratamiento del sistema inmune y cánceres asociados con la unión de los receptores opioides; tratamiento de ansiolisis; tratamiento de diuresis; tratamiento y regulación de presión arterial; tratamiento del tinnitus o problemas de audición; tratamiento de epilepsia; tratamiento de caquexia; tratamiento de disfunciones cognitivas generales; y tratamiento de cleptomanía.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse como agentes citostáticos, como agentes antimigrañosos, como inmunomoduladores, como inmunosupresores, como agentes antiartríticos, como agentes antialérgicos, como virucidas, para tratar la diarrea, los antipsicóticos, como antiesquizofrénicos, como antidepresivos, como agentes uropáticos, como antitusivos, como agentes antiadictivos, como agentes antitabaco, para tratar el alcoholismo, como agentes hipotensores, para tratar y/o prevenir la parálisis resultante de la isquemia traumática, la neuroprotección general contra el trauma isquémico, como complementos del tratamiento con factor de crecimiento del nervio de la hiperalgesia e injertos nerviosos, como antidiuréticos, como estimulantes, como anticonvulsivos, o para tratar la obesidad. Adicionalmente, los presentes compuestos se pueden usar en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson como un complemento de L-dopa para el tratamiento de la disquinesia asociada con el tratamiento con L-dopa.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden usarse en métodos para prevenir o tratar la disfunción gastrointestinal, que incluyen, entre otros, síndrome del intestino irritable, disfunción del intestino opioide, colitis, emesis postoperatoria e inducida por opioides (náuseas y vómitos), disminución de la motilidad y el vaciamiento gástrico, inhibición de la propulsión intestinal pequeña y/o grande, aumento de la amplitud de las contracciones segmentarias no propulsivas, constricción del esfínter de Oddi, aumento del tono del esfínter anal, relajación refleja alterada con distensión rectal, disminución de secreciones gástricas, biliares, pancreáticas o intestinales, aumento de la absorción de agua del contenido intestinal, reflujo gastroesofágico, gastroparesia, calambres, hinchazón, dolor e incomodidad abdominal o epigástrico, estreñimiento y absorción retardada de medicamentos administrados por vía oral o sustancias nutritivas.

Definiciones

A continuación se enumeran las definiciones de diversos términos usados para describir esta invención. Estas definiciones se aplican a los términos tal como se usan a lo largo de esta especificación y las reivindicaciones, a menos que se limite lo contrario en instancias específicas, ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande.

El término "periférico" o "periféricamente" designa que el compuesto actúa principalmente sobre sistemas fisiológicos y componentes externos al sistema nervioso central. En forma preferida, los compuestos antagonistas de opioides periféricos empleados en los métodos de la presente invención exhiben altos niveles de actividad con respecto al tejido periférico, tal como, tejido gastrointestinal, mientras que exhiben actividad reducida, y preferiblemente sustancialmente sin actividad del SNC.

La expresión "efecto secundario" se refiere a una consecuencia distinta de aquellas para las que se usa un agente o medida, como los efectos adversos producidos por un fármaco, especialmente en un sistema de tejido u órgano distinto del que se busca ser beneficiado por su administración. En el caso, por ejemplo, de opioides, el término "efecto secundario" puede referirse a condiciones tales como, por ejemplo, depresión respiratoria, sedación aguda, estreñimiento, disfunción intestinal inducida por opioides, náuseas y/o vómitos.

El término "aminoácido no natural" se refiere a cualquier derivado de un aminoácido natural que incluye formas D y derivados de aminoácidos α - y β -. Se observa que ciertos aminoácidos, por ejemplo, hidroxiprolina, que se clasifican aquí como un aminoácido no natural, pueden encontrarse en la naturaleza dentro de un cierto organismo o una proteína particular. Los aminoácidos con muchos grupos protectores diferentes apropiados para uso inmediato en la síntesis de péptidos en fase sólida están disponibles comercialmente. Además de los veinte aminoácidos naturales más comunes, se pueden utilizar los siguientes ejemplos de aminoácidos no naturales y derivados de aminoácidos según la invención (abreviaturas comunes entre paréntesis): β -alanina (β -ALA), γ -ácido aminobutírico (GABA), ácido 2-aminobutírico (2-Abu), ácido α,β -deshidro-2-aminobutírico (8-AU), ácido 1-aminociclopropano-1-carboxílico (ACPC), ácido aminoisobutírico (Aib), ácido 2-amino-tiazolin-4-carboxílico, ácido 5-aminovalérico (5-Ava), ácido 6-aminohexanoico (6-Ahx), ácido 8-aminooctanoico (8-Aoc), ácido 11-aminoundecanoico (11-Aun), ácido 12-aminododecanoico (12-Ado), ácido 2-aminobenzoico (2-Abz), ácido 3-aminobenzoico (3-Abz), ácido 4-aminobenzoico (4-Abz), ácido 4-amino-3-hidroxi-6-metilheptanoico (Statine, Sta), ácido aminooxiacético (Aoa), ácido 2-aminotetralina-2-carboxílico (ATC), ácido 4-amino-5-ciclohexil-3-hidroxipentanoico (ACHPA), para-aminofenilalanina (4-NH₂-Phe), bifenilalanina (Bip), para-bromofenilalanina (4-Br-Phe), orto-clorofenilalanina] (2-Cl-Phe), meta-clorofenilalanina (3-Cl-Phe), para-clorofenilalanina (4-Cl-Phe), meta-clorotirosina (3-Cl-Tyr), para-benzoilfenilalanina (Bpa), tert-butilglicina (TLG), ciclohexilalanina (Cha), ciclohexilglicina (Chg), ácido 2,3-diaminopropiónico (Dpr), ácido 2,4-diaminobutírico (Dbu), 3,4-diclorofenilalanina (3,4-Cl₂-Phe), 3,4-difluorfenilalanina (3,4-F₂-Phe), 3,5-diyodotirosina (3,5-I₂-Tyr), orto-fluorofenilalanina (2-F-Phe), meta-fluorofenilalanina (3-F-Phe), para-fluorofenilalanina (4-F-Phe), meta-fluorotirosina (3-F-Tyr), homoserina (Hse), homofenilalanina (Hfe), homotirosina

(Htyr), 5-hidroxitriptofano (5-OH-Trp), hidroxiprolina (Hyp), para-yodofenilalanina (4-1-Phe), 3-yodotirosina (3-1-Tyr), ácido indolina-2-carboxílico (Idc), ácido isonipecótico (Inp), meta-metiltirosina (3-Me-Tyr), 1-naftilalanina (1-Nal), 2-naftilalanina (2-Nal), para-nitrofenilalanina (4-NO₂-Phe), 3-nitrotirosina (3-NO₂-Tyr), norleucina (Nle), norvalina (Nva), ornitina (Orn), ortofosfotirosina (H₂PO₃-Tyr), ácido octahidroindol-2-carboxílico (Oic), penicilamina (Pen), pentafluorofenilalanina (F₅-Phe), fenilglicina (Phg), ácido pipercolico (Pip), propargilglicina (Pra), ácido piroglutámico (PGLU), sarcosina (Sar), ácido tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico (Tic) y ácido tiazolidina-4-carboxílico (tioprolina, Th). Adicionalmente, se pueden usar aminoácidos N-alquilados, así como aminoácidos que tienen cadenas laterales que contienen aminas (tales como Lys y Orn) en las que la amina se ha acilado o alquilado.

El término "mimético peptídico" o "peptidomimético" significa una molécula capaz de imitar la actividad biológica de un aminoácido o péptido, pero que no es peptídico en su naturaleza química. Por definición estricta, un peptidomimético es una molécula que ya no contiene ningún enlace peptídico (es decir, enlaces amida entre aminoácidos). Sin embargo, el término peptidomimético se usa a veces para describir moléculas que ya no son de naturaleza completamente peptídica, tales como pseudopéptidos, semipéptidos y peptoides. Si los peptidomiméticos son completamente o parcialmente no peptídicos de acuerdo con esta invención proporcionan una disposición espacial de restos químicos reactivos que se parece mucho a la disposición tridimensional de los grupos activos en el aminoácido o péptido en donde se basa el peptidomimético. Como resultado de esta geometría similar de sitio activo, el peptidomimético tiene efectos sobre los sistemas biológicos, que son similares a la actividad biológica del aminoácido o péptido.

El término "alquilo C₁-C₆" o "alquilo C₁-C₈", como se usa en el presente documento, se refiere a radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada saturados que contienen de uno a seis, o de uno a ocho átomos de carbono, respectivamente. Ejemplos de radicales alquilo C₁-C₆ incluyen, pero sin limitación, radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, tert-butilo, neopentilo, n-hexilo; y ejemplos de radicales alquilo C₁-C₈ incluyen, pero no se limitan a, radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, tert-butilo, neopentilo, n-hexilo, heptilo, octilo.

El término "alqueno C₂-C₆" o "alqueno C₂-C₈", como se usa en el presente documento, denota un grupo derivado de un resto hidrocarbonado, en donde el resto hidrocarbonado tiene al menos un doble enlace carbono-carbono y contiene de dos a seis, o de dos a ocho, átomos de carbono, respectivamente. Los grupos alqueno incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo, heptenilo, octenilo y similares.

El término "alquino C₂-C₆" o "alquino C₂-C₈", como se usa en este documento, denota un grupo derivado de un resto hidrocarbonado, en donde el resto hidrocarbonado tiene al menos un triple enlace carbono-carbono y contiene de dos a seis, o de dos a ocho, átomos de carbono, respectivamente. Los grupos alquino representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, heptinilo, octinilo y similares.

El término "cicloalquilo C₃-C₈", o "cicloalquilo C₃-C₁₂", como se usa en el presente documento, denota un grupo derivado de un compuesto de anillo carbocíclico saturado monocíclico o policíclico mediante la eliminación de un solo átomo de hidrógeno donde el saturado el compuesto de anillo carbocíclico tiene de 3 a 8, o de 3 a 12, átomos en el anillo, respectivamente. Ejemplos de cicloalquilo C₃-C₈ incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilo y ciclooctilo; y ejemplos de cicloalquilo C₃-C₁₂ incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.2.1]heptilo y biciclo[2.2.2]octilo.

El término "cicloalqueno C₃-C₈", o "cicloalqueno C₃-C₁₂" como se usa en este documento, denota un grupo derivado de un compuesto de anillo carbocíclico monocíclico o policíclico que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, donde el carbocíclico el compuesto del anillo tiene de 3 a 8, o de 3 a 12, átomos del anillo, respectivamente. Ejemplos de cicloalqueno C₃-C₈ incluyen, pero no se limitan a, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo y similares; y ejemplos de cicloalqueno C₃-C₁₂ incluyen, pero no se limitan a, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo y similares.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo carbocíclico mono-, bi- o tricíclico que tiene uno o dos anillos aromáticos que incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, idenilo y similares.

El término "arilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un alquilo C₁-C₃ o un residuo alquilo C₁-C₆ unido a un anillo de arilo. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, fenetilo y similares.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical o anillo aromático mono-, bi- o tri-cíclico que tiene de cinco a 15 átomos en el anillo de los cuales al menos un átomo del anillo se selecciona de S, O y N; en donde cualquier N o S contenido dentro del anillo puede estar opcionalmente oxidado. Heteroarilo incluye, pero no se limita a, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, quinoxalinilo y similares.

El término "heteroarilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un residuo de alquilo C₁-C₃ o alquilo C₁-C₆ unido a un anillo heteroarilo. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, piridinilmetilo, pirimidinilmetilo y similares.

5 El término "sustituido" como se usa en este documento, se refiere a la sustitución independiente de uno, dos o tres o más de los átomos de hidrógeno de los mismos con sustituyentes que incluyen, entre otros, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, hidroxil protegido, -NO₂, -CN, -NH₂, N₃, amino protegido, alcoxi, tioalcoxi, oxo, -halo- alquilo C₁-C₁₂, -halo-alqueno C₂-C₁₂, -halo-alquino C₂-C₁₂, -halo-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NH alquilo C₁-C₁₂, -NH- alqueno C₂-C₁₂, -NH- alquino C₂-C₁₂, -NH cicloalquilo C₃-C₁₂, -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -NH-heterocicloalquilo, -dialquilamino, -diarilamino, -diheteroarilamino, -O-alquilo C₁-C₁₂, -O-alqueno C₂-C₁₂, -O-alquilamino C₂-C₁₂, -O-cicloalquilo C₃-C₁₂, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterocicloalquilo, -C(O)-alquilo C₁-C₁₂, -C(O)-alqueno C₂-C₁₂, -C(O)-alquino C₂-C₁₂, C(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-heterocicloalquilo, -CONH₂, -CONH- alquilo C₁-C₁₂, CONH-alqueno C₂-C₁₂, CONH-alquino C₂-C₁₂, CONH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -CONH-arilo, -CONH-heteroarilo, -CONH-heterocicloalquilo, -OCO₂-alquilo C₁-C₁₂, -OCO₂-alqueno C₂-C₁₂, -OCO₂-alquino C₂-C₁₂, -OCO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -OCO₂-arilo, -OCO₂-heteroarilo, -OCO₂-heterocicloalquilo, -OCONH₂, -OCONH- alquilo C₁-C₁₂, -OCONH-alqueno C₂-C₁₂, -OCONH-alquino C₂-C₁₂, -OCONH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -OCONH-arilo, -OCONH-heteroarilo, -OCONH-heterocicloalquilo, -NHC(O)-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(O)-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(O)-alquino C₂-C₁₂, -NHC(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(O)-arilo, -NHC(O)-heteroarilo, -NHC(O)-heterocicloalquilo, -NHCO₂-alquilo C₁-C₁₂, -NHCO₂-alqueno C₂-C₁₂, -NHCO₂-alquino C₂-C₁₂, -NHCO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHCO₂-arilo, -NHCO₂-heteroarilo, -NHCO₂-heterocicloalquilo, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(O)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(O)NH-alquino C₂-C₁₂, -NHC(O)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(O)NH-arilo, -NHC(O)NH-heteroarilo, -NHC(O)NH-heterocicloalquilo, -NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(S)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(S)NH-alquino C₂-C₁₂, -NHC(S)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(S)NH-arilo, -NHC(S)NH-heteroarilo, -NHC(S)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(NH)NH-alquino C₂-C₁₂, -NHC(NH)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(NH)NH-arilo, -NHC(NH)NH-heteroarilo, -NHC(NH)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(NH)-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(NH)-alquino C₂-C₁₂, -NHC(NH)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(NH)-arilo, -NHC(NH)-heteroarilo, -NHC(NH)-heterocicloalquilo, -C(NH)NH-alquilo C₁-C₁₂, -C(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -C(NH)NH-alquino C₂-C₁₂, -C(NH)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -C(NH)NH-arilo, -C(NH)NH-heteroarilo, -C(NH)NH-heterocicloalquilo, -S(O)-alquilo C₁-C₁₂, -S(O)-alqueno C₂-C₁₂, -S(O)-alquino C₂-C₁₂, -S(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)-heterocicloalquilo -SO₂NH₂, -SO₂NH-C₁-alquilo C₁-C₁₂, -SO₂NH-alqueno C₂-C₁₂, -SO₂NH-alquino C₂-C₁₂, -SO₂NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -SO₂NH-arilo, -SO₂NH-heteroarilo, -SO₂NH-heterocicloalquilo, -NHSO₂-alquilo C₁-C₁₂, -NHSO₂-alqueno C₂-C₁₂, -NHSO₂-alquino C₂-C₁₂, -NHSO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHSO₂-arilo, -NHSO₂-heteroarilo, -NHSO₂-heterocicloalquilo, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -arilo, -arilalquilo, -heteroarilo, -heteroarilalquilo, -heterocicloalquilo, -cicloalquilo C₃-C₁₂, polialcoxialquilo, polialcoxilo, -metoximetoxi, -metoxtetoxi, -SH, -S-alquilo C₁-C₁₂, -S-alqueno C₂-C₁₂, -S-alquino C₂-C₁₂, -S-cicloalquilo C₃-C₁₂, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-heterocicloalquilo, metiltiométilo, o -L'-R', en donde L' es alqueno C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alqueno C₂-C₆, y R' es arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalqueno C₃-C₁₂. Se entiende que los arilos, heteroarilos, alquilos y similares pueden estar sustituidos adicionalmente. En algunos casos, cada sustituyente en un resto sustituido está adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos, cada grupo puede incluir -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NO₂, -CN, o -NH₂ o similares.

De acuerdo con la invención, cualquiera de los arilos, arilos sustituidos, heteroarilos y heteroarilos sustituidos descritos en este documento, puede ser cualquier tipo de grupo aromático.

45 Se entiende que cualquier unidad estructural alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo y cicloalqueno descrito en el presente documento también puede ser un grupo alifático, un grupo alicíclico o un grupo heterocíclico. Un "grupo alifático" es un resto no aromático que puede contener cualquier combinación de átomos de carbono, hidrógeno, halógeno, oxígeno, nitrógeno u otros átomos, y opcionalmente contiene una o más unidades de insaturación, por ejemplo, enlaces dobles y/o triples. Un grupo alifático puede ser de cadena lineal, ramificada o cíclica y preferiblemente contiene entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 átomos de carbono, más típicamente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 12 átomos de carbono. Además de grupos hidrocarbonados alifáticos, los grupos alifáticos incluyen, por ejemplo, polialcoxialquilos, tales como polialquilenglicoles, poliaminas y poliiminas, por ejemplo. Tales grupos alifáticos pueden estar sustituidos adicionalmente. Se entiende que pueden usarse grupos alifáticos en lugar de los grupos alquilo, alqueno, alquino, alqueno, alqueno y alqueno descritos en el presente documento.

El término "alicíclico", como se usa en el presente documento, denota un grupo derivado de un compuesto de anillo carbocíclico saturado monocíclico o policíclico. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.2.1]heptilo y biciclo[2.2.2]octilo. Dichos grupos alicíclicos pueden estar sustituidos adicionalmente.

El término "heterocicloalquilo" y "heterocíclico" puede usarse indistintamente y se refiere a un anillo no aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o un sistema de fusión de grupo bicíclico o tricíclico, donde (i) cada anillo contiene entre uno y tres heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, (ii) cada anillo de 5 miembros tiene de 0 a 1 dobles enlaces y cada anillo de 6 miembros tiene de 0 a 2 dobles enlaces, (iii) los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, (iv) el heteroátomo de nitrógeno puede

estar cuaternizado opcionalmente, (v) cualquiera de los anillos anteriores puede estar condensado a un anillo de benceno, y (vi) los átomos restantes del anillo son átomos de carbono que puede estar opcionalmente oxo-sustituido. Los grupos heterocicloalquilo representativos incluyen, pero sin limitación, [1,3]dioxolano, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinoxalinilo, piridazinonilo y tetrahidrofurilo. Dichos grupos heterocíclicos pueden estar sustituidos adicionalmente para dar un heterociclo sustituido.

Será evidente que en diversas realizaciones de la invención, se pretende que el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicloalquilo sustituidos o no sustituidos sean monovalentes o divalentes. Por lo tanto, los grupos alqueno, alqueno y alquino, cicloalqueno, cicloalqueno, cicloalqueno, arilalqueno, heteroarilalqueno y heterocicloalqueno deben incluirse en las definiciones anteriores, y son aplicables para proporcionar las fórmulas del presente documento con la valencia apropiada.

El término "grupo activador de hidroxilo", como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad estructural química lábil que se conoce en la técnica para activar un grupo hidroxilo de manera que se separe durante procedimientos sintéticos tales como en reacciones de sustitución o eliminación. Ejemplos de grupo activador de hidroxilo incluyen, pero no se limitan a, mesilato, tosilato, triflato, p-nitrobenzoato, fosfonato y similares.

El término "hidroxilo activado", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidroxilo activado con un grupo activador de hidroxilo, como se definió anteriormente, que incluye mesilato, tosilato, triflato, p-nitrobenzoato, grupos fosfonato, por ejemplo.

El término "hidroxilo protegido", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidroxilo protegido con un grupo protector de hidroxilo, como se define a continuación, que incluye grupos benzoilo, acetilo, trimetilsililo, trietilsililo y metoximetilo.

Los términos "halo" y "halógeno", como se usan en el presente documento, se refieren a un átomo seleccionado entre flúor, cloro, bromo y yodo.

Los compuestos descritos en este documento contienen uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, dan lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o como (D)- o (L)- para aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos los posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticos se pueden preparar a partir de sus respectivos precursores ópticamente activos mediante los procedimientos descritos en este documento, o resolviendo las mezclas racémicas. La resolución puede llevarse a cabo en presencia de un agente de resolución, mediante cromatografía o mediante cristalización repetida o mediante una combinación de estas técnicas, que son conocidas por los expertos en la técnica. Se pueden encontrar más detalles sobre las resoluciones en Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates, and Resolutions* (John Wiley & Sons, 1981). Cuando los compuestos descritos en este documento contienen enlaces dobles olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos tanto E como Z. Del mismo modo, todas las formas tautoméricas también están destinadas a ser incluidas. La configuración de cualquier doble enlace carbono-carbono que aparezca en este documento se selecciona solo por conveniencia y no pretende designar una configuración particular a menos que el texto así lo indique; por lo tanto, un doble enlace carbono-carbono representado aquí arbitrariamente como trans puede ser cis, trans, o una mezcla de los dos en cualquier proporción.

El término "sujeto", como se usa en el presente documento, se refiere a un mamífero. Por lo tanto, un sujeto se refiere a, por ejemplo, perros, gatos, caballos, vacas, cerdos, cobayas y similares. Preferiblemente, el sujeto es un ser humano. Cuando el sujeto es un humano, el sujeto puede ser referido aquí como un paciente.

Como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales de los compuestos formados por el proceso de la presente invención que, dentro del alcance de un juicio médico sólido, son adecuadas para el uso en contacto con los tejidos humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica.

El término "grupo protector de hidroxilo", como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad estructural química lábil que se conoce en la técnica para proteger un grupo hidroxilo frente a reacciones indeseadas durante los procedimientos de síntesis. Después de dicho(s) procedimiento(s) sintético(s), el grupo protector hidroxilo como se describe en este documento puede eliminarse selectivamente. Los grupos protectores hidroxilo como se conocen en el presente documento se describen generalmente en T.H. Greene y P.G., S. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999). Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen benciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 4-bromobenciloxicarbonilo, metoxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, 2-furfuriloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, acetilo, formilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, fenoxiacetilo, benzoilo,

metilo, t-butilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsilil etilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 3-metil-3-butenilo, aliilo, bencilo, parametoxibencildifenilmetilo, trifenilmetilo (trilito), tetrahidrofurilo, metoximetilo, metiltiommetilo, benciloximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, metanosulfonilo, para-toluenosulfonilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, y similares. Los grupos protectores de hidroxilo preferidos para la presente invención son acetilo (Ac o -C(O)CH₃), benzoilo (Bz o -C(O)C₆H₅) y trimetilsililo (TMS o-Si(CH₃)₃).

Berge, et al. describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977). Las sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de la invención, o por separado haciendo reaccionar la función de base libre con un ácido orgánico adecuado. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de adición ácida no tóxicas, por ejemplo, sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o utilizando otros métodos utilizados en la técnica, tales como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitadas a, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, sales de valerato, y similares. Sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, cationes de amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, sulfonato y sulfonato de arilo.

El término "grupo protector de amino", como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad estructural química lábil que se conoce en la técnica para proteger un grupo amino frente a reacciones indeseadas durante procedimientos sintéticos. Después de dicho(s) procedimiento(s) sintético(s), el grupo protector de amino como se describe en este documento puede eliminarse selectivamente. Los grupos protectores de amino como se conocen en el documento se describen generalmente en T.H. Greene y P.G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999). Ejemplos de grupos protectores de amino incluyen, pero sin limitación, t-butoxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo, benciloxycarbonilo y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a ésteres de los compuestos formados por el proceso de la presente invención que se hidrolizan *in vivo* e incluyen aquellos que se degradan fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto original o una sal del mismo. Grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente ácidos alcanóico, alquenoico, cicloalcanóico y alcanodioico, en los que cada unidad estructural alquilo o alquenoilo tiene ventajosamente no más de 6 átomos de carbono. Ejemplos de ésteres particulares incluyen, pero no se limitan a, formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

El término "profármacos farmacéuticamente aceptables" como se usa en el presente documento se refiere a los profármacos de los compuestos formados por el proceso de la presente invención que, dentro del alcance de un juicio médico sólido, son adecuados para usar en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores con toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable, y eficaces para su uso previsto, así como las formas zwitteriónicas, donde sea posible, de los compuestos de la presente invención. "Profármaco", como se usa en el presente documento, significa un compuesto, que es convertible *in vivo* por medios metabólicos (por ejemplo, mediante hidrólisis) para proporcionar cualquier compuesto delineado por las fórmulas de la presente invención. Se conocen diversas formas de profármacos en la técnica, por ejemplo, como se describe en Bundgaard, (ed.), Design of Prodrugs, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.), Methods in Enzymology, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al., (Ed). "Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development", Capítulo 5, 113-191 (1991); Bundgaard, et al., Journal of Drug Delivery Reviews, 8:1 -38 (1992); Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77: 285 y siguientes (1988); Higuchi and Stella (eds Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975); and Bernard Testa & Joachim Mayer, "Hydrolysis In Drug And Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry And Enzymology," John Wiley and Sons, Ltd. (2002).

El término "alilo" incluye residuos derivados de ácidos, que incluyen, pero no se limitan a ácidos carboxílicos, ácidos carbámicos, ácidos carbónicos, ácidos sulfónicos y ácidos fosforosos. Ejemplos incluyen carbonilos alifáticos, carbonilos aromáticos, sulfonilos alifáticos, sulfonilos aromáticos, sulfonilos alifáticos, fosfatos aromáticos y fosfatos alifáticos. Ejemplos de carbonilos alifáticos incluyen, pero sin limitación, acetilo, propionilo, 2-fluoroacetilo, butirilo, 2-hidroxiacetilo y similares.

El término "disolvente aprótico", como se usa en el presente documento, se refiere a un disolvente que es relativamente inerte para la actividad del protón, es decir, que no actúa como un donador de protones. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, hidrocarburos, tales como hexano y tolueno, por ejemplo, hidrocarburos halogenados,

tales como, por ejemplo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo, y compuestos heterocíclicos similares, tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano y N-metilpirrolidinona, y éteres tales como éter dietílico, éter bismetoximetílico. Dichos disolventes son bien conocidos por los expertos en la técnica, y los disolventes individuales o mezclas de los mismos pueden preferirse para compuestos y condiciones de reacción específicos, dependiendo de factores tales como la solubilidad de los reactivos, la reactividad de los reactivos y los intervalos de temperatura preferidos, por ejemplo. Se pueden encontrar discusiones adicionales sobre solventes apróticos en libros de texto de química orgánica o en monografías especializadas, por ejemplo: Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 4ª edición, editado por John A. Riddick et al., Vol. II, en Techniques of Chemistry Series, John Wiley & Sons, NY, 1986.

Los términos "disolvente orgánico protogénico" o "disolvente prótico" como se usan en el presente documento, se refieren a un disolvente que tiende a proporcionar protones, tales como un alcohol, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, t-butanol, y similares. Dichos disolventes son bien conocidos por los expertos en la técnica, y los disolventes individuales o mezclas de los mismos pueden preferirse para compuestos específicos y condiciones de reacción, dependiendo de factores tales como la solubilidad de los reactivos, la reactividad de los reactivos y los intervalos de temperatura preferidos, por ejemplo. Se pueden encontrar discusiones adicionales de solventes protogénicos en libros de texto de química orgánica o en monografías especializadas, por ejemplo: Organic Physical Properties and Methods of Purification, 4ª ed., Editado por John A. Riddick et al., Vol. II, en Techniques of Chemistry Series, John Wiley & Sons, NY, 1986.

Las combinaciones de sustituyentes y variables previstas por esta invención son solo aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables. El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir la fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un período de tiempo suficiente para ser útiles para los fines detallados en el presente documento (por ejemplo, administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).

Los compuestos sintetizados se pueden separar de una mezcla de reacción y purificar adicionalmente mediante un método tal como cromatografía en columna, cromatografía líquida a alta presión o recristalización. Adicionalmente, los diversos pasos sintéticos se pueden realizar en una secuencia u orden alternativa para dar los compuestos deseados. Además, los disolventes, las temperaturas, las duraciones de la reacción, etc. delineadas en el presente documento tienen únicamente fines ilustrativos y la variación de las condiciones de reacción puede producir los productos macrocíclicos puenteados deseados de la presente invención. Las transformaciones de química sintética y las metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles para sintetizar los compuestos descritos en el presente documento incluyen, por ejemplo, las descritas en R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, Reagents for Organic Synthesis de Fieser and Fieser, John Wiley and Sons (1994); and L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995).

Los compuestos de esta invención se pueden modificar añadiendo diversas funcionalidades a través de medios sintéticos delineados en el presente documento para mejorar las propiedades biológicas selectivas. Tales modificaciones incluyen aquellas que aumentan la penetración biológica en un sistema biológico dado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumentan la disponibilidad oral, aumentan la solubilidad para permitir la administración por inyección, alteran el metabolismo y alteran la tasa de excreción.

Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención formulado junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Como se usa en este documento, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa un material no tóxico, de relleno sólido inerte, semisólido o líquido, diluyente, encapsulante o auxiliar de formulación de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetil celulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tal como propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes reguladores tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; soluciones de alcohol etílico y regulador de fosfato, así como otros lubricantes no tóxicos compatibles como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes liberadores, agentes de revestimiento, edulcorantes, aromatizantes y conservantes y antioxidantes también pueden estar presente en la composición, de acuerdo con el juicio del formulador. Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar a humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisterna, intravaginal, intraperitoneal, tópica (mediante polvos, ungüentos, o gotas), por vía bucal, o mediante una pulverización oral o nasal.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, mediante pulverización por inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado, preferiblemente por administración oral o administración por inyección. Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden contener cualquier vehículo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable no tóxico convencional. En algunos casos, el pH de la formulación se puede ajustar con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables para mejorar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de administración. El término parenteral como se usa en el presente documento incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternón, intratecal, intralesiones e intracraneal.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, de semilla de algodón, maní, maíz, gérmenes, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico se usan en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención bacteriana, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Para prolongar el efecto de un fármaco, a menudo es deseable disminuir la absorción del fármaco por inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución, que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo de aceite. Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices de microcápsulas del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida o polilactida-co-glicolida. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de esta invención con excipientes no irritantes adecuados o vehículos tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o: a) cargas o extendedores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca desintegración, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico, e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes reguladores.

En una realización, la administración de las micropartículas que comprenden iloprost u otro agente farmacéutico para administrar además de iloprost proporciona concentraciones locales o en plasma mantenidas a valores

aproximadamente constantes durante el período de liberación previsto (por ejemplo, hasta 2 a 24 horas, para permitir la dosificación una, dos, tres, cuatro o más de cuatro veces al día). Las formulaciones de micropartículas pueden permitir a los pacientes tomar tratamientos con menos frecuencia y recibir un alivio más prolongado y estable.

5 Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

10 Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se indicó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos, recubrimientos que controlan la liberación y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de formación de comprimidos y otros auxiliares de formación de comprimidos, tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes reguladores. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición en la que liberan el(los) ingrediente(s) activo(s) solo, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de forma retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

25 Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o regulador necesario según se requiera. La formulación oftálmica, gotas para los oídos, ungüentos oculares, polvos y soluciones también se contemplan dentro del alcance de esta invención.

30 Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.

35 Los polvos y aerosoles pueden contener, además de los compuestos de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener además propelentes habituales como clorofluorohidrocarburos.

40 Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proporcionar la administración controlada de un compuesto al cuerpo. Dichas formas de dosificación pueden prepararse disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. Los potenciadores de la absorción también pueden usarse para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz o gel de polímero.

45 La dosis inhibitoria diaria total de los compuestos de esta invención administrada a un sujeto en dosis únicas o en dosis divididas puede estar en cantidades, por ejemplo, de 0.01 a 50 mg/kg de peso corporal o más usualmente de 0.1 a 25 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosis únicas pueden contener tales cantidades o submúltiplos de las mismas para componer la dosis diaria. En general, los regímenes de tratamiento de acuerdo con la presente invención comprenden la administración a un paciente que necesita dicho tratamiento de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg de los compuestos de esta invención por día en dosis únicas o múltiples.

50 Las dosificaciones orales diarias adecuadas para los compuestos de las invenciones descritas en este documento son del orden de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 1.000 mg de cada agente activo descrito en el presente documento. Deseablemente, cada dosificación oral contiene de 0.01 a 1.000 mg/día, particularmente 0.01, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1.0, 2.5, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 500, 750, 850 y 1.000 miligramos/día de cada ingrediente activo en la composición de la presente invención (por ejemplo, cada antagonista opioide y cada agonista opioide restringido periféricamente) administrado para el tratamiento de un trastorno de disfunción de gratificación. El nivel de dosis específico para cualquier paciente particular variará dependiendo de una variedad de factores, que incluyen, pero no se limitan a, la actividad del compuesto específico empleado; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración; la tasa de excreción; combinación de fármacos; la gravedad de la enfermedad particular que se trata; y la forma de administración. Típicamente, los resultados del efecto de dosificación *in vitro* proporcionan una orientación útil sobre las dosis adecuadas para la administración del paciente. Los estudios en modelos animales también son útiles. Las consideraciones para determinar los niveles de dosis apropiados son bien conocidas en la técnica.

65 Los programas de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, la administración puede ser de una a tres veces al día para un ciclo de tiempo de un día a varios días, semanas,

meses e incluso años, e incluso puede ser durante la vida del paciente. En términos prácticos, una dosis unitaria de cualquier composición dada de la invención o agente activo puede administrarse en una variedad de programas de dosificación, dependiendo del juicio del médico, las necesidades del paciente, y así sucesivamente. El programa de dosificación específico será conocido por los expertos habituales en la técnica o puede determinarse experimentalmente usando métodos de rutina. Los programas de dosificación ilustrativos incluyen, sin limitación, administración cinco veces al día, cuatro veces al día, tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana, una vez a la semana, dos veces al mes, una vez al mes, etcétera.

La relación en peso de los agentes activos en la terapia de combinación instantánea (por ejemplo, un antagonista opioide y un agonista opioide restringido periféricamente) puede variarse y dependerá de la dosis efectiva de cada ingrediente. En general, se usará una dosis efectiva de cada uno. Así, por ejemplo, cuando un antagonista opioide se combina con un agonista opioide restringido periféricamente, la relación en peso del antagonista opioide al opioide restringido periféricamente variará generalmente de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, preferiblemente aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 500, 750, 850 y 1.000:1 a aproximadamente 1:5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 500, 750, 850 y 1.000. Las composiciones de los agentes en las combinaciones de la presente invención (por ejemplo, un antagonista opioide y un agonista opioide restringido periféricamente) generalmente también estarán dentro del intervalo mencionado anteriormente, pero en cada caso, se debe usar una dosis efectiva de cada ingrediente activo.

Los kits farmacéuticos útiles en, por ejemplo, el tratamiento del dolor, que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un opioide junto con una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de morfinano de la invención, en uno o más envases estériles, también están dentro del ámbito de la presente invención. La esterilización del recipiente se puede llevar a cabo usando la metodología de esterilización convencional bien conocida por los expertos en la técnica. Los recipientes estériles de materiales pueden comprender recipientes separados, o uno o más recipientes de partes múltiples, como lo ejemplifica el contenedor de dos partes UNIVIAL[®] (disponible en Abbott Labs, Chicago, IL), según se desee. El compuesto opioide y los compuestos de la invención pueden estar separados o combinados en una única forma de dosificación como se describió anteriormente. Dichos kits pueden incluir además, si se desea, uno o más de diversos componentes de kits farmacéuticos convencionales, tales como, por ejemplo, uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, viales adicionales para mezclar los componentes, etc., como será evidente para los expertos en el arte. Las instrucciones, ya sea como inserciones o como etiquetas, que indican las cantidades de los componentes que se administrarán, las pautas para la administración y/o las pautas para mezclar los componentes, también se pueden incluir en el kit.

A menos que se defina lo contrario, a todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento se les otorga el significado comúnmente conocido por los expertos en la materia.

Abreviaturas

Las abreviaturas que se han usado en las descripciones de los esquemas y los ejemplos que siguen son:

ACN para acetonitrilo;

Ac para acetilo;

Boc para tert-butoxicarbonilo;

Bz para benzoilo;

Bn para bencilo;

CDI para carbonildiimidazol;

dba para dibencilidenoacetona;

CDI para 1,1'-carbonildiimidazol;

DBU para 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno;

DCM para diclorometano;

DIAD para diisopropilazodicarboxilato;

DMAP para dimetilaminopiridina;

DMF para dimetil formamida;

- DMSO para dimetilsulfóxido;
- dppb para difenilfosfinobutano;
- 5 EtOAc para acetato de etilo;
- HATU para hexafluorofosfato de 2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio;
- 10 iPrOH para isopropanol;
- NaHMDS para bis(trimetilsilil)amida de sodio;
- NMO para N-óxido de N-metilmorfolina;
- 15 MeOH para metanol;
- Ph para fenilo;
- POPd para dihidrógeno diclorobis(di-tert-butilfosfino)paladio(II);
- 20 TBAHS para hidrogenosulfato de tetrabutil amonio;
- TEA para trietilamina;
- 25 THF para tetrahidrofurano;
- TPP para trifenilfosfina;
- 30 Tris para Tris (hidroximetil)aminometano;
- BME para 2-mercaptoetanol;
- BOP para hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio;
- 35 DQO para ciclooctadieno;
- DAST para trifluoruro de dietilaminoazufre;
- 40 DABCYL para 6-(N-4'-carboxi-4-(dimetilamino)azobenceno)-aminohexil-1-O-(2-cianoetil)-(N,N-diisopropil)-fosforamidita;
- DCM para diclorometano;
- 45 DIAD para azodicarboxilato de diisopropilo;
- DIBAL-H para hidruro de diisobutilaluminio;
- DIEA para diisopropil etilamina;
- 50 DMAP para N,N-dimetilaminopiridina;
- DME para etilenglicoldimetiléter;
- DMEM para medio Eagles de Dulbecco modificado;
- 55 DMF para N,N-dimetil formamida;
- DMSO para dimetilsulfóxido;
- 60 EDANS para ácido 5-(2-amino-etilamino)-naftaleno-1-sulfónico;
- EDCI o EDC para hidrocioruro de 1-(3-dietilaminopropil)-3-etilcarbodiimida;
- EtOAc para acetato de etilo;
- 65 HATU para hexafluorofosfato de O (7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio;

Catálogo de Hoveyda para dicloro(o-isopropoxifenilmetilén)(triciclohexilfosfina)rutenio(II);

KHMDS es bis(trimetilsilil) amida de potasio;

5 Ms para mesil;

EtOAc para acetato de etilo;

g para gramo(s);

10

h por hora(s);

NMM para N-4-metilmorfolina;

15 PyBrOP para hexafluorofosfato de bromo-tri-pirrolidino-fosfonio;

Ph para fenilo;

RCM para metátesis de cierre de anillo;

20

RT para transcripción inversa;

RT-PCR para la reacción en cadena de transcripción reversa de la polimerasa;

25 TEA para trietilamina;

TFA para ácido trifluoroacético;

MeOH para metanol;

30

mg para miligramo(s);

min para minuto(s);

35 MS para espectrometría de masas;

RMN para resonancia magnética nuclear;

rt para la temperatura ambiente;

40

THF para tetrahidrofurano;

TLC para cromatografía en capa fina;

45 TPP o PPh₃ para trifenilfosfina;

tBOC o Boc para tert-butiloxicarbonilo; y

Xantphos para 4,5-Bis-difenilfosfanil-9,9-dimetil-9H-xanteno.

50

Métodos sintéticos

Los compuestos y procesos de la presente invención se entenderán mejor en conexión con los siguientes esquemas sintéticos que ilustran los métodos mediante los cuales se pueden preparar los compuestos de la invención, que están destinados solo a modo ilustrativo y no limitan el alcance de la invención. Diversos cambios y modificaciones en las realizaciones descritas serán evidentes para los expertos en la técnica y dichos cambios y modificaciones que incluyen, sin limitación, los relacionados con las estructuras químicas, sustituyentes, derivados, formulaciones y/o métodos de la invención pueden realizarse sin apartarse del espíritu de la invención y el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

60

Los compuestos de morfina según la presente invención pueden sintetizarse empleando métodos que se enseñan, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos No. 5,250,542, la Patente de los Estados Unidos No. 5,434,171, la Patente de los Estados Unidos No.5,159,081, y la Patente de los Estados Unidos No. 5,270,328, cuyas divulgaciones se incorporan aquí como referencia en su totalidad. La naltrexona ópticamente activa y comercialmente disponible que se empleó como material de partida en la síntesis de los presentes compuestos se

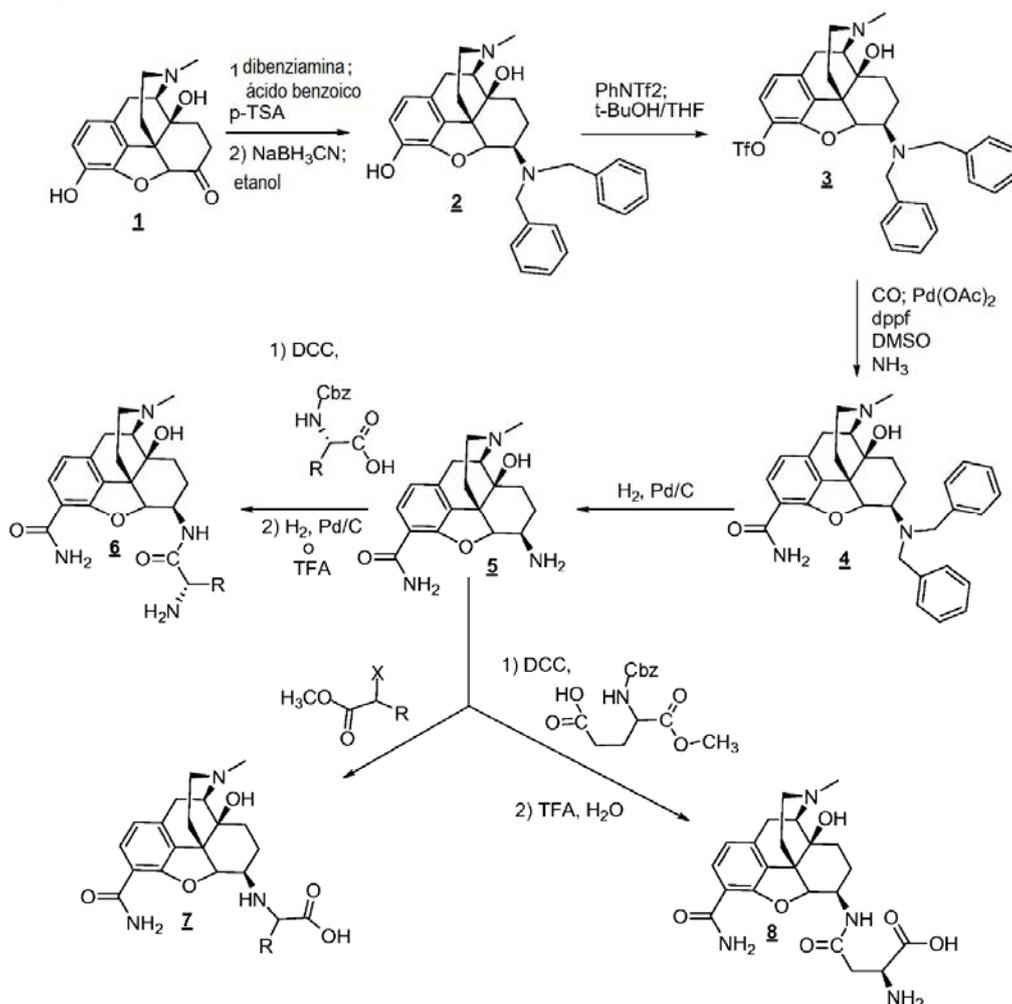
65

puede preparar mediante el procedimiento general descrito en la Patente de los Estados Unidos No. 3,332,950, cuya divulgación se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

El esquema 1 ejemplifica un método para preparar los compuestos de la invención.

5

Esquema 1



Ensayos biológicos

10 Las potencias de los compuestos se determinan probando la capacidad de un intervalo de concentraciones de cada compuesto para inhibir la unión del antagonista opioide no selectivo, [³H] diprenorfina, a los receptores opioides humanos μ , κ y δ clonados, expresados en líneas celulares separadas. Los valores IC_{50} se obtienen por análisis no lineal de los datos usando GraphPad Prism versión 5.00 para Windows (GraphPad Software, San Diego). Los valores de K_i se obtienen mediante las correcciones de Cheng-Prusoff de los valores de IC_{50} .

15

Unión al receptor (ensayo *in vitro*)

El método de unión al receptor (DeHaven y DeHaven-Hudkins, " Characterization of Opioid Receptors ", Current Protocols in Pharmacology (Eds. Enna S J and Williams M) 1.4.1-1.4.12, John Wiley & Sons, Inc., New York (1998)) es una modificación del método de Raynor, et al., Mol. Pharmacol. 45: 330-334 (1994). Se generaron líneas celulares estables que expresan los ADNc individuales del receptor opioide mu, delta y kappa humano de longitud completa mediante la transfección de células de ovario de hámster chino confluyente (CHO)-K1 al 70% en placas de 35 mm con el constructo de ADNc apropiado. Las células recolectadas 72 h después de la transfección se centrifugaron a 1000 g durante 10 minutos; se resuspendieron en TrisHCl 50 mM, pH 7.8, que contiene EGTA 1 mM, MgCl₂ 5 mM, leupeptina 10 mg/litro, pepstatina A 10 mg/litro, bacitracina 200 mg/litro, y aprotinina 0.5 mg/litro; y se centrifugaron como antes. El sedimento se resuspendió en el mismo regulador, y las células se homogeneizaron

25

usando un homogeneizador Polytron. El homogeneizado se centrifugó a 48.000 g durante 20 min a 4°C, el sedimento de membrana se resuspendió a 1 mg de proteína/ml en el mismo regulador anterior, y las alícuotas se almacenaron a 80°C hasta su uso. Los experimentos se realizaron incubando una concentración final de 25 a 100 mg de proteína y [3H] diprenorfina 1 nM por tubo con o sin fármaco frío en el regulador descrito anteriormente en un volumen de ensayo final de 500 ml durante 1 h a temperatura ambiente. Después de incubar a temperatura ambiente durante una hora, las muestras se filtraron a través de filtros GF/B previamente empapados en una solución de polietilimina al 0.5% (p/v) y albúmina de suero bovino al 0.1% (p/v) en agua. Los filtros se enjuagaron 4 veces con 1 mL de Tris HCl 50 mM frío, pH 7.8 y la radioactividad restante en los filtros se determinó por espectroscopía de centelleo. La unión no específica se determinó mediante los valores mínimos de las curvas de titulación y se confirmó mediante pozos de ensayo separados que contenían naloxona 10 µM. Los valores de K_i se determinaron mediante correcciones de Cheng-Prusoff de los valores de IC_{50} derivados de ajustes de regresión no lineal de curvas de titulación de 12 puntos usando GraphPad Prism® versión 5.00 para Windows (GraphPad Software, San Diego, CA).

Para determinar la constante de disociación de equilibrio para los inhibidores (K_i), se midió el radioligando unido (cpm) en presencia de diversas concentraciones de compuestos de prueba. La concentración para producir la inhibición semimáxima (IC_{50}) de la unión del radioligando se determinó a partir de un mejor ajuste de regresión no lineal a la siguiente ecuación,

$$Y = \text{Inferior} \cdot \frac{(\text{Superior} - \text{Inferior})}{1 + 10^{X - \text{LogIC}_{50}}}$$

donde Y era la cantidad de radioligando unido a cada concentración del compuesto de ensayo, Inferior era la cantidad calculada de radioligando unido en presencia de una concentración infinita de compuesto de prueba, Superior era la cantidad calculada de radioligando unido en ausencia del compuesto de prueba, X era el logaritmo de la concentración del compuesto de prueba, y LogIC_{50} era el logaritmo de la concentración del compuesto de prueba donde la cantidad de radioligando unida estaba a medio camino entre la parte superior e inferior. El ajuste de regresión no lineal se realizó usando el programa Prism® (GraphPad Software, San Diego, California). Los valores de K_i se determinan a partir de los valores de EC_{50} mediante la siguiente ecuación:

$$K_i = \frac{EC_{50}}{1 + \frac{[\text{ligando}]}{K_d}}$$

donde [ligando] era la concentración de radioligando y K_d era la constante de disociación de equilibrio para el radioligando.

Unión de GTPγS [^{35}S] mediada por receptor de opioides

Las potencias de los antagonistas se evaluaron por sus capacidades para inhibir la unión de [^{35}S]GTPγS estimulada por agonista a membranas que contienen los receptores opioides μ , κ , u δ clonados humanos. Los agonistas utilizados son looperamida para el receptor opioide μ , U50488H para el receptor opioide κ y BW373U86 para el receptor opioide δ .

Para determinar el valor de IC_{50} , que era la concentración para proporcionar la inhibición semimáxima de la unión de [^{35}S]GTPγS estimulada por agonista, se midió la cantidad de [^{35}S]GTPγS en presencia de una concentración fija de agonista y diversas concentraciones de antagonista. La concentración fija de agonista es la EC_{80} para el agonista, que era la concentración para proporcionar el 80% de la estimulación máxima relativa de la unión de [^{35}S]GTPγS. El valor IC_{50} se determinó a partir de un mejor ajuste de regresión no lineal de los datos a la siguiente ecuación,

$$Y = \text{Inferior} \cdot \frac{(\text{Superior} - \text{Inferior})}{1 + 10^{X - \text{LogIC}_{50}}}$$

donde Y era la cantidad de [^{35}S]GTPγS unida a cada concentración de antagonista, Inferior era la cantidad calculada de [^{35}S]GTPγS unida en presencia de una concentración infinita de antagonista, Superior era la cantidad calculada de [^{35}S]GTPγS unida en la ausencia de antagonista agregado, X es el logaritmo de la concentración de antagonista, y LogIC_{50} era el logaritmo de la concentración de antagonista donde la cantidad de [^{35}S]GTPγS estaba a mitad de camino entre Inferior y Superior. El ajuste de regresión no lineal se realizó con GraphPad Prism® versión 5.00 para Windows (GraphPad Software, San Diego, California).

Antagonismo de la diarrea inhibida por morfina en ratones (ensayo *in vivo*)

Se usaron ratones Albino de cualquier sexo (Swiss-Webster) que pesaban 20-30 g para determinar la capacidad de un antagonista opioide para antagonizar la inhibición por morfina de la diarrea inducida por prostaglandina E2 (PGE₂) de acuerdo con el método de Dajani et al. (1979). En resumen, los ratones se tratan a tiempo 0 con morfina, 1 mg/kg s.c. y un antagonista opioide, 60, 180, 240, 300, 360, 480 o 720 mg/kg por vía oral; o 3, 10, 30, 100 o 140 mg/kg i.p.; o solución salina, 0.1 ml/10 g de peso corporal por vía oral o i.p. Luego, los ratones se tratan a los 30 minutos con PGE₂, 320 µg/kg, lo que produce consistentemente heces acuosas en ausencia de morfina. Las jaulas en forma de tarta se observaron a los 15 minutos buscando la presencia o ausencia de heces acuosas. Se usaron de 11 a 24 ratones por dosis de un antagonista opioide para la oral y 6 se usaron para la ruta i.p. Los datos se analizaron usando la prueba de probabilidad exacta de Fisher (Siegel, 1956). Estos estudios se repitieron usando naltrexona, 0.005, 0.01, 0.05, 0.1 y 5 mg/kg i.p. y 0.5, 1, 2 y 4 mg/kg por vía oral.

Antagonismo de la antinocicepción inducida por morfina en ratones (ensayo *in vivo*)

Se usaron ratones Albino de cualquier sexo (Swiss-Webster) que pesaban 20-30 g para determinar la capacidad de un antagonista opioide para antagonizar la antinocicepción inducida por morfina. La antinocicepción se midió usando el método de placa calefactora de Eddy et al. (1950, 1953). La temperatura de la superficie de la placa caliente se mantuvo a 55°C y no se permitió que la sesión de prueba superara los 60 segundos.

Los ratones se analizaron para una respuesta inicial no farmacológica en el tiempo 0. Después de la prueba, los ratones se tratan con morfina, 15 mg/kg i.p. y 15 minutos más tarde se tratan con un antagonista opioide, 10 y 30 mg/kg i.p. o solución salina, 0.1 ml/10 g de peso corporal i.p seguido de prueba a los 45 minutos. Se usaron diez ratones por dosis de un antagonista opioide. Los tiempos medios de respuesta a pretratamiento se compararon con los tiempos de respuesta máximos obtenidos después de la administración de morfina. Un aumento en la respuesta de 45 o más segundos se juzgó como antinocicepción. Se tomó una reducción estadísticamente significativa en el tiempo de respuesta relacionado con la morfina como una reversión del efecto de morfina. Se comparó el número de ratones que demostraron antinocicepción en la prueba de placa caliente después del tratamiento con solución salina o un antagonista opioide 10 y 30 mg/kg utilizando un ANOVA de una vía. Las Figuras 1 y 2 muestran la inhibición del bloqueo por morfina de la diarrea inducida por PGE₂ por el compuesto-12.

Ensayo de tránsito gastrointestinal en ratón (GIT) (ensayo *in vivo*)

Se usan ratones macho Swiss-Webster (25-30 g) obtenidos de Charles River Laboratories para todos los experimentos. Los ratones son alojados en jaulas de policarbonato 5/jaula con alimentos y agua disponible a voluntad. Los ratones tienen una programación de 12 horas luz:oscuridad encendiéndose las luces a las 6:30 a.m. Todos los experimentos se realizan durante el ciclo de luz. Los ratones son sometidos a ayuno durante la noche anterior al experimento, con agua disponible ad libitum.

Se administra a los ratones vehículo (agua) o compuesto de prueba (10 mg/kg) por vía oral 2 o 6 horas antes de la determinación de GIT. Los compuestos se administran en un volumen de 0.1 ml/10 g de peso corporal. La morfina (1-3 mg/kg) o vehículo (solución salina al 0.9%) se administra por vía s.c. 35 minutos antes de la determinación de GIT. Diez minutos después del tratamiento con morfina, se administra a los ratones 0.2 ml de torta de carbón por vía oral. La torta de carbón consistía en una mezcla de carbón, harina y agua en la siguiente proporción (1:2:8, w:w:v). Veinticinco minutos después de recibir la torta de carbón, los ratones son sometidos a eutanasia con CO₂ y se retiran los intestinos. GIT se determina con GIT expresado como % GIT con la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{(distancia al borde frontal de la torta de carbón (cm))}}{\text{(longitud total del intestino delgado (cm))}} \times 100$$

Para cada compuesto, se determina un valor de % de antagonismo (% A) para el pretratamiento con antagonistas de 2 y 6 horas. Usando la media % GIT para cada grupo de tratamiento, % A se calcula con la siguiente fórmula:

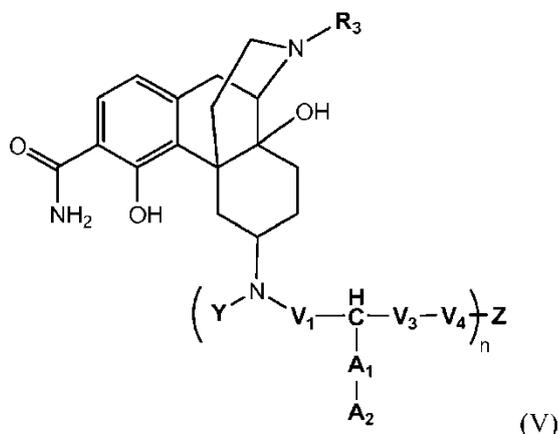
$$1 - \frac{\text{((respuesta promedio del vehículo - anagonista promedio + respuesta a la morfina))}}{\text{(respuesta promedio del vehículo - respuesta promedio a la morfina)}} \times 100$$

Ejemplos

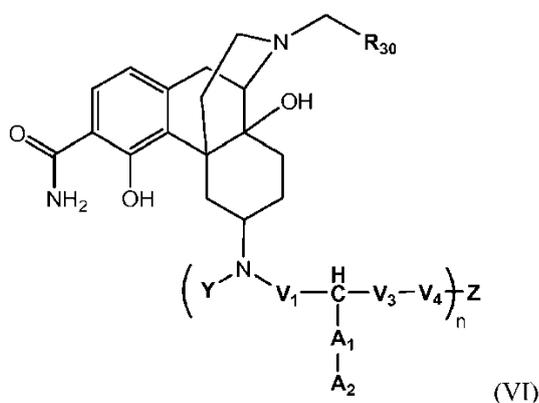
- Los compuestos y procesos de la presente invención se entenderán mejor en relación con los siguientes ejemplos, que están destinados solo a modo ilustrativo y no limitan el alcance de la invención. Diversos cambios y modificaciones en las realizaciones descritas serán evidentes para los expertos en la técnica y dichos cambios y modificaciones que incluyen, sin limitación, los relacionados con las estructuras químicas, sustituyentes, derivados, formulaciones y/o métodos de la invención, pueden realizarse sin apartarse del alcance de las reivindicaciones adjuntas.
- 5
- 10 Aunque la invención se ha descrito con respecto a diversas realizaciones preferidas, no se pretende que se limite a la misma, sino que los expertos en la materia reconocerán que pueden realizarse variaciones y modificaciones en la misma que están dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula V o VI:



5



10 o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster del mismo, solo o en combinación con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, donde A₁ está ausente, es alquileno C₁-C₆, alquileno sustituido, alquenileno C₂-C₆ o alquinileno C₂-C₆; A₂ es hidrógeno, NR_bR_c, (C=W)NR_bR_c, NR_a(C=W)NR_bR_c, (C=W)OH, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

15 n es 1, 2, 3 o 4;

R₃ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

(i) hidrógeno;

20 (ii) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido;

(iii) heterocíclico o heterocíclico sustituido; y

25 (iv) -alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈ o alquino C₂-C₈ conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 o más heteroátomos seleccionados entre O, S o N; alquilo C₁-C₈ sustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o alquino C₂-C₈ sustituido que contiene cada uno 0, 1, 2 o 3 o más heteroátomos seleccionados entre O, S o N; cicloalquilo C₃-C₁₂, o cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido; cicloalqueno C₃-C₁₂ o cicloalqueno C₃-C₁₂ sustituido;

30 R₃₀ es hidrógeno, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalqueno C₃-C₆, heterocíclico o heterocíclico sustituido;

V₁ es C=O, SO₂, alquileno C₁-C₆, alquileno sustituido, alquenileno C₂-C₆, alquinileno C₂-C₆; V₃ está ausente, es alquileno, alquileno sustituido, alquenileno C₂-C₆, alquinileno C₂-C₆; heterocíclico, heteroarilo, arilo o C=O; V₄ está ausente, es alquileno, alquileno sustituido, alquenileno C₂-C₆, alquinileno C₂-C₆; heterocíclico, heteroarilo, arilo o C=O; W es O, S, NOR_a o NR_a;

35 R_a, R_b, R_c se seleccionan cada uno independientemente de:

(i) hidrógeno;

(ii) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido;

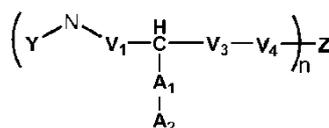
(iii) heterocíclico o heterocíclico sustituido; y

5 (iv) alquilo -C₁-C₈, alqueno -C₂-C₈ o alquino -C₂-C₈ conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; alquilo -C₁-C₈ sustituido, alqueno -C₂-C₈ sustituido o alquino -C₂-C₈ sustituido conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; cicloalquilo C₃-C₁₂, o cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido; cicloalqueno C₃-C₁₂ o cicloalqueno C₃-C₁₂ sustituido;

10 alternativamente, R_b y R_c se toman junto con el átomo de nitrógeno unido para formar un heterocíclico o heterocíclico sustituido;

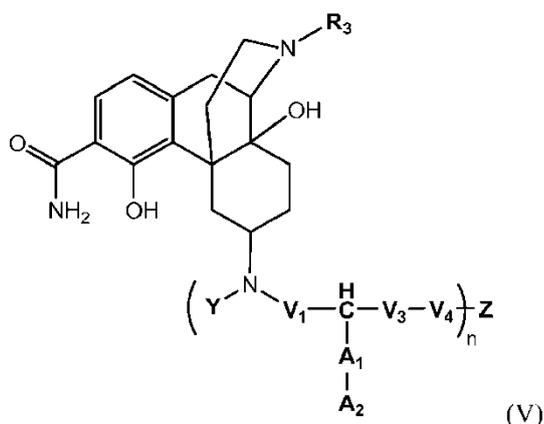
Y es hidrógeno;

15 Z es hidrógeno, NR_bR_c, (C=W)NR_bR_c, NR_a(C=W)NR_bR_c, (C=W)OH, C(O)NHOH, heteroarilo o heteroarilo sustituido; alternativamente,

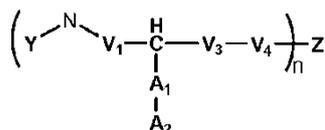


20 se selecciona del grupo que consiste en lisina, arginina, histidina, ácido aspártico, ácido glutámico y combinaciones de los mismos; y, en donde el término "sustituido" se refiere a la sustitución de uno, dos o tres o más de los átomos de hidrógeno de los mismos con sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NO₂, -CN, -NH₂, N₃, alcoxi, tioalcoxi u oxo.

25 2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de Fórmula V:

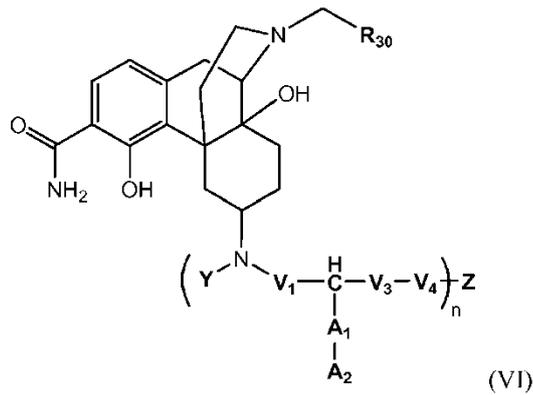


30 o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster del mismo, solo o en combinación con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde n, R₃, V₁, V₃, V₄, A₁, A₂, Y y Z son como se define en la reivindicación 1; o en donde

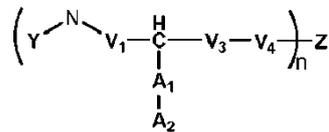


35 se selecciona del grupo que consiste en lisina, arginina, histidina, ácido aspártico, ácido glutámico y combinaciones de los mismos.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de Fórmula VI:

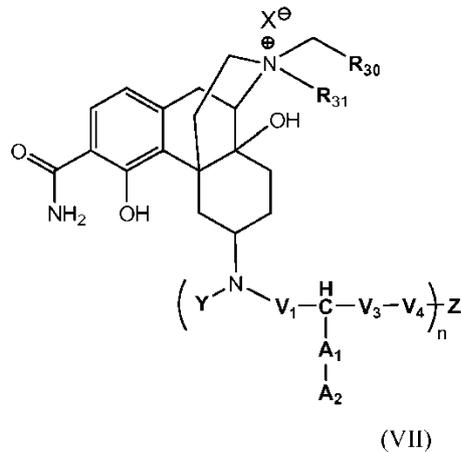


5 o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster del mismo, solo o en combinación con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde A₁, A₂, n, R₃₀, V₁, V₃, V₄, R₃₀, Y y Z son como se definen en la reivindicación 1; o en donde

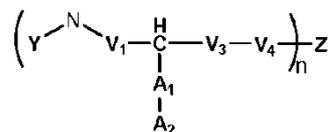


10 se selecciona del grupo que consiste en lisina, arginina, histidina, ácido aspártico, ácido glutámico y combinaciones de los mismos.

4. Un compuesto de Fórmula VII:



15 o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster del mismo, solo o en combinación con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, donde X⁻ es contraión seleccionado del grupo que consiste en haluro, sulfato, fosfato, nitrato y especies orgánicas cargadas aniónicamente; R₃₀ y R₃₁ son independientemente hidrógeno, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalqueno C₃-C₆, heterocíclico o heterocíclico sustituido; en donde el término "sustituido" se refiere a la sustitución de uno, dos o tres o más de los átomos de hidrógeno de los mismos con sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NO₂, -CN, -NH₂, N₃, alcoxi, tialcoxi u oxo; y A₁, A₂, n, V₁, V₃, V₄, Y y Z son como se definen en la reivindicación 1; o en donde

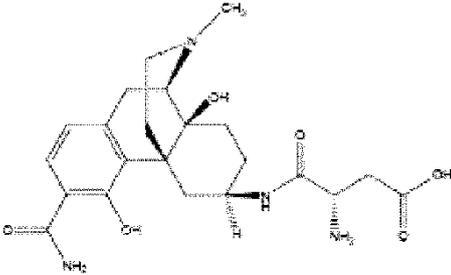
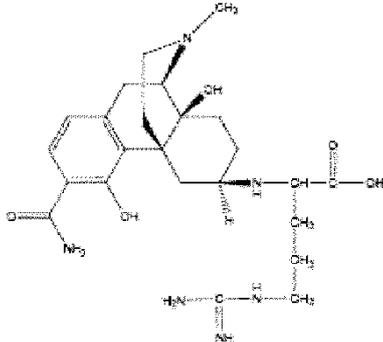
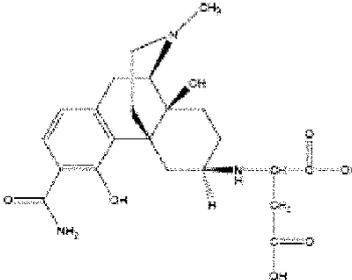
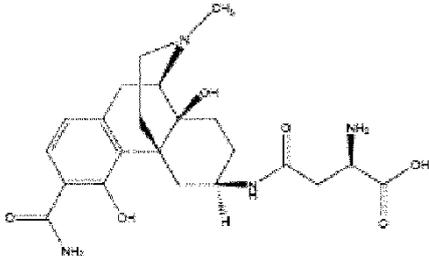


25 se selecciona del grupo que consiste en lisina, arginina, histidina, ácido aspártico, ácido glutámico y combinaciones de los mismos.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona de compuestos en la Tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster de los mismos, solo o en combinación con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable:

5

TABLA A

Compuesto No.	Estructura
1	
2	
4	
5	

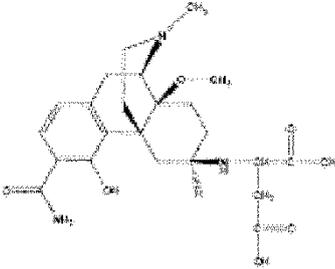
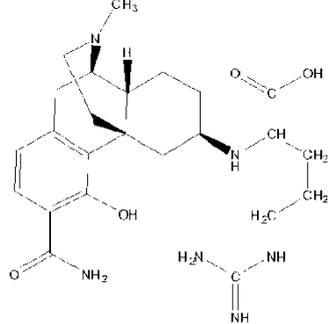
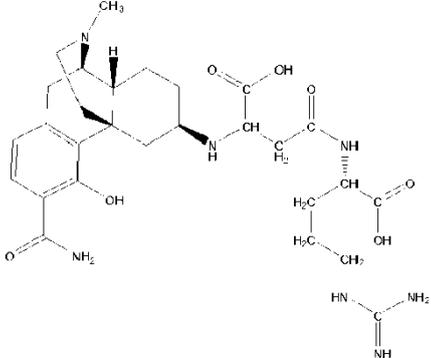
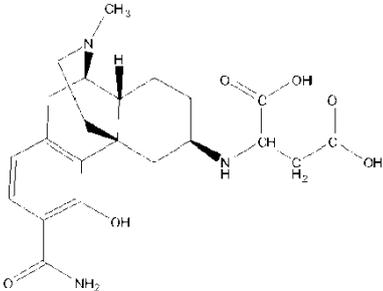
Compuesto No.	Estructura
12	
13	

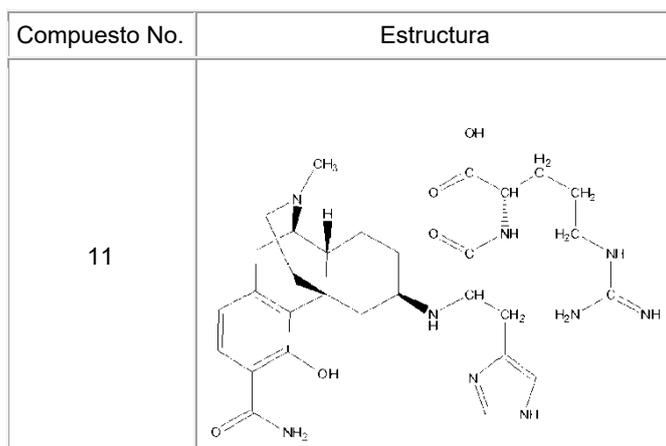
6. Un compuesto seleccionado entre los compuestos de la Tabla B, o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster de los mismos, solo o en combinación con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable:

5

TABLA B

Compuesto No.	Estructura
3	
6	

Compuesto No.	Estructura
7	
8	
9	
10	



7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
- 5 8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende además al menos un opioide.
9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el opioide es alfentanil, buprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, dihidrocodeína, fentanil, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, meperidina (petidina), metadona, naloxona, naltrexona, morfina, nalbufina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tramadol o mezclas de los mismos.
- 10 10. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso como agentes analgésicos, anestésicos, antipruriginosos, antidiarreicos, anticonvulsivos, antitusivos y/o anoréxicos.
- 15 11. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en la prevención o el tratamiento de una afección seleccionada entre dolor, disfunción gastrointestinal o íleo, preferiblemente íleo postoperatorio.
12. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la condición es dolor y el compuesto se proporciona como una composición que comprende además una cantidad eficaz de un opioide.
- 20 13. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el compuesto no atraviesa sustancialmente la barrera hematoencefálica.
14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en el tratamiento o prevención de un efecto secundario asociado con un opioide, en donde el efecto secundario se selecciona del grupo que consiste en estreñimiento, disfunción intestinal inducida por opioides, náuseas, vómitos, y combinaciones de los mismos.
- 25 15. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el opioide es endógeno o exógeno.
- 30 16. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el compuesto se proporciona en una composición que comprende además una cantidad eficaz de al menos un opioide.
17. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el compuesto se administra antes, durante o después de una etapa de administración de al menos un opioide.
- 35 18. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el opioide es alfentanil, buprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, dihidrocodeína, fentanil, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, meperidina (petidina), metadona, naloxona, naltrexona, morfina, nalbufina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propiramo, propoxifeno, sufentanilo, tramadol o mezclas de los mismos.
- 40

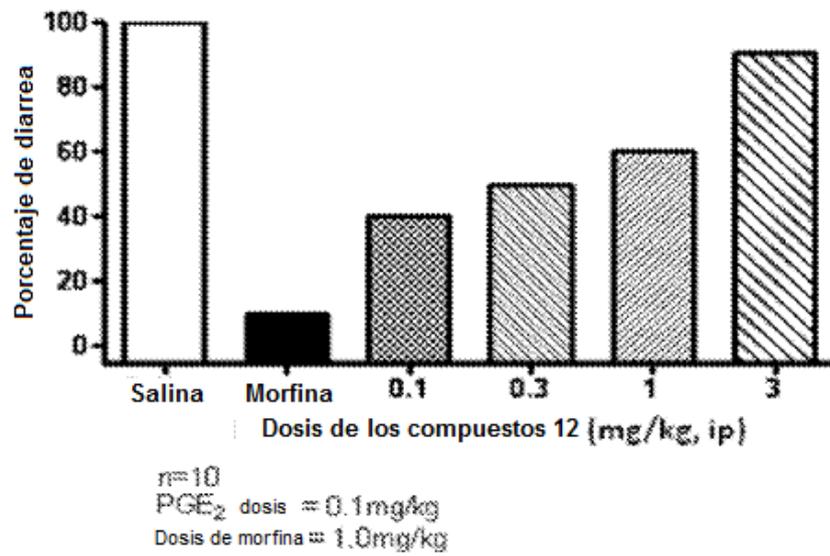


FIG. 1

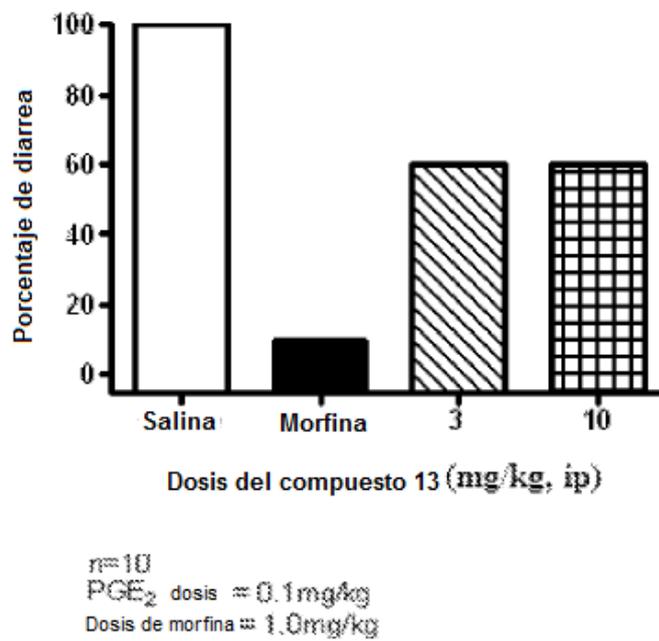


FIG. 2