

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO ÁCIDO (S) -2-BENCIL-3- ((3R, 4R) -4-
(3 -CARBAMOILFENIL) -3, 4-DIMETILPIPERIDINIL)
PROPANOICO Y SALES DEL MISMO COMO ANTAGONISTAS DE
RECEPTORES OPIOIDES

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE ADOLOR CORPORATION

DOMICILIO EXTON, PENNSYLVANIA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO HUMBERTO RUBIO CAMACHO

22. BOGOTÁ, D.C., 10 DE ENERO DE 2012



No. 12-002717- -00000-0000

Fecha: 2012-01-10 12:31:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 106

PETITORIO

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I

Capítulo II

SOLICITANTE (71) Nombre: **ADOLOR CORPORATION**
Dirección: **700 Pennsylvania Avenue**
Domicilio: **EXTON, PENNSYLVANIA 19341, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**
Lugar de constitución: **EXTON, PENNSYLVANIA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**

REPRESENTANTE (74) Nombre: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO** IDENTIFICACIÓN
O APODERADO Dirección: **Carrera 7 No. 74 - 64, Of. 506** C.C. **17192.062**
Teléfono: **3132408** Fax: **3131647** T.P. **50.007 CSJ**

INVENTOR(ES) (72) Nombre y 1- **Roland E. DOLLE**
Dirección: **536 Elliott Drive,**
King of Prussia, Pennsylvania 19406, Estados Unidos de
América
2- **Bertrand LE BOURDONNEC**
317 Ivy Lane,
East Fallowfield, Pennsylvania 19320, Estados Unidos de
América

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/US2010/037772** Fecha **8 DE JUNIO DE 2010**
Publicación Internacional No. **WO 2010/144446** Fecha **16 DE DICIEMBRE DE 2010**

TITULO (54) "ÁCIDO (S) -2-BENCIL-3- ((3R, 4R) -4- (3 -CARBAMOILFENIL) -
3, 4-DIMETILPIPERIDINIL) PROPANOICO Y SALES DEL MISMO COMO
ANTAGONISTAS DE RECEPTORES OPIOIDES"

Clasificación Internacional (51)

Prioridad	(33) País de origen	(32) Fecha	(31) Número de solicitud
SI ☒ NO	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	8 DE JUNIO DE 2009	61/184,891
	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	7 DE JUNIO DE 2010	12/795,095

Comprobante de pago No. **12-001953** Fecha: **10 DE ENERO DE 2012**

B/qp

**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL**

(21) No. SOLICITUD: (51) INT. CL.:
(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: (71) SOLICITANTE: **ADOLOR CORPORATION**
(30) PRIORIDAD: **ESTADOUNIDENSE**
(31) No. DE SOLICITUD: **61/184,891** (72) INVENTORES: **Roland E. DOLLE**
12/795,095 **Bertrand LE BOURDONNEC**
(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: **8 DE JUNIO DE 2009**
7 DE JUNIO DE 2010
(33) PAÍS: **Estados Unidos** (74) APODERADO: **Humberto RUBIO CAMACHO**
de América

Solicitud Internacional No. **PCT/US2010/037772** Fecha **8 DE JUNIO DE 2010**
Publicación Internacional No. **WO 2010/144446** Fecha **16 DE DICIEMBRE DE 2010**

FECHA ENTRADA EN FASE NACIONAL:

(54) TITULO: "ÁCIDO (S) -2-BENCIL-3- ((3R, 4R) -4- (3 -CARBAMOILFENIL) -3, 4-DIMETILPIPERIDINIL) PROPANOICO Y SALES DEL MISMO COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTORES OPIOIDES"

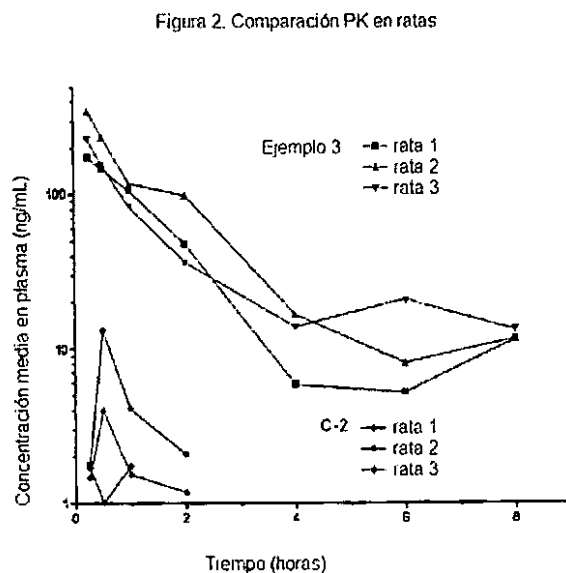
RESUMEN:

La presente invención se refiere a compuestos de ácido piperidinilpropanoico sustituido que puede afectar el sistema del receptor opioide. Más particularmente, esta invención se refiere a compuestos de ácido 3,4-disustituido-4-(3-carbamoilfenil)piperidinilpropanoico y su utilización, entre otros usos, como antagonistas de receptores opioides.

ANEXOS

- X Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
Comprobante de pago de la tasa por excedente de Reivindicaciones
- X Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. *Copia autentica reposa en el Exp No: 06-037980*
- X Poderes, si fuere el caso. *Copia autentica reposa en el Exp No: 06-037980*
Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
Declaraciones
- X Copia de la publicación PCT
- X Copia informe búsqueda internacional.
- X Copia de la Opinión Escrita
Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- X Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
Copia del informe del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional (IPEA).
Traducción de los anexos del examen preliminar internacional.
Copia de las modificaciones efectuadas de acuerdo con el Artículo 28 PCT en Fase Nacional.
- X Arte final 12 x 12
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
Otros.

(11) Figura característica:



(12)

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

FIRMA

C.C. 17'192.062 de Bogotá

T.P. 50.007 Consejo Superior de
La Judicatura

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 001953
		Bogotá D.C., Enero 10 de 2012 - 10:12:01

RECIBIDO DE : HUMBERTO RUBIO NI 830.000.228

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	456036081	10/01/2012	1.970.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
			<u>\$590.000.00</u>
=====			

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-002717- -00000-0000
Fecha: 2012-01-10 12:31:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 106

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : United States Of America

This public document has been signed by **TATIANA A DAMICO**

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC

4. bears the seal/stamp TATIANA A DAMICO, NOTARY PUBLIC, CHESTER COUNTY, COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA

Certified

5. at Harrisburg, Pennsylvania

6. The 22nd day of May, 2006

7. by Pedro A. Cortés, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania

8. No : 200620117

9. Seal/Stamp

10. Signature

Pedro A. Cortés

Pedro A. Cortés



COLOMBIA

PODERPOWER OF ATTORNEY

El abajo firmado, en nombre y representación de

The undersigned, in the name and on behalf of

ADOLOR CORPORATION

Domiciliado en:

with domicile at:

700 Pennsylvania Drive
Exton, Pennsylvania 19341

por el presente conferimos poder amplio y suficiente a HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o HUMBERTO RUBIO STOL y/o ALVARO DIAZ LOZANO y/o ~~MARCELA GOMEZ RUBIO~~ domiciliados en Bogotá, Colombia, para solicitar de las oficinas y autoridades correspondientes la obtención de registros, renovaciones, trasposos y en general todo lo relacionado con el mantenimiento, obtención y protección de sus marcas de fábrica, denominaciones comerciales, marcas de comercio y patentes, licencias sanitarias a cuyo efecto le faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios en cumplimiento del objeto indicado; elevar solicitudes, descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos; abonar todos los impuestos y cuotas de cualquier otros pagos determinados por la Ley; recibir todos los documentos presentados, solicitar testimonios, desistir y enmendar solicitudes, cobrar y percibir para oponerse y protestar contra cualquier solicitud, que a juicio del apoderado, pudieran prestarse a confusión o infringir o de cualquier modo perjudicar las marcas, denominaciones o patentes del Mandante. A los mandatarios se les otorga autorización amplia y bastante para contestar todos los reclamos y las demandas presentadas ante autoridades administrativas y judiciales, desistir de procedimientos, transar conflictos, pudiendo así mismo sustituir este Poder en todo o en parte y revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado hoy

En

hereby grant full and sufficient Power of Attorney to a HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o HUMBERTO RUBIO STOL y/o ALVARO DIAZ LOZANO y/o ~~MARCELA GOMEZ RUBIO~~ from Bogotá, Colombia, to apply to the proper officers and authorities for the issue of registrations, renewals, assignments, proofs of renewals and in general all that is related to the maintenance, obtention and protection of its trademarks, tradenames, commercial marks, patents and sanitary licenses; to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the object stated; to file petitions, prepare descriptions; make protests, declarations, appeals and objections; pay taxes and other charges required by law; apply for certifications, receive documents and take testimony abandon and amend applications and collect refunds; to oppose, ask for the cancellation of and protest any application or registration which in their judgment could lend to confusion or could be considered an infringement or could in any form prejudice the undersigned's trademarks, tradenames, patents and commercial marks. To the said mandatory sufficient Power is granted hereby to answer in the matter of all claims and demands that maybe presented, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise Power to abandon proceeding, settle conflicts, substitute these present in whole or in part and revoke such substitutions.

Given and signed this 17th day of April 2006
in Exton, PA, USA

Firma(s)/ Signature(s)

*Martha E Manning*Nombre de cada firmante/
Name of each signor*Adolor Corporation
Martha E Manning*Cargo de cada firmante/
Position of each signor*Senior Vice President and General Counsel*



(51) International Patent Classification:

C07D 211/34 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01)
A61K 31/451 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2010/037772

(22) International Filing Date:

8 June 2010 (08.06.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/184,891 8 June 2009 (08.06.2009) US
12/795,095 7 June 2010 (07.06.2010) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **ADOL-
LOR CORPORATION** [US/US]; 700 Pennsylvania Ave-
nue, Exton, PA 19341 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **DOLLE, Roland,**
E. [US/US]; 536 Elliott Drive, King Of Prussia, PA
19406 (US). **LE BOURDONNEC, Bertrand** [US/US];
317 Ivy Lane, East Fallowfield, PA (US).

(74) Agent: **FRANK, Walter C.**; Feldman Gale, P.A., 1700
Market Street, Suite 3130, Philadelphia, PA 19103 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

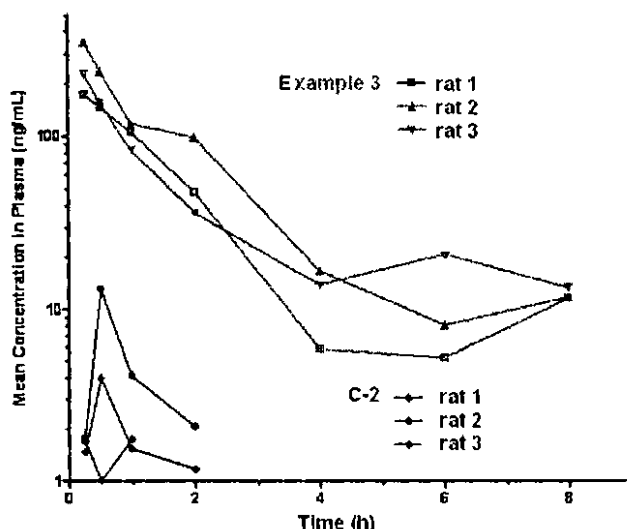
Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii))

[Continued on next page]

(54) Title: (S) -2-BENZYL-3- ((3R, 4R) -4- (3 -CARBAMO YLPHENYL) -3, 4-DIMETHYLPPIPERIDINYL) PROPANOIC
ACID AND SALT THEROF AS ANTAGONISTS OF THE OPIOID RECEPTORS

Figure 2. Rat PK Comparison



(57) Abstract: Novel 3,4-disubstituted-4-(3-carbamoylphenyl)-piperidinyl-propanoic acid compounds and their salts, including pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutical compositions and methods of their use are disclosed. The novel compounds are useful, inter alia, as antagonists of opioid receptors.

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/037772

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D211/34 A61K31/451 A61P1/00 A61P25/04
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2004/186135 A1 (DOLLE ROLAND ELLWOOD [US] ET AL) 23 September 2004 (2004-09-23) claims 8,30,31,43-45,49; examples 27,58 -----	1-136



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 August 2010

Date of mailing of the international search report

10/08/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schuemacher, Anne

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/037772

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004186135 A1	23-09-2004	US 2008306071 A1	11-12-2008
		WO 2004082623 A2	30-09-2004

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference 1226.0055PCT	FOR FURTHER ACTION		See item 4 below
International application No. PCT/US2010/037772	International filing date (<i>day/month/year</i>) 08 June 2010 (08.06.2010)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 08 June 2009 (08.06.2009)	
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237			
Applicant ADOLOR CORPORATION			

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

- | | | |
|-------------------------------------|--------------|---|
| ☒ | Box No. I | Basis of the report |
| ☐ | Box No. II | Priority |
| ☐ | Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability |
| ☐ | Box No. IV | Lack of unity of invention |
| ☒ | Box No. V | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| ☐ | Box No. VI | Certain documents cited |
| ☐ | Box No. VII | Certain defects in the international application |
| ☒ | Box No. VIII | Certain observations on the international application |

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).

	Date of issuance of this report 12 December 2011 (12.12.2011)
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Simin Baharlou e-mail: pt09.pct@wipo.int

Form PCT/IB/373 (January 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No. PCT/US2010/037772	International filing date (day/month/year) 08.06.2010	Priority date (day/month/year) 08.06.2009
--	--	--

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D211/34 A61K31/451 A61P1/00 A61P25/04

Applicant
Adolor Corporation

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer Schuemacher, Anne Telephone No. +49 89 2399-7818 
--	---	--

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2010/037772

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
- a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-136</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-136</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-136</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2010/037772

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

industrial applicability:

Claims 33-39,41-136 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1 (iv)/ 67.1 (iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a known compound for first or further medical treatment.

Reference is made to the following document:

D1 US 2004/186135 A1 (DOLLE ROLAND ELLWOOD [US] ET AL) 23
 September 2004 (2004-09-23)

Novelty:

The claimed compound and the salt thereof are preferred embodiments of claim 8 of D1, wherein R1 is -CONR⁶R⁷. D1 is also related to antagonists of opioid receptors useful for the same treatment as those currently claimed (see claims 30, 31, 43-45 and 49 of D1).

D1 does not disclose the compound of formula IA of current claim 1 nor any salt thereof. Hence, the presently claimed subject-matter is considered to be a novel selection of claim 8 of D1.

Inventive step:

Since the present invention is considered a novel selection of claim 8 of D1, the technical problem to be solved must be seen in the provision of further antagonists of opioid receptors which exhibit any surprising effect with regard to the structurally closest compounds of D1.

In the present application three structurally closest compounds of D1 (example 27, 58 and the corresponding sodium salt thereof) were compared to examples 1-6 of the current invention.

The comparative compounds of the prior art are 4 to 7 times more potent than ex. 1-4 of the application as antagonists of μ opioid receptors in *in vitro* tests. Nevertheless the claimed compounds show an improvement in the gastrointestinal transit efficiency when compared to prior art compound (see table II) and exhibit also better pharmacokinetic properties (Tables III and IV) which could not be expected in the light of D1. In view of this surprising improvement provided by the claimed compounds, an inventive step in the sense of Art. 33(3) PCT can be recognized.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

- 1) The reference to incorporated by reference on pages 24, 26, 28,36, 63 should be deleted.
- 2). The application should not state that certain subject-matters (e.g. prodrugs, page 22, I.28-30 or methods of delivery, p.23, I.10) are part of the invention when they are not actually claimed.
- 3). The Applicant should cite and briefly discuss the prior art document D1 (Rule 5.1 (a) (ii) PCT).
- 4.) The vague and imprecise statements in the description on page 63, I.8-10 and p. 63, I.13-17 imply that the subject-matter for which protection is sought may be different to that defined by the claims, thereby resulting in lack of clarity (Article 6 PCT) when used to interpret them.

ÁCIDO (S) -2-BENCIL-3- ((3R, 4R) -4- (3 -CARBAMOILFENIL) -3, 4-DIMETILPIPERIDINIL) PROPANOICO Y SALES DEL MISMO COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTORES OPIOIDES

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional Estadounidense Nr. 61/184.891, presentada el 8 de junio de 2009, y la Solicitud de Utilidad Estadounidense Nr. 12/795.095 presentada el 7 de junio de 2010, cuyas descripciones completas se incorporan aquí como referencia.

CAMPO DE LA INVENCION

10 La presente invención se refiere a compuestos de ácido piperidinilpropanoico sustituido que puede afectar el sistema del receptor opioide. Más particularmente, esta invención se refiere a compuestos de ácido 3,4-disustituido-4-(3-carbamoilfenil)piperidinilpropanoico y su utilización, entre otros usos, como antagonistas de receptores opioides.

15 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Se sabe bien que los fármacos opioides se dirigen a tres tipos de receptores opioides endógenos (es decir, receptores μ , δ , y κ) en sistemas biológicos. Muchos opiatos, como la morfina, son agonistas opioides μ que frecuentemente se utilizan como analgésicos para el tratamiento del dolor severo debido a que activan, principalmente pero no exclusivamente, los

20 receptores opioides μ en el sistema nervioso central (SNC). Los receptores opioides, sin embargo, no están limitados al efecto sobre el SNC y pueden hallarse también en otros tejidos del cuerpo; es decir, periféricos al SNC. Se pueden producir una cantidad de efectos secundarios de los fármacos opioides mediante la activación de estos receptores periféricos. Por ejemplo, la administración de los agonistas opioides μ a menudo resultan en disfunción

25 intestinal debido a una gran cantidad de receptores en la pared intestinal (Wittert, G., Hope, P. y Pyle, D., *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1996**, 218, 877-881; Bagnol, D., Mansour, A., Akil, A. y Watson, S. J., *Neuroscience* **1997**, 81, 579-591). Específicamente, los opioides se conocen, en general, porque producen náuseas y vómitos, así como también producen la inhibición de la función gastrointestinal propulsiva normal en

30 animales y el hombre (Reisine, T., y Pasternak, G., Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ninth Edition* **1996**, 521-555), produciendo efectos secundarios como por ejemplo, constipación.

Los compuestos opioides endógenos naturales también pueden afectar la actividad propulsiva del tracto gastrointestinal (GI). La met-enkefalina, que activa los receptores μ y δ ,

tanto en cerebro como intestino, es uno de los varios neuropéptidos hallados en el tracto GI (Koch, T. R., Carney, J. A., Go, V. L., y Szurszewski, J. H., *Digestive Diseases and Sciences* **1991**, 36, 712-728). Además, las técnicas knockout para el receptor, han demostrado que los ratones que carecen de receptores opioides μ pueden tener tiempos de tránsito GI más rápidos que los ratones del tipo silvestre, sugiriendo que los péptidos opioides endógenos pueden inhibir tónicamente los tiempos de tránsito GI en ratones normales (Schuller, A. G. P., King, M., Sherwood, A.C., Pintar, J. E., and Pasternak, G. W., *Society of Neuroscience Abstracts* **1998**, 24, 524). Estudios han demostrado que los péptidos opioides y receptores ubicados a través del tracto GI pueden estar involucrados en la regulación normal de la motilidad intestinal y transporte de mucosas de los fluidos en tanto animales como el hombre (Reisine, T., and Pasternak, G., Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, *Décima Edición* **1996**, 521-555). Otros estudios muestran que el sistema nervioso simpático puede asociarse con opioides endógenos y el control de la motilidad intestinal (Bagnol, D., Herbrecht, F., Jule, Y., Jarry, T., y Cupo, A., *Regul. Pept.* **1993**, 47, 259-273). La presencia de compuestos opioides endógenos asociada con el tracto GI sugiere que un nivel fisiológico anormal de estos compuestos puede producir una disfunción intestinal.

Para los pacientes que padecen procedimientos quirúrgicos, es un problema común, especialmente en la cirugía de abdomen, padecer una disfunción intestinal particular llamada íleo post-quirúrgico (o post-operación). Como se usa aquí, "íleo" se refiere a la obstrucción del intestino grueso o delgado, especialmente el colon. Véase, por ejemplo, *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*, 27th ed., pág. 816, (W.B. Saunders Company, Philadelphia, PA, **1988**). Se debe diferenciar íleo de constipación, que se refiere a la falta de frecuencia o dificultad para evacuar heces. Véase por ejemplo, *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*, 27th ed., pág. 375, (W. B. Saunders Company, Philadelphia **1988**). Se puede diagnosticar íleo por la interrupción de los movimientos coordinados normales del intestino, produciendo una falla en la propulsión de los contenidos intestinales. Véase, por ejemplo, Resnick, J. *Am. J. of Gastroenterology* **1997**, 92, 751 and Resnick, J. *Am. J. of Gastroenterology*, **1997**, 92, 934. En algunos casos, particularmente luego de la cirugía, incluyendo la cirugía de abdomen, la disfunción intestinal puede volverse bastante severa, con una duración de más de una semana y afectando más de una porción del tracto GI. Esta condición a menudo es referida como íleo paralítico post-quirúrgico (o post-operación) y más frecuentemente ocurre después de la laparotomía (véase, Livingston, E. H. y Passaro, Jr., E. D., *Digestive Diseases and Sciences* **1990**, 35, 121). De manera similar, el íleo post-parto es un problema común para las mujeres en período de parto y se piensa está provocado por fluctuaciones similares en los niveles naturales del opioide como resultado del estrés del parto.

La dismotilidad gastrointestinal asociada con íleo post-quirúrgico generalmente es más severa en el colon y típicamente, dura entre 3 y 5 días. La administración de analgésicos opioides a un paciente después de la cirugía puede, frecuentemente, contribuir con la disfunción intestinal, retrasando así la recuperación de la función intestinal normal. Ya que una alta proporción de pacientes reciben analgésicos opioides, como morfina u otros narcóticos, para aliviar el dolor después de una cirugía, particularmente de cirugía mayor, tratamiento del dolor post-quirúrgico normal, la recuperación de la función intestinal normal puede hacerse más lenta, provocando un retraso en la salida del hospital y un aumento en el costo de cuidados médicos.

También puede ocurrir íleo post-quirúrgico y post-parto en ausencia de agonistas opioides exógenos. Podría ser beneficioso inhibir la actividad natural de los opioides endógenos durante y/o después de períodos de estrés biológico como por ejemplo, cirugía y parto, de manera que puedan prevenirse y/o tratarse el íleo y las formas relacionadas de disfunción intestinal. Concurrentemente, las terapias para íleo han incluido la estimulación funcional del tracto intestinal, suavizantes de heces, laxantes, lubricantes, hidratación intravenosa y descompresión nasogástrica. Estos métodos del arte previo tienen inconvenientes, como por ejemplo, carece de especificidad para íleos post-quirúrgico o post-parto. Y estos métodos de la técnica anterior no ofrecen medios de prevención. Si se pudiera prevenir el íleo, se podrían disminuir significativamente las estadías en hospitales, tiempos de recuperación y costos médicos además del otorgar el beneficio de minimizar la incomodidad del paciente. De esta manera, los fármacos que actúan selectivamente sobre los receptores opioides en el intestino, podrían ser candidatos ideales para prevenir y/o tratar el íleo post-quirúrgico o post-parto. Entre éstos, los fármacos que no interfieren con los efectos de los analgésicos opioides en el SNC, serían especialmente beneficiosos ya que pueden administrarse simultáneamente para el manejo del dolor con efectos secundarios limitados.

Los antagonistas opioides periféricos que no cruzan la barrera sangre-cerebro dentro del SNC, se conocen en la literatura y han sido probados con respecto a su relación en el tracto GI. En la Patente Estadounidense Nr. 5.250.542, 5.434.171, 5.159.081, y 5.270.328, se describen antagonistas opioides de piperidina-N-alkilcarboxilato periféricamente seleccionados como útiles para el tratamiento de constipación idiopática, síndrome de colon irritable y constipación inducida por opioides. Además, la Patente Estadounidense Nr. 4.176.186 describe los derivados cuaternarios de noroximorfona (es decir, metilnaltrexona) que se dicen previenen o alivian el efecto secundario de movilidad intestinal de los analgésicos narcóticos sin reducir la eficacia analgésica. La Patente Estadounidense Nr. 5.972.954 describe, entre otras cosas, el uso de metilnaltrexona, metilnaltrexona recubierta

entérica u otros derivados cuaternarios de noroximorfona para prevenir y/o tratar los efectos secundarios inducidos por opioides asociados con la administración de opioides.

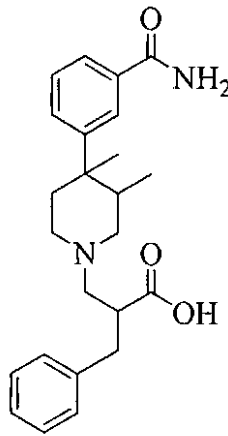
Los antagonistas opioides generales, como por ejemplo, naloxona y naltrexona, también han estado implicados como útiles para el tratamiento de la dismotilidad del tracto GI. Por ejemplo, la Patente Estadounidense Nr. 4.987.126 y Kreek, M. J. Schaefer, R. A., Hahn, E. F., Fishman, J. *Lancet* **1983**, 1(8319), 261 describe naloxona y otros antagonistas opioides basados en morfina (es decir, naltrexona) para el tratamiento de la dismotilidad gastrointestinal idiopática. Además, la naloxona ha demostrado tratar eficazmente la obstrucción intestinal inducida por no-opioides, implicando 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 descubierto que la naloxona puede proveer terapia para el íleo paralítico (Mack, D. J. Fulton, J. D. *Br. J. Surg.* **1989**, 76(10), 1101). Sin embargo, se sabe que la actividad de la naloxona y fármacos relacionados no está limitada a los sistemas periféricos y puede interferir de manera no deseada con los efectos analgésicos de los narcóticos opioides.

En tanto el íleo post-quirúrgico y post-parto sean enfermedades comunes que agregan costo al cuidado de la salud, aún continúa siendo una necesidad encontrar medicamentos específicos y eficaces. La mayoría de las terapias actualmente conocidas con antagonistas opioides no son periféricamente selectivas y tienen un potencial para efectos secundarios no deseados que resultan en la penetración en el SNC. Dada la cantidad estimada de 21 millones de cirugías de pacientes internos y 26 millones de cirugías de pacientes externos por año, y un estimativo de 4,7 millones de pacientes que padecen íleo post-quirúrgico, son deseables los métodos que involucran antagonistas opioides que, no sólo sean específicos para sistemas periféricos sino específicos para el intestino para íleo post-quirúrgico y post-parto.

Aún existe una necesidad insatisfecha de compuestos que puedan utilizarse en los métodos para antagonizar receptores opioides μ , particularmente cuando los compuestos antagonistas del receptor opioide μ pueden dirigirse selectivamente a los receptores opioides μ periféricos para mejorar, entre otras cosas, los efectos secundarios no deseados asociados con la administración crónica de opioides exógenos que están sustancialmente mediados por los receptores opioides μ . Incluso existe la necesidad no satisfecha de compuestos antagonistas del receptor opioide μ para disminuir los síntomas o condiciones no deseables, donde estos síntomas o condiciones no deseables son el resultado de procedimientos quirúrgicos, especialmente, cirugía abdominal. La presente invención se refiere a éstos y otros fines también importantes.

RESUMEN DE LA INVENCION

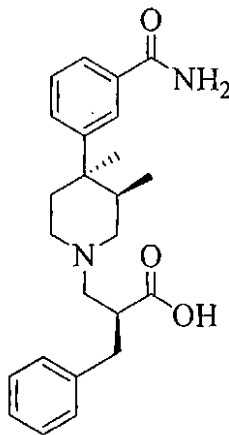
De esta manera, la presente invención se refiere, en parte, a compuestos nuevos de ácido 3,4-disustituido-4-(3-carbamoilfenil)piperidinilpropanoico. En particular, la presente invención se refiere a los compuestos de la Fórmula I:



I

o sus sales, preferentemente, sales farmacéuticamente aceptables.

En realizaciones preferidas, la presente invención se refiere a los compuestos de la Fórmula IA:



IA

o sus sales, preferentemente, sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas, un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I, preferentemente un compuesto de la Fórmula IA, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Incluso en otra realización, la invención se refiere a métodos para unir receptores opioides, que incluyen los receptores opioides μ o κ o combinaciones de los mismos, preferentemente, receptores opioides μ , donde los métodos comprenden hacer contactar los receptores opioides *in vitro* o *in vivo* con un compuesto de la Fórmula I, preferentemente un compuesto de la Fórmula IA.

Incluso en otra realización, la invención se refiere a métodos para unir receptores opioides, donde los compuestos de ácido 3,4-disustituido-4-(3-carbamoylfenil)piperidinilpropanoico exhiben actividad con respecto a los receptores opioides, incluyendo los receptores opioides μ o κ o combinaciones de los mismos, preferentemente, receptores opioides μ , donde los métodos comprenden hacer contactar *in vitro* o *in vivo* los receptores opioides con un compuesto de la Fórmula I, preferentemente un compuesto de la Fórmula IA.

En algunas realizaciones preferidas, la invención se refiere a métodos para unir receptores opioides en un paciente, donde los métodos comprenden administrar al paciente un compuesto de la Fórmula I, preferentemente un compuesto de la Fórmula IA, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En ciertas realizaciones preferidas, el paciente necesita el tratamiento de una condición, enfermedad o efecto secundario no deseado asociado con procedimientos quirúrgicos, como por ejemplo, cirugía abdominal y/o uno o más opioides endógenos y/o exógenos.

En ciertas realizaciones preferidas, la invención se refiere a métodos para tratar la disfunción gastrointestinal en un paciente, donde los métodos comprenden administrar al paciente un compuesto de la Fórmula I, preferentemente un compuesto de la Fórmula IA, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Las formas ejemplares de disfunción gastrointestinal incluyen, por ejemplo, íleo, disfunción intestinal opioide y constipación inducida por opioides.

Incluso en otras realizaciones preferidas, la invención se refiere a métodos para tratar el dolor que comprenden administrar a un paciente, una composición que comprende una cantidad eficaz de un analgésico opioide y una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I, preferentemente, un compuesto de la Fórmula IA, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es una representación gráfica de experimentos en ratones sobre el antagonismo del efecto anti-tránsito de la morfina mediante un compuesto de acuerdo con la invención y un compuesto del arte previo, como función de tiempo.

5 La Figura 2 es una representación gráfica de experimentos en ratas de la concentración total en plasma de un compuesto de acuerdo con la presente invención y un compuesto del arte previo, como una función de tiempo, y la predicción relativa de su farmacocinética comparativa.

10 La Figura 3 es una representación gráfica de experimentos en perros de la concentración total en plasma de un compuesto de acuerdo con la presente invención y un compuesto del arte previo, como una función de tiempo, y la predicción relativa de su farmacocinética comparativa.

15 La Figura 4 es una representación gráfica de experimentos en monos de la concentración total en plasma de un compuesto de acuerdo con la presente invención y un compuesto del arte previo, como una función de tiempo, y la predicción relativa de su farmacocinética comparativa.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES ILUSTRATIVAS

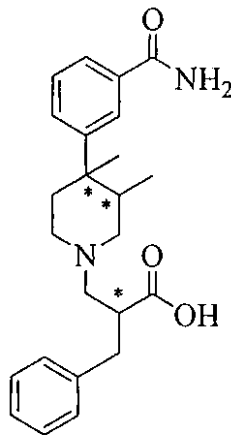
Como se utilizó anteriormente y en toda la descripción, los siguientes términos, a menos que se indique de otro modo, deben considerarse con los siguientes significados.

20 “Estereoisómeros” se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

Como se utiliza en la presente descripción, el término “estereoisómeros parciales” se refiere a estereoisómeros que tienen dos o más centros quirales donde, al menos uno de los centros quirales tiene una estereoquímica definida (*es decir*, *R* o *S*) y, al menos uno, tiene una estereoquímica no definida (*es decir*, *R* o *S*). Cuando se utiliza aquí el término “estereoisómeros parciales del mismo”, se refiere a cualquier compuesto dentro del género descripto cuya configuración en los centros quirales con centros estereoquímicos definidos se mantiene y la configuración de cada centro quiral no definido se selecciona independientemente entre *R* o *S*. Por ejemplo, si un estereoisómero tiene tres centros quirales y la configuración estereoquímica del primer centro se define como estereoquímica “*S*”, el término “o estereoisómero parcial del mismo” se refiere a estereoisómeros que tienen las configuraciones *SRR*, *SRS*, *SSR*, o *SSS* en tres centros quirales, y mezclas de los mismos.

Las realizaciones preferidas de la invención incluyen compuestos de la Fórmula I en los que los sustituyentes metilo en el anillo de piperidina tienen una orientación “trans”. Las estereoquímicas absolutas de los átomos de carbono en el anillo de piperidina a las que los grupos metilo están ligadas, también se definen usando las definiciones de “R” y “S” comúnmente utilizadas (Orchin y colab., *The Vocabulary of Organic Chemistry*, John Wiley and Sons, Inc., página 126, cuyas descripciones se incorporan completas aquí como referencia). Los compuestos preferidos de la presente invención incluyen aquellos de la Fórmula I y/o sales de los mismos, donde la configuración de ambos estereocentros del anillo de piperidina que portan los grupos metilo, es “R”.

La presente invención contempla los estereoisómeros individuales y/o combinaciones o mezclas de los mismos de uno o más estereoisómeros y/o estereoisómeros parciales, así como también sus mezclas racémicas. Por ejemplo, los compuestos de la Fórmula I tienen tres estereocentros, denotados por los asteriscos en la siguiente ilustración. Cada uno de los estereocentros tienen una configuración R o S. De esta forma, la Fórmula I incluye ocho estereoisómeros posibles, cada uno tiene una de las siguientes asignaciones estereoquímicas: *RRR*, *RRS*, *RSR*, *SRR*, *RSS*, *SRS*, *SSR*, o *SSS*. De igual forma, las sales de los compuestos de la Fórmula I también pueden tener estructuras estereoisoméricas con asignaciones estereoquímicas similares.



I

“Farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que están dentro del alcance del sano juicio médico, adecuados para la administración a pacientes sin producir toxicidad, irritación, respuesta alérgica excesiva u otros problemas o complicaciones proporcionales a una razonable relación riesgo/beneficio.

“Sales” se refiere a derivados de los compuestos descritos donde el compuesto emparentado está modificado formando un ácido o sales base del mismo, o donde el compuesto emparentado está en su forma zwitteriónica. Cuando se hace contactar con un ácido, por ejemplo, resultando en la protonación de una funcionalidad amina, el compuesto se asocia con un anión, es decir, el contraión del ácido. Cuando toma contacto con una base, por ejemplo, resultando en la desprotonación de una funcionalidad ácida, el compuesto se asocia con un catión, es decir, el contraión de la base. Los ejemplos de sales incluyen, pero no se limitan a sales de ácido mineral u orgánico de residuos básicos como por ejemplo aminas, sales básicas álcalis u orgánicas de residuos ácidos como por ejemplo, ácidos carboxílicos y compuestos similares. Los ácidos o bases minerales u orgánicas adecuadas que pueden utilizarse para preparar sales de los compuestos de la invención, serán obvias para el experto en el arte tomando en cuenta la presente solicitud.

En ciertas realizaciones preferidas, las sales son “sales farmacéuticamente aceptables” que incluyen, por ejemplo, sales convencionales derivadas de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, así como también sales internas o zwitteriónicas. Dichas sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos como por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico o nítrico y similares; y sales preparadas de ácidos orgánicos como por ejemplo, ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, aspártico, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, naftildisulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico o isetiónico y compuestos similares. Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen aquellas derivadas de bases metálicas, incluyendo bases de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido alcalino como por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de litio donde el metal es una especie monovalente, bases de metal de tierra alcalina, por ejemplo, hidróxidos de metal de tierra alcalina como por ejemplo, hidróxido de magnesio e hidróxido de calcio donde el metal es de una especie polivalente, aminas básicas como por ejemplo, N,N'-dibenciletilendiamina, arginina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaina, bases o alcóxidos de amonio.

Las sales fisiológicamente aceptables como se describen aquí, se prepararon mediante métodos conocidos en el arte, por ejemplo, disolviendo las bases de amina libre con un exceso del ácido en alcohol acuoso o neutralizando un ácido carboxílico libre con una base de metal, preferentemente, una base de metal alcalino como por ejemplo, hidróxido, un hidróxido de amonio sustituido o insustituido, un alcóxido o una amina. Además, el experto en el arte sabe

muy bien que en los compuestos que contienen por ejemplo, un átomo de nitrógeno básico y un grupo ácido, el átomo de nitrógeno y las funcionalidades ácidas pueden existir en equilibrio con su forma zwitteriónica dependiendo, por ejemplo, de las características del medio acuoso involucrado por ejemplo, su resistencia iónica, pH, temperatura, sales involucradas cuando el medio acuoso tiene la forma de un regulador y similares. Estas sales zwitteriónicas son, en esencia, sales internas farmacéuticamente aceptables y están contempladas dentro del alcance de la presente invención.

El término “base de amonio”, como se utiliza en la presente descripción, se refiere a hidróxido de amonio (NH_4OH), así como también hidróxidos de amonio sustituidos, es decir, NR_4OH , donde uno, dos, tres o cuatro de los grupos R pueden ser, independientemente, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo. Los hidróxidos de amonio sustituidos ejemplares incluyen, por ejemplo, hidróxidos de tetraalquil amonio, como por ejemplo, hidróxido de tetrametil amonio.

El término “alcóxido”, como se utiliza en la presente descripción, se refiere al producto de la reacción de un alcohol de alquilo con un metal. Los alcóxidos ejemplares incluyen, por ejemplo, etóxido de sodio, etóxido de potasio y t-butóxido de sodio.

Los compuestos descriptos aquí pueden utilizarse o prepararse en formas alternativas. Por ejemplo, muchos compuestos que contiene amino pueden usarse o prepararse como sales de adición ácida. A menudo, dichas sales mejoran las propiedades de aislamiento y manejo del compuesto. El ácido utilizado para formar sales de adición ácida generalmente, no está limitado. Los ácidos farmacéuticamente aceptables y farmacéuticamente no aceptables pueden utilizarse para preparar sales de adición ácida. Por ejemplo, según los reactivos, las condiciones de reacción y condiciones similares, los compuestos descriptos aquí puede usarse o prepararse, por ejemplo, como sales de clorhidrato tosilato de los mismos. De manera similar, los compuestos descriptos aquí pueden usarse o preparase, por ejemplo, como sales de ácido oxálico o succínico de los mismos, donde uno o ambos, preferentemente uno, de los grupos de ácido carboxílico en ácido oxálico o succínico protona el átomo de nitrógeno básico en el compuesto de la Fórmula I, preferentemente, el compuesto de la Fórmula IA.

En general, las sales farmacéuticamente inaceptables no son útiles como medicamentos *in vivo*. Sin embargo, dichas sales pueden, en ciertos casos, demostrar una cristalinidad mejorada y, de esta manera, se útiles, por ejemplo, para la síntesis de los compuestos de la Fórmula I, por ejemplo en relación con la formación, aislamiento y/o purificación de los compuestos de la Fórmula I y/o intermediarios del mismo. Esto puede resultar, por ejemplo, en una síntesis, purificación o formulación mejorada para preparar y/o

utilizar compuestos de la invención como sales que típicamente pueden no ser consideradas como farmacéuticamente aceptables. Estas sales que no son farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de ácido trifluoroacético, ácido perclórico y ácido tetrafluorobórico. Las sales que no son farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse en ciertas realizaciones de la invención incluyendo, por ejemplo, métodos para la unión in vitro de receptores opioides. Además, si se desea, dichas sales que no son farmacéuticamente aceptables pueden convertirse en sales farmacéuticamente aceptables mediante la utilización de técnicas bien conocidas por el experto en el arte, por ejemplo, mediante el intercambio del ácido que no es farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, ácido trifluoroacético, perclórico, o tetrafluorobórico con un ácido que es farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, los ácidos farmacéuticamente aceptables descritos anteriormente.

Las sales de adición ácida de la presente invención, incluyen, por ejemplo, alrededor de uno o más equivalentes de ácido monovalente por mol del compuesto de la invención, dependiendo en parte de la naturaleza del ácido así como también de la cantidad de pares base libres de electrones disponibles para la protonación. De manera similar, las sales de adición ácida de la presente invención incluyen, por ejemplo, alrededor de una mitad o más equivalentes de un ácido divalente (por ejemplo, ácido oxálico o ácido succínico) o alrededor de un tercio o más equivalentes del ácido trivalente (por ejemplo, ácido cítrico) por mol del compuesto de la invención, dependiendo en parte en la naturaleza del ácido así como también en cantidad de pares de electrones libres de la base disponibles para la protonación. En general, la cantidad de equivalentes ácidos puede variar hasta alrededor de la cantidad de equivalentes de electrones libres de la base en los compuestos descritos aquí.

Las sales de la presente invención que derivan de bases de metal o aminas básicas incluyen, por ejemplo, alrededor de uno o más equivalentes del metal monovalente o amina por mol del compuesto de la invención, dependiendo en parte de la naturaleza de la base así como también de la cantidad de protones ácidos disponibles. De manera similar, las sales de la presente invención incluyen, por ejemplo, alrededor de una mitad o más equivalentes de una base divalente (por ejemplo, hidróxido de magnesio o hidróxido de calcio). En general, la cantidad de equivalentes básicos puede variar hasta alrededor de la cantidad de equivalentes de protones ácidos en los compuestos descritos aquí.

Como se utiliza en la presente descripción, el término “hidrato” se refiere a un compuesto o sal como se describe aquí, que está asociado con agua en la forma molecular, es decir, donde no está escindida la unión H-OH y puede estar representada, por ejemplo, mediante la fórmula $R \cdot H_2O$, donde R es un compuesto como el descrito aquí. Un compuesto

o sal dados pueden formar más de un hidrato incluyendo, por ejemplo, $(R \cdot H_2O)$ o polihidratos $(R \cdot nH_2O)$ donde n es un entero > 1) que incluye, por ejemplo, dihidratos $(R \cdot 2H_2O)$, trihidratos $(R \cdot 3H_2O)$, y compuestos similares o hemihidratos, como por ejemplo, $R \cdot n/2H_2O$, $R \cdot n/3H_2O$, $R \cdot n/4H_2O$ y compuestos similares donde n es un entero.

5 Como se utiliza en la presente descripción, el término “solvato” se refiere a un compuesto o sal como se describe aquí, que está asociada con el solvente en la forma molecular, *es decir*, donde el solvente está ligado de manera coordinada, y puede ser representado, por ejemplo, mediante la fórmula $R \cdot (\text{solvente})$, donde R es un compuesto como el descrito aquí. Un compuesto o sal dados puede formar uno o más solvatos que incluyen, por ejemplo, monosolvatos $(R \cdot (\text{solvente}))$ o polisolvatos $(R \cdot n(\text{solvente}))$ donde n es un entero > 1) incluyendo, por ejemplo, disolvatos $(R \cdot 2(\text{solvente}))$, trisolvatos $(R \cdot 3(\text{solvente}))$, y similares, o hemisolvatos, como por ejemplo, $R \cdot n/2(\text{solvente})$, $R \cdot n/3(\text{solvente})$, $R \cdot n/4(\text{solvente})$ y similares donde n es un entero. Los solventes aquí incluyen solventes mixtos, por ejemplo, metanol/agua y como tales, los solvatos pueden incorporar uno o más solventes dentro del solvato.

 Como se utiliza en la presente descripción, el término “hidrato de sal del ácido” se refiere a un complejo que puede formarse a través de la asociación con un compuesto que tiene una o más porciones básicas con, al menos, un compuesto que tiene una o más porciones ácidas, dicho complejo está asociado con agua de manera de formar un hidrato.

20 “Efecto secundario” se refiere a una consecuencia diferente de aquella(s) por la(s) que se utiliza un agente o medida, como los efectos adversos producidos por un fármaco, especialmente sobre un sistema tisular u orgánico, que no es el buscado para beneficiar con su administración. En el caso, por ejemplo, de opioides, el término “efecto secundario”, puede referirse a dichas condiciones, por ejemplo, constipación, náusea y/o vómitos y depresión respiratoria.

 “Cantidad eficaz” se refiere a un cantidad de compuesto como el descrito aquí que puede ser terapéuticamente eficaz para tratar los síntomas de una o más enfermedades, trastornos o efectos secundarios. Dichas enfermedades, trastorno y efectos secundarios incluyen, pero no se limitan a aquellas condiciones patológicas asociadas con la administración de opioides (por ejemplo, en relación al tratamiento del dolor, donde el tratamiento comprende, por ejemplo, afectar la enfermedad, trastorno y/o efecto secundario

mediante el contacto con células, tejidos o receptores con los compuestos de la presente invención. De esta manera, por ejemplo, el término “cantidad eficaz”, cuando se utiliza en relación a los opioides, por ejemplo, para el tratamiento del dolor, se refiere al tratamiento de la condición dolorosa. El término “cantidad eficaz”, cuando se utiliza en relación con los antagonistas opioides, se refiere al tratamiento de, por ejemplo, efectos secundarios asociados típicamente con opioides incluyendo, por ejemplo, efectos secundarios como constipación, náuseas y/o vómitos asociados con opioides, por ejemplo, constipatación, náuseas o vómitos, así como también otros efectos secundarios descriptos con detalles más adelante. El término “cantidad eficaz”, cuando se utiliza en relación a los compuestos activos contra la disfunción gastrointestinal, se refiere al tratamiento de síntomas, enfermedades, trastornos y condiciones típicamente asociadas con la disfunción gastrointestinal incluyendo, por ejemplo, el alivio y/o mejoramiento del íleo, disfunción intestinal inducida por opioides y/o constipación inducida por opioides.

“En combinación con”, “terapia de combinación” y “productos de combinación”, se refiere, en ciertas realizaciones, a la administración conjunta a un paciente, de uno o más compuestos o sales de la invención, en combinación con uno o más opioides.

Los opioides pueden, por sí mismos, además incluir uno o más anti-tusivos convencionales, uno o más compuestos que pueden diseñarse para aumentar la potencia analgésica del opioide y/o reducir el desarrollo de tolerancia analgésica, y/u otros agentes terapéuticos descriptos aquí. Cuando se administra en combinación, cada componente puede administrarse al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden en diferentes puntos en el tiempo. De esta forma, cada componente puede administrarse de manera separada pero lo suficientemente cercanos en el tiempo como para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

La “unidad de dosificación” se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para el individuo particular a ser tratado. Cada unidad puede contener una cantidad predeterminada de compuesto(s) activos calculados para producir el(los) efecto(s) terapéutico(s) deseados asociados con el vehículo farmacéutico requerido. La especificación de las formas unitarias de dosificación de la invención pueden establecerse por (a) características únicas de el/los compuesto(s) activo(s) y efecto(s) terapéutico(s) particulares a lograrse, y (b) las limitaciones inherentes del arte de formar compuestos con dicho(s) compuesto(s) activo(s).

“Paciente” se refiere a animales, incluyendo mamíferos, preferentemente, humanos.

Los términos “tratar”, “tratamiento” o “tratando”, como se utiliza en la presente descripción, generalmente se refieren a tratamientos paliativos (por ejemplo, terapéuticos) preventivos (por ejemplo, profilácticos), inhibitorios y/o tratamientos curativos. Preferentemente, los términos “tratar”, “tratamiento” o “tratando”, como se utiliza en la presente descripción, generalmente se refieren a tratamientos paliativos, inhibitorios y/o curativos, siendo los más preferidos los tratamientos paliativos e inhibitorios. En realizaciones particularmente preferidas, los términos “tratar”, “tratamiento” o “tratando” se refieren a un tratamiento paliativo.

“Dolor” se refiere a la percepción o condiciones de experiencia sensorial o emocional desagradables asociadas con un daño tisular real o potencial o descritas en términos de dicho daño. “Dolor”, incluye pero no se limita a dos categorías amplias del dolor: dolor agudo y crónico. Buschmann, H.; Christoph, T; Friderichs, E.; Maul, C.; Sundermann, B; eds.; *Analgesics*, Wiley-VCH, Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim; 2002; Jain, K. K., “A Guide to Drug Evaluation for Chronic Pain”; *Emerging Drugs*, 5(2), 241-257 (2000), cuyas descripciones se incorporan aquí completas como referencia. Ejemplos no limitantes de dolor incluyen, por ejemplo, dolor nociceptivo, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor somático, neuralgias, dolor neuropático, dolor por SIDA, dolor por cáncer, dolor fantasma y dolor psicogénico, y el dolor resultante de hiperalgesia, por artritis reumatoide, migraña, alodinia y dolores similares.

El término “disfunción gastrointestinal”, como se utiliza en la presente descripción, se refiere colectivamente a enfermedades del sistema gastrointestinal, particularmente el estómago e intestino delgado y grueso. Ejemplos no limitantes de disfunción gastrointestinal incluyen, por ejemplo, diarrea, náuseas, emesis, emesis post-quirúrgica, emesis inducida por opioides, síndrome de colon irritable, disfunción intestinal opioide, constipación inducida por opioides, íleo, íleo post-quirúrgico, íleo post-parto e íleo inducido por opioides, colitis, motilidad gástrica disminuida, vaciamiento gástrico disminuido, inhibición de la propulsión del intestino delgado, inhibición de la propulsión intestinal del intestino grueso, amplitud aumentada de las contracciones segmentarias no propulsivas, constricción del esfínter de Oddi, tono aumentado del esfínter anal, relajación del reflejo deficiente con distensión rectal, secreciones gástricas, biliares, pancreáticas o intestinales disminuidas, absorción aumentada del agua de los contenidos intestinales, reflujo gastroesofágico, gastroparesis, retortijones intestinales, inflamación, distensión, dolor e incomodidad abdominal o epigástrica, dispepsia no ulcerosa, gastritis, constipación, absorción retardada de medicaciones o sustancias nutritivas administradas por vía oral.

La presente invención se refiere, en parte, a compuesto de ácido piperidinilpropanoico sustituido que preferentemente, se ligan y/o interactúan con receptores opioides. Se proveen realizaciones en las que los compuestos de la invención son compuestos de ácido 3,4-disustituido-4-(3-carbamoil-fenil)piperidinilpropanoico. En una realización preferida, los compuestos descritos aquí pueden ser antagonistas de receptores opioides, particularmente, receptores opioides μ , con una actividad antagonista relativamente disminuida para los receptores opioides κ y δ .

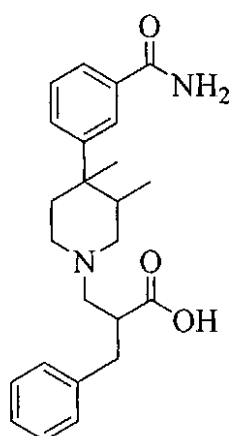
Los compuesto de ácido 3,4-disustituido-4-(3-carbamoil-fenil)piperidinilpropanoico y sales de los mismos de la presente invención, demuestran sorprendente e inexpectadamente un perfil ventajoso de actividades biológicas relacionadas con perfiles de actividades biológicas de los compuestos del arte previo. A este respecto, debido a su deseada afinidad con los receptores opioides, especialmente, receptores opioides μ , los compuestos y sales de los mismos descritas aquí pueden ser útiles, por ejemplo, para los métodos de unión de dichos receptores opioides. De esta manera, los compuestos presentes y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden ser útiles para tratar enfermedades y trastornos que pueden estar asociados con y/o modulados por receptores opioides. En realizaciones preferidas, los compuestos presentes y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse en los métodos para el tratamiento de la disfunción gastrointestinal que puede producirse mediante procedimientos quirúrgicos, particularmente, cirugía abdominal, como por ejemplo, íleo, así como también en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con opioides, particularmente efectos secundarios asociados con la administración de opioides, incluyendo constipación, náuseas y vómitos, así como también, disfunción intestinal inducida por opioides. Los compuestos de la presente invención pueden ser antagonistas potentes y selectivos de los receptores opioides μ , especialmente receptores opioides μ expresados en la periferia y, pueden tener potencias altamente convenientes como antagonistas de los receptores opioides μ . Además, los compuestos de la presente invención pueden demostrar aumentos altamente beneficiosos en la biodisponibilidad oral in vivo que resultan en una exposición sistémica más predecible y una variabilidad reducida en su comportamiento farmacocinético comparados con los compuestos de la técnica anterior. Este perfil altamente conveniente de actividades biológicas y propiedades farmacocinéticas en los compuestos de la presente invención comparados con los de la técnica anterior, es sorprendente e inesperado.

En ciertas realizaciones preferidas, los compuestos, las composiciones farmacéuticas y métodos de la presente invención, pueden incluir un compuesto antagonista opioide periférico. El término “periférico” designa que el compuesto actúa primariamente en sistemas

fisiológicos y componentes externos al sistema nervioso central (SNC). En una forma preferida, los compuestos antagonistas opioides periféricos utilizados en los métodos de la presente invención, inhiben los niveles elevados de actividad con respecto al tejido periférico, como por ejemplo, tejido gastrointestinal, exhibiendo al mismo tiempo, preferente pero no sustancialmente, una actividad inhibida del SNC, en dosis terapéuticamente relevantes. La frase “sustancialmente ninguna actividad del SNC”, como se utiliza en la presente descripción, significa que menos que alrededor del 20% de la actividad farmacológica de los compuestos utilizados en los métodos presentes, es inhibida en el SNC, preferentemente, menos que alrededor del 15%, más preferentemente, menos que alrededor del 10%, incluso más preferentemente, menos que alrededor del 5% y, más preferentemente, actividad no detectable, *de minimis*, o incluso 0% de la actividad farmacológica de los compuestos utilizados en los métodos presentes, es inhibida en el SNC.

Además, en las realizaciones de la invención donde el compuesto se administra para antagonizar los efectos secundarios periféricos de un opioide, generalmente se prefiere que el compuesto sustancialmente no cruce la barrera sangre-cerebro y, así, no disminuya las actividades beneficiosas de los opioides en el sistema nervioso central. La frase “sustancialmente no cruza”, como se utiliza en la presente descripción, significa que menos que alrededor del 20% en peso del compuesto utilizado en los métodos presentes, cruza la barrera sangre-cerebro, preferentemente, menos que alrededor del 15% en peso, más preferentemente, menos que alrededor del 10% en peso, incluso más preferentemente, menos que alrededor del 5% en peso e incluso más preferentemente, una cantidad no detectable, *de minimus*, o incluso 0% en peso del compuesto cruza la barrera sangre-cerebro en dosis terapéuticamente relevantes. Los compuestos seleccionados pueden evaluarse para la penetración en el SNC determinando los niveles en plasma y cerebro luego de la administración i.v., oral, subcutánea o intraperitoneal.

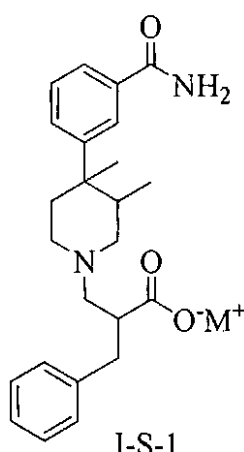
De esta manera, en una realización, la presente invención provee un compuesto de la siguiente Fórmula I:



I

En ciertas realizaciones preferidas, el compuesto de la Fórmula I pueden tener una forma que no es de sal, *es decir*, el compuesto no se contacta con un ácido o base y no se asocia con ningún catión o anión y no tiene la forma zwitteriónica. En ciertas realizaciones preferidas, el compuesto de la Fórmula I puede tener la forma de una sal, preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales ejemplares incluyen, por ejemplo,

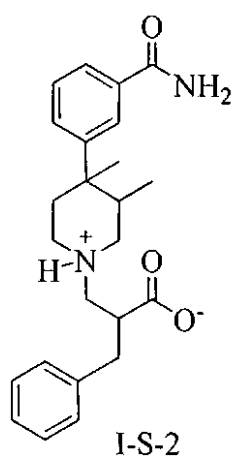
(a) sales de carboxilato como se representan, por ejemplo, mediante la Fórmula I-S-1:



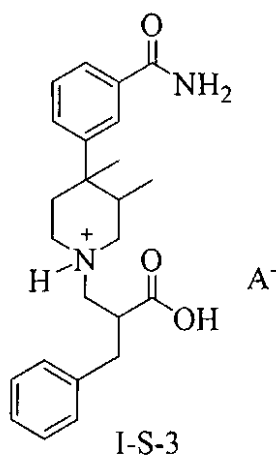
I-S-1

donde M^+ es un catión monovalente o polivalente de una base, preferentemente, un catión monovalente, preferentemente, una base farmacéuticamente aceptable, incluyendo bases de metal alcalino;

(b) sales zwitteriónicas o internas como las representadas, por ejemplo, mediante la Fórmula I-S-2:

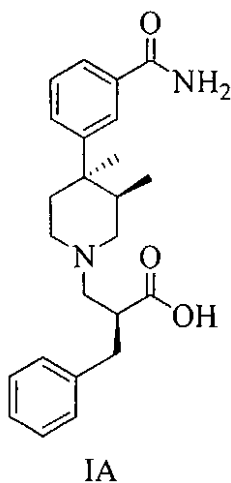


(c) o sales de adición ácida como las representadas, por ejemplo, mediante la Fórmula I-S-3:



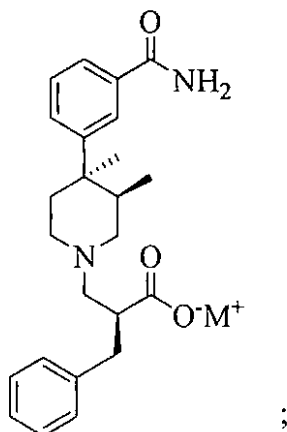
- 5 donde A^- es un anión monovalente o polivalente de un ácido, preferentemente, un anión monovalente, preferentemente, un ácido farmacéuticamente aceptable, incluyendo ácidos inorgánicos u orgánicos.

En ciertas realizaciones particularmente preferidas, el compuesto de la Fórmula I tiene la siguiente Fórmula IA:



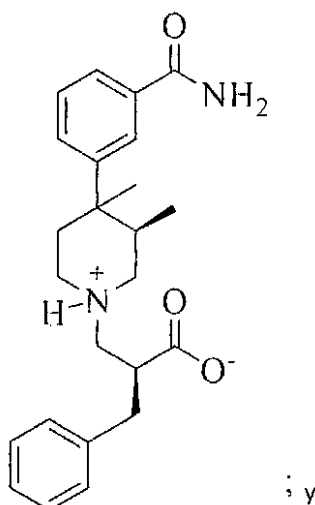
En ciertas realizaciones particularmente preferidas, el compuesto de la Fórmula IA tiene la forma de una o más sales, preferentemente, sales farmacéuticamente aceptables, que incluyen

(a') sales de carboxilato de la Fórmula IA-S-1:

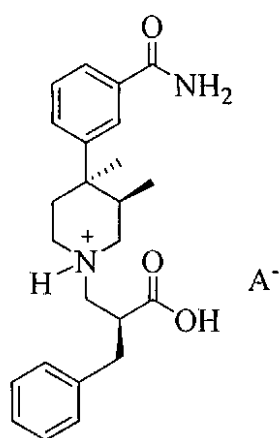


donde M^+ es un catión monovalente o polivalente derivado de una base, preferentemente, un catión monovalente, preferentemente, una base farmacéuticamente aceptable, que incluye bases de metal alcalino,

(b') sales zwiteriónicas de la Fórmula IA-S-2:



(c') sales de adición ácida de la Fórmula IA-S-3.



IA-S-3

donde A^- es un anión monovalente o polivalente derivado de un ácido, preferentemente, un ácido farmacéuticamente aceptable, incluyendo ácidos inorgánicos u orgánicos.

De acuerdo con realizaciones de la presente invención como, por ejemplo, composiciones farmacéuticas, el agente farmacéuticamente activo incluido aquí, puede ser el compuesto de la Fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula I-S-1, una sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula I-S-2 o una sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula I-S-3, o varias combinaciones del compuesto de la Fórmula I (y/o estereoisómeros específicos del mismo) y/o una o más sales farmacéuticamente aceptables de las Fórmulas I-S-1, I-S-2 y I-S-3 (y/o estereoisómeros específicos del mismo).

Las sales de la Fórmula I-S-1 son sales de carboxilato. El término “sal de carboxilato”, como se utiliza en la presente descripción, se refiere a una sal derivada de un compuesto, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, que contiene un grupo de ácido carboxílico (COOH) donde el protón ha sido removido para proveer un grupo carboxilato (COO^-). Típicamente, la remoción del protón puede llevarse a cabo haciendo contactar el compuesto de ácido carboxílico con una base, incluso una base farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una base de metal alcalino, una base de amina, de amonio o una base de alcóxido, como se describió anteriormente. Los compuestos de la Fórmula I donde el grupo de ácido carboxílico se ha convertido en un grupo carboxilato pueden ser las sales preferidas de acuerdo con ciertas realizaciones de la invención. Se pueden utilizar otras bases para preparar sales de carboxilato de la presente invención que son obvias para el experto en el arte, una vez que tiene en su poder las explicaciones de la presente solicitud.

En realizaciones en las que se incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de, por ejemplo, la Fórmula I-S-1, el catión M^+ puede ser, por ejemplo, un catión de metal, que incluye cationes de metal como de sodio, potasio o litio, siendo los preferidos los cationes de

sodio y litio, y los más preferidos, los cationes de sodio. En realizaciones alternativas, el catión de metal puede ser un catión polivalente, por ejemplo, un catión divalente como por ejemplo, un catión de magnesio o calcio. Incluso en realizaciones alternativas, el catión puede ser, por ejemplo, un ión de amonio.

- 5 En realizaciones que incluyen sales de, por ejemplo, las Fórmulas I-S-3, el anión A⁻ puede corresponder al contraión de un ácido mineral u orgánico después de remover uno o más protones y puede ser monovalente o polivalente (como por ejemplo, di- o trivalente). De esta forma, en el caso de ácidos farmacéuticamente aceptables como, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico, acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, benzoico, salicílico, sulfanílico, acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico e isetiónico, el anión A⁻ puede ser, por ejemplo,
- 10 iones de cloruro (Cl⁻), bromuro (Br⁻), sulfato (SO₄⁻²), hidrógenosulfato (HSO₄⁻), sulfamato (SO₃·NH₂⁻), fosfato (PO₄⁻³), dihidrogenofosfato (H₂PO₄⁻), hidrógenofosfato (HPO₄⁻²), nitrato (NO₃⁻), acetato (CH₃CO₂⁻), propionato (CH₃CH₂CO₂⁻), succinato (C₂H₄(CO₂⁻)₂ o C₂H₄(CO₂H)(CO₂⁻)), 3-carboxipropanoato (C₂H₄(COOH)(CO₂⁻), glicolato (HOCH₂CO₂⁻), estearato (CH₃(CH₂)₁₆CO₂⁻), lactato (CH₃CH(OH)CO₂⁻), malato (CH(OH)(CO₂⁻)CH₂CO₂⁻ o CH(OH)(CO₂H)CH₂CO₂⁻), 3-carboxi-2-hidroxipropanoato (CH(OH)(CO₂⁻)CH₂CO₂H), 3-carboxi-3-hidroxipropanoato (CH(OH)(CO₂H)CH₂CO₂⁻), tartrato
- 20 (O₂CCH(OH)CH(OH)CO₂⁻ o HO₂CCH(OH)CH(OH)CO₂⁻), 3-carboxi-2,3-dihidroxipropanoato (HO₂CCH(OH)CH(OH)CO₂⁻), citrato (C₃H₄(OH)(CO₂H)₂(CO₂⁻), C₃H₄(OH)(CO₂H)(CO₂⁻)₂ o C₃H₄(OH)(CO₂⁻)₃), 2-(carboximetil)-2-hidroxisuccinato (C₃H₄(OH)(COOH)(CO₂⁻)₂ o C₃H₄(OH)(CO₂H)₂(CO₂⁻)), 3-carboxi-3-hidroxipentanedioato (C₃H₄(OH)(CO₂H)(CO₂⁻)₂ o C₃H₄(OH)(CO₂H)₂(CO₂⁻)), 3-carboxi-2-(carboximetil)-2-hidroxipropanoato (C₃H₄(OH)(COOH)₂(CO₂⁻)), 3,4-dicarboxi-3-hidroxibutanoato (C₃H₄(OH)(COOH)₂(CO₂⁻)), ascorbato, pamoato (C₂₃H₁₄O₆⁻²), maleato (C₂H₂(CO₂⁻)₂ o HO₂CC₂H₂CO₂⁻), (Z)-3-carboxiacrilato ((C₂H₂(COOH)(CO₂⁻)), fenilacetato (C₆H₅CH₂CO₂⁻), 2-aminosuccinato (H₂NCH(CO₂⁻)CH₂CO₂⁻), aspartato (H₂NCH(CO₂⁻)CH₂CO₂H), 3-amino-3-carboxipropanoato (H₂NCH(CO₂H)CH₂CO₂⁻), 2-aminopentanedioato
- 30 (H₂NCH(CO₂⁻)(CH₂)₂CO₂⁻), glutamato (H₂NCH(CO₂⁻)(CH₂)₂CO₂H), 4-amino-4-carboxibutanoato (H₂NCH(CO₂H)(CH₂)₂CO₂⁻), benzoato (C₆H₅CO₂⁻), salicilato (C₆H₄(OH)CO₂⁻), sulfanilato (H₂NC₆H₄SO₃⁻), acetoxibenzoato (C₆H₄(-O-C(=O)CH₃)CO₂⁻), fumarato (C₂H₂(CO₂⁻)₂ o C₂H₂(CO₂H)CO₂⁻), (E)-3-carboxiacrilato (C₂H₂(COOH)CO₂⁻), toluenosulfonato (C₆H₄(CH₃)SO₃⁻), naftildisulfonato (C₁₀H₆)(SO₃⁻)₂), sulfonaftalén-sulfonato
- 35 (C₁₀H₆)(SO₃H)(SO₃⁻), metanosulfonato (CH₃SO₃⁻), etano disulfonato (O₃S(CH₂)₂SO₃⁻), sulfoetano-sulfonato (HO₃S(CH₂)₂SO₃⁻), oxalato ((CO₂⁻)₂), carboxiformato HOOC-(CO₂⁻), o

isetionato ($\text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{SO}_3^-$). En ciertas realizaciones más preferidas, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas del ácido oxálico o succínico. En el caso de ácidos que no son farmacéuticamente aceptables, como por ejemplo, ácido trifluoroacético, perclórico y tetrafluorobórico, el anión A^- puede ser, por ejemplo, iones de trifluoroacetato (CF_3CO_2^-), perclorato (ClO_4^-) y tetrafluoroborato (BF_4^-). Otros ácidos, incluyendo ácidos que no son farmacéuticamente aceptables y ácidos farmacéuticamente aceptables, que pueden utilizarse para preparar las sales de adición ácida de la presente invención, serán rápidamente identificadas por el experto en el arte, una vez que tiene en su poder las explicaciones de la presente solicitud.

Los compuestos de la invención, como por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I y sales del mismo, también incluyen otras formas, como sus estereoisómeros (excepto cuando se indica específicamente), profármacos, hidratos, solvatos, hidratos de sal de ácido, o cualquiera de las formas isomórficas cristalinas del mismo.

Los compuestos utilizados en los métodos y las composiciones de la presente invención pueden tener la forma de profármaco. Como se utiliza en la presente descripción, “profármaco” pretende incluir cualquier vehículo covalentemente ligado que libere el fármaco emparentado activo, por ejemplo, el compuesto de la Fórmula I, u otras formulas o compuestos utilizados en los métodos y composiciones presentes *in vivo* cuando se administra dicho profármaco a un sujeto mamífero. El término “profármaco” también incluye compuestos que pueden diseñarse específicamente para maximizar la cantidad de especies activas que alcanza el sitio deseado de reacción y que, en sí mismos, pueden ser inactivos o mínimamente activos para la actividad deseada, sin embargo, a través de la biotransformación se convierten en metabolitos biológicamente activos. Como se sabe que los profármacos aumentan las numerosas cualidades deseadas en los farmacéuticos (por ejemplo, solubilidad, biodisponibilidad, fabricación, etc.) los compuestos utilizados en los métodos presentes pueden, si se desea, administrarse en forma de profármaco. De esta forma, la presente invención contempla métodos para administrar los profármacos. Los profármacos de los compuestos utilizados en la presente invención, por ejemplo un compuesto de la Fórmula I, pueden prepararse modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto de manera tal que las modificaciones se escindan, ya sea por manipulación de rutina o *in vivo*, con respecto el compuesto emparentado.

De esta forma, los profármacos incluyen, por ejemplo, los compuestos descriptos aquí donde un grupo hidroxilo, amino o carboxi se liga a cualquier grupo que, cuando se administra el profármaco a un sujeto mamífero, se escinde para formar un hidroxilo libre, amino libre, o

ácido carboxílico, respectivamente. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a derivados acetato, formato y benzoato de alcohol y grupos funcionales de amina; y ésteres de alquilo, carboxílico, arilo y alquilarilo como por ejemplo, metilo, etilo, propilo, iso-propilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, ciclopropilo, fenilo, bencilo y fenetilo, y compuestos similares.

5 Los compuestos utilizados en los métodos y composiciones de la presente invención también pueden también sustituirse con o enriquecerse en isótopos más pesados como por ejemplo, deuterio, *es decir*, ^2H . Dichos compuestos deuterados pueden tener ciertas ventajas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una aumentada vida media *in vivo* o requerimientos reducidos de dosificación y, por lo tanto, pueden ser los preferidos en
10 ciertas circunstancias. Los compuestos etiquetados isotópicamente de la Fórmula I pueden prepararse, generalmente, llevando a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas y/o Ejemplos más adelante, sustituyendo un reactivo isotópicamente etiquetado con un reactivo no etiquetado isotópicamente. El grado de enriquecimiento puede variar y es, preferentemente, superior a la abundancia natural de deuterio (*es decir*, 0,015%) como por ejemplo, entre
15 alrededor de 0,5% y 100% (y todas las combinaciones y subcombinaciones de rangos de enriquecimiento y valores de enriquecimiento específicos incluidos).

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse en una cantidad de formas bien conocidas por el experto en el arte. Los compuestos pueden sintetizarse, por ejemplo, mediante los métodos descritos más adelante o sus variaciones tal como aprecia el experto
20 en el arte. Todos los procesos descritos asociados con la presente invención se contemplan para ser practicados en cualquier escala, incluyendo miligramos, gramos, multigramos, kilogramos, multikilogramos o escala industrial comercial.

Como se describió en detalle anteriormente, los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricamente sustituidos y pueden ser
25 aislados en formas ópticamente activas o racémicas. De esta manera, se incluyen todas las formas quirales, diaestereoméricas y racémicas y todas las formas geométricas isoméricas de cualquier estructura dada, a menos que específicamente se indique la estereoquímica específica o forma isomérica. Las técnicas para aislar y preparar dichas formas ópticamente activas se conocen bien en el arte. Por ejemplo, las mezclas de estereoisómeros pueden separarse
30 mediante las técnicas estándar incluyendo pero sin limitarse a, resolución de formas racémicas, cromatografía normal, de fase inversa y quiral, formación de sal preferencial, recristalización y técnicas similares, o mediante la síntesis quiral ya sea de materiales de partida quirales o síntesis deliberada de centros quirales blanco.

Como se comprenderá rápidamente, los grupos funcionales pueden contener grupos de protección durante el transcurso de la síntesis. Se conocen los grupos protectores *per se* como grupos funcionales químicos que pueden anexarse selectivamente y removerse como funcionalidades, como por ejemplo grupos hidroxilo y grupos carboxilo. Estos grupos están presentes en un compuesto químico para obtener dicha funcionalidad inerte con respecto a las condiciones de reacción química a las que se expone el compuesto. Se puede utilizar cualquiera de una variedad de grupos protectores con la presente invención. Los grupos protectores preferidos incluyen grupos benciloxicarbonilo y *ter*-butiloxicarbonil. Otros grupos protectores preferidos que pueden ser utilizados de acuerdo con la presente invención, pueden describirse en Greene, T.W. and Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis* 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991; o Kocienski, P. J., *Protecting Groups*, 3d. ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2005, cada una de estas descripciones se incorpora aquí completas como referencia.

Aunque sin pretender limitarse a cualquier teoría o teorías operativas, se contempla que pueden producirse efectos secundarios de los opioides, por ejemplo, constipación, vómitos y/o náuseas, a partir de la interacción no deseada entre un opioide y los opioides receptores periféricos, en particular los receptores periféricos μ . De acuerdo con un aspecto de la presente invención, la administración de los compuestos de la invención, como el compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente un compuesto de la Fórmula IA o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede bloquear la interacción del opioide con los receptores periféricos, tratando así uno o más efectos secundarios aunque, preferentemente, sin interferir en los efectos terapéuticos de los opioides en el SNC.

De acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención, se proveen métodos que comprenden administrar a un paciente los compuestos de la invención, como por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, preferentemente, el compuesto de la Fórmula IA, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula I-S-1, I-S-2 y/o I-S-3, solos o combinados con un compuesto opioide. Hay disponibles una amplia variedad de opioides que pueden ser adecuados para usar en los métodos y composiciones. Hablando en general, sólo es necesario que el opioide provea el efecto deseado (por ejemplo, alivio del dolor) y sea capaz de incorporarse en las composiciones y métodos presentes (descritos con detalle más adelante). En realizaciones preferidas, los métodos composiciones presentes pueden incluir un opioide que se selecciona entre: alfentanil, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, ciclazocina, desomorfina, dextromoramida,

dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefetanol, dimetiltiambuteno, dioafetilbutirato, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, fentanil, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxiptidina, isometadona, cetobemidona, levalorfan, levorfanol, levofenacilmorfan, lofentanil, loperamida, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpinanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfan, fanazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sulfentanil, tilidina, tramadol, una diastereoisómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un complejo o mezcla del mismo; más preferentemente, alfentanil, buprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, dihidrocodeína, fentanil, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, meperidina (petidina), metadona, morfina, nalbufina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propiram, propoxifeno, sufentanil y/o tramadol. Más preferentemente, el opioide se selecciona entre morfina, codeína, oxicodona, hidrocodona, dihidrocodeína, propoxifeno, fentanil y/o tramadol.

El componente opioide de las composiciones presentes además puede incluir uno o más ingredientes activos que pueden utilizarse convencional en productos de combinación como analgésicos y/o supresores de la tos-antiresfriado-antitusivo. Dichos ingredientes convencionales incluyen, por ejemplo, aspirina, acetaminofeno, 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 descripción completa se incorpora aquí como referencia.

Además, las composiciones o el componente opioide puede además incluir uno o más compuestos diseñados para mejorar la potencia analgésica del opioide y/o reducir el desarrollo de la tolerancia al analgésico. Dichos compuestos incluyen, por ejemplo, dextrometorfan o antagonistas NMDA (Mao, M. J. y colab., *Pain* **1996**, 67, 361), L-364,718 y otros antagonistas CCK (Dourish, C.T. y colab., *Eur J Pharmacol* **1988**, 147, 469), inhibidores NOS (Bhargava, H.N. y colab., *Neuropeptides* **1996**, 30, 219), inhibidores PKC (Bilsky, E.J. y colab., *J Pharmacol Exp Ther* **1996**, 277, 484), y antagonistas de dinorfina o antisuero (Nichols, M.L. y colab., *Pain* **1997**, 69, 317). Cuyas descripciones se incorporan completas aquí como referencia.

Para el experto en el arte, serán obvios otros opioides, componentes opioides convencionales y compuestos opcionales para mejorar la potencia analgésica del opioide y/o para reducir el desarrollo de la tolerancia analgésica pueden utilizarse en los métodos y composiciones de la presente invención, además de aquellos ejemplificados anteriormente, a la luz de las explicaciones de la presente descripción.

Otra realización de la invención provee composiciones farmacéuticas, un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, como el compuesto de la Fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferentemente un compuesto de la Fórmula IA o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula IA-S-1, IA-S-2 y/o IA-S-3.

Incluso otra realización de la invención provee métodos para tratar la disfunción gastrointestinal que comprenden administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, como por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferentemente un compuesto de la Fórmula IA o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula IA-S-1, IA-S-2 y/o IA-S-3.

Las realizaciones preferidas de la invención proveen métodos para tratar el íleo que comprenden administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, como por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferentemente un compuesto de la Fórmula IA o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula IA-S-1, IA-S-2 y/o IA-S-3.

Otra realización de la invención provee métodos para tratar uno o más efectos secundarios asociados con un opioide que comprenden administrar a un paciente una cantidad eficaz del compuesto de la invención, como por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferentemente un compuesto de la Fórmula IA o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula IA-S-1, IA-S-2 y/o IA-S-3.

Aunque los compuestos de la presente invención pueden administrarse como químicos puros, se prefiere presentar al ingrediente activo como una composición farmacéutica. De esta manera, la invención además provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, otros ingredientes

terapéuticos y/o profilácticos. El/los vehículo/s deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y que no sean perjudiciales para el receptor.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en una cantidad eficaz mediante cualquiera de las técnicas convencionales bien establecidas en el campo médico. Los compuestos utilizados en los métodos de la presente invención incluyendo, por ejemplo, uno o más opioides y compuestos de la invención como un compuesto de la Fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, pueden administrarse mediante cualquier medio que resulte en el contacto de agentes activos con el sitio o los sitios de acción de los agentes en el cuerpo de un paciente. Los compuestos pueden administrarse mediante cualquier medio convencional disponible para usar junto con los farmacéuticos, ya sea como agentes terapéuticos individuales o en combinación con agentes terapéuticos. Por ejemplo, pueden administrarse como únicos agentes activos en una composición farmacéutica, o pueden usarse en combinación con otros ingredientes terapéuticamente activos.

Los compuestos pueden administrarse solos o combinarse con un vehículo farmacéutico seleccionado sobre la base de la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica estándar como se describe, por ejemplo, en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Pub. Co., Easton, PA, 1980), cuya descripción completa se incorpora aquí como referencia. Las proporciones relativas del ingrediente activo y vehículo pueden determinarse, por ejemplo, mediante la solubilidad y naturaleza química de los compuestos, la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica estándar.

Los compuestos como se describen aquí, pueden administrarse a un huésped mamífero en una variedad de formas adaptadas para la vía de administración elegida; por ejemplo, oral o parenteral. A este respecto, la administración parenteral incluye la administración de las siguientes vías: intravenosa intramuscular, subcutánea, intraocular, intrasinoval, transepitelial incluyendo transdérmica, oftálmica, sublingual y bucal; tópica incluyendo oftálmica, dérmica, ocular, rectal e inhalación nasal mediante insuflaciones y aerosoles.

El/los compuesto/s activo/s puede administrarse oralmente, por ejemplo, con un diluyente inerte o con un vehículo digerible asimilable o puede ser encerrado en cápsulas de gelatina de cubierta dura o blanca, o puede ser comprimido en tabletas, o puede incorporarse directamente con la comida de la dieta. Para la administración terapéutica oral, el compuesto activo puede incorporarse con excipiente y usarse en la forma de tabletas digeribles, tabletas bucales, comprimidos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, comprimidos de disolución

rápida y formas similares. La cantidad del compuesto/s activo/s en dichas composiciones terapéuticamente útiles preferentemente es tal que se obtenga la dosificación adecuada. Las composiciones o preparaciones preferidas de acuerdo con la presente invención, pueden prepararse de manera que la forma unitaria de dosificación oral contenga entre alrededor de 0,1 y alrededor de 1.000 mgrs. del compuesto activo y todas las combinaciones y subcombinaciones de rangos de dosificación y cantidades de dosificación específicas mencionadas aquí.

Las tabletas, pastillas orales, píldoras, cápsulas y similares también contienen uno o más de los siguientes: un aglutinante como por ejemplo, goma tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; un excipiente como por ejemplo, fosfato dicálcico; un agente desintegrador como por ejemplo, almidón de maíz, almidón de papa, ácido algínico y similares; un lubricante como por ejemplo, estearato de magnesio; un agente endulzante como por ejemplo, sacarosa, lactosa o sacarina; o un agente saborizante como por ejemplo, menta, aceite de Pirola o saborizante de cereza. Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo mencionado, un vehículo líquido. Pueden estar presentes otros materiales diversos como recubrimientos o materiales que de alguna forma modifiquen la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, se pueden recubrir las tabletas, píldoras o cápsulas con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa como agente endulzante, metil y propilbarabenos como conservantes, un colorante y saborizante, como por ejemplo, sabor a cereza o naranja. Obviamente, cualquier material usado para preparar cualquier forma de unidad de dosificación, preferentemente, es farmacéuticamente puro y sustancialmente no tóxico en las cantidades utilizadas. Además, el compuesto activo puede incorporarse dentro de las preparaciones y formulaciones de liberación sostenida.

El compuesto activo también puede administrarse parenteral e intraperitonealmente. Las soluciones de compuesto activo como base libre o sal farmacológicamente aceptable, pueden prepararse en agua adecuadamente mezclada con un surfactante, como por ejemplo, hidroxipropilcelulosa. También se puede preparar una dispersión en glicerol, polietilén glicoles líquidos y mezclas de los mismos y aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones pueden contener un conservante para impedir el desarrollo de microorganismos.

Las formas farmacéuticas para uso inyectable incluyen, por ejemplo, soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma preferentemente,

es estéril y fluida para proveer una fácil aplicación con jeringa. Es preferentemente, estable en condiciones de fabricación y almacenamiento y preferentemente, se conserva contra la acción contaminante de microorganismos como por ejemplo, bacterias y hongos. El vehículo puede ser un solvente o un medio de dispersión que contiene por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilén glicol, polietilén glicol líquido y similares), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales. Se puede mantener la fluidez adecuada por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento como por ejemplo, lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de una dispersión o mediante el uso de surfactantes. La prevención de la acción de microorganismos puede lograrse mediante varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, se preferirá incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede lograrse mediante el uso de agentes que retardan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Se pueden preparar soluciones inyectables estériles incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida, en el solvente adecuado, con varios de los otros ingredientes enumerados arriba, de la forma requerida, seguido por la esterilización por filtración. Generalmente, se pueden preparar dispersiones mediante la incorporación del ingrediente activo esterilizado dentro de un vehículo estéril que contenga el medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación pueden incluir secado con vacío y técnica de liofilización que dan un polvo del ingrediente activo más cualquier otro ingrediente deseado adicional de la solución previamente esterilizada por filtración.

La dosificación de los compuestos de la presente invención puede variar según varios factores como por ejemplo, las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración, la edad, salud y peso del paciente, naturaleza y grado de los síntomas, el tipo de tratamiento concurrente, la frecuencia del tratamiento y el efecto deseado. Generalmente, se pueden utilizar pequeñas dosis inicialmente y, si es necesario, aumentar en pequeños incrementos hasta lograr el efecto deseado para la circunstancia. En general, la administración oral puede requerir de dosis mayores.

Aunque la dosificación adecuada de los compuestos de esta invención será rápidamente comprendida por el experto en el arte a la luz de la presente descripción, típicamente una dosificación del compuesto de la invención, preferentemente un compuesto

de la Fórmula I y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula I-S-1, I-S-2 y/o I-S-3, puede estar comprendida dentro de un rango entre 0,001 y alrededor de 1.000 miligramos, y todas las combinaciones y subcombinaciones de rangos y cantidades de dosificación específica incluidas.

- 5 Preferentemente, la dosificación puede ser entre alrededor de 0,01 y alrededor de 100 miligramos del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la invención, siendo más preferido el rango entre alrededor de 0,01 y alrededor de 10 miligramos.

Los productos de combinación de esta invención como por ejemplo, las composiciones farmacéuticas que comprenden opioide(s) en combinación con un compuesto
10 de la invención como un compuesto de la Fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables de la Fórmula I-S-1, I-S-2 y/o I-S-3, pueden presentarse en cualquier forma de dosificación como las descritas aquí y también puede administrarse de las diversas formas descritas aquí. En una realización preferida, los productos de combinación de la invención se formulan juntos en una sola forma de
15 dosificación (es decir, combinados juntos en una cápsula, tableta, polvo o líquido etc.). Cuando los productos de combinación no se formulan juntos en una forma de dosificación única, el/los compuesto/s opioide/s y el compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden administrarse al mismo tiempo (esto es, juntos) o en cualquier orden. Cuando no se administran al mismo tiempo, preferentemente, la
20 administración de un opioide y un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se realiza entre un lapso de 8 horas, más preferentemente, entre lapsos de menos que alrededor del 4 horas, más preferentemente, entre lapsos de menos que alrededor del 2 horas, más preferentemente, entre lapsos de menos que alrededor de una hora , más preferentemente, entre lapsos de menos que alrededor del 30 minutos, incluso más
25 preferentemente, entre lapsos de menos que alrededor del 15 minutos, y aún más preferentemente, entre lapsos de menos que alrededor del 5 minutos. Preferentemente, la administración de los productos de combinación de la invención es oral, aunque otras vías de administración anteriormente descritas se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Aunque es preferible que el/los opioide/s y el compuesto de la invención o una sal
30 farmacéuticamente aceptable del mismo se administren de la misma forma (es decir, por ejemplo, ambos oralmente), si se desea, se pueden administrar de diferentes maneras (por ejemplo, un primer componente del producto de combinación puede administrarse oralmente y un segundo componente puede administrarse por la vía intravenosa). La dosificación de los productos de combinación de la invención pueden variar según varios factores, como por
35 ejemplo, las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de

administración, edad, salud y peso del paciente, naturaleza y grado de los síntomas, tipo de tratamiento concurrente, frecuencia del tratamiento y efecto deseado.

A pesar de que la dosis adecuada de productos de combinación de esta invención será determinada rápidamente por el experto en el arte una vez provisto con la presente descripción a manera de guía general, donde un compuesto opioide se combina con el compuesto de la invención, como por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, típicamente, una dosis diaria puede estar comprendida entre alrededor de 0,01 y alrededor de 100 miligramos del opioide (y todas las combinaciones y subcombinaciones de rangos y cantidades de dosis específicas comprendidas) y alrededor de 0,001 y alrededor de 100 miligramos de un compuesto de la invención, como por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (y todas las combinaciones y subcombinaciones de rangos y cantidades de dosis específicas comprendidas). Preferentemente, una dosis puede ser entre alrededor de 0,1 y alrededor de 10 miligramos del opioide y alrededor de 0,01 y alrededor de 10 miligramos de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Con respecto a la forma de dosificación típica de este tipo de producto de combinación, como por ejemplo, una tableta, los compuestos opioides (por ejemplo, morfina) generalmente pueden estar presentes en una cantidad entre alrededor de 15 y alrededor de 200 miligramos (y todas las combinaciones y subcombinaciones de rango y cantidades específicas comprendidas), y un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede generalmente estar presente en una cantidad entre alrededor de 0,1 y alrededor de 4 miligramos (y todas las combinaciones y subcombinaciones de rangos y cantidades específicas comprendidas).

Cuando se provee como forma de dosificación única, existe el potencial para una interacción química entre los ingredientes activos combinados (por ejemplo, un opioide y compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). Por esta razón, las formas de dosificación preferidas de los productos de combinación presentes se formulan de tal forma que, aunque se combinen los ingredientes activos en una forma de dosificación única, se minimice el contacto físico entre los ingredientes activos (*es decir*, se reduzca).

Para minimizar el contacto, una realización de esta invención en la que el producto se administra oralmente, provee un producto de combinación en el que el ingrediente activo está recubierto entéricamente. Mediante el recubrimiento entérico de uno o más ingredientes activos, es posible no sólo minimizar el contacto entre los ingredientes activos combinados sino también, es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto

gastrointestinal de manera tal que, uno de estos componentes no es liberado en el estómago sino en el intestino.

Otra realización de esta invención en la que se desea la administración oral, provee un producto de combinación donde uno de los ingredientes activos está recubierto con un material de liberación sostenida que realiza una liberación sostenida en todo el tracto gastrointestinal y además, sirve para minimizar el contacto físico entre los ingredientes activos combinados. Además, el/los componente/s de liberación sostenida puede adicionalmente tener un recubierto entérico de manera que la liberación de este componente, sólo ocurra en el intestino. Incluso otro método sería incluir la formulación de un producto de combinación en el que un componente esté recubierto con un polímero de liberación sostenida y/o entérica y el otro componente también esté recubierto con un polímero como por ejemplo, un grado de baja viscosidad de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) y otros materiales adecuados conocidos en el arte, para poder separar los componentes activos. El recubrimiento polimérico sirve para formar una barrera adicional con el otro componente.

Las formas de dosificación de los productos de la presente invención donde un ingrediente activo tenga un recubrimiento entérico, pueden tener la forma de tabletas de manera que el componente con recubrimiento entérico y el otro ingrediente activo se mezclen juntos y luego se compriman formando una tableta o, de manera que el componente con recubrimiento entérico se comprima en forma de una capa de tableta y el otro, se comprima formando una capa adicional. Opcionalmente, para poder separar más las dos capas, se puede agregar una o más capas de placebo de manera que la capa de placebo quede entre las capas de ingredientes activos. Además, las formas de dosificación de la presente invención pueden tener la forma de cápsulas donde un ingrediente activo esté comprimido en forma de tableta o en forma de una pluralidad de microtabletas, partículas, gránulos o sustancias inocuas que luego se las recubre entéricamente. Estas microtabletas, partículas, gránulos o sustancias inocuas con recubrimiento entérico, luego se colocan dentro de una cápsula o se comprimen formando una cápsula junto con la granulación del otro ingrediente activo.

Para el experto en el arte, una vez provisto de la presente descripción, serán obvias estas y otras formas de minimizar el contacto entre los componentes de productos de combinación de la presente invención, tanto si se administran en una forma de dosificación única o en formas separadas pero al mismo tiempo y del mismo modo.

Los kits farmacéuticos útiles para, por ejemplo, el tratamiento del dolor, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un opioide junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, en uno o más contenedores estériles, también están incluidos dentro del ámbito de la presente invención. La esterilización del contenedor puede llevarse a cabo usando la metodología de esterilización convencional conocida por el experto en el arte. Los contenedores estériles de materiales pueden comprender contenedores separados, o uno o más contenedores multi-partes, como se ejemplifica con el contenedor de dos partes UNIVIAL™ (comercializado por Abbott Labs, Chicago, Illinois), según sea conveniente. El compuesto opioide y un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden estar separados, o combinados en una única forma de dosificación como se describe aquí. Dichos kits pueden además incluir, si se desea, uno o más componentes del kit farmacéutico convencional, por ejemplo, uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, viales adicionales para mezclar los componentes, etc., como comprenderá el experto en el arte. También se pueden incluir en el kit, instrucciones, insertos o etiquetas para indicar cantidades de componentes a ser administrados, una guía general para la administración y/o para mezclar los componentes.

Se apreciará además que la cantidad de compuesto o sal activa o derivado del mismo requerida para usar en el tratamiento, variará no sólo según la sal particular seleccionada sino también, según la vía de administración, la naturaleza de la condición a ser tratada y la edad y condición del paciente y, en última instancia, según la opinión del médico tratante o médico clínico.

La dosis deseada puede convenientemente presentarse en una sola dosis o dividida en dosis administradas a intervalos adecuados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis por día. La subdosis misma puede además dividirse, por ejemplo, en una cantidad de administraciones discretas separadas; por ejemplo, inhalaciones múltiples de un insuflador o mediante la aplicación de una pluralidad de gotas en el ojo.

La dosis también se provee mediante liberación controlada del compuesto, a través de las técnicas bien conocidas en el arte, por ejemplo, ya sea como monoterapia o terapia de combinación con un narcótico.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en los métodos para ligar receptores opioides *in vitro* o *in vivo*, incluyendo los receptores opioides μ , δ y κ , particularmente, los receptores opioides μ . Dicho enlace puede lograrse haciendo contactar el receptor *in vitro* o *in vivo* con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. Preferentemente, el paso de hacer contactar se lleva a cabo en un medio acuoso, preferentemente, a una resistencia iónica y pH fisiológicamente relevantes, y condiciones similares. Los métodos para la ligadura *in vitro* pueden incluir, por ejemplo, sales

farmacéuticamente aceptables o sales que no son farmacéuticamente aceptables, y puede utilizarse, por ejemplo, en ensayos para evaluar las afinidades de unión de los compuestos de la invención con los receptores opioides, en ensayos para evaluar las afinidades de unión de otros compuestos con los receptores opioides donde los compuestos presentes pueden utilizarse como estándar para el ensayo, y similares.

En ciertas realizaciones preferidas, los compuestos de la presente invención se ligan a los receptores opioides μ , δ , o κ o combinaciones de los mismos, particularmente, receptores opioides μ . Los receptores opioides pueden ubicarse en el sistema nervioso central o ubicarse periféricamente al sistema nervioso central o en ambas ubicaciones.

En realizaciones preferidas de los métodos de la invención, los compuestos como se describen aquí, antagonizan la actividad de los receptores opioides. En ciertas realizaciones preferidas, los compuestos tratan una condición o enfermedad producida por un opioide (ya sea endógeno o exógeno). En ciertas realizaciones de los métodos presentes, particularmente cuando el opioide es exógeno, los compuestos de la invención preferentemente, no cruzan sustancialmente la barrera sangre-cerebro.

Los compuestos de la presente invención pueden ser utilizados en los métodos para antagonizar los receptores opioides μ , δ o κ , o cualquiera de sus combinaciones, especialmente los receptores opioides μ , particularmente cuando se producen síntomas o condiciones no deseadas como efectos secundarios de los opioides exógenos. Además, los compuestos de la invención pueden utilizarse para tratar pacientes que tienen estados de enfermedad que mejoran con los receptores opioides o para cualquier tratamiento donde es conveniente la supresión temporal de los receptores opioides μ , δ o κ o cualquiera de sus combinaciones, particularmente los receptores opioides μ . Los compuestos de la invención también pueden utilizarse para antagonizar el receptor opioide μ sin antagonizar significativamente los receptores opioides δ y/o κ .

Los métodos presentes pueden utilizarse para el tratamiento, incluyendo la regulación y/o reversión de prurito (picazón), tono biliar aumentado, cólico biliar aumentado, retención urinaria, íleo, emesis, detoxificación periférica rápida por opioide, potenciación de analgesia por opioide (especialmente en dosis ultra-bajas y bajas), tolerancia y dependencia física a los opioides (especialmente en dosis ultra-bajas y bajas) sistema inmunológico y cánceres asociados con el enlace de los receptores opioides; y regulación de la presión sanguínea. Como se utiliza en la presente descripción, el término “dosis baja” se refiere a un nivel de dosificación entre alrededor de 100 y alrededor de 1.000 microgramos. Como se utiliza en la

presente descripción, el término “dosis ultra-baja” se refiere a un nivel de dosificación entre alrededor de 10 y alrededor de 100 microgramos.

En ciertas realizaciones preferidas, los compuestos de la invención pueden utilizarse en métodos para tratar la disfunción gastrointestinal, incluyendo pero sin limitarse a, síndrome de colon irritable, disfunción intestinal por opioides, colitis, emesis post-quirúrgica e inducida por opioides, motilidad y vaciamiento gástrico disminuido, inhibición de propulsión del intestino delgado y/o grueso, amplitud aumentada de contracciones segmentales no propulsivas, constricción del esfínter de Oddi, tono aumentado del esfínter anal, relajación alterada del reflejo con distensión rectal, secreciones gástricas, biliares, pancreáticas o intestinales disminuidas, absorción aumentada del agua de los contenidos del intestino, reflujo gastroesofágico, gastroparesis, retortijones, inflamación, dolor e incomodidad abdominal o epigástrica, constipación y absorción retardada de las medicaciones o sustancias nutritivas administradas por la vía oral. En ciertas realizaciones preferidas, puede ocurrir uno o más de los síntomas anteriores, el menos en parte, como resultado de la administración de analgésicos opioides.

En ciertas realizaciones particularmente preferidas, los compuestos de la invención pueden utilizarse en los métodos para tratar íleo, particularmente íleo post-quirúrgico, íleo post-parto y/o íleo inducida por opioides.

En otras realizaciones particularmente preferidas, los compuestos de la invención pueden utilizarse en los métodos para tratar la disfunción intestinal por opioides.

Además, en realizaciones particularmente preferidas, los compuestos de la invención pueden utilizarse en los métodos para tratar constipación inducida por opioides.

En otras realizaciones preferidas, los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con una cantidad eficaz de un opioide para tratar el dolor. En estas realizaciones, los compuestos de la invención preferentemente, reducen los efectos secundarios del opioide periférico incluso, por ejemplo, la disfunción gastrointestinal que puede estar asociada con la administración del opioide.

En realizaciones que incluyen la administración de, al menos, un opioide, los compuestos de la invención pueden administrarse antes, durante o después de administrar el opioide.

Los compuestos de ácido 3,4-dimetil-4-(3-carbamoilfenil)piperidinilpropanoico de acuerdo con la presente invención, pueden sintetizarse utilizando los métodos descriptos, por

ejemplo, en la Patente Estadounidense Nr. 5.250.542, 5.434.171, 5.159.081, y 5.270.328, cuyas descripciones se incorporan completas aquí como referencia. La (+)-4(R)-(3-hidroxifenil)-3(R),4-dimetil-1-piperidina ópticamente activa que puede utilizarse como material de partida en la síntesis de los compuestos presentes pueden prepararse mediante el procedimiento general descrito en *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 1660-1663, la Patente Estadounidense Nr. 4.115.400 y la Patente Estadounidense Nr. 4.891.379, cuyas descripciones se incorporan completas aquí como referencia.

EJEMPLOS

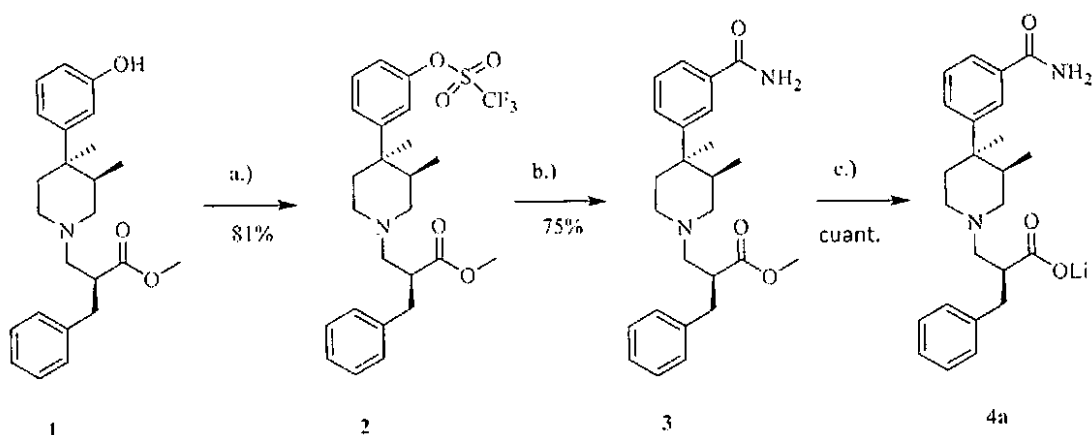
La presente invención además se describe en los siguientes ejemplo. Se preparó una serie de compuestos de ácido (+)-4(R)-(fenil 3-sustituido)-3(R),4-dimetil-1-piperidinilpropanoico N-sustituido de acuerdo con los procedimientos delineados en los Esquemas 1 a 7. Los Esquemas 1 a 5 y los Ejemplos 1 a 6 describen la preparación de un compuestos y sales de la invención. Los Esquemas 6 y 7 y los ejemplos comparativos C-1 y C-2 describen la preparación de los compuestos de la técnica anterior. El Ejemplo Comparativo C-3 describe la preparación de una forma alternativa de sal de un compuesto de la técnica anterior. Todos los ejemplos son ejemplos reales. Estos ejemplos tienen únicamente una finalidad ilustrativa y no pueden considerarse como limitantes de las reivindicaciones anexadas.

Materiales: todos los químicos son grado reactivo y se utilizaron sin otra purificación. Se realizó una cromatografía analítica en capa fina (TLC) sobre placas de vidrio (250 micrones) con gel de sílice de Analtech y se visualizó mediante irradiación UV y yodo. Se llevó a cabo una cromatografía con gel de sílice (malla 200-400, 60Å, Aldrich). Los sistemas de solvente de elución se informaron como relaciones volumen : volumen. Se obtuvieron los datos LC-MS usando un LC Thermo Finnigan Surveyor-MS Thermo Finnigan AQA en cualquiera de sus modos: positivo o negativo. Solvente A: acetato de amonio 10 mM, pH 4,5; solvente B: acetonitrilo; solvente C: metanol; solvente D: agua; columna Aguas Xterra C18 MS 2,0x50mm, detector: PDA λ es 220-300 nM. Programa de gradiente (modo positivo): t=0,00, 600 μ L/min, 99%A-1%B; t=0,30, 600 μ L/min, 99%A-1%B; t=5,00, 600 μ L/min, 1%A-99%B; t=5,30, 600 μ L/min, 1%A-99%B. Programa de gradiente (modo negativo): t=0,00, 600 μ L/min, 9%A-1%B-90%D; t=0,30, 600 μ L/min, 9%A-1%B-90%D; t=5,00, 600 μ L/min, 99%B-1%D; t=5,30, 600 μ L/min, 99%B-1%D.

Ejemplo 1: Preparación de ácido (*S*)-2-bencil-3-((3*R*,4*R*)-4-(3-carbamoylfenil)-3,4-dimetilpiperidin-1-il)propanoico, sal de litio (4a).

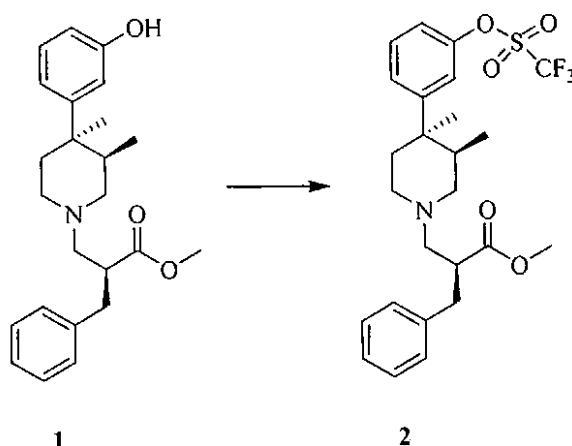
5

Esquema 1



a. Preparación de (*S*)-metil 2-bencil-3-((3*R*,4*R*)-3,4-dimetil-4-(3-(trifluorometil-sulfonilo)fenil)piperidin-1-il)propanoato (2)

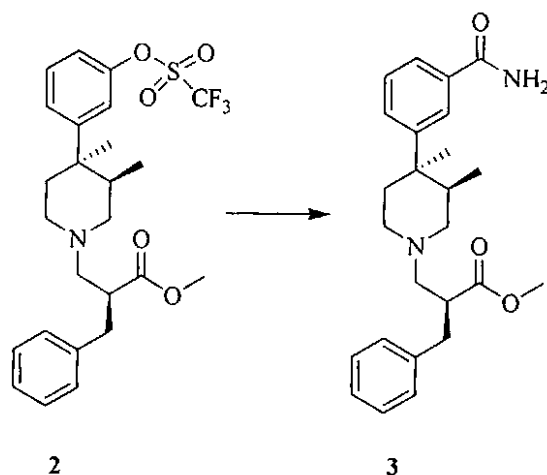
10



A una solución de metil éster de ácido (*S*)-2-bencil-3-[(3*R*,4*R*)-4-(3-hidroxifenil)-3,4-dimetilpiperidin-1-il]propiónico (1) (5,00 g, 0,0131 mol) (véase, Werner y colab., *J. Org. Chem*, **1996**, *61*, 587-597) en cloruro de metileno (70 mL, 1 mol) se agregó trietilamina (3,03 mL, 0,0218 mol), seguido por el agregado en forma de gotas de *N*-fenilbis-(trifluorometanosulfonimida) (7,02 g, 0,0196 mol) en cloruro de metileno (70 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. LCMS indicó que la reacción estaba completada. Se agregó NaOH (1N) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se separaron las capas resultantes y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y

se lavaron con NaOH (1N), se secaron (Na_2SO_4), filtraron y concentraron al vacío. Se purificó el producto de reacción crudo mediante cromatografía sobre gel de sílice y se obtuvo el producto (*S*)-metil 2-bencil-3-((3*R*,4*R*)-3,4-dimetil-4-(3-(trifluorometil-sulfonilo)fenil)piperidin-1-il)propanoato (**2**) como un aceite incoloro (5,46 g, 81%). ^1H NMR (CDCl_3), δ 0,68 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,55 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,39 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 7,08 (dd, $J = 7$ Hz y 2 Hz, 1H), 7,15 (m, 4H), 7,21 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,38 (t, $J = 8$ Hz, 1H). Análisis Espectral de Masa, m/z 514 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

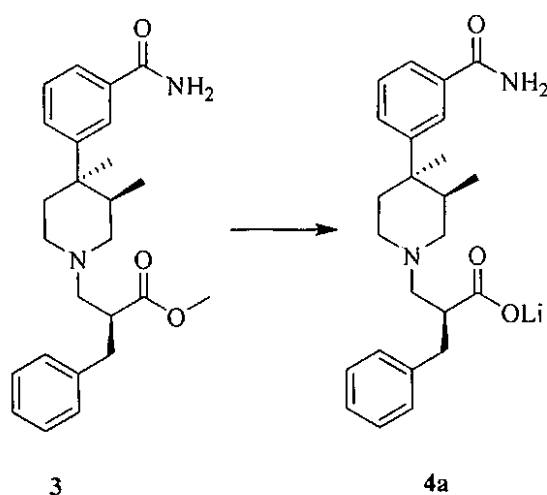
b. Preparación de (*S*)-metil 2-bencil-3-((3*R*,4*R*)-4-(3-carbamoyl)fenil)-3,4-dimetilpiperidin-1-il)propanoato (3**)**



Una mezcla de (*S*)-metil 2-bencil-3-((3*R*,4*R*)-3,4-dimetil-4-(3-(trifluorometil-sulfonilo)fenil)piperidin-1-il)propanoato (**2**) (5,46 g, 0,0106 mol), cloruro de paladio(II) (100 mg, 0,0006 mol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (530 mg, 0,0013 mol) y hexametildisilazano (8,97 mL, 0,0425 mol) en *N,N*-dimetilformamida (70 mL, 0,9 mol) se purgó con CO durante 5 minutos y luego se agitó bajo una atmósfera de monóxido de carbono a 80 °C durante 1 hora. A esta mezcla luego se agregaron acetato de paladio (200 mg, 0,001 mol) and 1,3-bis(difenilfosfino)propano (880 mg, 0,0021 mol) y la mezcla resultante se purgó con CO durante 10 minutos y se calentó a 90 °C bajo una atmósfera de monóxido de carbono durante la noche. LCMS indicó una reacción completa. La mezcla de reacción se vertió en una solución HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo. Se separaron las fracciones orgánicas, y la capa acuosa se volvió básica con NaOH (50% w/w) y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las fracciones orgánicas y se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), filtraron y evaporaron. La cromatografía flash comb. (columna 40g, 0% EtOAc en hexanos, 0→1 min;

0→50%, 1→21min; 50%, 21→30min) dio (*S*)-metil 2-bencil-3-((3*R*,4*R*)-4-(3-carbamoilfenil)-3,4-dimetilpiperidin-1-il)propanoato (**3**) como un aceite de color amarillo pálido (3,27 g, 75,3%). ¹H NMR (CDCl₃), δ 0,68 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,61 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,37 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,51 (dd, *J* = 11 Hz and 3 Hz, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,93 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 5,54 (br s, 1H), 6,04 (br s, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,39 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,76 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 8,02 (br s, 1H). Análisis Espectral de Masa, *m/z* 409 [M + H]⁺

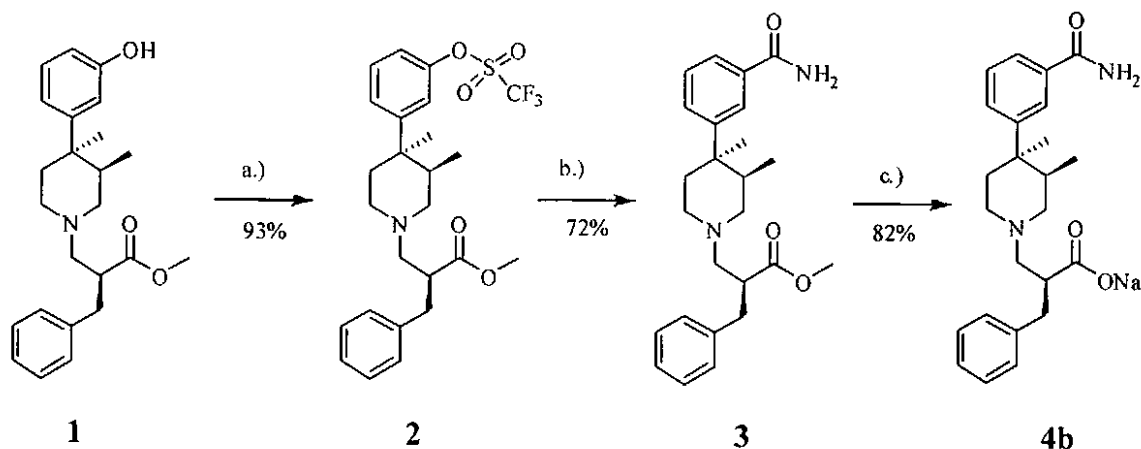
c. Preparación del ácido (*S*)-2-bencil-3-((3*R*,4*R*)-4-(3-carbamoilfenil)-3,4-dimetilpiperidin-1-il)propanoico, sal de litio (**4a**)



A una solución de (*S*)-metil 2-bencil-3-((3*R*,4*R*)-4-(3-carbamoilfenil)-3,4-dimetilpiperidin-1-il)propanoato (**3**) (1,50 g, 0,00367 mol) en tetrahidrofurano (20 mL, 0,2 mol) se agregó metanol (32 mL, 0,80 mol) y una solución de monohidrato de hidróxido de litio (460 mg, 0,011 mol) en agua (8 mL, 0,4 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. LCMS indicó que la reacción estaba completada. Se evaporaron los solventes, y el producto de litio (*S*)-2-bencil-3-((3*R*,4*R*)-4-(3-carbamoilfenil)-3,4-dimetilpiperidin-1-il)propanoato (**4a**) se obtuvo como un sólido de color amarillo pálido (1,47 g, 100%). ¹H NMR (DMSO), δ 0,70 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,58 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,18 (t, *J* = 11 Hz, 2H), 2,23 (dd, *J* = 13 Hz and 11 Hz, 1H), 2,45 (m, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,80 (m, 3H), 7,09 (m, 1H), 7,20 (m, 5H), 7,37 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 7,79 (br s, 1H), 8,02 (br s, 1H). Análisis Espectral de Masa, *m/z* 395 [M – Li + 2H]⁺

Ejemplo 2: Preparación del ácido (*S*)-2-bencil-3-((3*R*,4*R*)-4-(3-carbamoilfenil)-3,4-dimetilpiperidin-1-il)propanoico, sal de litio (4b)

Esquema 2



a. Preparación de (*S*)-metil-2-bencil-3-((3*R*,4*R*)-3,4-dimetil-4-(3-(trifluorometil-sulfoniloxi)fenil)piperidin-1-il)propanoato (2)

Se repitió el Ejemplo 1a, excepto en que la reacción aumentó a escalas y se utilizaron 40,0 g (0,1 mol) del metil éster del ácido (*S*)-2-bencil-3-[(3*R*,4*R*)-4-(3-hidroxifenil)-3,4-dimetilpiperidin-1-il]propiónico (1) en cloruro de metileno (560 mL), trietilamina (24,25 mL, 0,174 mol), y *N*-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (56,2 g, 0,157 mol) en cloruro de metileno (70 mL). Se obtuvieron 50 g (93%) de (*S*)-metil-2-bencil-3-((3*R*,4*R*)-3,4-dimetil-4-(3-(trifluorometil-sulfoniloxi)fenil)piperidin-1-il)propanoato (2) como un aceite de color amarillo. ¹H NMR (CDCl₃), δ 0,68 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,55 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,39 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 7,08 (dd, *J* = 7 Hz and 2 Hz, 1H), 7,15 (m, 4H), 7,21 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,38 (t, *J* = 8 Hz, 1H). Análisis Espectral de Masa, *m/z* 514 [M + H]⁺

b. Preparación de (*S*)-metil 2-bencil-3-((3*R*,4*R*)-4-(3-carbamoilfenil)-3,4-dimetilpiperidin-1-il)propanoato (3)

Se repitió el Ejemplo 1b, excepto en que la reacción aumentó en escala y se utilizaron 43,68 g (0,085 mol) de (*S*)-metil 2-bencil-3-((3*R*,4*R*)-3,4-dimetil-4-(3-(trifluorometil-sulfoniloxi)fenil)piperidin-1-il)propanoato (2), cloruro de paladio(II) (0,8 g, 0,004 mol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (4,24 g, 0,0103 mol) y hexametildisilazano (72 mL, 0,34 mol) en *N,N*-dimetilformamida (560 mL), acetato de paladio (1,60 g, 0,007 mol) y 1,3-

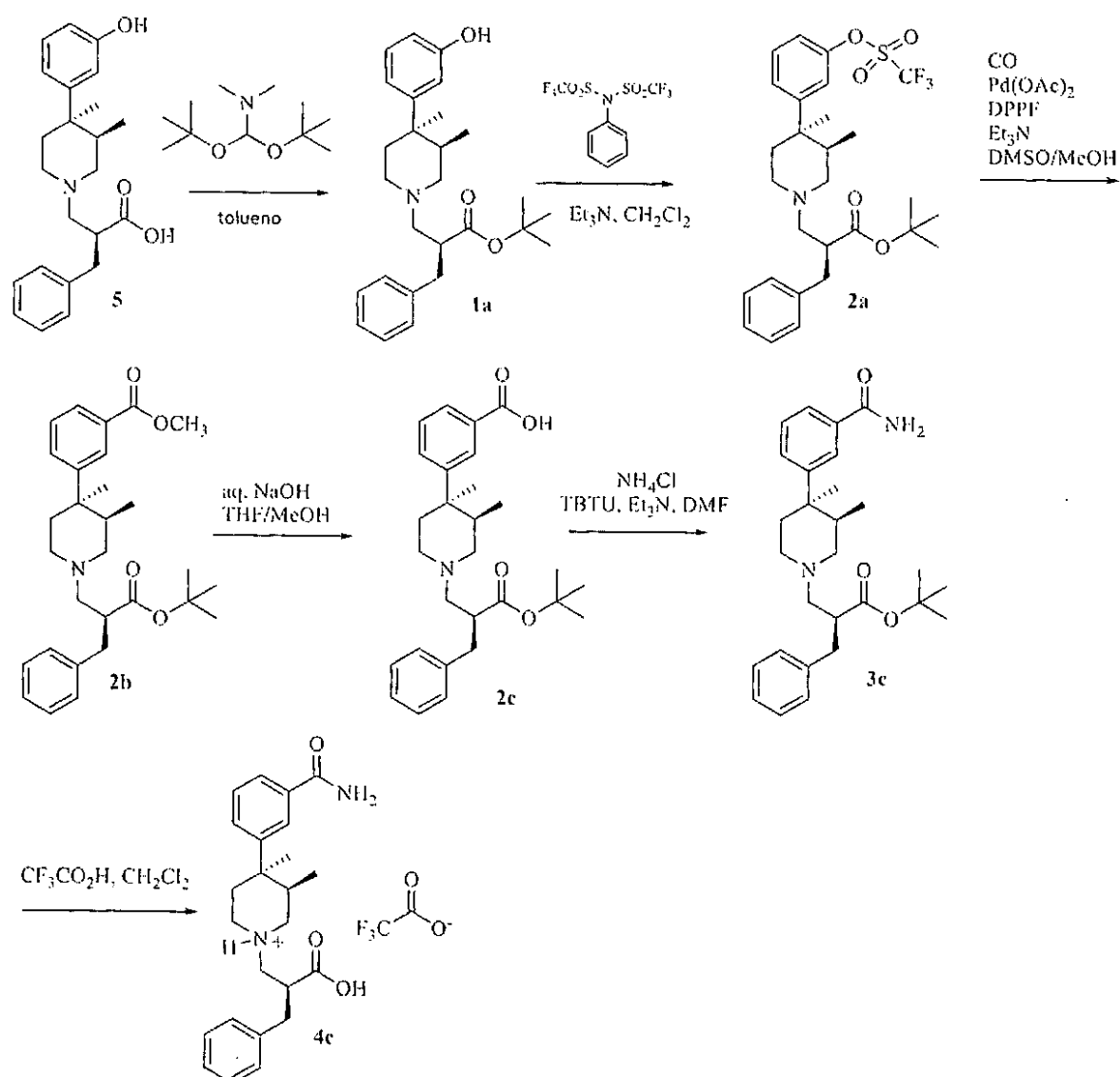
bis(difenilfosfino)propano (7,04 g, 0,017 mol). Se obtuvieron 24,9 g (71,6%) de (*S*)-metil 2-bencil-3-((3*R*,4*R*)-4-(3-carbamoilfenil)-3,4-dimetilpiperidin-1-il)propanoato (**3**) como un aceite de color amarillo claro. ¹H NMR (CDCl₃), δ 0,68 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,61 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,37 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,51 (dd, *J* = 11 Hz and 3 Hz, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,93 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 5,54 (br s, 1H), 6,04 (br s, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,39 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,76 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 8,02 (br s, 1H). Análisis Espectral de Masa, *m/z* 409 [M + H]⁺

c. Preparación de la sal de sodio del ácido (*S*)-2-bencil-3-((3*R*,4*R*)-4-(3-carbamoilfenil)-3,4-dimetilpiperidin-1-il)propanoico (4b**)**

A una solución de (*S*)-metil 2-bencil-3-((3*R*,4*R*)-4-(3-carbamoilfenil)-3,4-dimetilpiperidin-1-il)propanoato (**3**) (23 g, 0,056 mol) en tetrahidrofurano (300 mL) se agregaron metanol (300 mL) y una solución de hidróxido de sodio (6,6 g, 0,16 mol) en agua (100 mL). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. LCMS indicó que la reacción estaba completa. La cromatografía de columna con 330 g de la columna preempacada y CH₃CN/CH₃OH(v/v) (1:1) como eluentes, dio 20 g (82%) del producto (*S*)-2-bencil-3-((3*R*,4*R*)-4-(3-carbamoilfenil)-3,4-dimetilpiperidin-1-il)propanoato sódico (**4b**) como un sólido de color blanco. ¹H NMR (DMSO), δ 0,70 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,58 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,18 (t, *J* = 11 Hz, 2H), 2,23 (dd, *J* = 13 Hz and 11 Hz, 1H), 2,45 (m, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,80 (m, 3H), 7,09 (m, 1H), 7,20 (m, 5H), 7,37 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 7,81 (br s, 1H), 8,07 (br s, 1H). Análisis Espectral de Masa, *m/z* 395 [M – Na + 2H]⁺

Ejemplo 3: Preparación de la sal de trifluoroacetato del ácido (*S*)-2-bencil-3-((3*R*,4*R*)-4-(3-carbamoilfenil)-3,4-dimetilpiperidin-1-il)propanoico (4c**)**

Esquema 3



5

a. Preparación de (*S*)-*ter*-butil 2-bencil-3-((3*R*,4*R*)-4-(3-hidroxifenil)-3,4-dimetilpiperidin-1-il)propanoato (1a):

10 Se agregó di-*ter*-butoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (30 mL, 0,1. mol, 4 equiv) en forma de gotas durante un período de 1 hora a una suspensión del ácido (*S*)-2-bencil-3-((3*R*,4*R*)-4-(3-hidroxifenil)-3,4-dimetilpiperidin-1-il)propanoico (**5**) (véase Werner y colab., *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 587-597) (10,3 g, 0,028803 mol, 1 equiv) en tolueno a reflujo (100 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas adicionales. La mezcla luego se enfrió a

15 temperatura ambiente, se vertió en una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio y se extrajo. Se purificó el producto crudo mediante cromatografía de columna (hexano/ acetato de etilo

8:2) para obtener el compuesto **1a** (3,65 g, 31%). ^1H NMR (DMSO), δ 0,65 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,23 (s, 9H), 1,48 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 1,92 (dd, $J = 7$ Hz and 4 Hz, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,66 (m, 6H), 6,54 (dd, $J = 8$ Hz and 1 Hz, 1H), 6,67 (m, 2H), 7,07 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,19 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 9,27 (br s, 1H). Análisis Espectral de Masa: $m/z = 424,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

b. Preparación de (*S*)-ter-butil 2-bencil-3-((3*R*,4*R*)-3,4-dimetil-4-(3-(trifluorometilsulfonilo)fenil)piperidin-1-il)propanoato (2a**):**

A una suspensión fría (0°C) del compuesto **1a** (3,65 g, 0,00862 mol, 1 equiv) y trietilamina (2,9 mL, 0,021 mol, 2,4 equiv) en diclorometano anhidro (60 mL) se agregó *N*-trifeniltrifluorometano sulfonimida (3,4 g, 0,0095 mol, 1,1 equiv). La mezcla se dejó entibiar lentamente a temperatura ambiente y se continuó con la agitación durante 12 horas. Se lavó la mezcla con una solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para lograr el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna (eluente: diclorometano) dio el producto **2a** (3,66 g, 76%). ^1H NMR (CDCl_3), δ 0,73 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1,30 (s, 12H), 1,57 (dd, $J = 13$ Hz y 1 Hz, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,24 (dt, $J = 17$ Hz and 6 Hz, 1H), 2,33 (dd, $J = 12$ Hz y 5 Hz, 1H), 2,43 (dt, $J = 15$ Hz y 3 Hz, 1H), 2,51 (dd, $J = 11$ Hz and 3 Hz, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,79 (m, 4H), 7,08 (dd, $J = 8$ Hz y 3 Hz, 1H), 7,17 (m, 4H), 7,28 (m, 3H), 7,38 (t, $J = 8$ Hz, 1H). Análisis Espectral de Masa: $m/z = 556,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

c. Preparación de metil 3-((3*R*,4*R*)-1-((*S*)-2-bencil-3-ter-butoxi-3-oxopropil)-3,4-dimetilpiperidin-4-il)benzoato (2b**):**

A una solución agitada del compuesto **2a** (3,66 g, 0,00659 mol, 1 equiv) en una mezcla de metanol (20 mL) y dimetilsulfóxido (25 mL) se agregó trietilamina (2,0 mL, 0,014 mol, 2,2 equiv). Se hizo burbujear monóxido de carbono a través de la mezcla durante 5 minutos. A la mezcla se agregó acetato de paladio (II) (0,1 g, 0,0006 mol, 0,1 equiv) seguido por 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,7 g, 0,001 mol, 0,2 equiv). Se hizo burbujear monóxido de carbono a través de la mezcla durante 15 minutos y luego se agitó bajo una atmósfera de monóxido de carbono y se calentó a 65 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua. La mezcla se extrajo con dietil éter y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del solvente al vacío dio un aceite que se purificó mediante cromatografía de columna (eluente: mezclas de hexano/etil acetato de polaridad creciente) para obtener el compuesto **2b** (2,23 g, 73%). Análisis Espectral de Masa: $m/z = 466,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

d. Preparación de ácido 3-((3*R*,4*R*)-1-((*S*)-2-bencil-3-ter-butoxi-3-oxopropil)-3,4-dimetilpiperidin-4-il)benzoico (2c):

Se agregó una solución 6N de hidróxido de sodio (1 mL, 6 equiv) a una solución del compuesto **2b** (0,430 g, 0,000923 mol, 1 equiv) en tetrahidrofurano (10 mL) y metanol (2 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h y luego se neutralizó hasta un pH ~ 7 usando una solución 6N de ácido clorhídrico. La mezcla se concentró bajo presión reducida. Se agregó una solución de diclorometano/metanol (95:5) a la mezcla y se filtró la suspensión resultante. Se concentró el filtrado bajo presión reducida y el producto crudo **2c** (0,340 g, 81 %) se utilizó en el próximo paso sin otra purificación. ¹H NMR (CDCl₃), δ 0,73 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 1,29 (s, 9H), 1,30 (s, 3H), 1,64 (q, *J* = 12 Hz, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,55 (dd, *J* = 11 Hz y 2 Hz, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,73 (t, *J* = 11 Hz and 10 Hz, 1H), 2,80 (m, 4H), 7,19 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 7,37 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H). Análisis Espectral de Masa: *m/z* 450.3 [M-H]⁺

e. Preparación de (S)-ter-butil 2-bencil-3-((3*R*,4*R*)-4-(3-carbamoilfenil)-3,4-dimetilpiperidin-1-il)propanoato (3c):

A una suspensión del producto **2c** (0,340 g, 0,000753 mol, 1 equiv), trietilamina (0,6 mL, 0,004 mol, 6 equiv), y cloruro de amonio (0,2 g, 0,004 mol, 5 equiv) en dimetilformamida (5 mL), se agregó TBTU (0,36 g, 0,0011 mol, 1,5 equiv). Esta mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, se vertió en salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó (sulfato de sodio), se filtró y concentró. Se purificó el producto crudo mediante cromatografía de columna (eluyente: mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente) para obtener el compuesto **3c** (0,230 g, 67%). ¹H NMR (CDCl₃), δ 0,73 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 1,30 (s, 9H), 1,31 (s, 3H), 1,63 (dd, *J* = 12 Hz and 1 Hz, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,52 (dd, *J* = 11 Hz and 3 Hz, 1H), 2,66 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,80 (d, 4H), 7,19 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 7,38 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,77 (s, 1H). Análisis Espectral de Masa: *m/z* 451.2 [M+H]⁺

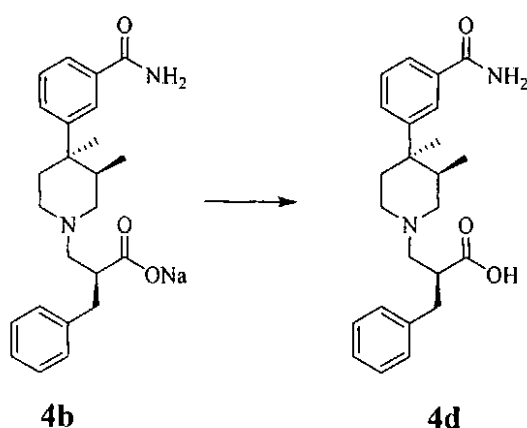
f. Preparación de sal del ácido trifluoroacético del ácido (S)-2-bencil-3-((3*R*,4*R*)-4-(3-carbamoilfenil)-3,4-dimetilpiperidin-1-il)propanoico (4c):

Se agregó ácido trifluoroacético (1,5 mL, 0,019 mol, 38 equiv) se agregó en forma de gotas a una solución de compuesto **3c** (0,230 g, 0,000510 mol, 1 equiv) in diclorometano (10

mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se purificó el producto crudo mediante HPLC para obtener un sal TFA **4c** (0,053 g, 20%). ^1H NMR (DMSO), δ 0,66 (br s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,93 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 2,38 (m, 2H), 2,90 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 3,28 (m, 3H), 3,44 (m, 4H), 7,26 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,73 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,76 (br s, 0,5H), 13,14 (br s, 0,5H). Análisis Espectral de Masa: m/z 395,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 4: Preparación del ácido (S)-2-bencil-3-((3R,4R)-4-(3-carbamoilfenil)-3,4-dimetilpiperidin-1-il)propanoico (4d**)**

Esquema 4

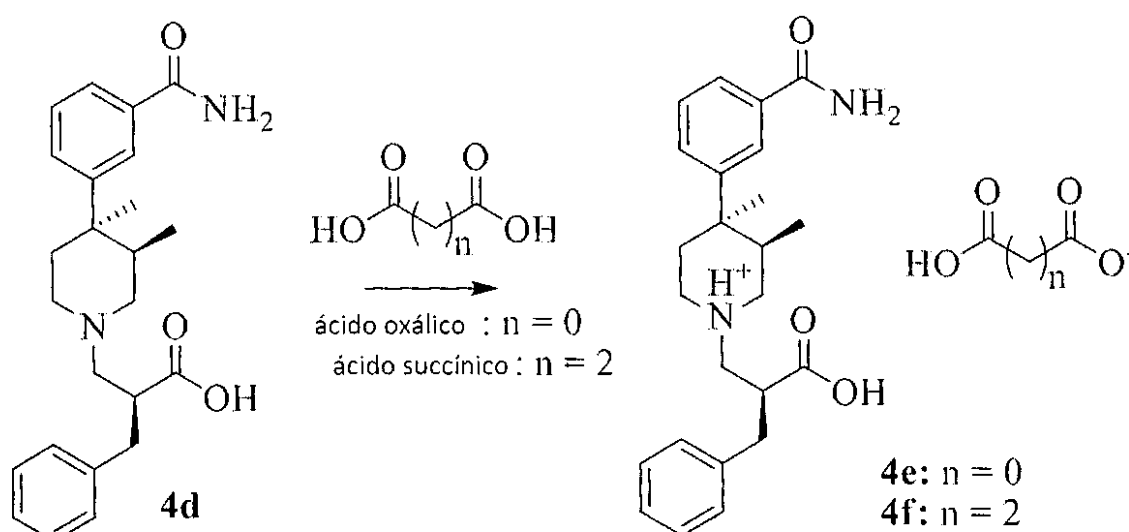


La resina de intercambio de cationes (resina AG 50W-X8 de BioRad, 4 g) se agitó en agua destilada (20 mL) durante 10 min y se colocó en una columna de vidrio. Se hizo pasar HCl acuoso (50 mL, 1N) a través de la columna, luego se lavó la columna con agua hasta que el eluyente se acercara a un pH neutro. Se disolvió (S)-2-bencil-3-((3R,4R)-4-(3-carbamoilfenil)-3,4-dimetilpiperidin-1-il)propanoato (**4b**) (200 mg) en agua (15 mL) y la solución resultante se hizo pasar a través de la columna. Se lavó la columna con agua destilada y se combinaron los eluentes. La liofilización de los eluentes acuosos dio el ácido (S)-2-bencil-3-((3R,4R)-4-(3-carbamoilfenil)-3,4-dimetilpiperidin-1-il)propanoico (**4d**) como un polvo blanco. ^1H NMR (DMSO), δ 0,62 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,63 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 2,10 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,68 (m, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,29 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,44 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,99 (s, 1H). Análisis Espectral de Masa, m/z 395 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Ejemplo 5: Preparación de la sal del ácido oxálico del ácido (S)-2-bencil-3-((3R,4R)-4-(3-carbamoilfenil)-3,4-dimetilpiperidin-1-il)propanoico(4e**)**

5

Esquema 5.



Se disolvió el compuesto **4d** en metanol. A esto se agregó 1 equivalente de ácido oxálico disuelto en alcohol de isopropilo (Esquema 5). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche. Se evaporó el solvente, se agregó una mezcla 5:1 de agua/acetona, se agitó, se removió el acetona y la solución acuosa restante se liofilizó para obtener **4e**. ^1H NMR (DMSO), δ 0,65 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,72 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 7,21 (m, 3H), 7,29 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 7,39 (m, 3H), 7,70 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,99 (br s, 1H). Análisis elemental (CHN): $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7 \cdot 1,5 \text{H}_2\text{O}$. Teórico: C 61,04, H 6,90, N 5,48, Hallado: C 60,82, H 6,70, N 5,34.

Ejemplo 6: Preparación de la sal del ácido succínico del ácido (S)-2-bencil-3-((3R,4R)-4-(3-carbamoylphenil)-3,4-dimetilpiperidin-1-il)propanoico (4f)

El compuesto **4d** se disolvió en metanol. A esto se agregó 1 equivalente del ácido succínico disuelto en alcohol de isopropilo (Esquema 5). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche. Se evaporó el solvente, se agregó una mezcla 5:1 de agua/acetona, se agitó, el acetona se removió y la solución acuosa restante se liofilizó para obtener **4f**. ^1H NMR (DMSO), δ 0,62 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,63 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,80 (m, 2H),

62

7,17 (m, 3H), 7,26 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 7,43 (m, 3H), 7,67 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,96 (br s, 1H). Análisis elemental (CHN): $C_{28}H_{36}N_2O_7 \cdot 1,0 H_2O$. Teórico: C 63,38, H 7,22, N 5,28. Hallado: C 63,38, H 7,07, N 5,22.

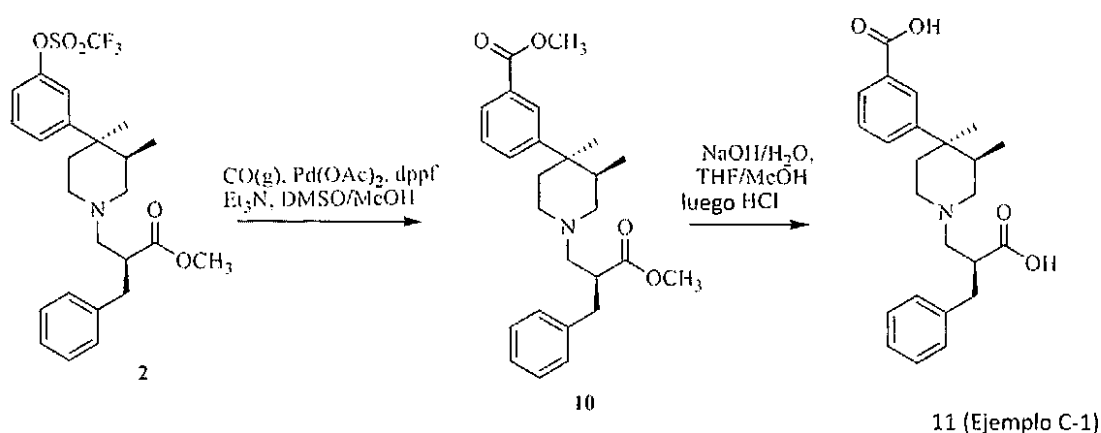
Los siguientes ejemplos comparativos y datos de pruebas biológicas ilustran los perfiles biológicos y farmacocinéticos sorprendente e inesperadamente mejorados de los compuestos y sales de los mismos de acuerdo con la presente invención comparados con los compuestos de la técnica anterior. En particular, los siguientes ejemplos comparativos y datos de pruebas biológicas comparativas demuestran afinidades deseables de los compuestos de la invención para los receptores opioides μ , así como también muestran una capacidad ventajosa para antagonizar Receptores opioides μ . Los compuestos de la presente invención también demuestran una capacidad predictiva convenientemente favorable y una variabilidad reducida en el comportamiento farmacocinético *in vivo*, así como también, una biodisponibilidad ventajosamente mejorada. Teniendo en cuenta este perfil mejorado de las actividades biológicas, los compuestos presentes y las sales de los mismos, son particularmente útiles para el tratamiento de enfermedades o trastornos que están asociados con los receptores opioides incluyendo, por ejemplo, la disfunción gastrointestinal y efectos secundarios asociados con opioides. El perfil mejorado de las actividades biológicas de los compuestos y sales de la presente invención es sorprendente e inesperado si se lo compara con los compuesto de la técnica anterior.

EJEMPLOS COMPARATIVOS

Los Ejemplos Comparativos C-1, C-2, y C-3 describen la preparación de compuestos de la técnica anterior. Estos compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos delineados en los Esquemas 6 y 7.

La carbonilación catalizada con paladio de **2** dio el diéster **10** que se convirtió en el ácido dicarboxílico **11** (Ejemplo C-1) mediante la escisión de los dos grupos protectores de metil éster en el diéster **10** (véase, Esquema 6). La cabamoilación catalizada con paladio de **13** dio el éster de amida **14**. El tratamiento del intermediario **14** con ácido dio **15** (Ejemplo C-2). El tratamiento del intermediario **14** con ácido, seguido por el ajuste del pH de la mezcla de reacción en pH 8 con hidróxido de sodio acuoso dio la sal de sodio **16** (Ejemplo C-3) (véase, Esquema 7).

Esquema 6



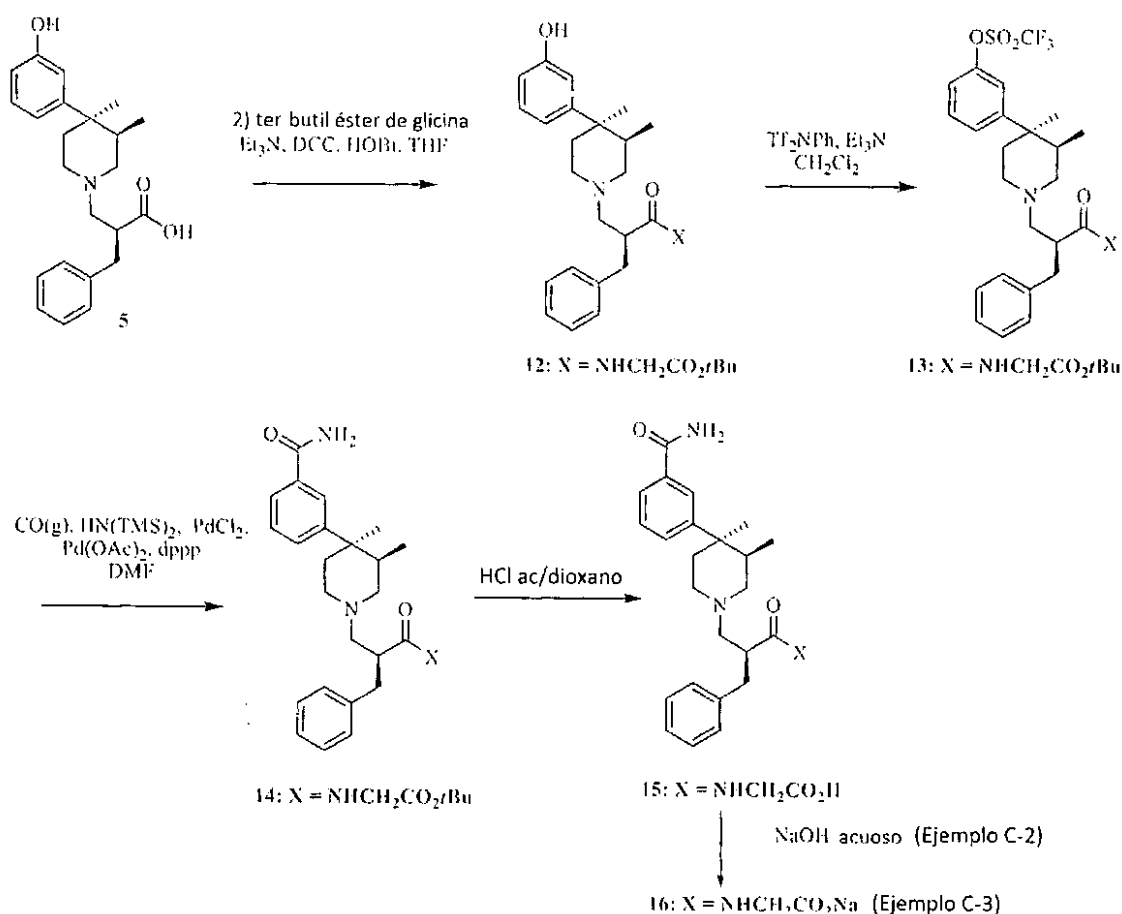
Ejemplo C-1: Ácido 3-[1-(2*S*-Carboxi-3-fenil-propil)-3*R*,4*R*-dimetil-piperidin-4-il]-benzoico (11)

A una solución agitada del compuesto **2** (1,72 g, 0,0033 mol, 1 eq) en una mezcla de metanol (15 mL) y dimetilsulfóxido (20 mL) se agregó trietilamina (1,03 mL, 0,0073 mol, 2,2 eq). Se hizo burbujear monóxido de carbono a través de la mezcla durante 5 minutos. A la mezcla se agregó acetato de paladio (II) (0,075 g, 0,00033 mol, 0,1 eq) seguido por 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,371 g, 0,00067 mol, 0,2 eq). Se hizo burbujear monóxido de carbono a través de la mezcla durante 15 minutos y la mezcla luego se agitó bajo una atmósfera de monóxido de carbono y se calentó a 65°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (100 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se combinaron los extractos orgánicos y se lavaron con agua (100 mL), salmuera (100 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del solvente al vacío dio un aceite. El producto de aceite crudo se purificó mediante cromatografía de columna (eluyente: hexano/acetato de etilo 95:5) para obtener el compuesto **10** (0,720 g, 51%); Análisis Espectral de Masa: m/z 424 $[M+H]^+$.

Una solución de hidróxido de sodio 2 N acuoso (2,55 mL, 0,00509 mol, 6 eq) se agregó en forma de gotas a una solución fría (0°C) de **10** (0,360 g, 0,00084 mol, 1 eq) en tetrahidrofurano (10 mL). Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 5 horas. Una solución de monohidrato de hidróxido de litio (0,213 g, 0,0050 mol, 6 eq) en agua (5 mL) se agregó a la mezcla (se agregó metanol (3 mL) para la solubilización) y se continuó agitando durante 12 horas. Se agregó una solución de HCl acuoso 12N (0,8 mL) para neutralizar la mezcla que se concentró al vacío. Se recolectó el precipitado por filtración y se lavó con dietil éter para obtener ácido 3-[1-(2*S*-carboxi-3-fenil-propil)-3*R*,4*R*-dimetil-piperidin-4-il]-benzoico (**11**) como un sólido de color blanco (0,2 g, 64%); análisis Espectral de Masa: m/z 396 $[M+H]^+$.

La preparación de carboxamidas **13** y **14** se detallan en el Esquema 7. El *ter-butil* éster de glicina **12**, preparado a partir del ácido **5** de acuerdo con el procedimiento descrito por Werner y colab. (*J. Org. Chem*, **1996**, *61*, 587-597) se convirtió en el triflato **13** usando *N*-feniltrifluoro-metano sulfonamida usando las condiciones de reacción descritas anteriormente para la preparación del triflato **2**. La formación catalizada con paladio de la carboxamida **14** a partir del triflato **13** se llevó a cabo en presencia de monóxido de carbono y (TMS)₂NH. La hidrólisis ácida de **14** dio el compuesto **15** (Ejemplo C-2) que se aisló como su sal TFA después de la purificación mediante HPLC preparativa. Alternativamente, después de la hidrólisis ácida del compuesto **14**, se ajustó el pH de la solución a un pH 8 y se liofilizó para obtener el compuesto **16** (Ejemplo C-3).

Esquema 7



Ejem

plo C-2: Preparación de la sal de trifluorometilacetato del ácido
[[2(R)-[[4(R)-(3-Amidofenil)-3(R),4-dimetil-1-piperidinil]metil]-1-oxo-3-
fenilpropil]amino]acético (15)

Una solución agitada del compuesto 13 (0,5 g, 0,816 mmol, 1 eq), cloruro de paladio (9 mg, 6 mol%, 48,96 μmol), difenilfosfinopropano (39 mg, 12 mol%, 97,9 μmol) y HN(TMS)₂ (0,69 mL, 3,264 mmol, 4 eq) se purgó con CO(g) durante 5 minutos, luego se agitó bajo una atmósfera de CO(g) durante 1 hora at 80 °C. Después de este tiempo, se agregaron acetato de paladio (18 mg, 10 mol%, 0,0816 mmol) y difenilfosfinopropano (65 mg, 0,163 mmol). Esta mezcla se purgó con CO(g) durante 10 minutos , luego se agitó bajo una atmósfera de CO(g) durante 4 horas a 85-90 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se particionó entre diclorometano (50 mL) y agua (50 mL). Se extrajo la capa acuosa con diclorometano (2x50 mL). Se combinaron los extractos orgánicos y se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el producto crudo mediante cromatografía de columna (eluyente: diclorometano/metanol

97.5:2.5) para obtener el compuesto **14** como un sólido espumoso de color amarillo. (0,170g, 41%); análisis Espectral de Masa: $m/z = 508 [M + H]^+$

Una solución de compuesto **14** (0,170 g, 0,335 mmol, 1 eq) en HCl 4N en dioxano (7,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se removió el solvente al vacío para obtener un sólido cristalino de color amarillo. Se purificó el producto crudo mediante HPLC preparativa (metanol/agua/TFA) para obtener el ácido [[2(*R*)-[[4(*R*)-(3-amidofenil)-3(*R*),4-dimetil-1-piperidinil]metil]-1-oxo-3-fenilpropil]amino]acético (**15**) como la sal TFA (0,098 g, 55%); análisis Espectral de Masa: m/z 452 $[M + H]^+$

Ejemplo C-3: Preparación la sal de sodio del ácido [[2(*R*)-[[4(*R*)-(3-Amidofenil)-3(*R*),4-dimetil-1-piperidinil]metil]-1-oxo-3-fenilpropil]amino]acético (16**)**

Una solución del *ter-butil* éster del ácido {(*S*)-2-bencil-3-[(3*R*,4*R*)-4-(3-carbamoyl-fenil)-3,4-dimetilpiperidin-1-il]propionil-amino}acético (**14**) (2,08 g, 0,00410 mol) en 6M de cloruro de hidrógeno en agua (100 mL, 0,7 mol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. LCMS indicó que la reacción estaba completa. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a un pH aproximadamente neutro (~pH 8) con 1M NaOH. Se evaporaron los solventes y el residuo se cromatógrafió sobre gel de sílice (MeOH/acetato de etilo 0-30%). El sólido blanco resultante obtenido se recogió en 10% metanol en DCM y se removió el precipitado por filtración. Se evaporaron los solventes para obtener la sal de sodio **16** (850 mg, 46%). ^1H NMR (DMSO), δ 0,63 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,55 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 2,03 (d, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,30 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2,41 (dd, $J = 11$ Hz and 2 Hz, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,63 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 7,16 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7,23 (m, 4H), 7,35 (m, 2H), 7,43 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,00 (br s, 2H); análisis Espectral de Masa: m/z 452.2 $[M + H]^+$

Ensayos biológicos

Se determinaron las potencias de los compuestos probando la capacidad que tiene cada compuesto en un rango de concentraciones de inhibir el enlace del antagonista opioide no selectivo [^3H]diprenorfina, a los receptores opioides humanos clonados μ , κ y δ , expresados en líneas celulares separadas. Se obtuvieron los valores IC_{50} mediante el análisis no lineal de los datos usando GraphPad Prism Versión 3.00 para Windows (GraphPad Software, San Diego). Se obtuvieron los K_i mediante las correcciones de los valores IC_{50} .

Enlace del receptor (ensayo *in vitro*)

El método de enlace del receptor (DeHaven y DeHaven-Hudkins, 1998) era una modificación del método de Raynor *y colab.* (1994). Después de diluir en una solución reguladora A y de la homogeneización, se agregaron proteínas de membrana (10-80 μ g) en 250 μ L a las mezclas que contenían el compuesto de prueba y [^{3} H]diprenorfina (0,5 a 1,0 nM, 40,000 a 50,000 dpm) en 250 μ L de la solución reguladora A en placas tituladoras de poliestireno de 96 pocillos profundos (Beckman). Después de incubar a temperatura ambiente durante una hora, se filtraron las muestras a través de filtros GF/B que habían sido remojados en una solución de 0,5 % (peso/vol) de polietilenimina y 0,1 % (peso/vol) de albúmina de suero bovino en agua. Se enjuagaron los filtros 4 veces con 1 mL de Tris HCl 50 mM frío, pH 7,8 y se determinó la radiactividad restante en los filtros mediante espectroscopía por centelleo. Se determinó el enlace no específico mediante los valores mínimos de las curvas de titulación y se confirmó mediante pocillos de ensayo separados que contenían 10 μ M naloxona. Se determinaron los valores K_i mediante las correcciones de Cheng-Prusoff de los valores IC_{50} derivados de los ajustes de regresión no lineal de curvas de titulación de 12 puntos usando GraphPad Prism[®] Versión 3.00 para Windows (GraphPad Software, San Diego, CA).

Para determinar la constante de disociación de equilibrio para los inhibidores (K_i), se midió el radioligando ligado (cpm) en presencia de varias concentraciones de los compuestos de prueba. Se determinó la concentración para obtener la inhibición media-máxima (EC_{50}) del enlace de radioligando a partir del mejor ajuste de regresión no lineal de la siguiente ecuación,

$$Y = \text{Inferior} + \frac{(\text{Sup} - \text{Inferior})}{1 + 10^{X - \text{LogEC}_{50}}}$$

donde Y es la cantidad de radioligando ligado en cada concentración del compuesto de prueba, Inferior es la cantidad calculada de radioligando ligado en presencia de una concentración infinita del compuesto de prueba, Sup es la cantidad calculada del radioligando ligado en ausencia del compuesto de prueba, X es el logaritmo de la concentración del compuesto de prueba, y LogEC_{50} es el logaritmo de la concentración del compuesto de prueba donde la cantidad de radioligando ligado está a mitad de camino entre Sup e Inferior. El ajuste de regresión no lineal se realizó usando el programa Prism[®] (GraphPad Software, San Diego, CA). Luego se determinaron los valores K_i a partir de los valores EC_{50} mediante la siguiente ecuación

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

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

Se evaluaron las potencias de los antagonistas mediante sus capacidades para inhibir el enlace $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ estimulado por el agonista con las membranas que contienen los receptores opioides μ , κ , o δ . El agonistas utilizado por el receptor opioide μ era loperamida.

Para determinar el valor IC_{50} , se midieron la concentración para la inhibición media-máxima de los enlaces $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\square\text{S}$ estimulados por agonista, la cantidad de $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\square\text{S}$ ligado en presencia de una concentración fija de agonista y varias concentraciones de antagonista. La concentración fija de agonista era EC_{80} , la concentración para obtener el 80% de estimulación máxima relativa del enlace $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\square\text{S}$. El valor IC_{50} fue determinado a partir del mejor ajuste de regresión no lineal de los datos de la siguiente ecuación,

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

donde Y es la cantidad de $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ ligado a cada concentración del antagonista, Inferior es la cantidad calculada de $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ ligado en presencia de una concentración infinita del antagonista, Superior es la cantidad calculada de enlace $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ ligado en ausencia de antagonista agregado, X es el logaritmo dela concentración del antagonista, y LogIC_{50} es el logaritmo de la concentración del antagonista donde la cantidad de $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ ligado está a medio camino entre Inferior y Superior. El ajuste de regresión no lineal se realizó usando GraphPad Prism[®] versión 3.00 para Windows (GraphPad Software, San Diego, CA).

Los compuestos y sales de los mismos preparados en los Ejemplos 1 a 6, C-1, C-2 y C-3 se probaron en cuanto a sus afinidades como antagonistas con respecto a los receptores opioides μ , κ y δ . Los resultados de estas pruebas de afinidad de enlace se sintetizan en la siguiente Tabla I.

TABLA I

Ejemplo	MOR K_i (nM)	DOR K_i (nM)	KOR K_i (nM)	Relación DOR/MOR
1 (sal de Li) 95% conf.	11,2 8,4–14,8	340 278-409	>10000	30

Ejemplo	MOR K_i (nM)	DOR K_i (nM)	KOR K_i (nM)	Relación DOR/MOR
2 (sal de Na) 95% conf.	17,3 13,9–21,6	308 229-415	>10000	18
3 (sal de TFA) 95% conf.	12,4 7,9-18,8	397 250-597	>10000	32
4 95% conf.	14 6,9-30	460 220-950	>10000	33
5 (oxalato) 95% conf.	16,9 13,3-21,7	310 227-424	>10000	18
6 (succinato) 95% conf.	18,1 5,6-58	527 n.d.	>10000	29
C-1 95% conf.	2285 nd	>10000	>10000	N/A
C-2 (sal de TFA) 95% conf.	2.6 1,6-4,2	85 55-130	660 83-5200	33
C-3 (sal de Na) 95% conf.	2.9 2,0-4,1	98 69-140	930 470-1900	34

“MOR” se refiere al receptor opioide mu, “DOR” se refiere al receptor opioide delta y
“KOR” se refiere al receptor opioide kappa

El antagonismo de los receptores opioides μ es una medida de la capacidad que tiene
5 un agente de tratar la disfunción gastrointestinal que puede manifestarse haciendo más lento el

tránsito gastrointestinal debido a la administración del opioide, como en el caso de, por ejemplo, la disfunción intestinal inducida por opioide o constipación inducida por opioide, así como también trastornos gastrointestinales resultantes de daño o cirugía como en el caso de, por ejemplo, íleo, como el íleo post-quirúrgico o post-parto.

5 Los resultados de los estudios de enlace *in vitro* como se muestran en la Tabla I demuestran que los compuestos de la invención, tal como son representados por los Ejemplos 1 a 6, así como también por los compuestos de la técnica previa, Ejemplos C-2 y C-3, eran antagonistas potentes basados en sus capacidades para inhibir el enlace [35S]GTP γ S estimulado por agonistas *in vitro* con IC_{50} s < 100 nM en el receptor μ . Con respecto a la
10 resistencia relativa de enlace, los estudios de enlace *in vitro* indicaron que los compuestos de la técnica anterior, Ejemplos C-2 y C-3, eran entre 4 y alrededor de 7 veces más potentes que en los Ejemplos 1 a 4 como antagonistas de los receptores opioides μ .

El Ejemplo C1 del compuesto de la técnica anterior demostró una inhibición significativamente reducida del enlace [35S]GTP γ S estimulado por agonista con respecto a
15 los otros compuestos de prueba en los estudios *in vitro*. Debido a esta afinidad significativamente reducida de enlace del receptor opioide μ , no se evaluó el Ejemplo C-1 en cuanto a la actividad funcional *in vitro* o eficacia *in vivo*.

Ensayo de Tránsito Gastrointestinal (GIT) en ratones (*in vivo*)

Se utilizaron para todos los experimentos, ratones machos Swiss-Webster (25-30 g) obtenidos de Ace Animals (Boyertown, PA). Se alojaron los ratones 4/jaula en jaulas de polycarbonato con comida y agua disponible a voluntad. Los ratones tenían un esquema de 12 horas luz:oscuridad comenzando con la luz a las 6:30 a.m. Se realizaron todos los experimentos durante el ciclo de luz. Los ratones ayunaron la noche anterior al experimento, dejándoles agua a voluntad.

25 Se les administró a los ratones un vehículo o agente de prueba (10% DMSO:20% Cremophor EL:70% solución salina) (3 mg/kg oralmente, 2 a 6 horas antes de la determinación del GIT. Se administraron los compuestos en un volumen de 0,1 ml/10 g de peso corporal. Se les administró morfina (3 mg/kg) o un vehículo (0,9% solución salina) s.c. 35 min para inducir un GIT lentificado, antes de la determinación del GIT. Diez minutos
30 después del tratamiento con morfina, se les administraron 0,2 ml de un preparado de carbón oralmente. El preparado de carbón consistía en una pasta acuosa de carbón, harina y agua en la siguiente relación (1:2:8, p:p:vol). Veinticinco minutos después de recibir el preparado de carbón, se practicó la eutanasia de los ratones con CO₂ y se determinó el GIT.

GIT se expresa como % GIT mediante la siguiente fórmula:

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

Para cada agente de prueba, se determinó un % de Antagonismo (“ A) para el pretratamiento del antagonista 2 y 6 horas. Utilizando el % medio GIT para cada grupo de tratamiento, se calculó %A usando la siguiente fórmula:

$$1 - \frac{(\text{respuesta media del vehículo} - \text{antagonista media} + \text{respuesta a la morfina})}{(\text{respuestas medias al vehículo} - \text{respuesta media a la morfina})} \times 100$$

Las actividades del antagonista del Ejemplo 1 y del compuesto de la técnica anterior, Ejemplo C-2, fueron evaluadas usando el ensayo GIT (in vivo). Los resultados de estos estudios se ilustran gráficamente en la Figura 1. Específicamente, el análisis llevado a cabo una hora después de administrar una dosis de 3 mg/kg del Ejemplo 1, demostró una recuperación de casi el 90% de eficacia de tratamiento pre-opioide del GIT. El análisis llevado a cabo una hora después de administrar una dosis de 3 mg/kg del Ejemplo C-2, demostró una recuperación del 50% de eficacia del tratamiento pre-opioide del GIT. Se observó una mejora en la eficacia del GIT demostrada con el Ejemplo 1 comparada con el Ejemplo C-2 en el transcurso del experimento de 8 horas hasta que los agentes administrados fueron suficientemente metabolizados para minimizar los efectos sobre los receptores opioides. El área bajo los valores de la curva (valores AUC) fueron calculados para el Ejemplo 1 y Ejemplo C-2, como se muestra en la siguiente Tabla II.

TABLA II

Ejemplo	Valores AUC (h * antagonismo porcentual (0-6 h))
1	408,8
C-2	191,5

Como se muestra en la Tabla II, el valor AUC observado en el Ejemplo 1 era 2,1 veces mayor que el valor AUC del Ejemplo C-2. Esta duplicación de la eficacia del Ejemplo 1 comparada con el Ejemplo C-2 fue sorprendente e inesperada ya que C-2 era 4,3 veces más potente que el Ejemplo 1 como antagonista MOR en el ensayo de enlace del receptor opioide (véase, Tabla I, arriba).

72

Procedimientos de datos farmacocinéticos

A. Protocolo PK en ratas

Se alojaron las ratas macho canalizadas en la vena yugular (JVC), Sprague-Dawley (SD) (Charles River, Raleigh, NC) individualmente en jaulas de policarbonato sobre un lecho Alpha-dri en un ambiente controlado con un ciclo de 12 horas luz-oscuridad. Se permitió el aclimatamiento de las ratas durante 3-5 días antes del estudio. Los animales ayunaron durante la noche anterior a la administración del fármaco y fueron alimentados 4 horas después de la recolección de sangre.

Preparación de la solución de dosificación

La suspensión utilizada para la administración PO se preparó a una concentración nominal de 2 mg/mL del agente de prueba en metilcelulosa al 0,5% con 0,1% Tween[®]80.

Administración del fármaco y recolección de la muestra

Dos grupos de tres ratas JVC recibieron, cada una, una dosis simple PO de 10 mg/kg. Se administró la dosis PO mediante sonda nasogástrica en un volumen de dosificación de 5 mL/kg. Se recolectaron las muestras de sangre (0,6 mL) a través de una cánula en la vena yugular a una predosis de 15 y 30 minutos y 1, 2, 4, 6, 8 y 24 h post-dosis en tubos que contenían EDTA. Se obtuvo el plasma mediante centrifugación a 3.000 rpm durante 15 minutos. Se almacenaron las muestras a -20 °C hasta el análisis.

Preparación de la muestra de Plasma

Se desproteinizaron las alícuotas de plasma con una solución estándar interna en acetonitrilo. Se les aplicó un vórtice a las muestras, se centrifugaron y una alícuota del sobrenadante se mezcló con agua. Luego se analizó la alícuota diluida.

Análisis de la muestra

Se determinaron las concentraciones en plasma mediante cromatografía líquida de alto rendimiento con una detección espectrométrica en tandem (LC/MS/MS) después de la precipitación de la proteína.

Análisis farmacocinético

El análisis independiente del Modelo se realizó para evaluar la farmacocinética. El área bajo la curva concentración-tiempo (AUC) y el área bajo la curva de primer momento (AUMC), fueron calculadas entre cero a 6 u 8 horas post-dosis, usando el método trapezoidal

lineal con extrapolación hasta el infinito. La constante de tasa de eliminación terminal (k_{el}) y vida media ($t_{1/2}$) se calcularon mediante la regresión de cuadrados mínimos lineales de los datos de concentración-tiempo transformados con el log. Se computarizó la eliminación de plasma sistémico (CLs) a partir de Dosis/AUC. El volumen de distribución en estado estable (V_{dss}) se calculó partir de Dosis • AUMC/AUC². Se utilizó el software WinNonlin® Professional software (Pharsight Corporation) para generar todos los datos farmacocinéticos.

Los resultados de los estudios farmacocinéticos en ratas se ilustra gráficamente en Figura 2. Como se muestra en la Figura 2 en las tres ratas probadas, el Ejemplo 3 demuestra exposiciones del fármaco en plasma consistentemente superiores, una menor variabilidad de la exposición en plasma y transcurso del tiempo, y una mejora aproximadamente 8 veces mayor en la biodisponibilidad oral ($F = 8\%$) comparada con el Ejemplo C-2 ($F \sim 1\%$). Las propiedades farmacocinéticas mejoradas del Ejemplo 3 comparadas con las propiedades farmacocinéticas de C-2 fueron sorprendentes e inesperadas.

El Ejemplo 2 también se estudió en ratas y demostró un comportamiento farmacocinético similarmente mejorado *in vivo* ($F = 11\%$).

B. Protocolo PK en perros

Formulación de la dosis

Las formulaciones para dosis se prepararon el día de dosificación disolviendo 33,16 mg del material de prueba en 60 mL de agua estéril para lograr una concentración de 0,5526 mg/mL de compuesto total (0,5 mg/mL del compuesto de prueba). La solución de dosificación se sometió a un vórtice para asegurar la homogeneidad y disolución.

Administración de la dosis

La formulación de dosificación se administró por la vía oral a través de una sonda nasogástrica según SOPs (Procedimientos Operativos Estándar). Cada perro recibió una dosis simple PO de 6 mg/kg.

Recolección de sangre

Se recolectaron todas las muestras de sangre de un vaso periférico. Se recolectaron aproximadamente 0,3 ml de sangre en cada punto en el tiempo. Se colocaron todas las muestras de sangre sobre hielo húmedo hasta procesar el plasma.

Procesamiento sangre/plasma

Se procesaron las muestras de sangre para el plasma mediante la centrifugación a aproximadamente 5°C. Las muestras de plasma se almacenaron en tubos de polipropileno,

congeladas rápidamente sobre hielo seco y mantenidas a $-70 \pm 10^{\circ}\text{C}$ hasta el análisis LC/MSMS.

Análisis de la muestra

Se determinaron las concentraciones en plasma mediante cromatografía líquida de alto rendimiento con una detección espectrométrica de masa en tándem (LC/MS/MS) después de la precipitación de la proteína.

Análisis de los datos

Se analizaron los datos de concentración en plasma versus tiempo mediante los métodos no compartimentales usando el programa del software WinNonlin software (versión 5.0.1, Pharsight, Mountain View, CA).

Los resultados de los estudios farmacocinéticos en perros se ilustran gráficamente en la Figura 3. Como se muestra en la Figura 3 para los tres perros probados, el Ejemplo 1 demuestra exposiciones del fármaco en plasma consistentemente mayores, una biodisponibilidad oral claramente mejorada ($F = 30\%$), y menos variabilidad en la exposición en plasma y transcurso del tiempo, particularmente en puntos en el tiempo entre 1-6 h (como lo evidencian las barras de errores menores), comparado con el Ejemplo C-3 ($F = 11\%$). El Ejemplo 1 también demostró una mayor biodisponibilidad (específicamente, un aumento entre 3 veces en la concentración media en plasma) comparado con C-3. Los valores AUC calculados para cada perro se presentan a continuación en la Tabla III.

TABLA III

Ejemplo	Animal #	Dosis (mg/kg)	AUC0-t (ng*h/mL)
1	Perro #1	6	183
1	Perro #2	6	250
1	Perro #3	6	344
C-3	Perro #1	6	54
C-3	Perro #2	6	53
C-3	Perro #3	6	81

El análisis de los datos en la Tabla III muestra que existe una mejora aproximadamente 4 veces mayor en el valor AUC medio, por ejemplo, 1 ($\text{AUC} = 259 \pm 81 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$) comparado con el Ejemplo C-3 ($\text{AUC} = 63 \pm 16 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$). Las propiedades farmacocinéticas mejoradas del Ejemplo 1 comparadas con las propiedades farmacocinéticas del Compuesto C-3 de la técnica anterior, fueron sorprendentes e inesperadas.

B. Protocolo PK en primates

Formulación de la dosis

Las formulaciones de dosis se prepararon el día de la dosificación disolviendo 33,16 mg del material de prueba 60 mL de agua estéril para lograr una concentración de 0,5526 mg/mL de compuesto total (0,5 mg/mL del compuesto de prueba). La solución para dosificación se sometió a vórtice para asegurar la homogeneidad y disolución.

Administración de la dosis

La formulación de la dosis se administró oralmente mediante sonda nasogástrica según SOPs. Cada mono recibió una dosis PO simple de 1 mg/kg como una suspensión MC al 0,5% .

Recolección de sangre:

Se recolectaron todas las muestras de sangre de una vena periférica. Se recolectaron aproximadamente 0,3 mL en cada punto en el tiempo. Todas las muestras de sangre se colocaron sobre hielo seco hasta ser procesadas para plasma.

15 Procesamiento sangre/plasma

Se procesaron las muestras de sangre para plasma mediante centrifugación a aproximadamente 5°C. Se almacenaron las muestras de sangre en tubos de polipropileno, se congelaron rápidamente sobre hielo seco y se mantuvieron a $-70 \pm 10^{\circ}\text{C}$ hasta al análisis LC/MSMS.

20 Análisis de la muestra

Se determinaron las concentraciones en plasma mediante cromatografía líquida de alto rendimiento con detección espectrométrica de masa en tándem (LC/MS/MS) después de la precipitación de la proteína.

Análisis de los datos

Se analizó la concentración en plasma versus los datos de tiempo mediante los métodos no compartimentales usando el programa WinNonlin software (versión 5.0.1, Pharsight, Mountain View, CA).

Los resultados de los estudios farmacocinéticos en monos se ilustró gráficamente en la Figura 4. Al igual que en los estudios farmacocinéticos en ratas y perros, el Ejemplo 1 demostró exposiciones del fármaco en plasma consistentemente mayores, menor variabilidad en la exposición en plasma y transcurso del tiempo y una biodisponibilidad oral claramente mejorada ($F = 10\%$) en los tres monos probados, como se evidencia con barras de errores más angostas, comparadas con el Ejemplo C-3 ($F = < 2\%$). (Cabe destacar que, debido a una

biodisponibilidad pobre que resulta en una exposición limitada a la dosis administrada, no se pueden determinar los valores AUC parecidos para C-3). El Ejemplo 1 demostró una concentración en plasma máxima mayor en 18,3 veces (C_{max}) comparada con el Ejemplo C-3. Específicamente, el Ejemplo 1 demostró una C_{max} de 32 ± 12 ng/mg y el Ejemplo C-3 demostró una C_{max} de $1,75 \pm 0,06$ ng/ml. Los valores AUC calculados para cada mono se determinan en la Tabla IV a continuación.

TABLA IV

Ejemplo	Animal #	Dosis (mg/kg)	Cmax (ng/mL)	Mean Cmax ± SD (ng/mL)	AUC0-t (ng*h/mL)
1	Mono #1	1	29,5	32 ± 12	103
1	Mono #2	1	20,8	32 ± 12	87
1	Mono #3	1	44,6	32 ± 12	132
C-3	Mono #1	1	1,81	$1,75 \pm 0,06$	--
C-3	Mono #2	1	1,74	$1,75 \pm 0,06$	--
C-3	Mono #3	1	1,70	$1,75 \pm 0,06$	--

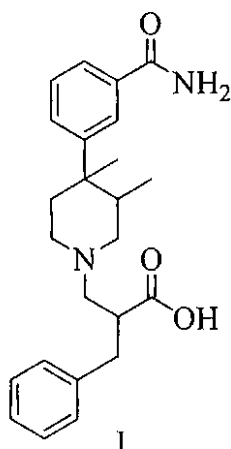
El análisis de los datos en la Tabla IV indica que los valores C_{max} para el Ejemplo 1 eran alrededor de 10 a 20 veces mayor que los valores C_{max} para el Ejemplo C-3. Las propiedades farmacocinéticas mejoradas del Ejemplo 1 comparadas con las propiedades farmacocinéticas del Compuesto C-3 de la técnica anterior, fueron sorprendentes e inesperadas. Los resultados de estos estudios son particularmente ventajosos en vista de la naturaleza general predictiva de la farmacocinética de primates con respecto a la farmacocinética humana.

Cuando se utilizan rangos aquí para las propiedades físicas, como por ejemplo, el peso molecular, o propiedades químicas, como por ejemplo, las fórmulas químicas, se pretende incluir todas las combinaciones y subcombinaciones de rangos y realizaciones específicas.

Las descripciones de cada patente, solicitud y publicación de patente citada o descripta en este documento se incorpora completa aquí como referencia.

El experto en el arte apreciará que pueden realizarse numerosos cambios y modificaciones a las realizaciones preferidas de la invención y que, dichos cambios y modificaciones pueden realizarse sin apartarse del espíritu de la invención. Por lo tanto, se prefiere que las reivindicaciones anexadas incluyen todas estas variaciones de equivalentes dentro del verdadero espíritu y de la invención.

Realización 1: Un compuesto de la Fórmula I:



o una sal del mismo.

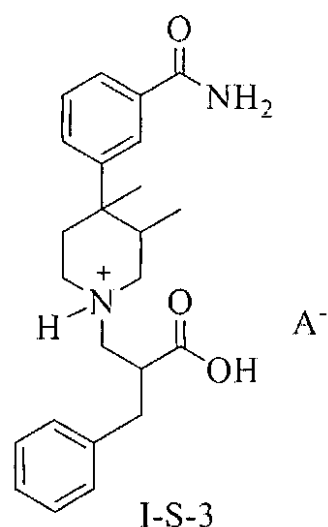
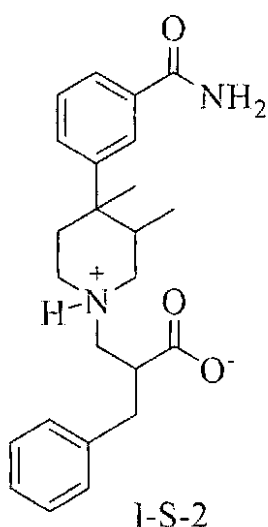
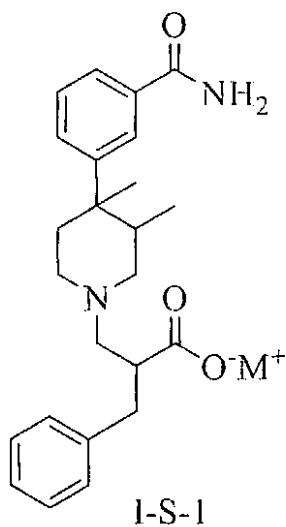
5 Realización 2: Un compuesto de acuerdo con la Realización 1, que no tiene forma de sal.

Realización 3: Un compuesto de acuerdo con la Realización 1 que tiene la forma de una sal.

10 Realización 4: Una sal de acuerdo con la Realización 3 que es una sal que no es farmacéuticamente aceptable.

Realización 5: Una sal de acuerdo con la Realización 3 donde la sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

Realización 6.: Una sal de acuerdo con la Realización 3, que tiene la Fórmula I-S-1, I-S-2 o I-S-3:



15

donde:

M^+ es un catión de una base; y

A^- es un anión de un ácido.

Realización 7: Una sal de acuerdo con la realización 6 que tiene la Fórmula I-S-1.

Realización 8: Una sal de acuerdo con la Realización 7, donde M^+ se selecciona del
5 grupo formado por un catión de amonio y un catión de metal.

Realización 9: Una sal de acuerdo con la Realización 8, donde M^+ es un catión de metal.

Realización 10: Una sal de acuerdo con la Realización 9, donde dicho catión de metal se selecciona del grupo formado por un catión de sodio y un catión de litio.

10 Realización 11: Una sal de acuerdo con la Realización 10, donde dicho catión de metal es un catión de sodio.

Realización 12: Una sal de acuerdo con la Realización 6, que tiene la Fórmula I-S-2.

Realización 13: Una sal de acuerdo con la Realización 6, que tiene la Fórmula IA-S-3.

Realización 14: Una sal de acuerdo con la Realización 13, donde A^- es un ión de
15 trifluoroacetato, ión de succinato, o ión de oxalato.

Realización 15: Una sal de acuerdo con la Realización 14, donde A^- es un ión de trifluoroacetato.

Realización 16: Una sal de acuerdo con la Realización 14, donde A^- es un ión de succinato.

20 Realización 17: Una sal de acuerdo con la Realización 14, donde A^- es un ión de oxalato.

Realización 18: Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con la Realización 1, que tiene una configuración estereoquímica seleccionada del grupo formado por *RRR*, *RRS*, *RSR*, *SRR*, *RSS*, *SRS*, *SSR*, y *SSS*.

25 Realización 19: Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con la Realización 18, que tiene la configuración estereoquímica *RRR*.

Realización 20: Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con la Realización 18, que tiene la configuración estereoquímica *RRS*.

Realización 21: Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con la Realización 18, que tiene la configuración estereoquímica *RSR*.

Realización 22: Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con la Realización 18, que tiene la configuración estereoquímica *SRR*.

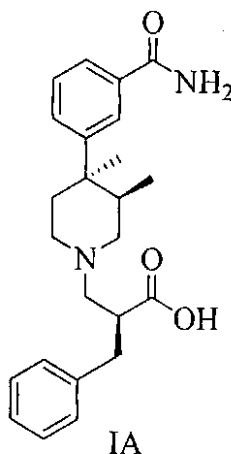
5 Realización 23: Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con la Realización 18, que tiene la configuración estereoquímica *RSS*.

Realización 24: Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con la Realización 28, que tiene la configuración estereoquímica *SRS*.

10 Realización 25: Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con la Realización 18, que tiene la configuración estereoquímica *SSR*.

Realización 26: Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con la Realización 18, que tiene una configuración estereoquímica *SSS*.

Realización 27: Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con la Realización 1, donde el compuesto de la Fórmula I tiene la siguiente Fórmula IA:



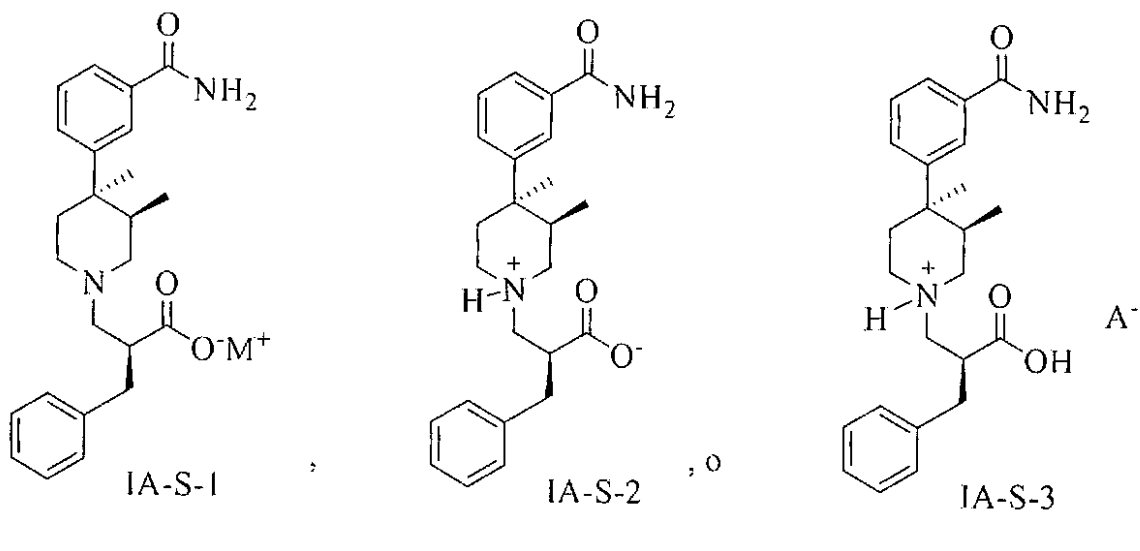
15 Realización 28: Un compuesto de acuerdo con la Realización 27, que no tiene la forma de una sal.

Realización 29: Un compuesto de acuerdo con la Realización 27, que tiene la forma de una sal.

20 Realización 30: Una sal de acuerdo con la Realización 29, que no es una sal farmacéuticamente aceptable.

Realización 31: Una sal de acuerdo con la Realización 29, donde la sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

Realización 32: Una sal de acuerdo con la Realización 29, que tiene la Fórmula IA-S-1, IA-S-2 o IA-S-3:



donde:

M^+ es un catión de una base; y

A^- es un anión de un ácido.

10 Realización 33: Una sal de acuerdo con la Realización 32, que tiene la fórmula IA-S-1.

Realización 34: Una sal de acuerdo con la Realización 33, donde M^+ se selecciona del grupo formado por un catión de amonio y un catión de metal.

15 Realización 35: Una sal de acuerdo con la Realización 34, donde M^+ es un catión de metal.

Realización 36: Una sal de acuerdo con la Realización 35, donde dicho catión de metal se selecciona del grupo formado por un catión de sodio y un catión de litio.

Realización 37: Una sal de acuerdo con la Realización 36, donde dicho catión de metal es un catión de sodio.

20 Realización 38: Una sal de acuerdo con la Realización 32, que tiene la Fórmula IA-S-2.

Realización 39: Una sal de acuerdo con la Realización 32, que tiene la Fórmula IA-S-3.

Realización 40: Una sal de acuerdo con la Realización 39, donde A^- es un ión de trifluoroacetato, ión de succinato, o ión de oxalato.

Realización 41: Una sal de acuerdo con la Realización 40, donde A^- es un ión de trifluoroacetato.

5 Realización 42: Una sal de acuerdo con la Realización 40, donde A^- es un ión de succinato.

Realización 43: Una sal de acuerdo con la Realización 40, donde A^- es un ión de oxalato.

Realización 44: Una composición farmacéutica que comprende:

10 un vehículo farmacéuticamente aceptable; y
una cantidad eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1 a 3, 5 a 13, 16 a 29, 31 a 39, 42, o 43.

15 Realización 45: Una composición farmacéutica de acuerdo con la Realización 44, que además comprende una cantidad eficaz de al menos un opioide.

20 Realización 46: Una composición farmacéutica de acuerdo con la Realización 45, donde el opioide se selecciona del grupo formado por alfentanil, buprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, dihidrocodeína, fentanil, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, meperidina (petidina), metadona, morfina, nalbufina, oxycodona, oximorfona, pentazocina, propiram, propoxifeno, sufentanil, tramadol y mezclas de los mismos.

Realización 47: Un método para ligar receptores opioides que comprende:

hacer contactar los receptores opioides con una cantidad eficaz de un compuesto o sal del mismo o composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1 a 46.

25 Realización 48: Un método de acuerdo con la Realización 47, que comprende ligar los receptores opioides *in vitro*.

Realización 49: Un método de acuerdo con la Realización 47, que comprende ligar los receptores opioides *in vivo*.

Realización 50: Un método de acuerdo con la Realización 49, que comprende ligar los receptores opioides en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende:

administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de dicho compuesto o sal del mismo o composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1 a 3, 5 a 13, 16 a 29, 31 a 39, o 42 a 46.

Realización 51: Un método de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 47 a 50, donde los receptores son receptores opioides μ .

Realización 52: Un método de acuerdo con la Realización 49, donde dichos receptores opioides μ están ubicados en el sistema nervioso central.

Realización 53: Un método de acuerdo con la Realización 49, donde dichos receptores opioides μ están ubicados en la periferia del sistema nervioso central.

Realización 54: Un método de acuerdo con la Realización 47, donde el enlace antagoniza la actividad de los receptores opioides.

Realización 55: Un método de acuerdo con la Realización 49, donde dicho compuesto o sal del mismo exhibe actividad con respecto a los receptores opioides.

Realización 56: Un método de acuerdo con la Realización 49, donde dicho compuesto o sal del mismo sustancialmente no cruza la barrera sangre-cerebro.

Realización 57: Un método de acuerdo con la Realización 50, donde el paciente necesita el tratamiento de una condición o enfermedad producida por un opioide.

Realización 58: Un método de acuerdo con la Realización 57, donde dicho opioide es endógeno.

Realización 59: Un método de acuerdo con la Realización 57, donde dicho opioide es exógeno.

Realización 60: Un método para tratar la disfunción gastrointestinal que comprende:

administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto o sal del mismo o composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1 a 3, 5 a 13, 16 a 29, 31 a 39, o 42 a 46.

Realización 61: Un método para tratar el íleo, que comprende:

administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto o sal del mismo o composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1 a 3, 5 a 13, 16 a 29, 31 a 39, o 42 a 46.

5 Realización 62: Un método para tratar un efecto secundario asociado con un opioide que comprende:

administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto o sal del mismo o composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1 a 3, 5 a 13, 16 a 29, 31 a 39, o 42 a 46.

10 Realización 63: Un método de acuerdo con la Realización 62, que además comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de al menos un opioide.

Realización 64: Un método de acuerdo con la Realización 62, donde el efecto secundario se selecciona del grupo formado por constipación, náuseas y vómitos.

Realización 65: Un método de acuerdo con la Realización 62, donde dicha administración ocurre antes, durante o después de administrar al menos un opioide.

15 Realización 66: Un método de acuerdo con la Realización 63 o 65, donde dicho opioide se selecciona del grupo formado por alfentanil, buprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, dihidrocodeína, fentanil, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, meperidina (petidina), metadona, morfina, nalbufina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propiram, propoxifeno, sufentanil, tramadol y mezclas de los mismos.

20 Realización 67: Un método para tratar el dolor que comprende:

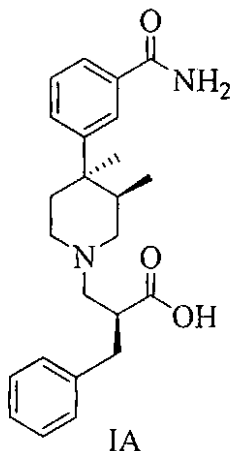
administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento, una composición que comprende:

una cantidad eficaz de un opioide; y

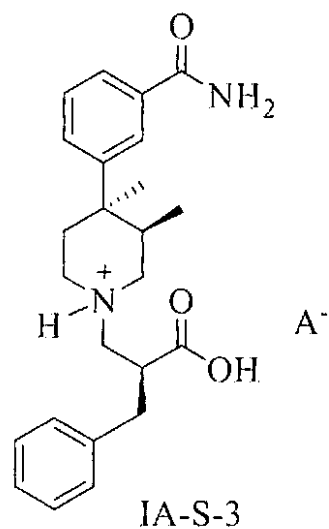
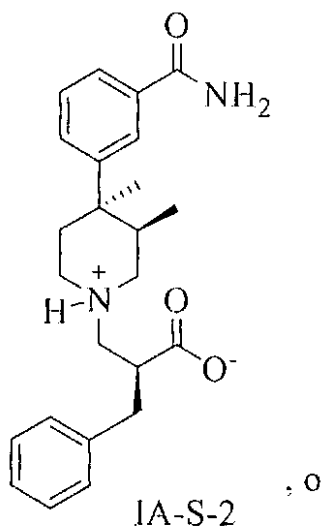
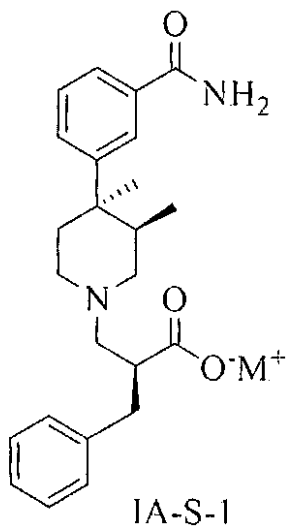
25 una cantidad eficaz de un compuesto o sal del mismo o composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1 a 3, 5 a 13, 16 a 29, 31 a 39, o 42 a 46.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto caracterizado porque tiene la Fórmula IA:



- 5 o una sal del mismo.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque no tiene la forma de una sal.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la forma de una sal.
- 10 4. Una sal de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizada porque es no es una sal farmacéuticamente aceptable.
5. Una sal de acuerdo con la reivindicación 3 caracterizada porque es una sal farmacéuticamente aceptable.
- 15 6. Una sal de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizada porque tiene la Fórmula IA-S-1, IA-S-2 o IA-S-3:



donde:

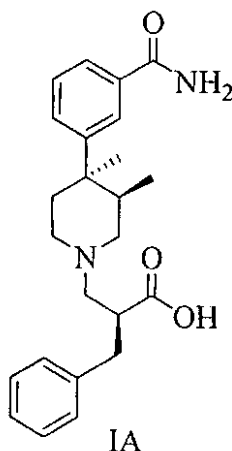
M^+ es un catión de una base; y

A⁻ es un anión de un ácido.

7. Una sal de acuerdo con la reivindicación 6 caracterizada porque tiene la Fórmula IA-S-1.
8. Una sal de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada porque M⁺ se selecciona del grupo formado por un catión de amonio y un catión de metal.
9. Una sal de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizada porque M⁺ es un catión de metal.
10. Una sal de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizada porque dicho catión de metal se selecciona del grupo formado por un catión de sodio y un catión de litio.
11. Una sal de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizada porque dicho catión de metal es un catión de sodio.
12. Una sal de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizada porque tiene la Fórmula IA-S-2.
13. Una sal de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizada porque tiene la Fórmula IA-S-3.
14. Una sal de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizada porque A⁻ es un ión de trifluoroacetato, ión de succinato, o ión de oxalato.
15. Una sal de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizada porque A⁻ es un ión de trifluoroacetato.
16. Una sal de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizada porque A⁻ es un ión de succinato.
17. Una sal de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizada porque A⁻ es un ión de oxalato.
18. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende:

un vehículo farmacéuticamente aceptable; y

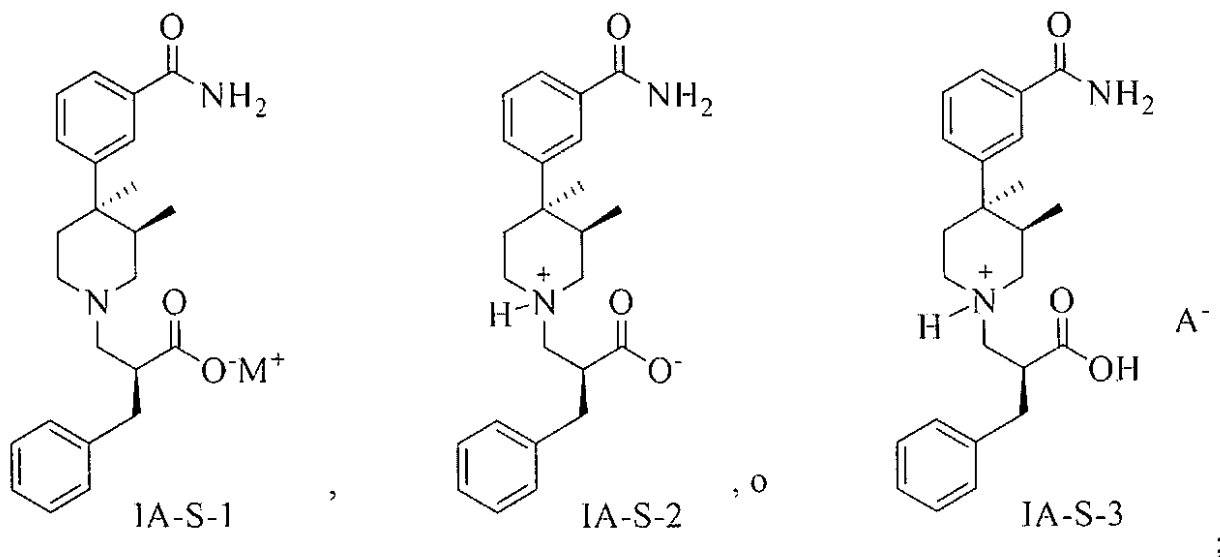
una cantidad eficaz de un compuesto de la siguiente Fórmula IA:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizada porque dicho compuesto tiene la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

20. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19, caracterizada porque dicha sal farmacéuticamente aceptable tiene la Fórmula IA-S-1, IA-S-2 o IA-S-3:



donde:

M^+ es un catión de una base farmacéuticamente aceptable; y

A^- es un anión de un ácido farmacéuticamente aceptable.

21. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 20, caracterizada porque dicha sal farmacéuticamente aceptable tiene la Fórmula IA-S-1.

22. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21, caracterizada porque M^+ se selecciona del grupo formado por un catión de amonio y un catión de metal.

23. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21, caracterizada porque M^+ es un catión de metal.

24. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, caracterizada porque dicho catión de metal se selecciona del grupo formado por un catión de sodio y un catión de litio.

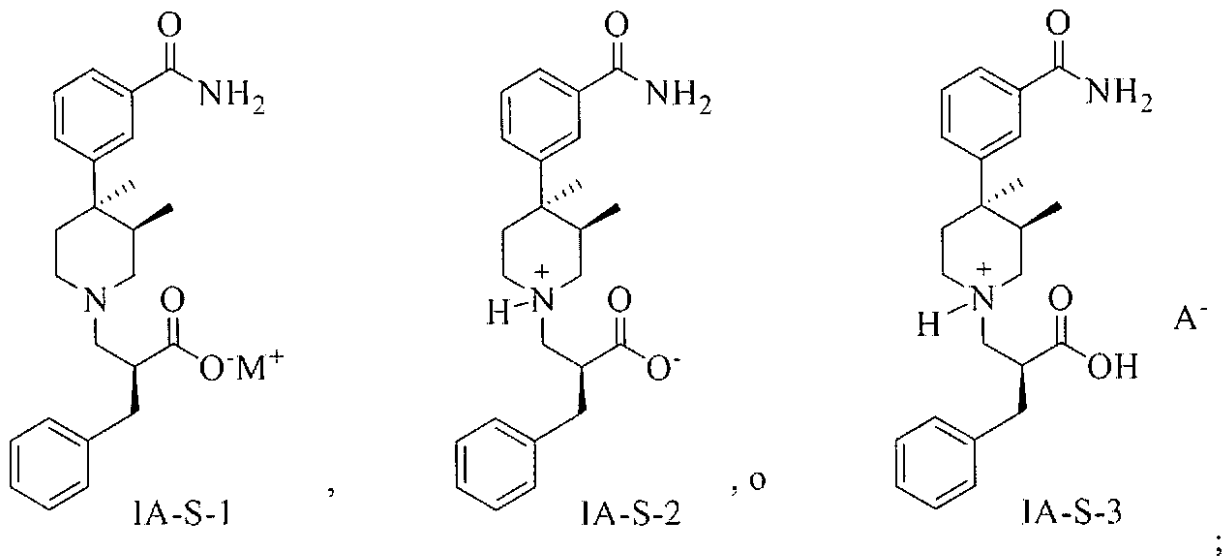
25. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 24, caracterizada porque dicho catión de metal es un catión de sodio.

26. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 20, caracterizada porque dicha sal farmacéuticamente aceptable tiene la Fórmula IA-S-2.

27. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 20, caracterizada porque dicha sal farmacéuticamente aceptable tiene la Fórmula IA-S-3.

28. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27, caracterizada porque A^- es un ión de succinato o ión de oxalato.

29. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28, caracterizada porque A⁻ es un ión de succinato.
30. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28, caracterizada porque A⁻ es un ión de oxalato.
- 5 31. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizada porque comprende una cantidad eficaz de, al menos, un opioide.
32. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31, caracterizada porque dicho opioide se selecciona del grupo formado por alfentanil, buprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, dihidrocodeína, fentanil, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, meperidina
10 (petidina), metadona, morfina, nalbufina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propiram, propoxifeno, sufentanil, tramadol y mezclas de los mismos.
33. Un método para ligar receptores opioides caracterizado porque comprende:
hacer contactar los receptores opioides con una cantidad eficaz de un compuesto o sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1.
- 15 34. Un método de acuerdo con la reivindicación 33, caracterizado porque dicho compuesto no tiene la forma de una sal.
35. Un método de acuerdo con la reivindicación 33, caracterizado porque dicho compuesto tiene la forma de una sal.
36. Un método de acuerdo con la reivindicación 35, caracterizado porque dicha sal es no es
20 una sal farmacéuticamente aceptable.
37. Un método de acuerdo con la reivindicación 35 caracterizado porque es una sal farmacéuticamente aceptable.
38. Un método de acuerdo con la reivindicación 33, caracterizado porque los receptores son receptores opioides μ .
- 25 39. Un método de acuerdo con la reivindicación 33, caracterizado porque el enlace antagoniza la actividad de los receptores opioides.
40. Un método de acuerdo con la reivindicación 33, caracterizado porque comprende ligar los receptores opioides *in vitro*.
41. Un método de acuerdo con la reivindicación 35, caracterizado porque dicha sal tiene la
30 Fórmula IA-S-1, IA-S-2, o IA-S-3:



donde:

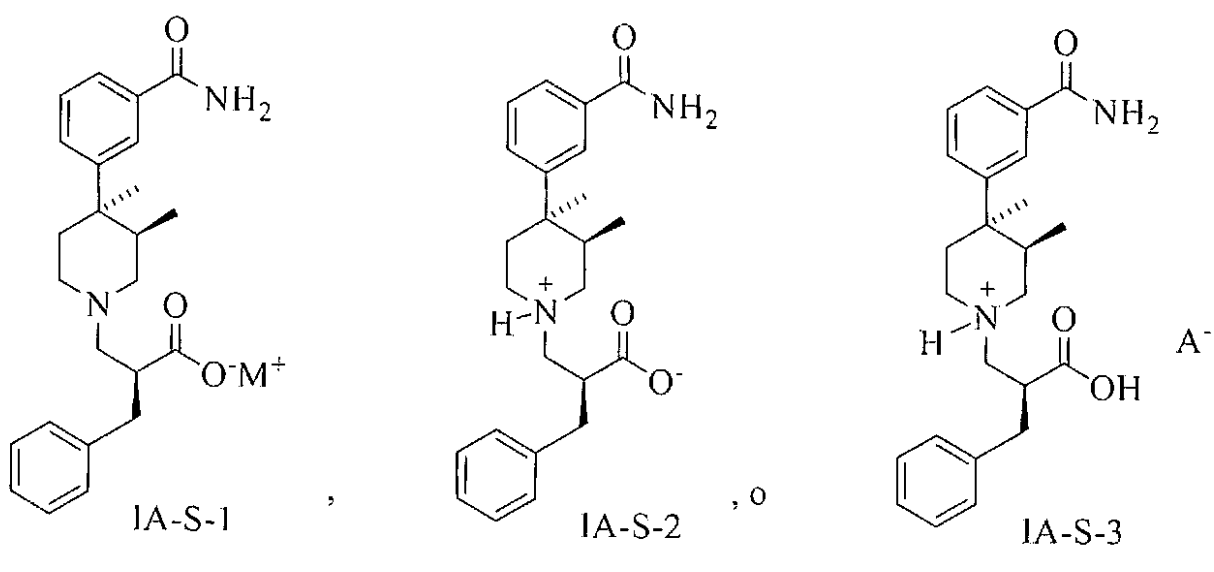
M^+ es un catión de una base; y

A^- es un anión de un ácido.

42. Un método de acuerdo con la reivindicación 41, caracterizado porque dicha sal tiene la Fórmula IA-S-1.
43. Un método de acuerdo con la reivindicación 42, caracterizado porque M^+ se selecciona del grupo formado por un catión de amonio y un catión de metal.
44. Un método de acuerdo con la reivindicación 43, caracterizado porque M^+ es un catión de metal.
45. Un método de acuerdo con la reivindicación 44, caracterizado porque dicho catión de metal se selecciona del grupo formado por un catión de sodio y un catión de litio.
46. Un método de acuerdo con la reivindicación 45, caracterizado porque dicho catión de metal es un catión de sodio.
47. Un método de acuerdo con la reivindicación 35, caracterizado porque dicha sal tiene la Fórmula IA-S-2.
48. Un método de acuerdo con la reivindicación 35, caracterizado porque dicha sal tiene la Fórmula IA-S-3.
49. Un método de acuerdo con la reivindicación 48, caracterizado porque A^- es un ión de trifluoroacetato, ión de succinato, o ión de oxalato.
50. Un método de acuerdo con la reivindicación 49, caracterizado porque A^- es un ión de trifluoroacetato.
51. Un método de acuerdo con la reivindicación 49, caracterizado porque A^- es un ión de succinato.

52. Un método de acuerdo con la reivindicación 49, caracterizado porque A^- es un ión de oxalato.
53. Un método de acuerdo con la reivindicación 33, caracterizado porque comprende ligar los receptores opioides *in vivo*.
- 5 54. Un método de acuerdo con la reivindicación 53, que comprende ligar opioides en un paciente que necesita dicho tratamiento caracterizado porque comprende:
- administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 55. Un método de acuerdo con la reivindicación 54, caracterizado porque los receptores son receptores opioides μ .
56. Un método de acuerdo con la reivindicación 55, caracterizado porque dichos receptores opioides μ están ubicados en el sistema nervioso central.
57. Un método de acuerdo con la reivindicación 55, caracterizado porque dichos receptores opioides μ están ubicados en la periferia del sistema nervioso central.
- 15 58. Un método de acuerdo con la reivindicación 54, caracterizado porque el enlace antagoniza la actividad de los receptores opioides.
59. Un método de acuerdo con la reivindicación 54, caracterizado porque dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo exhiben actividad con respecto a los receptores opioides.
- 20 60. Un método de acuerdo con la reivindicación 54, caracterizado porque dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo sustancialmente no cruzan la barrera sangre-cerebro.
61. Un método de acuerdo con la reivindicación 54, caracterizado porque el paciente necesita el tratamiento de una condición o enfermedad producida por un opioide.
- 25 62. Un método de acuerdo con la reivindicación 61, caracterizado porque dicho opioide es endógeno.
63. Un método de acuerdo con la reivindicación 61, caracterizado porque dicho opioide es exógeno.
64. Un método de acuerdo con la reivindicación 54, caracterizado porque dicho compuesto se 30 administra al paciente en una forma que no es de sal.
65. Un método de acuerdo con la reivindicación 54, caracterizado porque dicho compuesto se administra al paciente en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

66. Un método de acuerdo con la reivindicación 65, caracterizado porque dicha sal farmacéuticamente aceptable tiene la Fórmula IA-S-1, IA-S-2, o IA-S-3:



donde:

M^+ es un catión de una base farmacéuticamente aceptable; y

A^- es un anión de un ácido farmacéuticamente aceptable.

67. Un método de acuerdo con la reivindicación 66, caracterizado porque dicha sal farmacéuticamente aceptable tiene la Fórmula IA-S-1.

68. Un método de acuerdo con la reivindicación 67, caracterizado porque M^+ se selecciona del grupo formado por un catión de amonio y un catión de metal.

69. Un método de acuerdo con la reivindicación 68, caracterizado porque M^+ es un catión de metal.

70. Un método de acuerdo con la reivindicación 69, caracterizado porque dicho catión de metal se selecciona del grupo formado por un catión de sodio y un catión de litio.

71. Un método de acuerdo con la reivindicación 70, caracterizado porque dicho catión de metal es un catión de sodio.

72. Un método de acuerdo con la reivindicación 66, caracterizado porque dicha sal farmacéuticamente aceptable tiene la Fórmula IA-S-2.

73. Un método de acuerdo con la reivindicación 66, caracterizado porque dicha sal farmacéuticamente aceptable tiene la Fórmula IA-S-3.

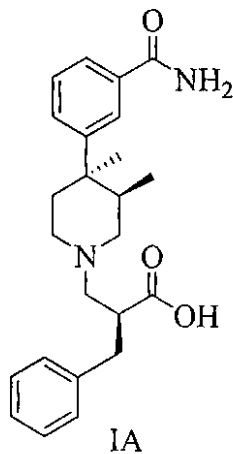
74. Un método de acuerdo con la reivindicación 73, caracterizado porque A^- es un ión de succinato o ión de oxalato.

75. Un método de acuerdo con la reivindicación 74, caracterizado porque A^- es un ión de succinato.

76. Un método de acuerdo con la reivindicación 74, caracterizado porque A^- es un ión de oxalato.

77. Un método para tratar la disfunción gastrointestinal caracterizado porque comprende:

administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula IA:

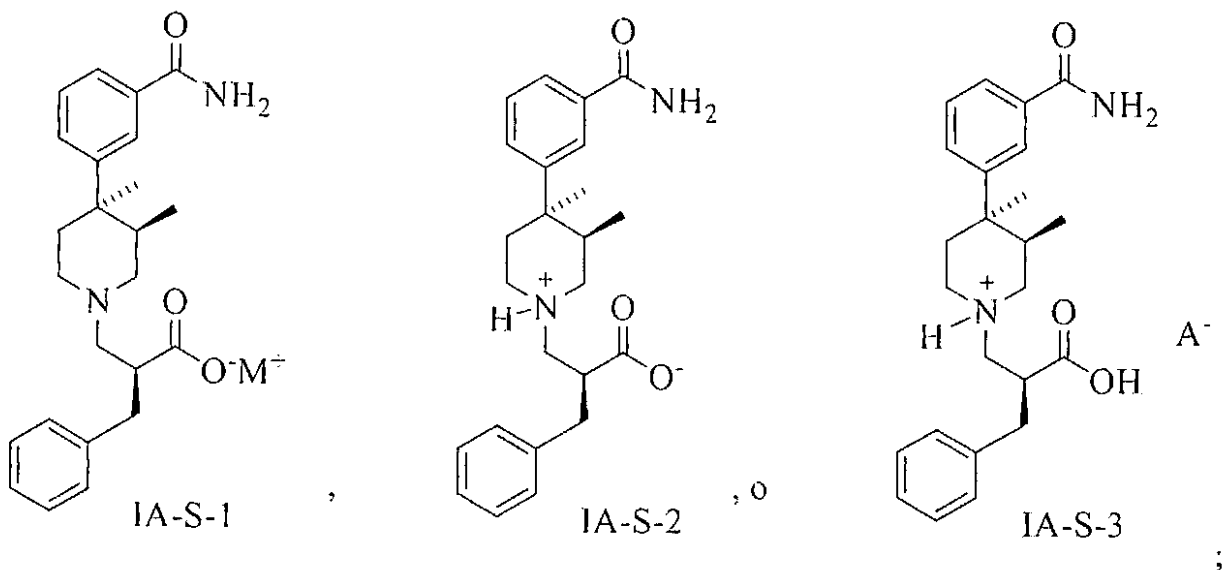


5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

78. Un método de acuerdo con la reivindicación 77, caracterizado porque dicho compuesto se administra a dicho paciente en una forma que no es de sal.

79. Un método de acuerdo con la reivindicación 77, caracterizado porque dicho compuesto se administra al paciente en la forma de una farmacéuticamente aceptable.

10 80. Un método de acuerdo con la reivindicación 79, caracterizado porque dicha sal farmacéuticamente aceptable tiene la Fórmula IA-S-1, IA-S-2, o IA-S-3:



donde:

M^+ es un catión de una base farmacéuticamente aceptable; y

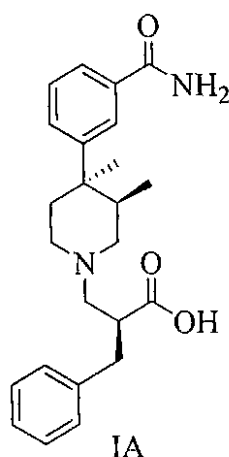
A^- es un anión de un ácido farmacéuticamente aceptable.

81. Un método de acuerdo con la reivindicación 80, caracterizado porque dicha sal farmacéuticamente aceptable tiene la Fórmula IA-S-1.

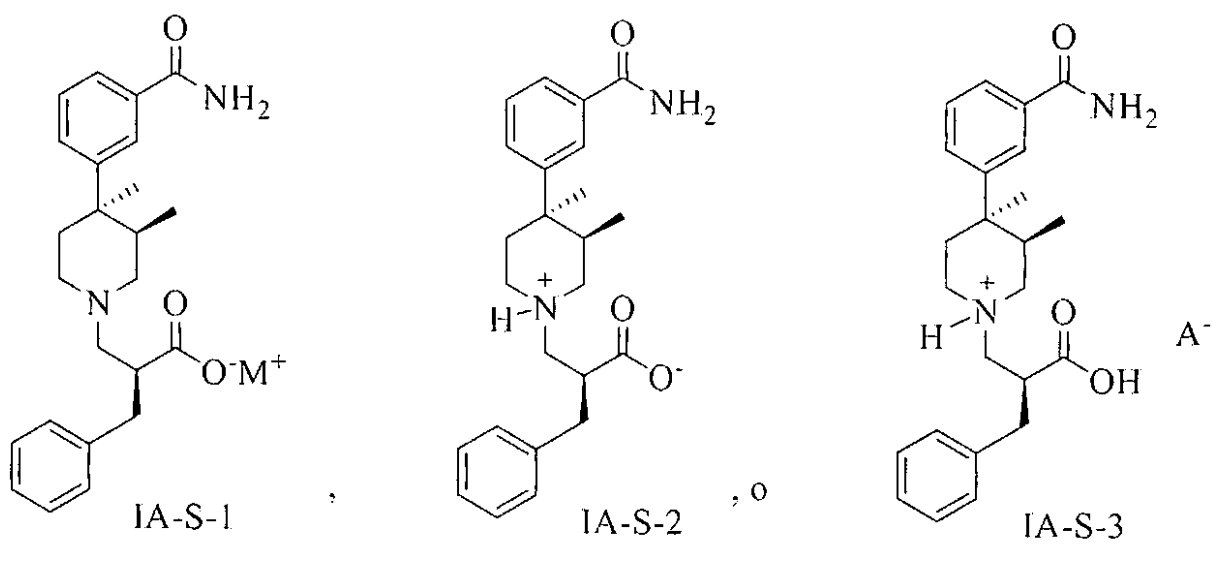
82. Un método de acuerdo con la reivindicación 81, caracterizado porque M^+ se selecciona del grupo formado por un catión de amonio y un catión de metal.

83. Un método de acuerdo con la reivindicación 82, caracterizado porque M^+ es un catión de metal.
84. Un método de acuerdo con la reivindicación 83, caracterizado porque dicho catión de metal se selecciona del grupo formado por un catión de sodio y un catión de litio.
- 5 85. Un método de acuerdo con la reivindicación 80, caracterizado porque dicha sal farmacéuticamente aceptable tiene la Fórmula IA-S-2.
86. Un método de acuerdo con la reivindicación 80, caracterizado porque dicha sal farmacéuticamente aceptable tiene la Fórmula IA-S-3.
- 10 87. Un método de acuerdo con la reivindicación 86, caracterizado porque A^- es un ión de succinato o ión de oxalato.
88. Un método de acuerdo con la reivindicación 87, caracterizado porque A^- es un ión de succinato.
89. Un método de acuerdo con la reivindicación 87, caracterizado porque A^- es un ión de oxalato.
- 15 90. Un método para tratar el íleo caracterizado porque comprende:

administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula IA:



- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 91. Un método de acuerdo con la reivindicación 90, caracterizado porque dicho compuesto se administra a dicho paciente en una forma que no es de sal.
92. Un método de acuerdo con la reivindicación 90, caracterizado porque dicho compuesto se administra al paciente en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.
93. Un método de acuerdo con la reivindicación 92, caracterizado porque dicha sal
- 25 farmacéuticamente aceptable tiene la Fórmula IA-S-1, IA-S-2, o IA-S-3:



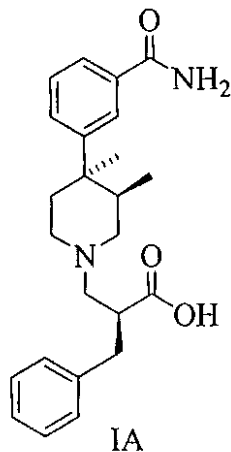
donde:

M^+ es un catión de una base farmacéuticamente aceptable; y

A^- es un anión of un ácido farmacéuticamente aceptable.

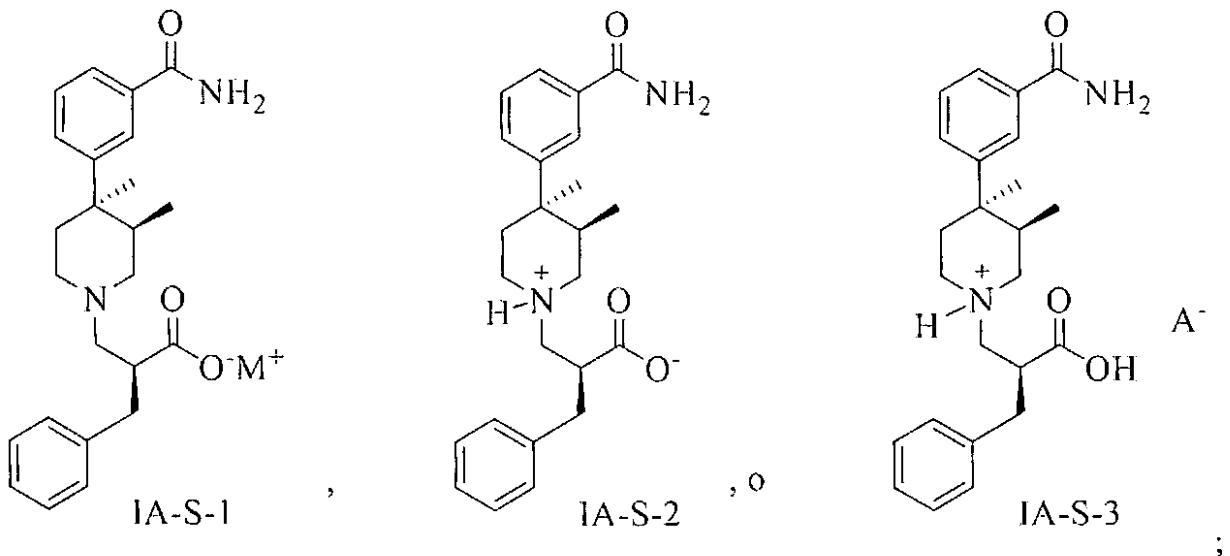
- 5 94. Un método de acuerdo con la reivindicación 93, caracterizado porque dicha sal farmacéuticamente aceptable tiene la Fórmula IA-S-1.
95. Un método de acuerdo con la reivindicación 94, caracterizado porque M^+ se selecciona del grupo formado por un catión de amonio y un catión de metal.
- 10 96. Un método de acuerdo con la reivindicación 95, caracterizado porque M^+ es un catión de metal.
97. Un método de acuerdo con la reivindicación 95, caracterizado porque dicho catión de metal se selecciona del grupo formado por un catión de sodio y un catión de litio.
98. Un método de acuerdo con la reivindicación 97, caracterizado porque dicho catión de metal es un catión de sodio.
- 15 99. Un método de acuerdo con la reivindicación 93, caracterizado porque dicha sal farmacéuticamente aceptable tiene la Fórmula IA-S-2.
100. Un método de acuerdo con la reivindicación 93, caracterizado porque dicha sal farmacéuticamente aceptable tiene la Fórmula IA-S-3.
- 20 101. Un método de acuerdo con la reivindicación 100, caracterizado porque A^- es un ión de succinato o ión de oxalato.
102. Un método de acuerdo con la reivindicación 101, caracterizado porque A^- es un ión de succinato.
103. Un método de acuerdo con la reivindicación 101, caracterizado porque A^- es un ión de oxalato.
- 25 104. Un método para tratar un efecto secundario asociados con un opioide caracterizado porque comprende:

administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula IA:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 105. Un método de acuerdo con la reivindicación 104, caracterizado porque dicho compuesto se administra a dicho paciente en una forma que no es de sal.
106. Un método de acuerdo con la of reivindicación 104, caracterizado porque dicho compuesto se administra al paciente en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.
107. Un método de acuerdo con la reivindicación 104, caracterizado porque dicha sal
- 10 farmacéuticamente aceptable tiene la Fórmula IA-S-1, IA-S-2, o IA-S-3:



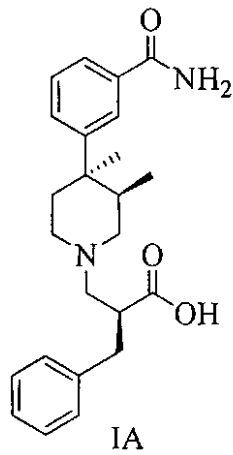
donde:

M^+ es un catión de una base farmacéuticamente aceptable; y

A^- es un anión de un ácido farmacéuticamente aceptable.

- 15 108. Un método de acuerdo con la reivindicación 107, caracterizado porque dicha sal farmacéuticamente aceptable tiene la Fórmula IA-S-1.
109. Un método de acuerdo con la reivindicación 108, caracterizado porque M^+ se selecciona del grupo formado por un catión de amonio y un catión de metal.

110. Un método de acuerdo con la reivindicación 109, caracterizado porque M^+ es un catión de metal.
111. Un método de acuerdo con la reivindicación 110, caracterizado porque dicho catión de metal se selecciona del grupo formado por un catión de sodio y un catión de litio.
- 5 112. Un método de acuerdo con la reivindicación 111, caracterizado porque dicho catión de metal es un catión de sodio.
113. Un método de acuerdo con la reivindicación 107, caracterizado porque dicha sal farmacéuticamente aceptable tiene la Fórmula IA-S-2.
114. Un método de acuerdo con la reivindicación 107, caracterizado porque dicha sal
10 farmacéuticamente aceptable tiene la Fórmula IA-S-3.
115. Un método de acuerdo con la reivindicación 114, caracterizado porque A^- es un ión de succinato o ión de oxalato.
116. Un método de acuerdo con la reivindicación 115, caracterizado porque A^- es un ión de succinato.
- 15 117. Un método de acuerdo con la reivindicación 115, caracterizado porque A^- es un ión de oxalato.
118. Un método de acuerdo con la reivindicación 104, caracterizado porque además comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de, al menos, un opioide.
119. Un método de acuerdo con la reivindicación 104, caracterizado porque el efecto
20 secundario se selecciona del grupo formado por constipación, náuseas y vómitos.
120. Un método de acuerdo con la reivindicación 104, caracterizado porque dicha administración ocurre antes, durante o después de administrar al menos un opioide.
121. Un método de acuerdo con la reivindicación 118, caracterizado porque dicho opioide se selecciona del grupo formado por alfentanil, buprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina,
25 dihidrocodeína, fentanil, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, meperidina (petidina), metadona, morfina, nalbufina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propiram, propoxifeno, sufentanil, tramadol y mezclas de los mismos.
122. Un método para tratar el dolor caracterizado porque comprende:
- 30 administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento, una composición que comprende:
- una cantidad eficaz de un opioide; y
- una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula IA:

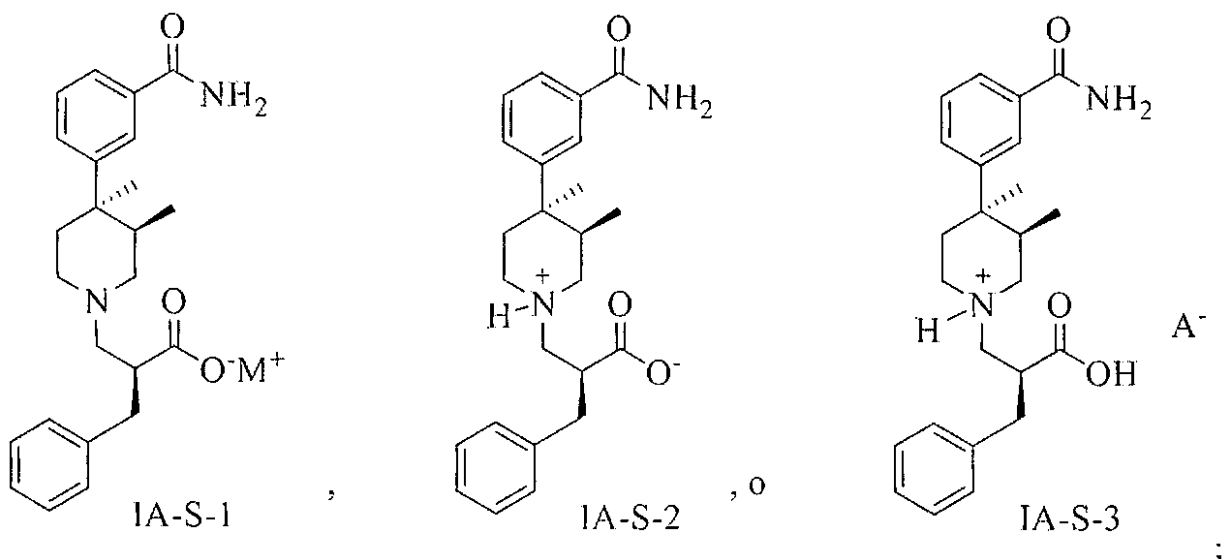


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

123. Un método de acuerdo con la reivindicación 122, caracterizado porque dicho compuesto se administra a dicho paciente en una forma que no es de sal.

5 124. Un método de acuerdo con la reivindicación 122, caracterizado porque dicho compuesto se administra al paciente en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

125. Un método de acuerdo con la reivindicación 124, caracterizado porque dicha sal farmacéuticamente aceptable tiene la Fórmula IA-S-1, IA-S-2, o IA-S-3:



donde:

M^+ es un catión de una base farmacéuticamente aceptable; y

A^- es un anión de un ácido farmacéuticamente aceptable.

126. Un método de acuerdo con la reivindicación 125, caracterizado porque dicha sal farmacéuticamente aceptable tiene la Fórmula IA-S-1.

127. Un método de acuerdo con la reivindicación 126, caracterizado porque M^+ se selecciona del grupo formado por un catión de amonio y un catión de metal.

128. Un método de acuerdo con la reivindicación 126, caracterizado porque M^+ es un catión de metal.

129. Un método de acuerdo con la reivindicación 126, caracterizado porque dicho catión de metal se selecciona del grupo formado por un catión de sodio y un catión de litio.

130. Un método de acuerdo con la reivindicación 129, caracterizado porque dicho catión de metal es un catión de sodio.

5 131. Un método de acuerdo con la reivindicación 125, caracterizado porque dicha sal farmacéuticamente aceptable tiene la Fórmula IA-S-2.

132. Un método de acuerdo con la reivindicación 125, caracterizado porque dicha sal farmacéuticamente aceptable tiene la Fórmula IA-S-3.

10 133. Un método de acuerdo con la reivindicación 132, caracterizado porque A^- es un ión de succinato o ión de oxalato.

134. Un método de acuerdo con la reivindicación 133, caracterizado porque A^- es un ión de succinato.

135. Un método de acuerdo con la reivindicación 133, caracterizado porque A^- es un ión de oxalato.

15 136. Un método de acuerdo con la reivindicación 120, caracterizado porque dicho opioide se selecciona del grupo formado por alfentanil, buprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, dihidrocodeína, fentanil, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, meperidina (petidina), metadona, morfina, nalbufina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propiram, propoxifeno, sufentanil, tramadol y mezclas de los mismos.

20

25

30

35

RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

5 Se describen nuevos compuestos de ácido 3,4-disustituido-4-(3-carbamoilfenil)-piperidinilpropanoico y sus sales, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables, composiciones farmacéuticas y métodos de utilización. Los compuestos nuevos son útiles, entre otras cosas, como antagonistas de los receptores opioides.

Figura 1 Eficacia Transcursos de tiempo para Antagonismo GIT para los Ejemplos 1 y C-2

Transcursos de tiempo del antagonismo del efecto anti-tránsito de la morfina en ratones mediante antagonistas periféricos μ

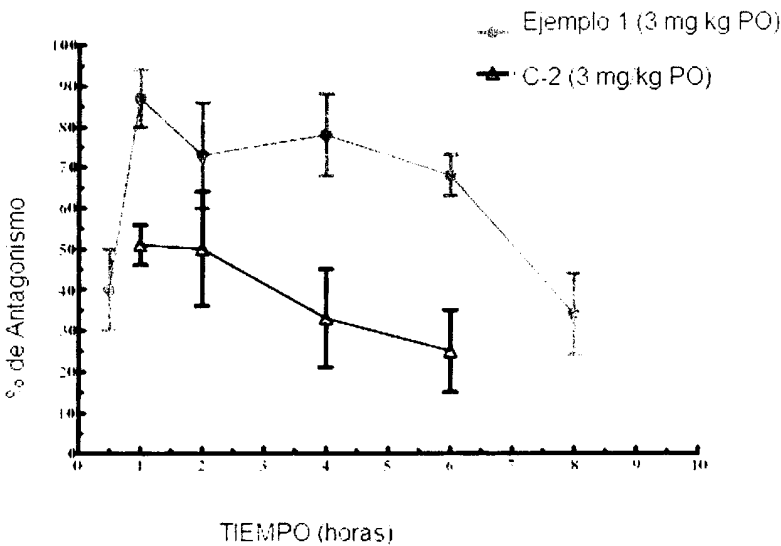


Figura 2. Comparación PK en ratas

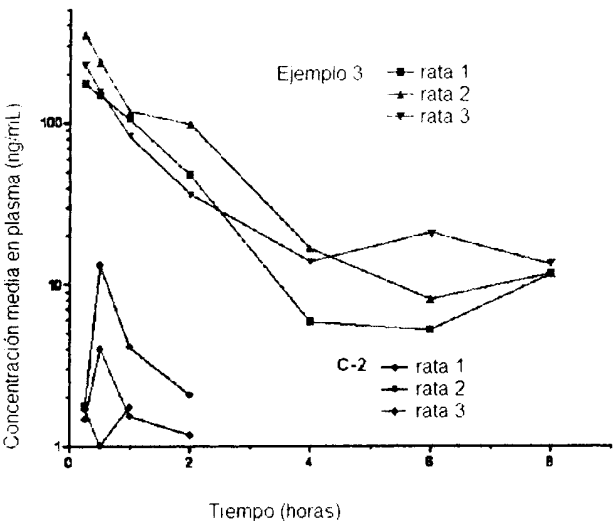
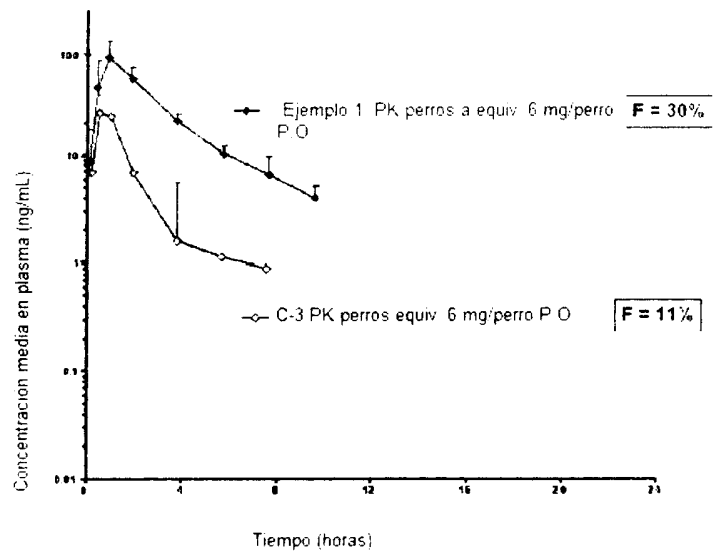


Figura 3. Comparación PK en perros



102

Figura 4. PK en monos: Dosis única oral (1 mg/kg, 0.5% suspensión MC)

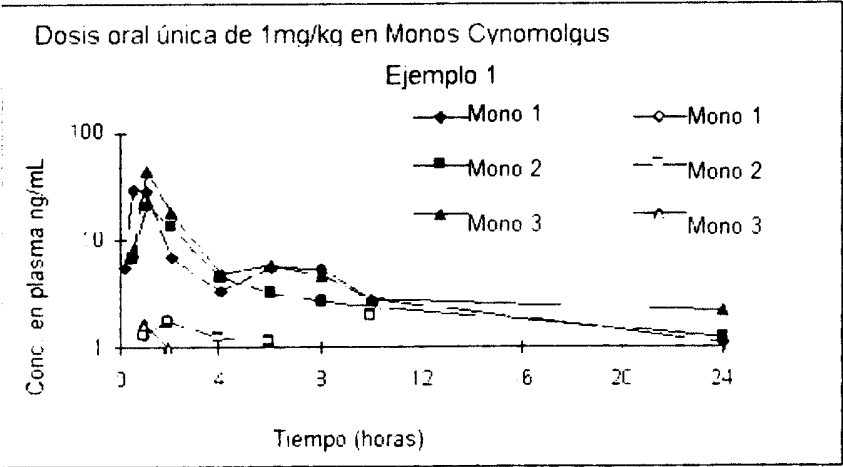


Figura 2. Comparación PK en ratas

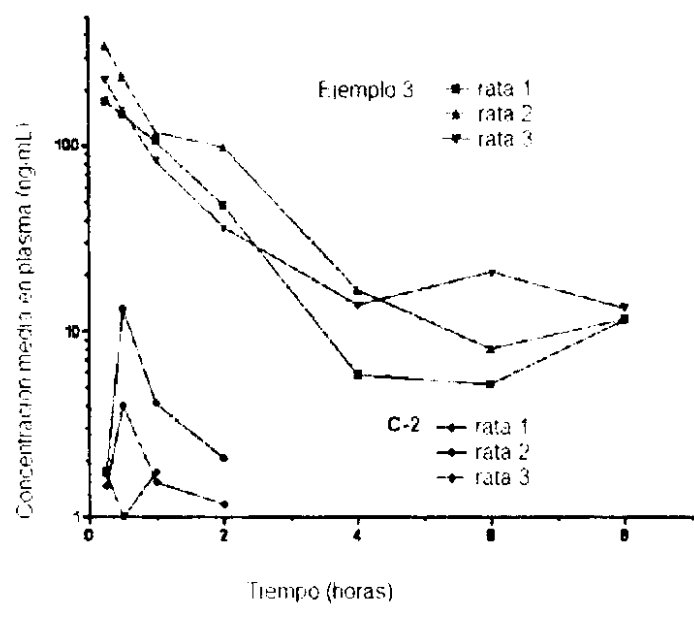
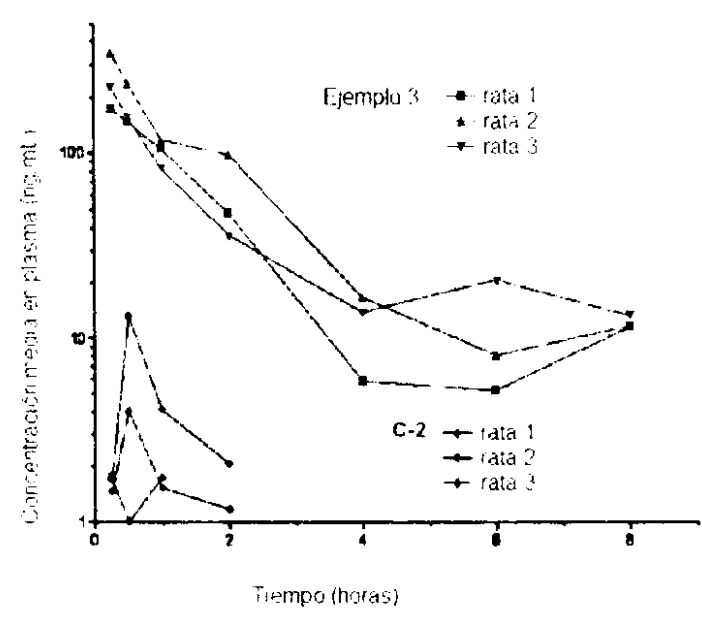


Figura 2. Comparación PK en ratas



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante(s) **ADOLOR CORPORATION**

(72) Inventor(es) **Roland E. DOLLE y Bertrand LEBOURDONNEC**

(74) Agente: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	32) Fecha	(33) Pais
ESTADOUNIDENSE	61/184,891	08/06/2009	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
ESTADOUNIDENSE	12/795,095	07/06/2010	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

(85) Fecha inicio fase nacional:

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **16/12/2010**

Fecha de presentación de la solicitud: **08/06/2010**

N° publicación: **WO 2010/144446**

No. de solicitud: **PCT/US2010/037772**

(54) Título: **ÁCIDO (S) -2-BENCIL-3- ((3R, 4R) -4- (3 -CARBAMOILFENIL) -3, 4-DIMETILPIPERIDINIL) PROPANOICO Y SALES DEL MISMO COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTORES OPIOIDES**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(4) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) **ADOLOR CORPORATION**

(72) Inventor(es) **Roland E. DOLLE y Bertrand LEBOURDONNEC**

(74) Agente: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO**

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
ESTADOUNIDENSE		61/184,891		08/06/2009		ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
ESTADOUNIDENSE		12/795,095		07/06/2010		ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

(85) Fecha inicio fase nacional:

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

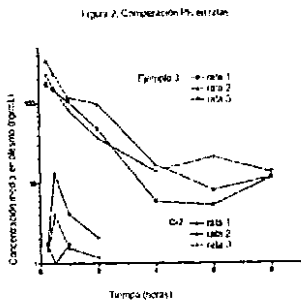
Fecha de presentación de la solicitud: **08/06/2010**

No. de solicitud: **PCT/US2010/037772**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **16/12/2010**

No. de publicación: **WO 2010/144446**



(54) Título: **ÁCIDO (S) -2-BENCIL-3- ((3R, 4R) -4- (3 -CARBAMOILFENIL) -3, 4-DIMETILPIPERIDINIL) PROPANOICO Y SALES DEL MISMO COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTORES OPIOIDES**

Resumen:

La presente invención se refiere a compuestos de ácido piperidinilpropanoico sustituido que puede afectar el sistema del receptor opioide. Más particularmente, esta invención se refiere a compuestos de ácido 3,4-disustituido-4-(3-carbamoilfenil)piperidinilpropanoico y su utilización, entre otros usos, como antagonistas de receptores opioides.



No. 12-002717- -00000-0000

Fecha: 2012-01-10 12:31:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 106

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐