

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 729 679**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4748** (2006.01)

**A61K 31/485** (2006.01)

**A61P 25/26** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.10.2010 PCT/US2010/052437**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.06.2011 WO11068594**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.10.2010 E 10834900 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2019 EP 2506712**

54 Título: **Derivados de morfinano para el tratamiento de la sobredosis de fármacos**

30 Prioridad:

**04.12.2009 US 266881 P**

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

**05.11.2019**

73 Titular/es:

**ALKERMES PHARMA IRELAND LIMITED (100.0%)  
Connaught House, 1 Burlington Road  
Dublin 4, IE**

72 Inventor/es:

**SILVERMAN, BERNARD;  
FU, FEN-NI y  
GUO, CHENGYUN**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 729 679 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de morfina para el tratamiento de la sobredosis de fármacos

## 5 Campo técnico

La presente invención se refiere a compuestos de morfina útiles para el tratamiento de la toxicidad y sobredosis de fármacos, en particular, la sobredosis de opioides.

## 10 Antecedentes de la invención

Los opioides son una clase de fármacos que incluyen sustancias tanto naturales como sintéticas. Los opioides naturales (denominados opiáceos) incluyen el opio y la morfina. La heroína, el opioide del que más se abusa, se sintetiza a partir del opio. Otros opioides sintéticos, comúnmente prescritos para el dolor, como supresores de la tos o como agentes contra la diarrea, incluyen, codeína, oxycodona (OXYCONTIN®), meperidina (DEMEROL®), fentanilo (SUBLIMAZE®), hidromorfona (DILAUDID®), metadona y propoxifeno (DARVON®). La heroína normalmente se inyecta, tanto por vía intravenosa como subcutánea, pero también puede fumarse o usarse por vía intranasal. Otros opioides o bien se inyectan o se toman por vía oral.

20 Los opioides, ya se usen en un ambiente clínico o no clínico, son altamente adictivos y pueden generar diversos grados de toxicidad por opioides. Algunos usuarios crónicos de opioides conocidos como "adictos" continúan abusando del opioide a pesar de los problemas significativos provocados o empeorados por el uso de opioides. Normalmente, los usuarios crónicos desarrollan una dependencia física al opioide, según se evidencia por la tolerancia y/o la abstinencia. Los usuarios agudos sufren intoxicación por opioides, en donde el usuario emplea una cantidad suficiente de un opioide para tener un "subidón". Estos usuarios agudos no experimentan los síntomas de abstinencia típicos tras la retirada del opioide, aunque pueden experimentar síntomas de sobredosis (por ejemplo, coma inducido por opioides) cuando toman una cantidad demasiado elevada de un opioide.

30 Tradicionalmente, existen varias formas de programas de detoxificación de opioides dirigidos a usuarios con diversos grados de tolerancia a los opioides. Los regímenes de tratamiento típicos permiten la eliminación completa del opioide del cuerpo del sujeto y previenen que el usuario vuelva a desarrollar dependencia al opioide. Los antagonistas del receptor de opioides son una forma de tratamiento eficaz para revertir las características clínicas de la toxicidad de opioides. Un antagonista del receptor de opioides funciona uniéndose completamente a los mismos receptores que el opioide. El antagonista del receptor de opioides desplaza al opioide, a la vez que tiene la ventaja añadida de no tener un potencial adictivo debido a su incapacidad para activar los receptores de opioides. Esta estrategia tiene el efecto prometedor de reducir los efectos farmacodinámicos (por ejemplo, "subidón") del usuario de opioides a una alta velocidad, a la vez que permite que el agonista de opioides se elimine del organismo. Sin embargo, la rápida velocidad de eliminación puede dar como resultado síntomas de abstinencia exagerados para los adictos con tolerancia al opioide.

40 Normalmente se administra un antagonista de opioides, la naloxona (NARCAN®), para neutralizar los efectos de la intoxicación o la sobredosis de opioides. El inconveniente de este tratamiento es que la duración de la acción de algunos opioides puede superar la de una sola administración de naloxona. Las acciones farmacodinámicas de la naloxona tienen una duración más breve que la mayoría de los opioides, salvo aquellos de corta acción. Clarke, SFJ et al., *Emergency Medicine Journal*, 2005 (22) 612-616. Clarke indica que, "aunque la semivida de eliminación de la naloxona es similar a la de la morfina (60-90 minutos), se redistribuye fuera del cerebro más rápidamente. Por consiguiente, los pacientes pueden volver a narcotizarse y padecer daños si solicitan el alta voluntaria temprana del hospital. Los profesionales sanitarios claramente caminan en la cuerda floja entre precipitar un SAA (síndrome de abstinencia agudo) y evitar la renarcotización". *Clarke en 612*. Por lo tanto, se necesita una vigilancia continuada, lo que normalmente se logra mediante hospitalización. Además, en pacientes con insuficiencia renal y hepática, se requieren grandes dosis de naloxona durante periodos prolongados. Mantener una concentración de naloxona terapéuticamente eficaz es un reto. Redfern, N., *British Medical Journal*, 1983 (287) 751-752. Así pues, se necesitan nuevos agentes terapéuticos para el tratamiento de la sobredosis/toxicidad de fármacos que sean eficaces durante un periodo más prolongado.

55 El documento WO2010107457 se refiere a derivados de morfina de fórmula I definidos en el mismo con biodisponibilidad oral para el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad o el bloqueo del receptor de opioides, incluyendo la adicción al alcohol y a los opiáceos.

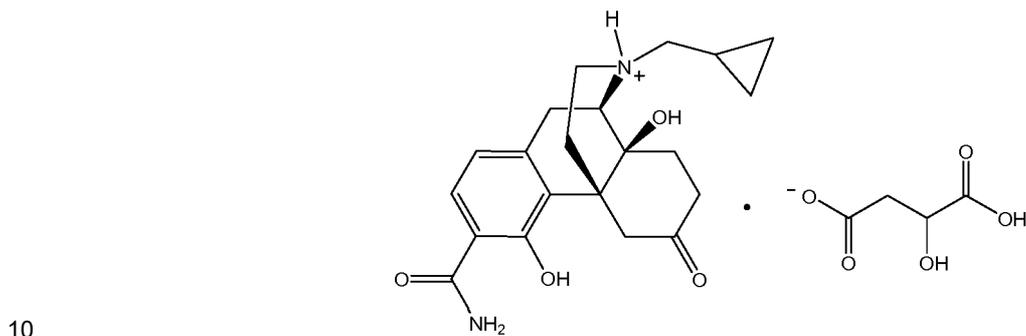
60 WENTLAND M P et al., *BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS*, vol. 19, n.º 8, 15 de abril de 2009, páginas 2289-2294 se refiere a la síntesis de ligandos para receptores de opioides.

65 WENTLAND M P et al., *BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS*, vol. 15, n.º 8, 15 de abril de 2005, páginas 2107-2110 se refiere a las propiedades sobre el receptor de opioides de un análogo de 4-hidroxi de la naltrexona.

Sumario de la invención

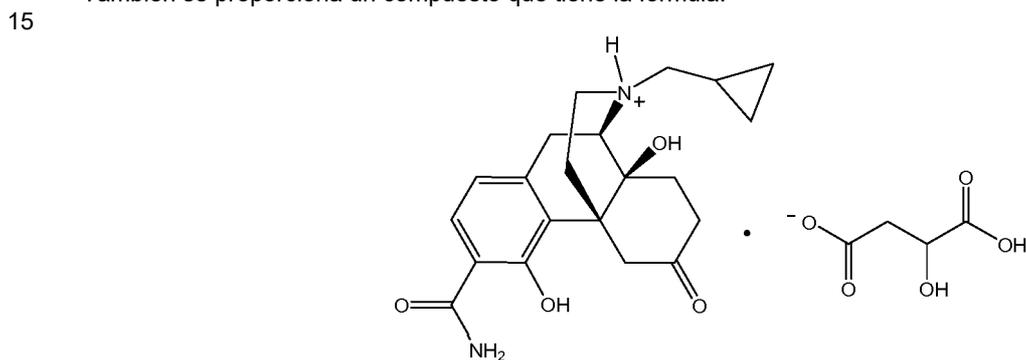
La presente invención se refiere al inesperado descubrimiento de que ciertos morfinaos sustituidos con carboxamida son útiles para el tratamiento de la sobredosis de fármacos y de los síntomas de la sobredosis de fármacos, en particular, la sobredosis de opioides. Los morfinaos sustituidos con carboxamida son eficaces para tratar la sobredosis de fármacos durante periodos más largos en comparación con la naloxona, por ejemplo, de 24 a 48 horas.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la fórmula:



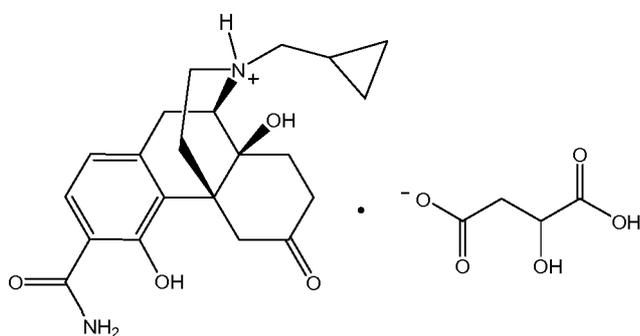
para su uso en un método para tratar la toxicidad o sobredosis de fármacos en un sujeto que lo necesite.

También se proporciona un compuesto que tiene la fórmula:



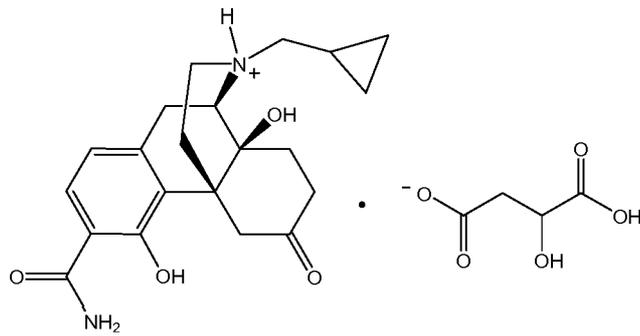
para su uso en un método para tratar la toxicidad o sobredosis de opioides en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar un primer antagonista del receptor de opioides, seguido del compuesto.

20 También se proporciona un compuesto de fórmula:



25 para su uso en un método para tratar la toxicidad aguda o la sobredosis de opioides durante un periodo de más de una hora, que comprende una sola administración de dicho compuesto a un sujeto que lo necesite.

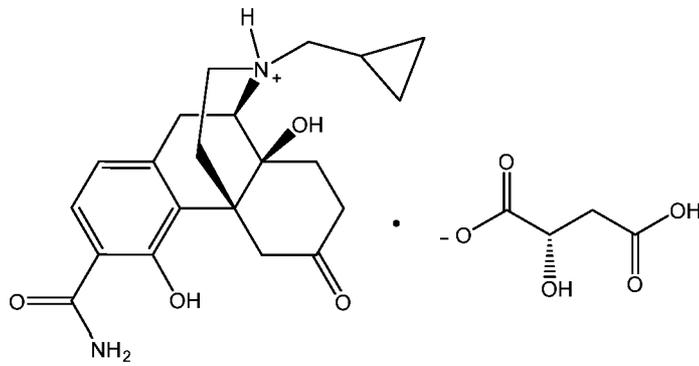
También se proporciona un compuesto de fórmula:



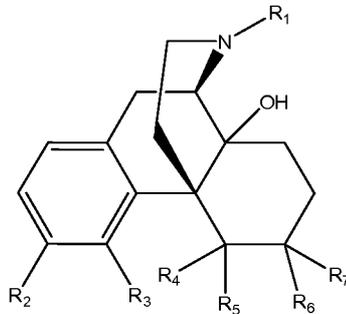
para su uso en un método para el tratamiento no vigilado de la toxicidad o sobredosis de opioides en un paciente que lo necesite.

5

También se proporciona una sal de L-malato que tiene la fórmula:



10 También se divulga en el presente documento el tratamiento de la sobredosis de fármacos mediante la administración de compuestos de fórmula I:



Fórmula I

15

o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde;

- 20 R<sub>1</sub> es  $-(CH_2)_n-C-C_3H_5$ ,  $-(CH_2)_n-C-C_4H_7$ ,  $-(CH_2)_n-C-C_5H_9$ ,  $-(CH_2)_n-CH=CH_2$  o  $-(CH_2)_n-CH=C(CH_3)_2$  en donde n es independientemente 0, 1, 2 o 3;
- R<sub>2</sub> es  $-CONH_2$  o  $-CSNH_2$ ;
- R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son independientemente H,  $-OH$  o R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> juntos forman un grupo  $-O-$  o  $-S-$ ;
- R<sub>5</sub> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>; y
- R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son independientemente H,  $-OH$ ,  $OCH_3$  o R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> juntos forman un grupo  $=O$  o  $=CH_2$ .

25

Los compuestos de la presente solicitud son útiles en el tratamiento de la sobredosis de fármacos resultante de fármacos opioides, tales como codeína, heroína, hidromorfona, metadona, propoxifeno, oxycodona, oximorfona, hidrocodona y/o morfina.

## Descripción detallada de la invención

Figura 1: Mediciones de pupilometría en el día 1.

Figura 2: Mediciones de pupilometría para los días 1 a 7.

5 Figura 3: Puntuación de escala análoga visual (EAV) para "Subidón" en el día 1.

Figura 4: Puntuación de EAV para "Subidón" para los días 1-7.

Figura 5: Puntuación de EAV para "Buen efecto" en el día 1.

Figura 6: Puntuación de EAV para "Buen efecto" para los días 1-7.

10 La presente invención se refiere al uso de un morfinao sustituido con carboxamida para el tratamiento de la toxicidad o sobredosis de fármacos. La presente invención se refiere al inesperado descubrimiento de que este compuesto exhibe una eficacia sostenida para tratar a pacientes que padecen toxicidad o sobredosis de fármacos. El compuesto puede usarse como una sola dosis o como una dosis una vez al día para el tratamiento de la toxicidad o la sobredosis de opioides.

15 Los compuestos de la presente solicitud son útiles en el tratamiento de la sobredosis de fármacos resultante de fármacos opioides, tales como alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefenptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, etorfina, dihidroetorfina, fentanilo y derivados, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, ketobemidona, levofanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, opio, oxycodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfanio, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, mezclas de cualquiera de los anteriores.

20 Los compuestos de fórmula I son particularmente útiles para el tratamiento de sujetos que son pacientes no dependientes previamente tratados con opioides que padecen toxicidad o sobredosis de opioides. Por ejemplo, puede tratarse la toxicidad o sobredosis de opioides en pacientes que hayan tomado opioides en el pasado y que no hayan desarrollado tolerancia o dependencia a los fármacos opioides. El prolongado periodo de eficacia de los compuestos de fórmula I es beneficioso para el tratamiento no vigilado de la sobredosis o toxicidad de opioides. Por ejemplo, la eficacia de la administración de una sola dosis puede durar de aproximadamente 30 minutos a más de 48 horas. Un periodo de tiempo de eficacia puede ser de más de 1 hora; preferentemente, más de 2 horas; preferentemente, más de 3 horas; preferentemente, más de 4 horas; más preferentemente, más de 8 horas; más preferentemente, más de 24 horas y aún más preferentemente, más de 48 horas. En una realización preferida, la eficacia de una administración de una sola dosis puede durar entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 96 horas. En algunas realizaciones, la eficacia puede durar entre aproximadamente 24 horas y aproximadamente 96 horas. En algunas realizaciones, la eficacia puede durar entre aproximadamente 24 horas y aproximadamente 72 horas.

30 El compuesto de la presente invención puede obtenerse mediante conversión a partir del hidroxilo fenólico del benzomorfanio a un resto de carboxamida. Los hidroxilos fenólicos del benzomorfanio y los derivados del morfinao pueden convertirse químicamente en carboxamidas por una vía sencilla, flexible y conveniente descrita en las Patentes de los Estados Unidos 6.784.187, 7.262.298 y 7.057.035 y en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º US 2007/0021457 A1.

#### 45 Definiciones

A continuación se presentan definiciones de diversos términos usados para describir la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos según se usan a lo largo de la presente memoria descriptiva y reivindicaciones, salvo que se limiten de otro modo en casos específicos, tanto individualmente o como parte de un grupo más grande.

50 La expresión "efecto secundario" se refiere a los efectos adversos producidos por un fármaco, especialmente en un tejido o sistema orgánico. En el caso de los opioides, la expresión "efecto secundario" puede referirse a afecciones tales como, por ejemplo, depresión respiratoria, sedación aguda, estreñimiento, disfunción intestinal inducida por opioides, náuseas y/o vómitos.

55 El término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>", como se usa en el presente documento, se refiere a radicales hidrocarburo saturados, de cadena lineal o ramificada que contienen de uno a seis o de uno a ocho átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos de radicales alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> incluyen, pero sin limitación, metilo, radicales etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, *terc*-butilo, neopentilo, n-hexilo; y los ejemplos de radicales alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> incluyen, pero sin limitación, radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, *terc*-butilo, neopentilo, n-hexilo, heptilo, octilo.

60 Los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros asimétricos y por lo tanto, producen enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o como (D)- o (L)- para aminoácidos. Se pretende que la presente invención incluya todos estos posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticos pueden

prepararse a partir de sus precursores ópticamente activos mediante procedimientos descritos en el presente documento o resolviendo las mezclas racémicas. La resolución puede realizarse en presencia de un agente de resolución, mediante cromatografía o mediante cristalización repetida o mediante alguna combinación de estas técnicas, que son conocidas por los expertos en la materia. Pueden encontrarse detalles adicionales con respecto a resoluciones en Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates, and Resolutions* (John Wiley & Sons, 1981). Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique otra cosa, se entiende que los compuestos incluyen los isómeros geométricos E y Z. Asimismo, también se pretende incluir todas las formas tautoméricas. La configuración de cualquier doble enlace carbono-carbono que aparezca en el presente documento se selecciona solo por conveniencia y no se pretende designar una configuración particular, a menos que el texto así lo indique; por lo tanto, un doble enlace carbono-carbono representado arbitrariamente en el presente documento como *trans* puede ser *cis*, *trans* o una mezcla de los dos en cualquier proporción.

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

Como se usa en el presente documento y como entenderá una persona experta en la materia, la cita de "un compuesto", a menos que se limite adicionalmente expresamente, pretende incluir sales, solvatos, ésteres, profármacos y complejos de inclusión de ese compuesto.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales de los compuestos formadas mediante el proceso de la presente invención que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos o animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares y son proporcionadas con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica.

La expresión "fármacos opioides", como se describen en el presente documento, incluyen, pero sin limitación, los siguientes fármacos; alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefenptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, etorfina, dihidroetorfina, fentanilo y derivados, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, ketobemidona, levofanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, opio, oxycodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfanol, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, mezclas de cualquiera de los anteriores.

La expresión "toxicidad de opioides" se refiere a los efectos de fármacos opioides que son tóxicos para el sujeto, dando como resultado efectos tales como una depresión ventilatoria de moderada a grave, hipoxia, pérdida de consciencia, reducción de la frecuencia respiratoria, reducción de la profundidad respiratoria, apnea, hipoxia, delirios, hipotensión, bradicardia, reducción de la temperatura corporal, retención urinaria y miosis pupilar. La toxicidad de opioides puede evaluarse mediante una revisión del sistema nervioso central evaluando la presencia de confusión, estado mental alterado, somnolencia excesiva, letargia, estupor, habla farfullante, hipoventilación, disnea, apnea, hipoxia y/o hipercapnia; y/o revisión cardíaca evaluando la presencia de bradicardia, hipotensión y/o choque.

La expresión "previamente tratado con opioides" se refiere a sujetos que han tomado un opioide al menos una vez antes del caso para el que se pretende el tratamiento.

La expresión "no dependiente" se refiere a sujetos que han tomado un opioide al menos una vez sin desarrollar dependencia antes del caso para el que se pretende el tratamiento.

Berge, et al. describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977). Las sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos de la invención o por separado haciendo reaccionar la función de base libre con un ácido orgánico adecuado. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de adición no tóxicas, por ejemplo, sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos usados en la técnica, tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, carbonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, etanodisulfonato, etilendiaminotetraacetato (edetato), formiato, fumarato, glucoheptonato, glutamato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, hidroxinaftoato, isetionato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, metanosulfonato, mucato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pantotenato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato,

poligalacturonato, propionato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teocato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, sales de valerato y similares. Las sales de metal alcalino o alcalinotérreo representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, de cinc y similares. Como se usa en el presente documento, la expresión "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a ésteres de los compuestos formados mediante el proceso de la presente invención que se hidrolizan *in vivo* e incluyen aquellos que se degradan fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto precursor o una sal del mismo. Los grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, los obtenidos a partir de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, en particular ácidos alcanóicos, alquenoicos, cicloalcanóicos y alcanodioicos, en los que cada resto alquilo o alquenoilo ventajosamente no tiene más de 6 átomos de carbono. Los ejemplos de ésteres particulares incluyen, pero sin limitación, formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea adecuado, cationes de amonio no tóxicos y aniones carboxilato, sulfonato y fosfonato unidos a alquilo que tienen de 1 a 20 átomos de carbono.

La expresión "tratamiento vigilado" se refiere a tratamiento administrado en una clínica, hospital, consulta médica o en una situación donde está presente un profesional médico.

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

Los compuestos de la presente solicitud pueden modificarse adjuntando diversas funcionalidades por medios sintéticos indicados en el presente documento para potenciar propiedades biológicas selectivas. Dichas modificaciones incluyen aquellas que aumentan la penetración biológica en un sistema biológico dado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumentar la disponibilidad oral, aumentar la solubilidad para permitir la administración por inyección, alterar el metabolismo y alterar la tasa de excreción.

#### COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

La composición farmacéutica de la presente invención comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención formulada junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Como se usa en el presente documento, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa una carga, diluyente, material de encapsulación o adyuvante de formulación sólido, semisólido o líquido inerte no tóxico de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua apirógena; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes pueden estar también presentes en la composición, según el criterio del experto en formulación.

La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse por vía oral, por vía parenteral, mediante aerosol para inhalación, por vía tópica, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, por vía vaginal o por medio de un depósito implantado, preferentemente mediante administración oral o administración por inyección. La composición farmacéutica de la presente invención puede contener cualquier portador, adyuvante o vehículo no tóxico farmacéuticamente aceptable. En algunos casos, puede ajustarse el pH de la formulación con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables para potenciar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de administración. El término parenteral, como se usa en el presente documento, incluye inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinoval, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión.

Para prolongar el efecto de un fármaco, es a menudo deseable ralentizar la absorción del fármaco mediante inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende por tanto de su velocidad de disolución, que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables pueden prepararse formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables, tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la tasa de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos).

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

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

El compuesto activo también puede estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes, como se ha indicado anteriormente. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y envolturas, tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas farmacéuticas también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para formación de comprimidos y otros adyuvantes para la compresión, tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición que libera el principio o los principios activos única o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones incluidas que pueden utilizarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las dosis orales diarias adecuadas preferidas para el compuesto de la invención descritas en el presente documento se encuentran en el orden de aproximadamente 1,5 mg a aproximadamente 20 mg. Pueden ajustarse las pautas posológicas para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, la administración puede ser de una a tres veces al día durante un tiempo de un día a varios días, semanas, meses e incluso años y puede ser incluso durante el resto de vida del paciente. Dicho de un modo práctico, puede administrarse una dosis unitaria de cualquier composición dada de la invención o agente activo en una variedad de pautas posológicas, dependiendo del criterio del profesional clínico, las necesidades del paciente y similares. La pauta posológica específica será conocida por los expertos habituales en la materia o puede determinarse experimentalmente usando métodos rutinarios. Las pautas posológicas ejemplares incluyen, sin limitación, administración dos veces al día, una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana, una vez a la semana, dos veces al mes, una vez al mes y similares. En el presente documento se divulgan preparaciones en dosis unitaria, que pueden contener un compuesto de fórmula I en el intervalo de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 30 mg. Preferentemente, una forma de dosis unitaria puede contener de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 20 mg de un compuesto de fórmula I, mientras que aún más preferentemente, una dosis unitaria puede tener de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 10 mg de un compuesto de fórmula I.

En el presente documento también se divulgan kits farmacéuticos útiles en el tratamiento de la sobredosis o toxicidad de opioides con compuestos de fórmula I en uno o más envases estériles. La esterilización del envase se puede llevar a cabo utilizando una metodología de esterilización convencional bien conocida por los expertos en la materia. Los

envases estériles de materiales pueden comprender recipientes separados o uno o más recipientes de múltiples partes, como se ejemplifica en el recipiente de dos partes UNIVIAL® (disponible de Abbott Labs, Chicago, Ill.), según se desee. Dichos kits pueden incluir además, si se desea, uno o más de diversos componentes del kit farmacéutico convencional, tales como, por ejemplo, uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, viales adicionales para mezclar los componentes, etc., como será fácilmente evidente para los expertos en la materia. Las instrucciones, ya sea como hojas sueltas o como etiquetas, que indican las cantidades de los componentes a administrar, las pautas de administración y/o las pautas para mezclar los componentes, también pueden incluirse en el kit.

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento son de acuerdo con el significado comúnmente entendido por un experto habitual en la materia.

### MÉTODOS SINTÉTICOS

La presente invención se entenderá mejor en relación con los siguientes esquemas sintéticos que ilustran los métodos mediante los cuales se pueden preparar los compuestos de la invención, que pretenden ser solo una ilustración y no limitar el alcance de la invención. Diversos cambios y modificaciones a las realizaciones divulgadas serán evidentes para los expertos en la materia y tales cambios y modificaciones que incluyen, sin limitación, los relacionados con las estructuras químicas, sustituyentes, derivados, formulaciones y/o métodos de la invención pueden realizarse sin apartarse de la invención y el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Los compuestos de fórmula I pueden sintetizarse empleando métodos enseñados, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos n.º 5.250.542, la Patente de los Estados Unidos n.º 5.434.171, la Patente de los Estados Unidos n.º 5.159.081, la Patente de los Estados Unidos n.º 4.176.186, la Patente de los Estados Unidos n.º 6.365.594, la Patente de los Estados Unidos n.º 6.784.187 y la Patente de los Estados Unidos n.º 5.270.328. La metodología sintética para indolilmorfinanos se describe en Jones et al., Journal of Medicinal Chemistry, 1998, 41, 4911. La metodología sintética para piridomorfinanos se describe en Ananthan et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 13, 2003, 529-532. Se empleó naltrexona ópticamente activa y disponible comercialmente como material de partida en la síntesis de los presentes compuestos que pueden prepararse mediante el procedimiento general enseñado en la Patente de los Estados Unidos n.º 3.332.950. Los compuestos la e Ib se sintetizaron a partir de sus fenoles correspondientes usando metodología descrita en las siguientes referencias: Patente de los Estados Unidos n.º 6.784.187; Wentland et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2001, 11, 623; Wentland et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2001, 11, 1717, Wentland et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2005, 15, 2107.

### **Ejemplos**

Los compuestos y procesos de la presente invención se entenderán mejor en conexión con los siguientes ejemplos, que pretenden ser solo una ilustración y no limitar el alcance de la invención. Diversos cambios y modificaciones a las realizaciones divulgadas serán evidentes para los expertos en la materia y tales cambios y modificaciones que incluyen, sin limitación, los relacionados con las estructuras químicas, sustituyentes, derivados, formulaciones y/o métodos de la invención pueden realizarse sin apartarse de la invención y el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo 1: Se llevó a cabo un estudio monocéntrico, aleatorizado, con enmascaramiento simple controlado por placebo en 24 sujetos previamente tratados con opioides, sanos, no dependientes. Se administró placebo (solución de quinina (0,01 % p/v)) en el día 1. El compuesto-1 (10 o 20 mg) se administró el día 2. Se administraron cinco exposiciones a remifentanilo (REMI) y 2 de suero salino en el día 1 y el día 2. Se administraron exposiciones diarias a REMI y suero salino en los días 3-9. Tras cada exposición se llevaron a cabo evaluaciones farmacodinámicas (PD) repetidas hasta 25 minutos después de la infusión, incluyendo el diámetro de las pupilas. El inicio del bloqueo de la miosis inducida por remifentanilo mediante el compuesto-1 se analizó comparando parámetros PD de la constricción máxima de las pupilas (MPC) y el área de pupilometría sobre la curva (APSC<sub>0-25</sub> minutos) derivados para cada punto de tiempo de infusión de exposición en el día 1 (placebo) frente a los puntos de tiempo en el día 2. (Figuras 1 y 2).

Las escalas análogas visuales (EAV) que puntuaban el "subidón" y "buenos efectos", etc., se evaluaron inmediatamente después de las mediciones de pupilometría. Cada ciclo de prueba de EAV duró aproximadamente 1 minuto e incluyó preguntas asociadas con cada medición de EAV. Los sujetos puntuaron sus percepciones actuales de su estado subjetivo y de los efectos de la infusión de exposición. (Figuras 3-6).

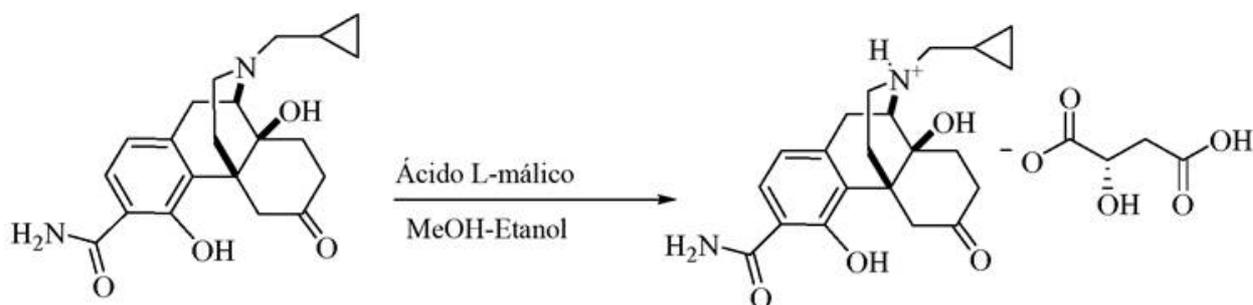
El grado, inicio y duración del bloqueo se determinaron mediante comparación estadística de la miosis pupilar y la puntuación de EAV en cada exposición. REMI produjo efectos PD significativos en el día 1 ( $p < 0,001$  frente a suero salino). El compuesto-1 (10 y 20 mg) bloqueó la miosis pupilar inducida por REMI en 1 hora (h) y 0,25 h, respectivamente. El bloqueo persistió durante al menos 24 horas ( $p = 0,54$  frente a suero salino). El bloqueo de los efectos subjetivos de "ligado a fármacos" persistieron durante al menos 48 horas ( $p = 0,31$  frente a suero salino). Fueron suficientes concentraciones del compuesto-1 mayores de 15 ng/ml para un bloqueo completo. El bloqueo parcial de los efectos fisiológicos y subjetivos persistió a lo largo de 4 días después de la dosis, incluso después de haberse eliminado más de un 99 % del compuesto-1 ( $t_{1/2} = 7$  h).

La bibliografía de patentes y científica citada en el presente documento establece el conocimiento disponible para los expertos en la materia.

Junto a los pacientes indicados anteriormente, se administró el compuesto-1 (10 mg) a un sujeto adicto a los opioides previamente tratado con opioides, después de la exposición a REMI. El paciente experimentó síntomas graves de abstinencia al fármaco 2 minutos después de la dosis con 10 mg de compuesto-1 en el día 2. Los síntomas de la abstinencia incluyeron náuseas, escalofríos, dolor de cabeza, diarrea, dolor de espalda, calambres musculares y vómitos. Se evaluaron de manera colectiva y se determinó que eran síntomas de abstinencia a los opiáceos. El sujeto abandonó el estudio antes de recibir la infusión de exposición a remifentanilo a las 0,25 h.

Los resultados del estudio, en particular el rápido inicio y la eficacia prolongada, en combinación con los síntomas de abstinencia observados en los pacientes adictos a los opioides, apuntan hacia la utilidad del compuesto-1 para el tratamiento de la sobredosis y toxicidad de los opioides.

#### 15 Ejemplo 2:



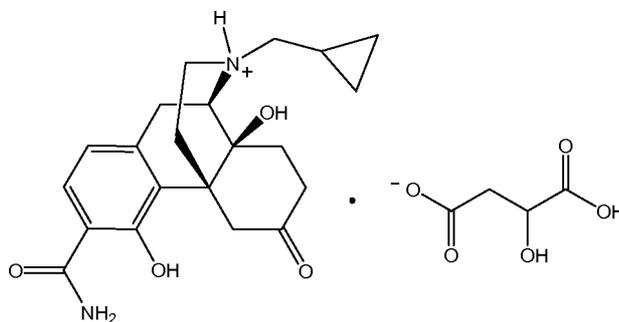
A un reactor con camisa en una atmósfera inerte, se le añadió compuesto-1 (80 g). Se añadió metanol (250 ml) al reactor, seguido de etanol (250 ml). Se calentó el contenido del reactor hasta aproximadamente 65 °C. Se añadió al reactor una solución etanólica de ácido málico (34,5 g de ácido málico en 100 ml de etanol) a 60-65 °C. Tras agitar a temperatura elevada, se enfrió lentamente el contenido del reactor hasta temperatura ambiente. Los sólidos se aislaron por filtración, seguido del lavado de la torta húmeda con varios volúmenes de solución de metanol:etanol (40:60). Los sólidos se secaron en un horno de vacío hasta que se alcanzó un peso constante.

RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): 14,37, 0,9H, s; 12,39, 1,3H, a; 8,41, 1,2H, s; 7,93, 1,2H, s; 7,66, 1,1H, d; 6,65, 1,2H, d; 6,29-4,83, 1,6H, m; 4,04, 1,2H, m; 3,87, 1,2H, d; 3,48, 1,2H, d; 3,10, 2,1H, m; 2,90-2,73, 2,9H, m; 2,72-2,48, 4,5H, m; 2,37, 1,1H, dd; 2,13, 2H, m; 1,96, 1,1H, m; 1,80, 1,9H, m; 1,59, 1H, d; 0,97, 1H, m; 0,57, 2H, m; 0,27, 2H, m.

Si bien esta invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencias a realizaciones preferidas de la misma, los expertos en la materia entenderán que se pueden realizar diversos cambios en la forma y los detalles sin apartarse del alcance de la invención abarcada por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:



5

para su uso en un método para tratar la toxicidad o sobredosis de fármacos en un sujeto que lo necesite.

2. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha toxicidad o sobredosis resulta de la administración de opioides a un paciente no dependiente.

3. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde dicho sujeto es un usuario previamente tratado con opioides, no adicto a los opioides.

4. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se administra en una dosis diaria de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 mg/día.

5. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicha dosis diaria es de aproximadamente 10 mg/día.

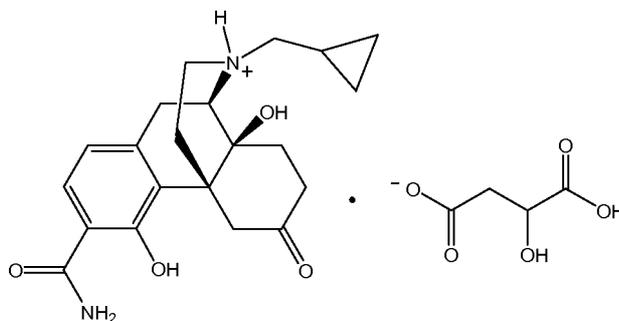
6. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la administración del compuesto reduce los síntomas de toxicidad o sobredosis del fármaco a lo largo de un periodo de al menos aproximadamente 15 a aproximadamente 30 minutos.

7. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde se reducen los síntomas de sobredosis del fármaco durante un periodo de al menos una hora, un periodo de al menos dos horas, un periodo de al menos tres horas, un periodo de al menos cuatro horas o un periodo de al menos ocho horas.

8. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en donde dicha administración comprende de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 20 mg del compuesto.

9. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en donde dichos síntomas de sobredosis se seleccionan entre reducción de la frecuencia respiratoria, reducción de la profundidad respiratoria, apnea, comatosis, hipoxia, delirios, hipotensión, bradicardia, reducción de la temperatura corporal, retención urinaria y miosis pupilar.

10. Un compuesto que tiene la fórmula:



40

para su uso en un método para tratar la toxicidad o sobredosis de opioides en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar un primer antagonista del receptor de opioides, seguido del compuesto.

11. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicho primer antagonista del receptor de opioides es naloxona.

45

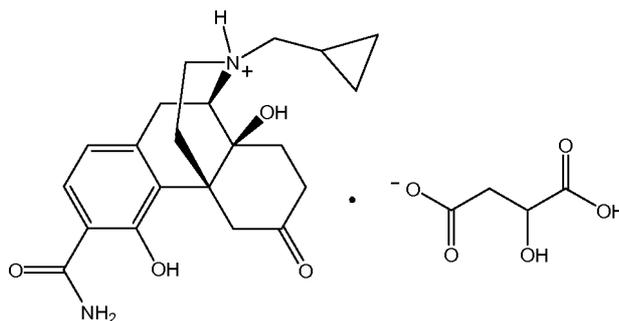
12. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en donde dicho sujeto es un usuario previamente tratado con opioides no adicto a los opioides.

5 13. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicha administración del compuesto va precedida de dicha administración de naloxona.

14. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicha administración de naloxona reduce los síntomas de sobredosis o toxicidad antes de la administración del compuesto.

10 15. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde se administra naloxona concurrentemente con el compuesto.

16. Un compuesto de la fórmula:

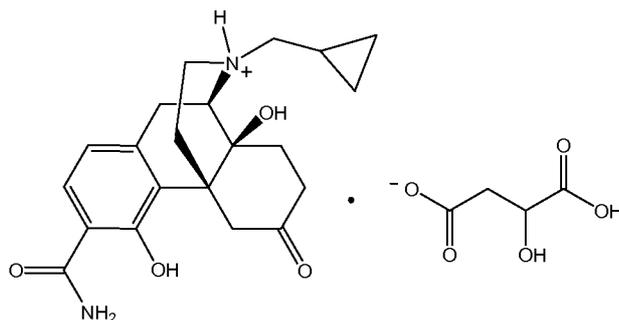


para su uso en un método para tratar la toxicidad aguda o la sobredosis de opioides durante un periodo de más de una hora, que comprende una sola administración de dicho compuesto a un sujeto que lo necesite.

20 17. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde dicho sujeto es un usuario previamente tratado con opioides no adicto.

25 18. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde los síntomas de toxicidad o sobredosis de opioides se reducen durante un periodo de más de una hora, durante un periodo de más de cuatro horas, durante un periodo de más de ocho horas o durante un periodo de más de veinticuatro horas.

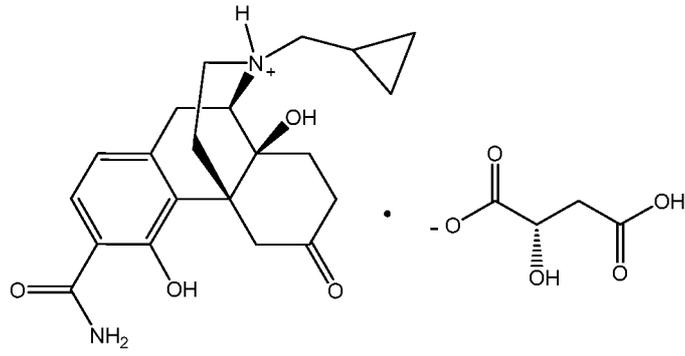
19. Un compuesto de la fórmula:



para su uso en un método para el tratamiento no vigilado de la toxicidad o sobredosis de opioides en un paciente que lo necesite.

35 20. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 19, en donde dicho tratamiento no vigilado es eficaz durante un periodo de más de una hora.

21. Una sal de L-malato que tiene la fórmula:



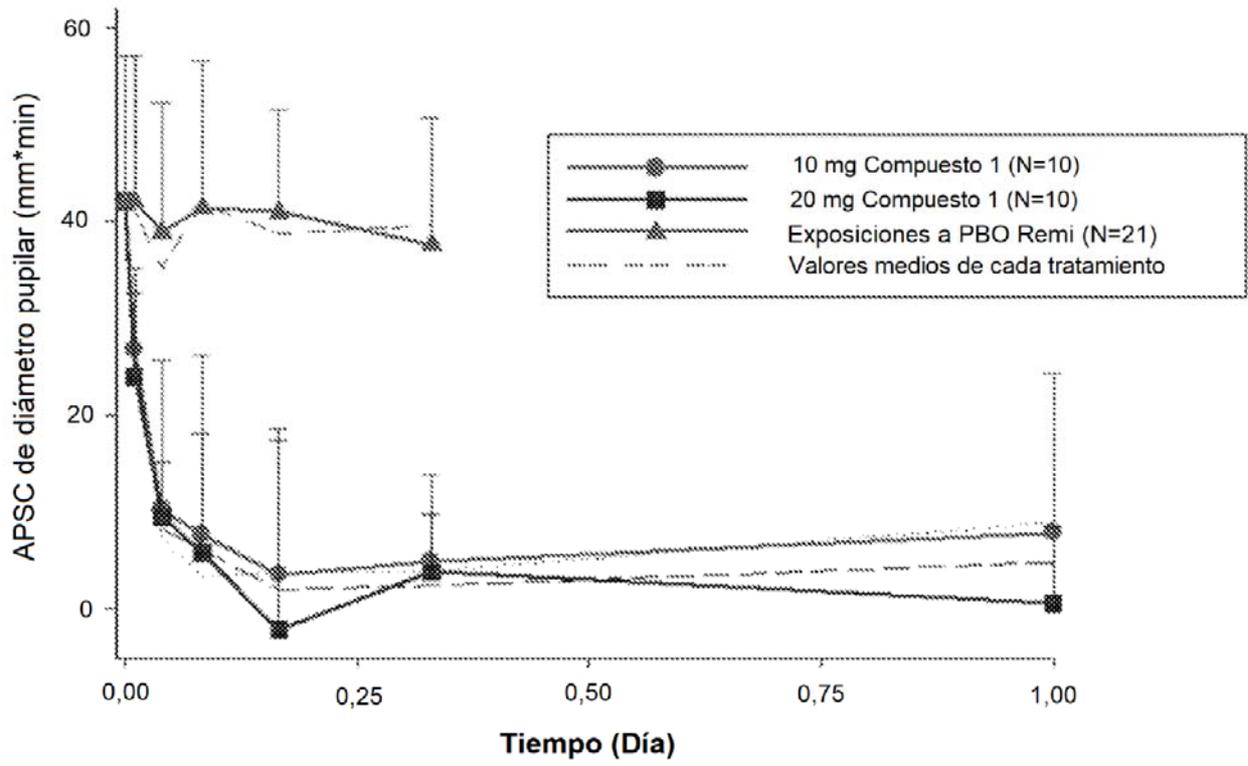


FIG. 1

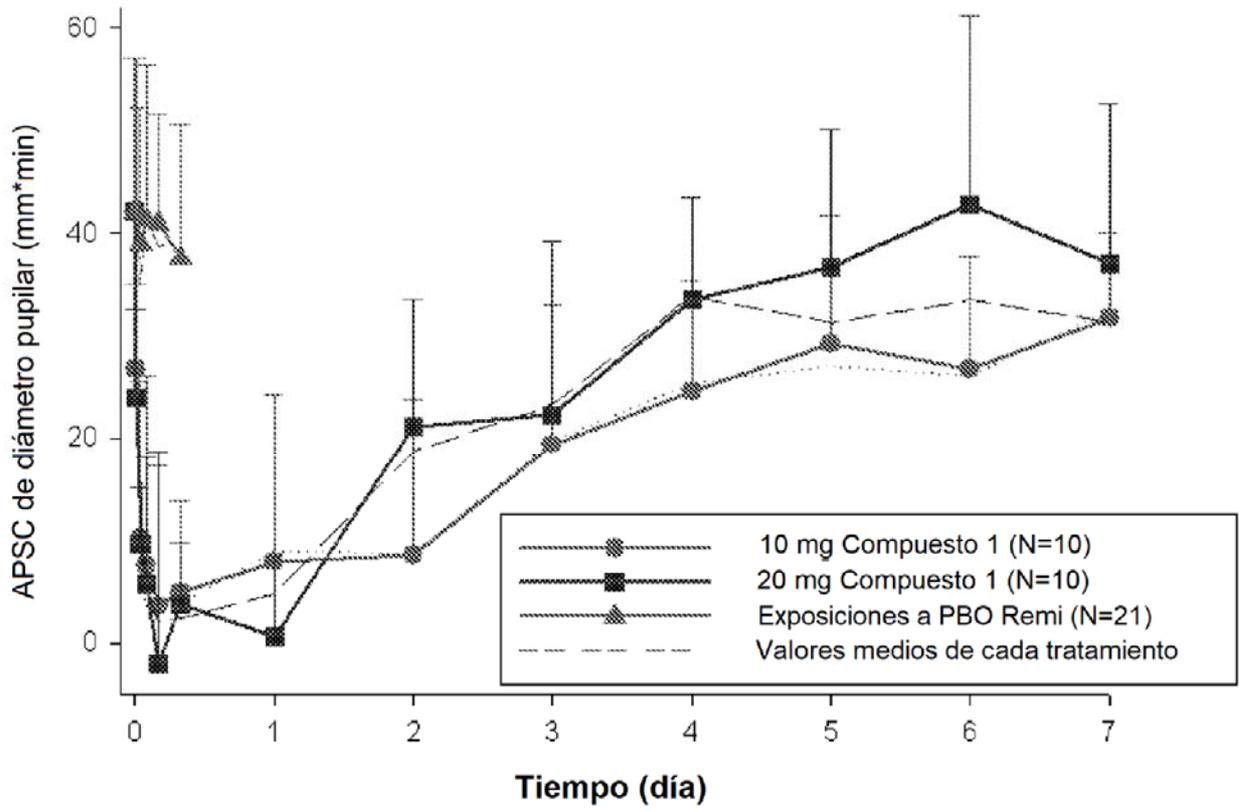


FIG. 2

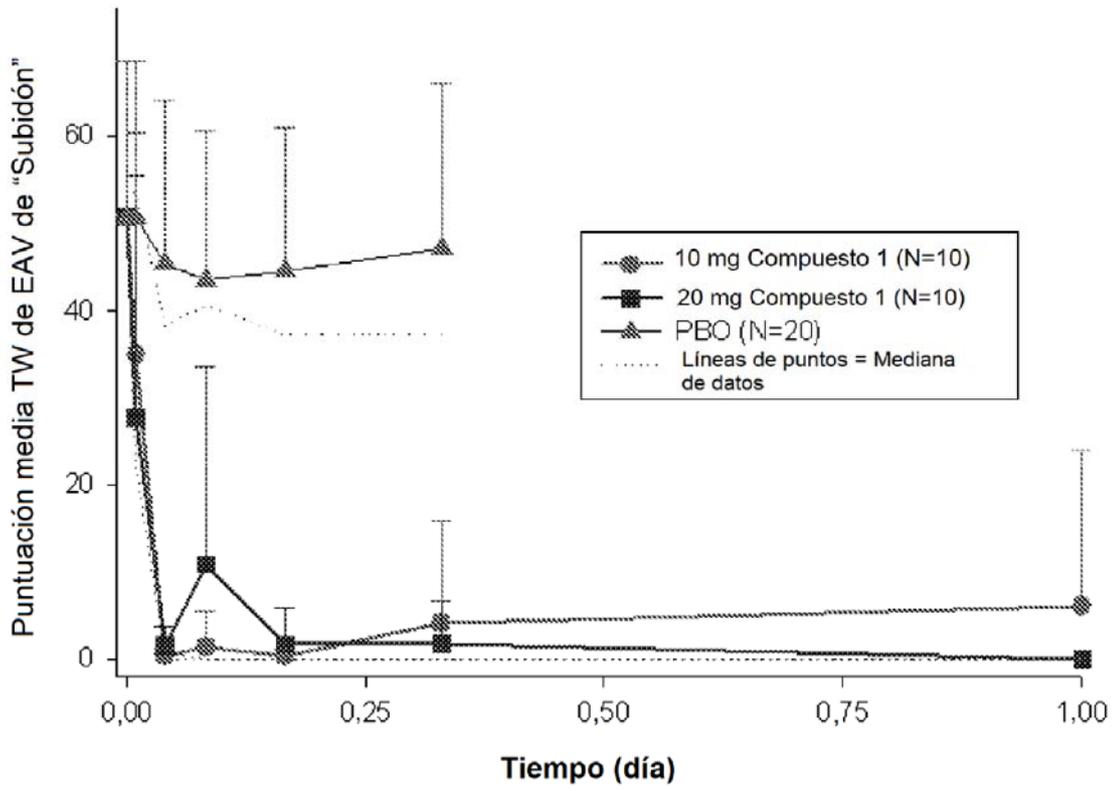


FIG. 3

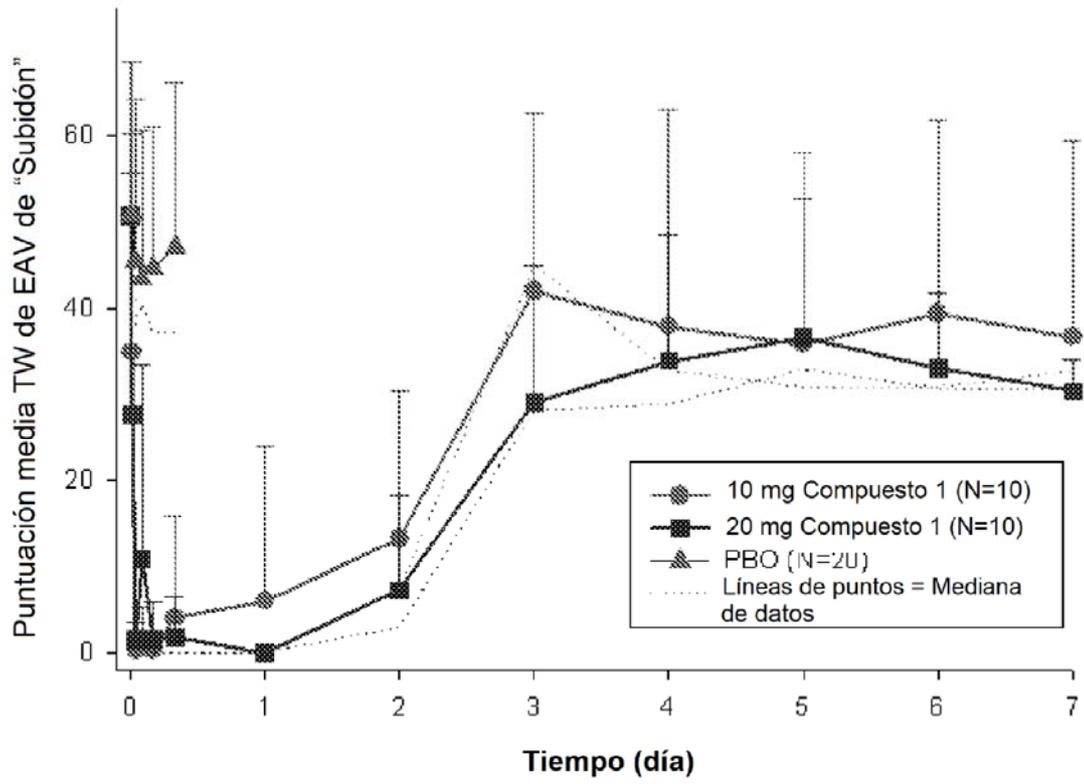


FIG. 4

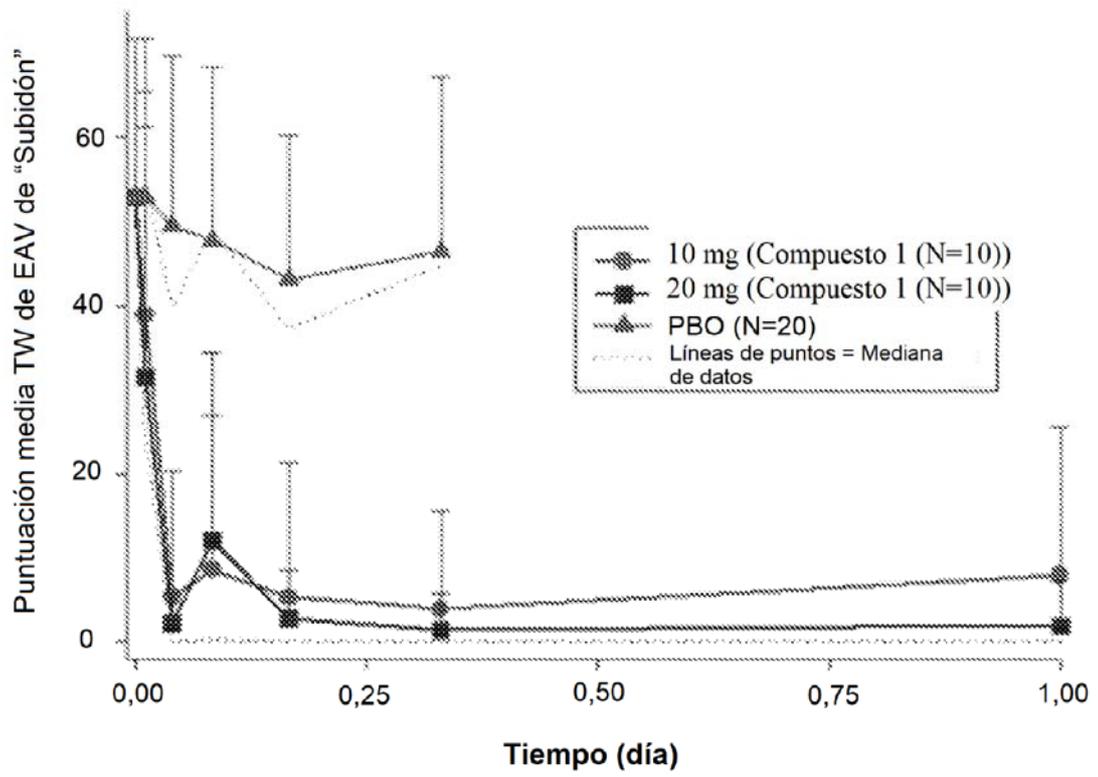


FIG. 5

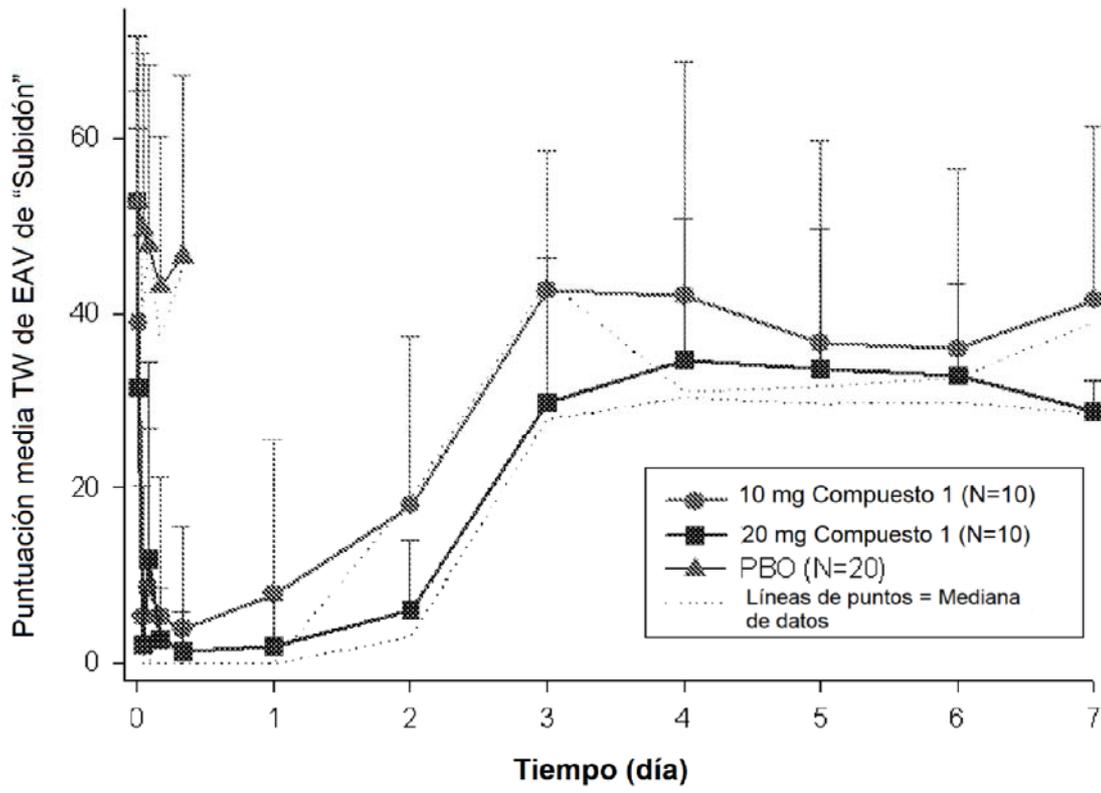


FIG. 6