



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 600 32 940 T2 2007.11.08

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 244 447 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 600 32 940.2

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US00/42315

(96) Europäisches Aktenzeichen: 00 992 256.8

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2001/037785

(86) PCT-Anmeldetag: 29.11.2000

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 31.05.2001

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 02.10.2002

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 10.01.2007

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 08.11.2007

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: A61K 31/445 (2006.01)  
A61K 31/485 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

450806 29.11.1999 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR

(73) Patentinhaber:

Adolor Corp., Exton, Pa., US

(72) Erfinder:

FARRAR, J., John, Chester Springs, PA 19425, US

(74) Vertreter:

Patentanwälte Dr. Sturies Eichler Füssel, 42289  
Wuppertal

(54) Bezeichnung: NEUE VERFAHREN UND ZUBEREITUNGEN DIE OPIOIDEN UND DEREN ANTAGONISTEN ENT-HALTEN

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung****BEREICH DER ERFINDUNG**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Zusammensetzungen, die Opioide und Opioid-Antagonisten umfassen. Genauer, die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Zusammensetzungen, die Opioide und Verbindungen peripherer  $\mu$ -Opioid Antagonisten umfassen.

**ALLGEMEINER STAND DER TECHNIK**

**[0002]** Es ist gut bekannt, dass Opioid-Medikamente drei Typen von endogenen Opioid-Rezeptoren (d. h.,  $\mu$ -, delta- und kappa-Rezeptoren) in biologischen Systemen zielgerichtet aktivieren. Die meisten Opioide, wie Morphin, sind  $\mu$ -Opioid-Agonisten, die oft als Analgetika für die Behandlung von akuten Schmerzen aufgrund ihrer Aktivierung von  $\mu$ -Opioid-Rezeptoren im Gehirn und zentralen Nervensystem (ZNS) verwendet werden. Opioid-Rezeptoren sind jedoch nicht auf das ZNS beschränkt und können in anderen Geweben im gesamten Körper gefunden werden. Eine Anzahl von den Nebenwirkungen der Opioid-Medikamente können durch die Aktivierung von diesen peripheren Rezeptoren verursacht werden. Die Verabreichung von  $\mu$ -Opioid-Agonisten resultiert häufig in der intestinalen Dysfunktion aufgrund der großen Zahl der Rezeptoren in der Darmwand (Wittert, G., Hope, P. und Pyle, D.. Biochemical and Biophysical Research Communications 1996, 218, 877-881; Bagnol, D., Mansour, A., Akil, A. und Watson, S. J., Neuroscience 1997, 81, 579-591). Speziell sind Opioide allgemein bekannt Übelkeit und Erbrechen auszulösen, sowie die Inhibierung der normalen propulsiven gastrointestinalen Funktion in Tieren und Menschen (Reisine, T. und Pasternak, G., Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics Ninth Edition 1996, 521-555), was in Nebenwirkungen resultiert, wie zum Beispiel Obstipation. Es ist berichtet worden, dass akute Übelkeit oder Erbrechen in bis zu etwa 33% der Patienten auftreten können, die oral narkotische Analgetika erhalten und in bis zu etwa 80 % der Patienten, die injizierbare Narkotika nach Operation oder Verletzung erhalten. Dies ist verursacht, zumindest teilweise, durch die direkten Wirkungen von Narkotika auf den Gastrointestinal (GI)-Trakt.

**[0003]** Die Opioid-induzierten Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Erbrechen und gehemmte propulsive, gastrointestinale Aktivität bleiben ernste Probleme für Patienten, denen Opioid-Analgetika sowohl für die Kurzzeit- als auch Langzeit-Schmerzbehandlung verabreicht wurden. Die Verbindungen von Opioid-Antagonisten, die nicht leicht die Blut-Hirn-Schranke überwinden (peripher wirkende Medikamente) sind auf die Anwendung in der Drosselung der Opioid-induzierten Nebenwirkungen getestet worden. Zum Beispiel ist die periphere  $\mu$ -Opioid-Antagonisten Verbindung Methylnaltrexon und ähnliche Verbindungen vorgeschlagen worden zur Anwendung der Drosselung von Opioid-induzierten Nebenwirkungen in Patienten. Die U.S. Patentschriften Nummer 5,972,954, 5,102,887, 4,861,781 und 4,719,215 offenbaren die Anwendung von Methylnaltrexon und ähnlichen Verbindungen in der Kontrolle von Pruritus, Übelkeit und/oder Erbrechen. Zusätzlich ist für Methylnaltrexon gezeigt worden, dass es effektiv die Inzidenz von der Opioid-induzierten Übelkeit und des Pruritus reduziert, wie offenbart durch Yuan, C.-S et al. Drug and Alcohol Dependence 1998, 52, 161. Ähnlich offenbaren die U.S. Patentschriften Nummer 5,250,542, 5,434,171, 5,159,081 und 5,270,328 die peripher selektiven Piperidin-N-alkylcarboxylat Opioid-Antagonisten als verwendbar für die Behandlung der Opioid-Nebenwirkungen von Obstipation, Übelkeit oder Erbrechen, sowie für das Reizdarmsyndrom und die idiopathische Obstipation.

**[0004]** Es ist öfters der Fall, dass die Medikamente unerwünschte Nebenwirkungen haben und Patienten, die solche Medikamente einnehmen, oft weitere Medikamente verschrieben bekommen, um diesen Nebenwirkungen entgegenzuwirken. Somit müssen Patienten erforderlichenfalls Mehrfachdosen von verschiedenen Medikamenten nehmen, was Unannehmlichkeiten verursacht und die mögliche Verabreichung von inkorrekten Dosen. Es mag daher für Mehrfachmedikamente wünschenswert sein, als eine Dosis in einem fixierten Verhältnis zur Erleichterung der Verabreichung kombiniert zu sein. Wenn man bedenkt, dass Übelkeit, Erbrechen und die gehemmte gastrointestinale propulsive Aktivität übliche Nebenwirkungen von Opioid-Analgetika sind, die zu den Beschwerden eines Patienten beitragen der eine solche Therapie erhält, ist die Notwendigkeit für ein spezifisches und effektives, die Nebenwirkungen erleichterndes Gegenmittel präsent. Da es nicht leicht verständlich ist, zwei oder mehr Arzneistoffe für die gleichzeitige Verabreichung zu kombinieren, aufgrund der komplexen Natur der Interaktionen der Arzneistoffe, die oft unerwünscht und sogar fatal für den Patienten sind, ist es wünschenswert, Formulierungen für Arzneistoffe zu identifizieren, die Verbindungen enthalten, wenn sie gleichzeitig in vorbemessenen, fixierten Dosisformen genommen werden, in sicheren Alternativen zur Verabreichung von mehreren Arzneistoffen resultieren. In der vorliegenden Erfindung wurde gefunden, dass Opioid-Analgetika, mit ihren üblichen unerwünschten Nebenwirkungen, optimale Kandidaten sind für solche Formulierungen in Verbindung mit spezifischen peripheren  $\mu$ -Opioid Antagonisten. „Adolor targets pain/itch“, in World Pharmaceutical News, publiziert am 12.02.99, Ausgabe Nr. 2412 offenbart die Anwendung von ADL8-2698

(auch als Alvinopam bekannt) für die Verabreichung zusammen mit Opioid-Analgetika, um die Obstipation zu verhindern, ohne mit der analgetischen Aktivität zu interferieren.

## ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

**[0005]** Die vorliegende Erfindung ist entsprechend auf orale pharmazeutische Zusammensetzungen ausgerichtet, die 15 bis 200 mg von einem Opioid, 0,1 bis 4 mg von einem peripheren  $\mu$ -Opioid-Antagonisten und einem pharmazeutisch unbedenklichen Träger umfassen, wobei die besagte Opioid-Antagonisten-Verbindung eine Verbindung der Formel (II) ist, wie hierin definiert. Diese und andere Aspekte der Erfindung werden eher offensichtlich werden aus den folgenden detaillierten Beschreibungen.

## KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

**[0006]** [Fig. 1](#) ist eine graphische Repräsentation von Studien zur Hemmung der Verlangsamung der Darmaktivität unter Einsatz von Zusammensetzungen gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung.

**[0007]** Die [Fig. 2A](#) und [Fig. 2B](#) sind graphische Darstellungen von Studien zur Hemmung von Übelkeit und Erbrechen unter Verwendung von Zusammensetzungen gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung.

## DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

**[0008]** „Nebenwirkung“ bezieht sich auf eine Konsequenz anders als diejenige(n), für die ein Wirkstoff oder eine Maßnahme angewendet wird, wie z.B. die durch einen Arzneistoff erzeugten ungünstigen Wirkungen, besonders an einem Gewebe oder Organ system anders als dasjenige, das ausgesucht wurde, von seiner Verabreichung zu profitieren. Im Falle von Opioiden, zum Beispiel, mag der Ausdruck „Nebenwirkung“ sich bevorzugt beziehen auf solche Bedingungen wie, zum Beispiel, Obstipation, Übelkeit und/oder Erbrechen.

**[0009]** „Effektive Menge“ bezieht sich auf die Menge einer Verbindung, wie hierin beschrieben, die therapeutisch wirksam sein kann, um die Symptome einer bestimmten Krankheit, Funktionsstörung oder Nebenwirkung zu hemmen, verhindern oder behandeln. Solche Krankheiten, Funktionsstörungen oder Nebenwirkungen beinhalten, sind aber nicht darauf limitiert, jene pathologischen Bedingungen, die mit einer Verabreichung von Opioiden (zum Beispiel in Verbindung mit der Behandlung und/oder Verhinderung von Schmerz) assoziiert sind, wobei die Behandlung oder Verhinderung umfasst, zum Beispiel, die Hemmung der Aktivität davon durch kontaktierende Zellen, Gewebe oder Rezeptoren durch Verbindungen der vorliegenden Erfindung. So bezieht sich zum Beispiel die Bezeichnung „wirksame Menge“, wenn sie in Verbindung mit Opioiden zum Beispiel zur Behandlung von Schmerz benutzt wird, auf die Behandlung und/oder Verhinderung des schmerhaften Zustandes. Die Bezeichnung „wirksame Menge“, wenn sie in Verbindung mit Verbindungen peripherer  $\mu$ -Opioid-Antagonisten benutzt wird, bezieht sich auf die Behandlung und/oder Vermeidung von Nebenwirkungen typischerweise assoziiert mit Opioiden einschließlich, zum Beispiel, solcher Nebenwirkungen wie Obstipation, Übelkeit und/oder Erbrechen.

**[0010]** „In Kombination mit“, „Kombinationstherapie“ und „Kombinationsprodukte“ beziehen sich, in bestimmten Ausführungsformen, auf die gleichzeitige Verabreichung von Opioiden und peripheren  $\mu$ -Opioid-Antagonisten an einen Patienten, einschließlich, zum Beispiel, die Verbindungen der Formel (II). Wenn in Kombination verabreicht, kann jede Komponente zur selben Zeit oder sequentiell in jeder Reihenfolge an verschiedenen Zeitpunkten verabreicht werden. So kann jede Komponente separat, aber ausreichend eng in der Zeit, verabreicht werden, um den gewünschten therapeutischen Effekt zu liefern.

**[0011]** „Dosis-Einheit“ bezieht sich auf physikalisch diskrete Einheiten, geeignet als einheitliche Dosierung für die jeweilige, zu behandelnde Einzelperson. Jede Einheit kann eine vorbestimmte Menge an aktiver/aktiven Verbindung(en) enthalten, die berechnet wurde, um den/die gewünschten therapeutischen Effekt(e) in Verbindung mit dem benötigten pharmazeutischen Träger zu produzieren. Die Spezifikation für die Doseinheitsformen der Erfindung können vorgeschrieben werden durch (a) die einzigartigen Eigenschaften der aktiven Verbindung(en) und dem/den zu erreichenden besonderen therapeutischen Effekt(en) und (b) den Einschränkungen, die dem Fachgebiet des Zubereitens solcher aktiven/aktiver Komponente(n) eigen ist.

**[0012]** „Pharmazeutisch unbedenklich“ bezieht sich auf solche Verbindungen, Materialien, Zusammensetzungen und/oder Dosisformen die, innerhalb des Bereichs des stichhaltigen medizinischen Urteils, geeignet sind für den Kontakt mit den Geweben von Menschen und Tieren ohne exzessive Toxizität, Reizung, allergischer

Reaktion oder anderen problematischen Komplikationen, angemessen zu einem sinnvollen Nutzen/Risiko-Verhältnis.

**[0013]** „Pharmazeutisch unbedenkliche Salze“ bezieht sich auf Derivate von den offebarten Verbindungen, wobei die Ausgangsverbindung durch Herstellung von sauren oder basischen Salzen daraus modifiziert ist. Beispiele von pharmazeutisch unbedenklichen Salzen schließen ein, aber sind nicht darauf limitiert, Mineral-salze oder Salze organischer Säuren von basischen Gruppen wie Aminen, alkalische oder organische Salze von sauren Gruppen wie Carbonsäuren und dergleichen. Die pharmazeutisch unbedenklichen Salze beinhalten die konventionellen nicht-toxischen Salze oder die quarternären Ammonium-Salze der Ausgangsverbindung, gebildet, zum Beispiel, aus nicht-toxischen anorganischen oder organischen Säuren. Zum Beispiel beinhalten solche konventionellen nichttoxischen Salze, erhalten von anorganischen Säuren wie Salz-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Sulfam-, Phosphor-, Salpeter-Säure und dergleichen; und den Salzen hergestellt aus organischen Säuren wie Essig-, Propion-, Bernstein-, Glykol-, Stearin-, Milch-, Apfel-, Wein-, Zitronen-, Ascorbin-, Pamoin-, Malein-, Hydroxymalein-, Phenyllessig-, Glutamin-, Benzoe-, Salicyl-, Sulfanil-, 2-Acetobenzoe-, Fumar-, Toluolsulfon-, Methansulfon-, Ethan-Disulfon-, Oxal-, Isethion-Säure und dergleichen.

**[0014]** Bestimmte saure oder basische Verbindungen von der vorliegenden Erfindung können als Zwitterionen existieren. Alle Formen von den Verbindungen, einschließlich freier Säure, freier Base und Zwitterionen sind innerhalb des Bereiches der vorliegenden Erfindung vorgesehen.

**[0015]** „Patient“ bezieht sich auf Tiere, einschließlich Säuger, bevorzugt auf Menschen.

**[0016]** Die vorliegende Erfindung ist gerichtet auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die Opioid-Verbindungen einschließen. Wie oben diskutiert, können solche Opioid-Verbindungen nützlich sein, zum Beispiel, in der Behandlung und/oder Verhinderung von Schmerz. Jedoch, wie auch oben diskutiert, können unerwünschte Nebeneffekte, einschließlich, zum Beispiel, Obstipation, Übelkeit und Erbrechen, sowie andere Nebenwirkungen, häufig bei Patienten auftreten, die Opioid-Verbindungen erhalten. Aufgrund von den Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung, kann eine wirksame und wünschenswerte Hemmung von unerwünschten Nebenwirkungen, die mit Opioid-Verbindungen assoziiert sein können, vorteilhaft erreicht werden. Entsprechend können die Kombinations-Zusammensetzungen, wo Opioide mit Verbindungen geeigneter peripherer  $\mu$ -Opioid-Antagonisten kombiniert oder zusammen verabreicht werden, einen Effizienz-Vorteil ermöglichen, gegenüber den Verbindungen und Wirkstoffen alleine.

**[0017]** In diesem Zusammenhang, wie oben diskutiert, werden Patienten häufig Opioide zur Behandlung, zum Beispiel, von schmerhaften Zuständen verabreicht. Jedoch, wie oben erwähnt, können unerwünschte Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Obstipation, Übelkeit und/oder Erbrechen, aus der Opioid-Verabreichung resultieren. Diese unerwünschten Nebenwirkungen können als ein limitierender Faktor im Zusammenhang mit der Menge an Opioid agieren, die dem Patienten verabreicht werden kann. Das heißt, die Menge an Opioid, die geeignet ist, dem Patienten verabreicht zu werden, kann limitiert sein aufgrund des unerwünschten Auftretens der vorgenannten Nebenwirkungen. Die eingeschränkten Mengen an Opioid, die dem Patienten verabreicht werden dürfen, können dann wieder in einem unvorteilhaft vermindernden Grad an Schmerzerleichterung resultieren. Die vorliegenden Kombinations-Zusammensetzungen können benutzt werden, um die Menge des dem Patienten verabreichten Opioids vorteilhaft zu erhöhen, wodurch eine verstärkte Schmerzerleichterung erhalten wird, während die unerwünschten Nebenwirkungen, die mit dem Opioid assoziiert sein können, reduziert, minimiert und/oder vermieden werden können.

**[0018]** Der in den Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung eingesetzte  $\mu$ -Opioid-Antagonist weist substantiell keine Aktivität im zentralen Nervensystem auf und, entsprechend, beeinträchtigt nicht die schmerztötende Wirksamkeit von dem Opioid.

**[0019]** Während es nicht beabsichtigt ist, durch irgendeine Theorie oder Theorien der Geltung gebunden zu sein, wird es erwogen, dass Opioid Nebenwirkungen wie Obstipation, Erbrechen und Übelkeit, aus unerwünschten Interaktionen des Opioids mit peripheren  $\mu$ -Opioid-Rezeptoren resultieren können. Die Verabreichung eines  $\mu$ -Opioid-Antagonisten gemäß der vorliegenden Erfindung kann die Interaktion der Opioid-Verbindungen mit den  $\mu$ -Rezeptoren blockieren und dadurch die Nebenwirkungen verhindern und/oder hemmen.

**[0020]** Eine große Vielzahl von Opoiden sind erhältlich, die geeignet sein können für die Verwendung in den vorliegenden Zusammensetzungen der Erfindung. Allgemein gesprochen ist es nur notwendig, dass das Opoid die gewünschte Wirkung bereitstellt (zum Beispiel Schmerzerleichterung) und es fähig ist, in die vorliegenden Kombinationsprodukte eingebaut zu werden (im Detail nachfolgend diskutiert). In bevorzugten Ausfüh-

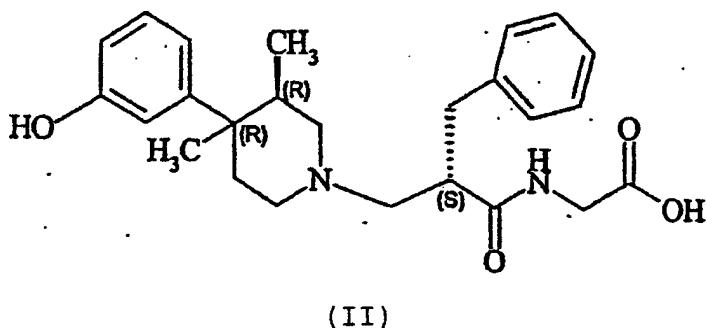
rungsformen kann die vorliegende Erfindung ein Opioid beinhalten, das ausgewählt ist aus Alfentanil, Buprenorphin, Butorphanol, Codein, Dezocin, Dihydrocodein, Fentanyl, Hydrocodon, Hydromorphon, Levorphanol, Meperidin (Pethidin), Methadon, Morphin, Nalbuphin, Oxycodon, Oxymorphone, Pentazocin, Propiram, Propoxyphen, Sufentanil und/oder Tramadol. Insbesondere ist das Opioid ausgewählt aus Morphin, Codein, Oxycodon, Hydrocodon, Dihydrocodein, Propoxyphen, Fentanyl und/oder Tramadol.

**[0021]** Die Opioid-Komponente von den vorliegenden Zusammensetzungen kann ferner eine oder mehrere andere aktive Inhaltsstoffe beinhalten, die konventionell in analgetischen und/oder antitussiven Husten-Erkältungs-Kombinationsprodukten eingesetzt werden können. Solche konventionellen Inhaltsstoffe beinhalten, zum Beispiel, Aspirin, Acetaminophen, Phenylpropanolamin, Phenylephrin, Chlorpheniramin, Caffein und/oder Guaifenesin. Die typischen oder konventionellen Inhaltsstoffe, die in der Opioid-Komponente enthalten sein können, sind zum Beispiel beschrieben in Physicians' Desk Reference, 1999.

**[0022]** Zusätzlich kann die Opioid-Komponente weiter eine oder mehrere Verbindungen enthalten, die vielleicht entwickelt wurden, um die analgetische Potenz von dem Opioid zu erhöhen und/oder die analgetische Toleranzentwicklung zu reduzieren. Solche Verbindungen enthalten, zum Beispiel, Dextromethorphan oder andere NMDA-Antagonisten (Mao, M. J. et al., Pain 1996, 67, 361), L-364,718 und andere CCK-Antagonisten (Dourish, C. T. et al., Eur. J. Pharmacol 1988, 147, 469), NOS-Inhibitoren (Bhargava, H. N. et al., Neuropeptides 1996, 30, 219), PKC-Inhibitoren (Bilsky, E. J. et al., J Pharmacol Exp Ther 1996, 277, 484) und Dynorphin-Antagonisten oder -Antisera (Nichols, M. L. et al., Pain 1997, 69, 317).

**[0023]** Andere Opioide, optionale konventionelle Opioid-Komponenten und optionale Verbindungen zur Erhöhung der analgetischen Potenz des Opioids und/oder zur Reduktion analgetischer Toleranzentwicklung, die, zusätzlich zu den oben beispielhaft aufgeführten, in den Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung verwandt werden können, würden ohne weiteres einem Durchschnittsfachmann ersichtlich sein, sobald er mit den Lehren der vorliegenden Offenbarung gerüstet ist.

**[0024]** Verbindungen der Formel (II) zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung weisen die folgende Formel auf:



**[0025]** Die Verbindung der Formel (II) weist eine niedrige Löslichkeit in Wasser auf, außer bei niedrigen und hohen pH Bedingungen. Der zwitterionische Charakter mag der Verbindung innewohnen, und kann wünschenswerte Eigenschaften verleihen, wie geringe systemische Absorption und anhaltende lokale Wirkung am Darm nach oraler Verabreichung.

**[0026]** Die in der vorliegenden Erfindung eingesetzten Verbindungen können in einer Fachleuten gut bekannten Anzahl von Wegen hergestellt werden. Die Verbindungen können synthetisiert werden, zum Beispiel, durch die nachfolgend beschriebenen Methoden oder deren Variationen, wie sie der Fachmann zu würdigen weiß. Für alle in Verbindung mit der vorliegenden Erfindung offenbarten Prozesse ist eine Ausführung in jedem Maßstab, einschließlich Milligramm, Gramm, Multigramm, Kilogramm, Multikilogramm oder kommerzieller Industriemaßstab, beabsichtigt.

**[0027]** Wie leicht zu verstehen sein wird, können die vorliegenden funktionellen Gruppen Schutzgruppen während des Fortganges der Synthese enthalten. Schutzgruppen sind per se bekannt als chemisch funktionale Gruppen, die selektiv an Funktionalitäten, wie Hydroxyl-Gruppen und Carboxyl-Gruppen, angebracht und entfernt werden können. Diese Gruppen sind in einer chemischen Verbindung vorhanden, um solche Funktionalitäten inert zu machen auf die chemischen Reaktionsbedingungen, denen die Verbindung ausgesetzt ist. Jede aus einer Vielzahl von Schutzgruppen kann mit der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden. Bevorzugte Schutzgruppen schließen die Benzyloxycarbonyl-Gruppe und die tert-Butyloxycarbonyl-Gruppe ein. Andere bevorzugte Schutzgruppen, die gemäß mit der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden können, können be-

schrieben sein in Greene, T. W. und Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 2. Ausgabe, Wiley & Sons, 1991.

**[0028]** Die Piperidin-N-alkylcarboxylat Verbindungen können gemäß der vorliegenden Erfindung synthetisiert werden durch Einsetzen von Methoden gelehrt in, zum Beispiel, U.S. Patentschrift Nr. 5,250,542, 5,434,171, 5,159,081 und 5,270,328. Zum Beispiel können die als Ausgangsmaterial in der Synthese der vorliegenden Verbindungen eingesetzten 3-substituierten 4-Methyl-(3-hydroxy- oder -alkanoyloxyphenyl) Piperidin-Derivate hergestellt werden durch die in U.S. Patentschrift Nr. 4,115,400 und U.S. Patentschrift Nr. 4,891,379 gelehrt allgemeine Prozedur. Das Ausgangsmaterial für die hierin beschriebene Synthese der Verbindungen, (3R,4R)-4-(3-hydroxyphenyl)-3,4-dimethylpiperidin, kann hergestellt werden durch die Prozeduren beschrieben in U.S. Patentschrift Nr. 4,581,456, aber wie beschrieben angeglichen, so dass die β-Stereochemie bevorzugt ist.

**[0029]** Der erste Schritt von dem Prozess kann die Bildung des 3-Alkoxyphenyllithium-Reagenzes durch das Umsetzen von 3-Alkoxybrombenzol mit einem Alkyllithium-Reagenz beinhalten.

**[0030]** Diese Reaktion kann ausgeführt werden unter inerten Bedingungen und in der Gegenwart von einem geeigneten, nicht reaktiven Lösemittel, wie zum Beispiel trockener Diethylether oder vorzugsweise trockenes Tetrahydrofuran. Bevorzugte Alkyllithium-Reagenzien, die in diesem Prozess verwendet werden, sind n-Butyllithium und besonders sec-Butyllithium. Allgemein kann ungefähr ein equimolarer bis leichter Überschuss von dem Alkyllithium-Reagenz zu der Reaktionsmischung hinzugefügt werden. Die Reaktion kann gehandhabt werden bei einer Temperatur von etwa -20 °C und etwa -100 °C, insbesondere von etwa -50 °C zu etwa -55 °C.

**[0031]** Sobald das 3-Alkoxyphenyllithium-Reagenz sich gebildet hat, kann ungefähr eine equimolare Menge von einem 1-Alkyl-4-Piperidon zu der Mischung hinzugefügt werden, während die Temperatur zwischen -20 °C und -100 °C gehalten wird. Die Reaktion ist typischerweise nach etwa 1 bis 24 Stunden vollständig. An diesem Punkt kann der Reaktionsmischung gestattet werden, sich allmählich auf Raumtemperatur zu erwärmen. Das Produkt kann isoliert werden durch den Zusatz einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung zu der Reaktionsmischung, um jedes restliche Lithiumreagenz abzusättigen. Die organische Schicht kann abgetrennt werden und, falls gewünscht, weiter gereinigt werden, um das entsprechende 1-Alkyl-4-(3-alkoxyphenyl)-Piperidinol-Derivat bereitzustellen.

**[0032]** Die Dehydrierung von dem oben hergestellten 4-Phenylpiperidinol kann mit einer starken Säure gemäß gut bekannter Prozeduren erreicht werden. Während die Dehydrierung in verschiedenen Mengen mit jeder einzelnen von mehreren starken Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure und dergleichen vor kommt, wird die Dehydrierung vorzugsweise mit Phosphorsäure oder besonders mit p-Toluolsulfinsäure in Toluol oder Benzol durchgeführt. Diese Reaktion kann typischerweise unter Rückflussbedingungen durchgeführt werden, noch allgemeiner von etwa 50 °C bis 150 °C. Das so gebildete Produkt kann isoliert werden durch Zusatz einer Base zu der sauren wäßrigen Lösung von der Salzform des Produktes und dem Extrahieren der wäßrigen Lösung mit einem geeigneten, nicht mit Wasser mischbaren Lösemittel. Der resultierende Rückstand, der nach der Verdampfung erhalten wird, kann dann, falls gewünscht, weiter gereinigt werden.

**[0033]** Die 1-Alkyl-4-methyl-4-(3-alkoxyphenyl)tetrahydropyridin-Derivate können durch eine Metallamin-Alkylierung hergestellt werden. Diese Reaktion wird bevorzugt mit n-Butyllithium in Tetrahydrofuran (THF) unter einer inerten Atmosphäre, wie Stickstoff oder Argon, durchgeführt. Allgemein kann ein leichter Überschuss von n-Butyllithium zu einer gerührten Lösung von dem 1-Alkyl-4-(3-alkoxyphenyl)tetrahydropyridin in THF hinzugefügt werden, das auf eine Temperatur im Bereich von etwa -50 °C bis etwa 0 °C, bevorzugter von etwa -20 °C auf -10 °C gekühlt ist. Diese Mischung kann für ungefähr 10 bis 30 Minuten gerührt werden, gefolgt von der Zugabe von ungefähr 1,0 bis 1,5 Äquivalente(n) von einem Methylhalid zu der Lösung, während die Temperatur der Reaktionsmischung unterhalb von 0 °C gehalten wird. Nach etwa 5 bis 60 Minuten, kann Wasser zu der Reaktionsmischung hinzugefügt werden und die organische Phase kann gesammelt werden. Das Produkt kann gemäß den Standardbedingungen gereinigt werden, aber das rohe Produkt wird vorzugsweise gereinigt entweder durch Destillieren unter Vakuum oder durch das Ausschütteln in einer Mischung von Hexan:Ethylacetat (65:35, v:v) und Kieselgel für etwa zwei Stunden. Gemäß der letzteren Prozedur kann dann das Produkt durch Filtration isoliert werden, gefolgt durch Verdampfen des Filtrates unter reduziertem Druck.

**[0034]** Der nächste Schritt in dem Prozess kann die Anwendung von der Mannish-Reaktion der Aminomethylierung auf nicht-konjugierte, endozyklische Enamine beinhalten. Diese Reaktion wird vorzugsweise durchgeführt durch die Kombination von etwa 1,2 bis 2,0 Äquivalenten wäßrigem Formaldehyd und etwa 1,3 bis 2,0

Äquivalenten eines geeigneten sekundären Amins in einem geeigneten Lösemittel. Während Wasser das bevorzugte Lösemittel sein kann, können andere nicht-nukleophile Lösemittel, wie Aceton und Acetonitril, auch in dieser Reaktion eingesetzt werden. Der pH-Wert von dieser Lösung kann auf ungefähr 3,0 bis 4,0 mit einer Säure eingestellt werden, die ein nicht-nukleophiles Anion zur Verfügung stellen kann. Beispiele solcher Säuren schließen ein Schwefelsäure, die Sulfonsäuren wie Methansulfonsäure und p-Toluolsulfonsäure, Phosphorsäure und Tetrafluorborosäure, wobei die Schwefelsäure bevorzugt wird. Zu dieser Lösung kann ein Äquivalent von einem 1-Alkyl-4-methyl-4-(3-alkoxyphenyl)-tetrahydropyridin hinzugefügt werden, typischerweise gelöst in einer wäßrigen Schwefelsäure, und der pH-Wert der Lösung kann erneut mit der nicht-nukleophilen Säure oder einem geeigneten sekundären Amin eingestellt werden. Der pH-Wert wird vorzugsweise in dem Bereich von etwa 1,0 bis 5,0 gehalten, wobei während der Reaktion ein pH-Wert von 3,0 bis 3,5 mehr bevorzugt wird. Die Reaktion ist im Wesentlichen nach etwa 1 bis 4 Stunden vollständig, noch typischer etwa nach 2 Stunden, wenn sie bei einer Temperatur in dem Bereich von etwa 50 °C bis etwa 80 °C, bevorzugter etwa 70 °C, durchgeführt wurde. Die Reaktion kann dann auf etwa 30 °C gekühlt werden und zu einer Natriumhydroxid-Lösung hinzugefügt werden. Diese Lösung kann dann mit einem nicht mit Wasser mischbaren organischen Lösemittel, wie Hexan oder Ethylacetat, extrahiert werden und die organische Phase, nach gründlichem Waschen mit Wasser, um jedes restliche Formaldehyd zu entfernen, kann unter reduziertem Druck zur Trockne eingedampft werden.

**[0035]** Der nächste Schritt von dem Prozess kann die katalytische Hydrierung von dem hergestellten 1-Alkyl-4-methyl-4-(3-alkoxyphenyl)-3-tetrahydropyridinmethanamin zu dem korrespondierenden trans-1-Alkyl-3,4-dimethyl-4-(3-alkoxyphenyl)piperidin beinhalten. Diese Reaktion geschieht eigentlich in zwei Schritten. Der erste Schritt ist die Hydrogenolyse-Reaktion, wobei die exo C-N-Bindung reduktiv gespalten wird, um das 3-Methyltetrahydropyridin zu erzeugen. In dem zweiten Schritt wird die 2,3-Doppelbindung in dem Tetrahydropyridin-Ring reduziert, um den gewünschten Piperidinring zu ergeben.

**[0036]** Die Reduktion der Enamin-Doppelbindung führte die kritische relative Stereochemie an den Kohlenstoffatomen 3 und 4 von dem Piperidinring ein. Die Reduktion findet allgemein nicht mit einer vollständigen Stereoselektivität statt. Die in den Prozess eingesetzten Katalysatoren können unter den verschiedenen Palladium- und bevorzugt Platin-Katalysatoren ausgewählt werden.

**[0037]** Der katalytische Hydrierungsschritt von dem Prozess wird vorzugsweise in einem sauren Reaktionsmedium ausgeführt. Geeignete Lösemittel für die Verwendung in dem Prozess schließen die Alkohole, wie Methanol oder Ethanol, sowie Ethylacetat, Tetrahydrofuran, Toluol, Hexan und dergleichen ein.

**[0038]** Das passende stereochemische Resultat kann von der Menge des eingesetzten Katalysators abhängen. Die Menge des Katalysators, die benötigt wird, um das gewünschte stereochemische Resultat zu erzielen, kann von der Reinheit der Ausgangsmaterialien in Bezug auf die Anwesenheit oder Abwesenheit von verschiedenen Katalysatorgiften abhängen.

**[0039]** Der Wasserstoffdruck in dem Reaktionsgefäß mag nicht kritisch sein, aber kann in dem Bereich von etwa 5 bis 200 psi liegen. Die Konzentration des Ausgangsmaterials per Volumen liegt vorzugsweise um die 20 mL Flüssigkeit pro Gramm des Ausgangsmaterials, obwohl eine erhöhte oder verminderte Konzentration von dem Ausgangsmaterial auch eingesetzt werden kann. Unter den hierin spezifizierten Bedingungen kann die Länge der Zeit für die katalytische Hydrierung aufgrund der Unfähigkeit zur Überreduktion des Moleküls nicht kritisch sein. Während die Reaktion bis zu 24 Stunden oder länger fort dauern kann, mag es nicht notwendig sein, die reduzierenden Bedingungen nach der Aufnahme von den theoretischen zwei Mol Wasserstoff fortzuführen. Das Produkt kann dann durch Filtrieren der Reaktionsmischung, zum Beispiel durch infusorische Erde, und Verdampfen des Filtrates zur Trockne unter reduziertem Druck isoliert werden. Die weitere Reinigung des so isolierten Produktes mag nicht notwendig sein und vorzugsweise kann die diastereomere Mischung direkt in der folgenden Reaktion weiter eingesetzt werden.

**[0040]** Der Alkylsubstituent kann von der 1-Position des Piperidin-Ringes durch Standard-Dealkylierungsprozeduren entfernt werden. Vorzugsweise kann ein Chloroformat-Derivat, besonders das Vinyl- oder Phenyl-Derivat, eingesetzt und mit Säure entfernt werden. Danach kann die hergestellte Alkoxy-Verbindung zu dem korrespondierenden Phenol dealkyliert werden. Diese Reaktion kann allgemein durchgeführt werden durch Umsetzen der Verbindung in einer 48%-igen wäßrigen Bromwasserstoffsäure-Lösung. Diese Reaktion ist im Wesentlichen nach etwa 30 Minuten bis 24 Stunden vollständig, wenn sie bei einer Temperatur von etwa 50 °C bis etwa 150 °C, insbesondere bei der Rückflusstemperatur von der Reaktionsmischung ausgeführt wird. Die Mischung kann dann durch Kühlen der Lösung aufgearbeitet werden, gefolgt durch Neutralisation mit Base zu einem ungefähren pH-Wert von 8. Diese wäßrige Lösung kann dann mit einem nicht mit Wasser mischbaren

Lösungsmittel extrahiert werden. Der nach dem Verdampfen von der organischen Phase erhaltene Rückstand kann dann direkt in dem folgenden Schritt verwendet werden.

**[0041]** Die Verbindungen, die als Ausgangsmaterialien für die Verbindungen der Erfindung eingesetzt wurden, können auch hergestellt werden durch Bromierung von dem 1-Alkyl-4-methyl-4-(3-alkoxyphenyl)-3-tetrahydropyridinmethanamin an der 3-Position, lithieren der so hergestellten Bromverbindung und Umsetzen des lithiierten Zwischenproduktes mit einem Methylhalid, wie Methylbromid, um damit das korrespondierende 1-Alkyl-3,4-dimethyl-4-(3-alkoxyphenyl)-tetrahydropyridinmethanamin bereitzustellen. Diese Verbindung kann dann reduziert werden und, wie oben angegeben, zu dem Ausgangsmaterial umgewandelt werden.

**[0042]** Die Zwischenprodukte können hergestellt werden durch Umsetzen eines 3,4-Alkyl-substituierten 4-(3-hydroxyphenyl)Piperidin mit einer Verbindung der Formel  $LCH_2(CH_2)_{n-1}CHR^3C(O)E$ , wobei L eine Fluchtgruppe wie Chlor, Brom oder Iod ist, E eine Carbonsäure, ein Ester oder ein Amid ist und  $R^3$  und n wie hierin vorstehend definiert sind. Vorzugsweise kann L Chlor sein und die Reaktion wird in der Gegenwart von einer Base ausgeführt, um den Stickstoff des Piperidins zu alkylieren. Zum Beispiel kann 4-Chlor-2-cyclohexylbutansäureethylester zusammengebracht werden mit (3R,4R)-4-(3-hydroxyphenyl)-3,4-dimethylpiperidin, um 4-[(3R,4R)-4-(3-Hydroxyphenyl)-3,4-dimethyl-1-piperidin]butansäureethylester bereitzustellen. Obwohl der Ester der Carbonsäure bevorzugt sein kann, kann auch die freie Säure selbst oder ein Amid von der Carbonsäure verwendet werden.

**[0043]** In einer alternativen Synthese kann das substituierte Piperidin mit einem Methylenalkylester zusammengebracht werden, um den Stickstoff des Piperidins zu alkylieren. Zum Beispiel kann 2-Methylen-3-phenylpropionsäureethylester zusammengebracht werden mit einem gewünschten Piperidin, um 2-Benzyl-3-piperidinpropansäureethylester bereitzustellen.

**[0044]** Ein weiterer Syntheseweg kann die Reaktion eines substituierten Piperidins mit einem Haloalkynitril beinhalten. Die Nitrilgruppe des resultierenden Piperidin-alkynitrils kann zu der entsprechenden Carbonsäure hydrolysiert werden.

**[0045]** Mit jedem von den Synthesewegen kann der resultierende Ester oder die Carbonsäure mit einem Amin oder Alkohol umgesetzt werden, um veränderte chemische Strukturen bereitzustellen. In der Herstellung von Amiden kann die Piperidin-carbonsäure oder der -carbonsäureester mit einem Amin in der Gegenwart von einem Kopplungsreagenz, wie Dicyclohexylcarbodiimid, Borsäure, Bor-trimethylamin und dergleichen, umgesetzt werden. Die Ester können hergestellt werden durch Zusammenbringen der Piperidin-Carbonsäure mit dem entsprechenden Alkohol in der Gegenwart von einem Kopplungsreagenz wie p-Toluolsulfonsäure, Bortrifluorid-Diethylether oder N,N'-carbonyldiimidazol. Alternativ kann das Piperidin-carbonsäurechlorid hergestellt werden unter Verwendung eines Reagenzes wie Thionylchlorid, Phosphortrichlorid, Phosphorpentachlorid und dergleichen. Dieses Acylchlorid kann mit dem entsprechenden Amin oder Alkohol umgesetzt werden, um das korrespondierende Amid oder den Ester bereitzustellen.

**[0046]** Die in der vorliegenden Erfindung eingesetzten Verbindungen, einschließlich, zum Beispiel, der Verbindungen der Opioid- und peripheren  $\mu$ -Opioid-Antagonisten, können oral verabreicht werden. Die Verbindungen können durch jedes herkömmliche Mittel, das für die Verwendung im Zusammenhang mit Pharmazeutika vorhanden ist, entweder als einzelne therapeutische Wirkstoffe oder in einer Kombination von therapeutischen Wirkstoffen verabreicht werden. Zum Beispiel können sie als die einzigen aktiven Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zusammensetzung verabreicht werden oder sie können in Kombination mit anderen therapeutisch aktiven Inhaltsstoffen verwendet werden.

**[0047]** Die Verbindungen werden mit einem pharmazeutischen Carrier, nachfolgend Träger genannt, kombiniert, der ausgewählt ist auf der Basis von der gewählten Route der Verabreichung und der pharmazeutischen Standardpraxis, wie zum Beispiel beschrieben in Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co., Easton, PA, 1980).

**[0048]** Die aktiven Verbindungen können oral verabreicht werden, mit einem inertem Verdünnungsmittel oder mit einem assimilierbaren, eßbaren Träger oder können in harte oder weiche Gelatinekapseln eingeschlossen werden oder sie können in Tabletten gepreßt werden oder sie können direkt in die Nahrung von der Diät integriert sein. Für die orale therapeutische Verabreichung kann die aktive Verbindung mit Arzneistoffträgern integriert sein und in der Form von einnehmbaren Tabletten, bukkalen Tabletten, Pastillen, Kapseln, Elixieren, Suspensionen, Syrupen, Oblaten und dergleichen verwendet werden.

**[0049]** Die Tabletten, Pastillen, Kapseln und dergleichen können auch eine oder mehrere der folgenden Materialien enthalten: ein Bindemittel wie Tragant-Gummi, Gummi Arabicum, Maisstärke oder Gelatine, einen Arzneiträgerstoff wie Dicalciumphosphat, ein den Zerfall förderndes Mittel, wie Maisstärke, Kartoffelstärke, Alginäsüre und dergleichen, ein Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, einen süßenden Wirkstoff wie Saccharose, Laktose oder Saccharin, oder einen Geschmacksstoff wie Pfefferminz, Wintergrün-Öl oder Kirscharoma. Wenn die Dosiseinheitsform eine Kapsel ist, kann sie, zusätzlich zu den Materialien von dem oben angeführten Typ, einen flüssigen Träger enthalten. Verschiedene andere Materialien können als Umhüllungen vorhanden sein oder um auf eine andere Art und Weise die physikalische Form der Dosiseinheit zu verändern. Zum Beispiel können Tabletten, Pillen oder Kapseln mit Schellack, Zucker oder mit beiden zusammen umhüllt sein. Ein Sirup oder ein Elixier kann die aktive Verbindung, Saccharose als einen süßenden Stoff, Methyl- und Propylparabene als Konservierungsstoffe, einen Farbstoff und einen Geschmacksstoff, wie Kirsch- oder Orangen-Geschmack, enthalten. Natürlich ist jedes Material, das in der Herstellung irgendeiner Dosiseinheitsform verwendet wird, pharmazeutisch rein und im Wesentlichen in den eingesetzten Mengen nicht toxisch. Zusätzlich kann die aktive Verbindung in anhaltend-freisetzende Präparationen und Formulierungen eingebaut werden.

**[0050]** Die Kombinationsprodukte von dieser Erfindung, wie die pharmazeutischen Zusammensetzungen, die Opioide in Kombination mit einer Verbindung eines peripheren  $\mu$ -Opioid-Antagonisten der Formel (II) enthalten, können in jeder oralen Dosierungsform, sein, wie solche, die hierin beschrieben sind. Die Kombinationsprodukte von der Erfindung werden zusammen in einer einzelnen Dosisform formuliert (das heißt, zusammen in einer Kapsel, einer Tablette, einem Pulver oder einer Flüssigkeit usw.).

**[0051]** Mit Bezug auf eine typische Dosisform von diesem Typ eines Kombinationsproduktes, wie zum Beispiel einer Tablette, sind die Opioid-Verbindungen (z. B. Morphin) allgemein in einer Menge von 15 bis 200 Milligramm vorhanden und die peripheren  $\mu$ -Opioid-Antagonisten in einer Menge von 0,1 bis 4 Milligramm.

**[0052]** Wenn als eine Einzeldosisform bereitgestellt, besteht die Möglichkeit für eine chemische Interaktion zwischen den vereinten aktiven Inhaltsstoffen (zum Beispiel einer Opioid-Verbindung und einer Verbindung eines peripheren  $\mu$ -Opioid-Antagonisten). Aus diesem Grund werden die bevorzugten Dosisformen von den Kombinationsprodukten von dieser Erfindung so formuliert, dass, obwohl die aktiven Inhaltsstoffe in einer Einzeldosisform kombiniert sind, der physikalische Kontakt zwischen den aktiven Inhaltsstoffen minimiert (das heißt, reduziert) ist.

**[0053]** Um den Kontakt zu minimieren, stellt eine Ausführungsform von dieser Erfindung, wo das Produkt oral verabreicht wird, ein Kombinationsprodukt bereit, wobei ein aktiver Inhaltsstoff darmlöslich überzogen ist. Durch das darmlösliche Überziehen von einem oder mehreren der aktiven Inhaltsstoffe ist es möglich, nicht nur den Kontakt zwischen den kombinierten aktiven Inhaltsstoffen zu minimieren, sondern es ist auch möglich, die Freisetzung von einer dieser Komponenten im gastrointestinalen Trakt zu kontrollieren, so dass eine von diesen Komponenten nicht im Magen, sondern erst in den Därmen freigesetzt wird. Eine weitere Ausführungsform von dieser Erfindung, wo die orale Verabreichung gewünscht ist, stellt ein Kombinationsprodukt bereit, wobei einer von den aktiven Inhaltsstoffen überzogen ist mit einem anhaltend freisetzenden Material, welches die anhaltende Freisetzung im gesamten gastrointestinalen Trakt bewirkt und auch dazu dient, den physikalischen Kontakt zwischen den kombinierten aktiven Inhaltsstoffen zu minimieren. Weiterhin kann die anhaltend freigesetzte Komponente zusätzlich darmlöslich überzogen sein, so dass die Freisetzung von dieser Komponente nur im Darm erfolgt. Noch ein weiterer Annäherungsversuch würde die Formulierung von einem Kombinationsprodukt beinhalten, in dem eine Komponente mit einem anhaltend freisetzenden und/oder darmlöslich-freisetzenden Polymer überzogen ist und die andere Komponente auch mit einem Polymer überzogen ist, wie mit einem Niedrig-Viskositätsgrad von Hydroxypropyl-methylcellulose (HPMC) oder anderen zweckmäßigen Materialien, wie sie auf dem Fachgebiet bekannt sind, um die aktiven Komponenten weiter zu trennen. Der Polymerüberzug dient dazu, eine zusätzliche Barriere für die Interaktion mit der anderen Komponente zu bilden.

**[0054]** Dosisformen von den Kombinationsprodukten von der vorliegenden Erfindung, worin ein aktiver Inhaltsstoff darmlöslich überzogen ist, kann in der Form von Tabletten so sein, dass die darmlöslich überzogene Komponente und der andere aktive Inhaltsstoff zusammen gemischt werden und dann zu einer Tablette gepresst werden oder so, dass die darmlöslich überzogene Komponente in eine Tablettenschicht gepresst wird und der andere aktive Inhaltsstoff in eine zusätzliche Schicht gepresst wird. Optional, um die zwei Schichten weiter zu trennen, können eine oder mehrere Placebo-Schichten so vorhanden sein, dass die Placebo-Schicht zwischen den Schichten von den aktiven Inhaltsstoffen ist. Zusätzlich können die Dosisformen von der vorliegenden Erfindung in der Form von Kapseln sein, wobei ein aktiver Inhaltsstoff in eine Tablette gepresst ist oder in der Form von mehreren Mikrotabletten, Partikeln, Granulaten oder runden Sprengeln (non-perils) vorliegt,

die dann darmlöslich überzogen werden. Diese darmlöslich überzogenen Mikrotabletten, Partikel, Granulate oder runden Sprengel werden dann in eine Kapsel getan oder in Form einer Kapsel gepresst, zusammen mit einer Granulation von dem anderen aktiven Inhaltsstoff.

**[0055]** Diese, sowie weitere Wege der Minimierung eines Kontaktes zwischen den Komponenten von den Kombinationsprodukten der vorliegenden Erfindung, ob sie in einer Einzeldosisform verabreicht werden oder in getrennten Formen verabreicht werden, aber zur selben Zeit für den selben Zweck, werden ohne weiteres Fachleuten ersichtlich sein, sobald sie mit der vorliegenden Offenbarung gerüstet sind.

#### GRUNDLAGEN-BEISPIELE

**[0056]** Die Erfindung wird ferner dargelegt in den folgenden Grundlagen-Beispielen. Alle von den Beispielen sind aktuelle Beispiele. Die Beispiele sind für Zwecke der Veranschaulichung und sind nicht gemeint, den Umfang der vorliegenden Erfindung einzuschränken.

##### Grundlagen-Beispiel 1

**[0057]** Dieses Beispiel ist gerichtet auf in vivo Experimente in Mäusen, welche die Wirksamkeit von den Kombinationsprodukten der vorliegenden Erfindung darlegen.

**[0058]** In einem Modell der Opioid-induzierten Obstipation (gemessen durch die Durchgangszeit der Kohlemahlzeit) verhinderte die Verbindung der Formel (II), oral verabreicht, die akute Morphin-induzierte Obstipation. Eine orale Dosis von 3 mg/kg wies eine Dauer der Wirkung zwischen 8 und 24 Stunden auf. Zusätzliche Studien zeigten, dass die Verbindung der Formel (II) sogar noch potenter war in der Umkehr der Morphin-induzierten Obstipation in chronisch mit Morphin behandelten Mäusen. Dies weist nach, dass die Verbindung der Formel (II) eine Darm-selektive Verbindung und ein selektiver peripherer  $\mu$ -Antagonist ist. Zusätzlich ist sie oral wirksam in der Verhinderung oder der Umkehr der Morphin-induzierten Obstipation in Mäusen.

**[0059]** Die folgenden Beispiele sind gerichtet auf in vivo Experimente in Menschen, welche die Wirksamkeit von den Kombinationsmethoden und den Kombinationsprodukten der vorliegenden Erfindung darlegen.

##### Grundlagen-Beispiel 2

**[0060]** Eine klinische Studie an Menschen war eine multiple Crossover-Studie mit 8 Personen über die Wirkungen der oralen Vorbehandlung mit Placebo, 2,4 mg oder 24 mg t.i.d von der Verbindung der Formel (II) auf die Verlangsamung der Darmtätigkeit, induziert mit 8 mg b.i.d. von oralem Loperamid (ein peripherer  $\mu$ -Opioid-Agonist). Beide Dosen von der Verbindung der Formel (II) verhinderten die durch Loperamid induzierte Verlangsamung der Darmtätigkeit, wie in der graphischen Darstellung in [Fig. 1](#) veranschaulicht. Die graphische Darstellung zeigt die Wirkungen von den 2,4 oder 24 mg der Verbindung der Formel (II) auf die Darmdurchgangszeit (in Stunden), die sich nach der Verabreichung von Loperamid anschließt. Die Dosis von Loperamid war in den drei Behandlungsgruppen konstant. Da beide Dosen von der Verbindung der Formel (II) vollständig die durch Loperamid induzierte Erhöhung der Darmdurchgangszeit verhinderten, kann der wirksame Dosisbereich deutlich unter der niedrigsten Dosis (2,4 mg t.i.d.) liegen, die in dieser Studie untersucht wurde.

##### Grundlagen-Beispiel 3

**[0061]** Eine Phase-I Studie mit 20 gesunden Freiwilligen legte dar, dass eine orale Dosis von 4 mg von der Verbindung der Formel (II) die Wirkung von intravenös appliziertem Morphinsulfat auf die obere gastrointestinale Motilität blockierte ( $P < 0,01$ ). Die Verbindung der Formel (II) zeigte auch einen Trend zum Antagonisieren der durch Morphin induzierten Übelkeit ( $P = 0,07$ ), was darauf hinweist, dass die Verbindung der Formel (II) zusätzlichen Nutzen für Patienten bereitstellt, die gewöhnliche ungünstige Nebenwirkungen von Morphin oder anderen Opioiden erleiden.

##### Grundlagen-Beispiel 4

**[0062]** Eine Phase-1 Studie mit 11 Freiwilligen legte dar, dass eine orale Dosis von 3 mg von der Verbindung der Formel (II), die dreimal täglich für 4 Tage verabreicht wurde, die Hemmung des gastrointestinalen Durchgangs blockierte, die durch oral verabreichtes anhaltend-freisetzendes Morphin (MS Contin<sup>®</sup>, 30 mg zweimal täglich) bewirkt wurde, ohne die Wirkungen von MS Contin<sup>®</sup> auf die Pupillengröße zu antagonisieren. Die Pupillengröße wurde als eine Ersatzmessgröße für die analgetische Aktivität des Morphins verwendet.

## Grundlagen-Beispiel 5

**[0063]** Eine doppelt-blinde, klinische Studie der Phase-II an 24 jungen gesunden Patienten, die sich einer dentalen Chirurgie des Ziehens des dritten Molars unterzogen, zeigte, dass die Verbindung der Formel (II) (4 mg orale Gesamtdosis) nicht die Analgesie oder das Zusammenziehen der Pupillen, was durch intravenös appliziertes Morphinsulfat bewirkt wurde, antagonisierte. Keine Patienten wurden wegen nachteiliger Wirkungen ausgeschlossen.

## Grundlagen-Beispiel 6

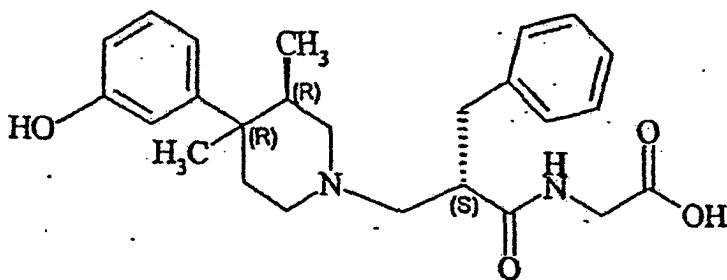
**[0064]** Eine 78 Patienten umfassende klinische Phase-II Studie wurde durchgeführt, in der zwei Dosen (2 mg und 12 mg) von der Verbindung der Formel (II) gegenüber Placebo in Patienten verglichen wurde, die sich den chirurgischen Prozeduren einer partiellen Kolonentfernung oder einer einfachen oder radikalen Entfernung der Gebärmutter unterzogen. Alle Patienten in dieser klinischen Studie erhielten Morphin- oder Meperidin-Infusionen, um den postoperativen Schmerz zu behandeln. Die oralen Dosen von der Verbindung der Formel (II) oder Placebo wurden verabreicht, um die postoperativen Opioid-Wirkungen zu blockieren, einschließlich der postoperativen Übelkeit und Erbrechen. Die Ergebnisse von dieser Studie, wo die Patienten verglichen wurden, die 12 mg von der Verbindung der Formel (II) und Placebo erhielten, sind graphisch in den [Fig. 2A](#) und [Fig. 2B](#) abgebildet.

**[0065]** Die Intensität von der Übelkeit wurde bei den Patienten auf einer 100-Punkte visuellen Analogskala (VAS) evaluiert, wobei VAS = 0 keine Übelkeit bedeutet und VAS = 100 die schlimmste Übelkeit bedeutet, die sich ein Patient vorstellen kann. Die höchste VAS-Wertung der Übelkeit (schlimmste Übelkeit), die für jeden Patienten aufgenommen wurde, wurde gerechnet und die Verteilungen von diesen maximalen Werten wurde innerhalb der Behandlungsgruppen verglichen. Nahezu 40 % von den Patienten, die 12 mg von der Verbindung der Formel (II) pro Tag erhielten, zeigten keine Übelkeit (höchste VAS Wertung = 0), verglichen zu ungefähr 25 % von der Gruppe mit den 2 mg pro Tag und gerade über 10 % von der Placebo-Gruppe. Die Unterschiede in den Verteilungen über die gesamte Behandlung waren signifikant, wenn sie unter Verwendung eines Kruskal-Wallis Testes verglichen wurden ( $P = 0,0184$ ). Die verbesserten Resultate, die in der Gruppe mit der Dosis von 12 mg pro Tag beobachtet wurden, sind klar ersichtlich in den paarweisen Vergleichen, basierend auf den Rang-Summentests nach Wilcoxon. Die Gruppe mit der Dosis von 12 mg pro Tag wies Ergebnisse auf, die statistisch signifikant verbessert waren, verglichen mit der Placebo Dosis ( $P = 0,0072$ ). Diese Ergebnisse werden ferner unterstützt durch die Beobachtung, dass nur 27 % von der Gruppe mit der Dosis von 12 mg pro Tag von VAS-Wertungen über 20 berichteten, verglichen mit 63 % von der Gruppe mit Placebo und 67 % von der Gruppe mit der Dosis von 2 mg ( $P = 0,003$  unter Verwendung des Mantel-Haenszel-Tests für den linearen Trend). Keiner der Patienten erfuhr ernste ungünstige Nebenwirkungen in diesem Versuch, die durch den klinischen Forscher beurteilt wurden, in Zusammenhang mit der Aktivität von der Verbindung der Formel (II) zu stehen. Keiner der Patienten, die die Verbindung der Formel (II) erhielten, erfuhr eine Verminderung in der Kontrolle des postoperativen Schmerzes, was hinweist auf die Selektivität von der Verbindung der Formel (II) für die Blockierung von der Opioid-bedingten Übelkeit und dem Erbrechen, ohne die Analgesie zu blockieren.

**[0066]** Diese Ergebnisse legen dar, dass die Verbindung der Formel (II) die ungünstigen gastrointestinalen Wirkungen von Morphin oder anderen narkotischen Analgetika, die für die Linderung der postoperativen Schmerzen verwendet wurden, blackierte.

## Patentansprüche

1. Eine orale pharmazeutische Rezeptur, bestehend aus 15 bis 200mg eines Opioids, 0,1 bis 4mg einer peripheren  $\mu$ -Opioid-Antagonisten-Verbindung und einem pharmazeutisch akzeptablen Carrier, worin diese Opioid-Antagonisten-Verbindung eine Verbindung von Formel (II) ist.



2. Eine Rezeptur gemäß Anspruch 1, worin dieses Opioid ausgewählt ist aus Alfentanil, Buprenorphin, Butorphanol, Codein, Dezocin, Dihydrocodein, Fentanyl, Hydrocodon, Hydromorphon, Levorphanol, Meperidin (Pethidin), Methadon, Morphin, Nalbuphin, Oxycodon, Oxymorphon, Pentazocin, Propiram, Propoxyphen, Sufentanil und/oder Tramadol.

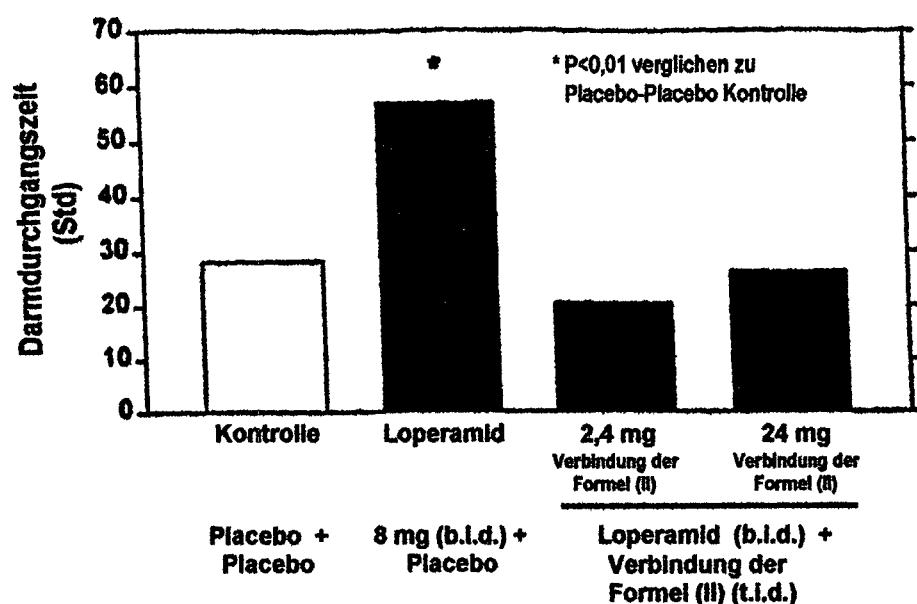
3. Eine Rezeptur gemäß Anspruch 2, worin dieses Opioid ausgewählt ist aus Morphin und Meperidin.

4. Eine Rezeptur gemäß irgendeinem der vorstehenden Ansprüche, welche in einer Einzeldosierungs-Einheitsform ist.

5. Eine Rezeptur gemäß Anspruch 1, welche eine Tablette ist.

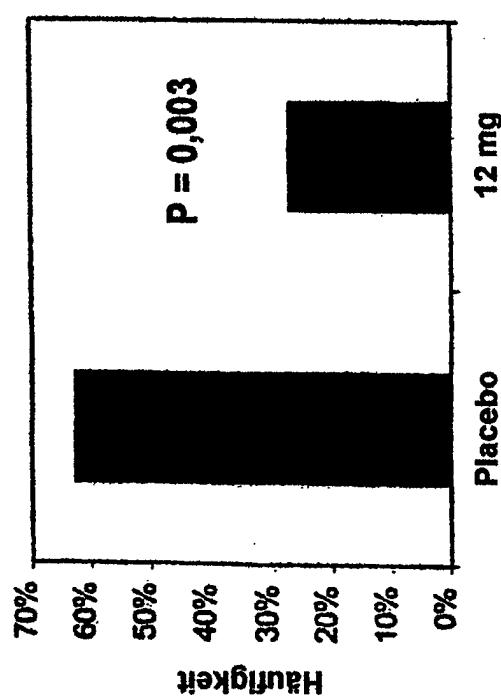
Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

## Anhängende Zeichnungen



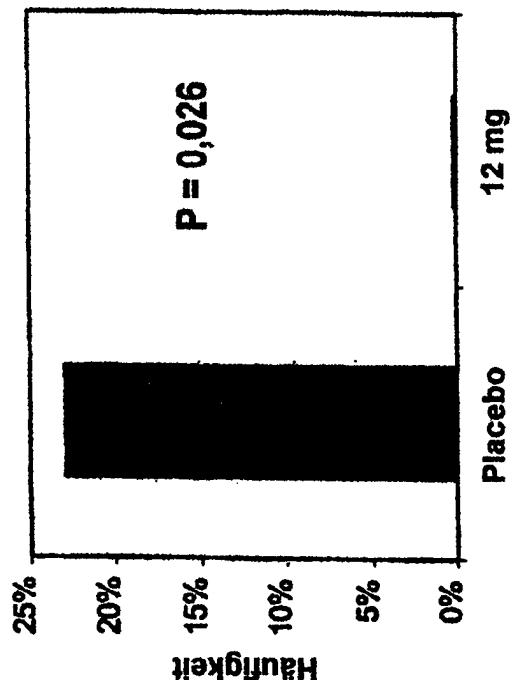
Figur 1

### Reduziert Übelkeit



Figur 2A

### Reduziert Erbrechen



Figur 2B