



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0719305-0 A2



(22) Data de Depósito: 21/11/2007
(43) Data da Publicação: 04/02/2014
(RPI 2248)

(51) Int.Cl.:
A61K 31/485
C07D 489/02
C07D 489/06

(54) Título: (R)-N-ESTEREOISÔMEROS DE
ANÁLOGOS DE 7,8-SATURADOS-4,5-EPÓXI-
MORFINANO

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 22/11/2006 US 60/867,099,
27/11/2006 US 60/867,390

(73) Titular(es): Progenics Pharmaceuticals, Inc.

(72) Inventor(es): AMY QI HAN, Julio Perez, Yakov Rotshteyn

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2007085458 de
21/11/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/064351 de
29/05/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "(R)-N-ESTEREISÔMEROS DE ANÁLOGOS DE 7,8-SATURADOS-4,5-EPÓXI-MORFINANO".

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

5 **Campo da Invenção**

A presente invenção se refere geralmente (R)-N-estereoisômeros de análogos de 7,8-única-ligação-4,5-epóxi-morfinânio (aqui referidos como "7,8-saturados-4,5-epóxi-morfinanos"), incluindo análogos de 7,8-dihidro-4,5-epóxi-morfinano, métodos sintéticos para sua preparação, as
10 preparações farmacêuticas que compreendem os mesmos, e os métodos para seu uso. Este pedido reivindica a prioridade do pedido U.S. número 60/867.099, depositado em 22 de novembro de 2006, e do pedido U.S. número 60/867.390 dos E.U.A. depositado em 27 de novembro de 2006, ambos aqui incorporados em sua totalidade.

15 **Descrição da Técnica Relacionada**

Os efeitos medicinais e psicológicos do ópio têm sido conhecidos desde épocas antigas. Não era, entretanto, até em torno do começo do século 19, que morfina foi isolada do ópio, e a codeína e a papaverina depois disso. Pelo meio do século 19, alcaloides puros ao invés de prepara-
20 ções brutas do ópio estavam se tornando prática médica estabelecida. Desde o século 19 um anfitrião de derivados sintéticos e semissintéticos destes alcaloides naturais tem sido feitos.

A respeito dos compostos de morfinano, sabe-se agora que as substituições do substituinte podem ter efeitos significativos na farmacologia.
25 Por exemplo, alguns relataram que o 3-hidróxi-morfinanos pode ser significativamente menos eficaz oralmente do que parenteralmente e possivelmente devido a um metabolismo de primeira passagem significativo. Acredita-se que a glucuronidação da morfina em seus 3 grupos hidroxila é para terminar a atividade. Entretanto, 3 grupos metóxi tais como considerado na oxicodona
30 e na codeína foram associados por alguns a boa potência oral.

A atividade do opioide dos morfinóides foi mostrada sendo particularmente sensível à natureza de seus substituintes de nitrogênio. Por

exemplo, a recolocação do grupo N-metil na morfina e em opioide relacionados pelos substituintes ricos em π -elétrons, tais como a alila, ciclobutilmetila, e propilmetila, resulta em antagonistas potentes tais como a nalorfina, naloxona, naltrexona e nalbufina.

5 As designações "R" e "S" são comumente usadas na química orgânica para denotar a configuração específica de um centro quiral. As designações "R" se referem à "direita" e se referem àquela configuração de um centro quiral com uma relação no sentido horário das prioridades do grupo (do mais alto para o segundo mais baixo) quando vistas ao longo da ligação
10 para o grupo de prioridade mais baixa. O termo "S" ou "esquerdo" se refere àquela configuração do centro quiral com um ao longo da ligação para o grupo de prioridade mais baixa.

 A prioridade dos grupos para a designação R/S é baseada no número atômico (o isótopo mais pesado primeiro). Uma lista de prioridades
15 parcial e de uma discussão de estereoquímica está contida no livro: *The Vocabulary of Organic Chemistry*, Orchin, et al. John Wiley and Sons, Inc., page 126 (1980), que é incorporada aqui por referência em sua totalidade. Quando as estruturas de morfinano de nitrogênio quaternário são produzidas, tais estruturas podem ser caracterizadas como (R) ou (s) estereoisômeros.
20 ros.

 A técnica sugere que estereoisômeros isolados de um composto, se enantiômeros ou diasterômeros, às vezes podem ter propriedades físicas e funcionais contrastantes, embora seja imprevisível se este é o caso em qualquer circunstância particular. O dextrometorfano é um inibidor da
25 tosse, visto que seu enantiômero, levometorfano, é um narcótico potente. O (R,R)-metilfenidato é um fármaco para tratar o distúrbio da hiperatividade do déficit de atenção (ADHD), visto que seu enantiômero, (S,S)-metilfenidato é um antidepressivo. O (S)-fluoxetina é ativo contra a enxaqueca, visto que seu enantiômero, (R)-fluoxetina é usado para tratar a depressão. O (S)-enantiômero
30 do citalopram é isômero terapeuticamente ativo para o tratamento da depressão. O (R)-enantiômero é inativo. O (S)-enantiômero de omeprazol é mais potente para o tratamento da azia do que o enantiômero (R).

Caldwell *et al.*, *Complete Proton and Carbon Nuclear Magnetic Resonance Spectral Assignments of Some Morphin-6-one Alkaloids by Two-Dimensional RMN Techniques*, descreve o uso da análise conformacional por RMN bidimensional (análise do melhoramento do efeito nuclear Overhauser diferencial) no que refere-se aos análogos N-metil oxycodona quaternários selecionados para determinar que o grupo N-metila estava na posição equatorial. Notaram-se que constantes acoplamentos de próton no que refere-se aos compostos que eles testaram sugere que o anel ciclohexanona e anéis piperidina da estrutura de morfinano adotaram conformações ligeiramente distorcidas da cadeia.

Bianchetti *et al.*, *Quaternário Derivatives of Narcotic Antagonists: Stereochemical Requirements at the Chiral Nitrogen for In vitro and In vivo Activity*, 1983 *Life Science* 33 (Sup I):415-418 estudaram três pares de diastereoisômeros do antagonista narcótico quaternário e suas aminas terciárias de origem, levalorfanol, nalorfina, e naloxona, para ver como a configuração sobre o nitrogênio quiral afetou a atividade *in vitro* e *in vivo*. Encontrou-se que a atividade variou consideravelmente dependendo de como os derivados quaternários foram preparados. Em cada série, somente o diastereômero obtido pela metilação da amina terciária N-alil-substituída (referida como "diastereômero N-metil") foi potente no deslocamento da ^3H -naltrexona das membranas do cérebro do rato, e agindo como um antagonista da morfina no íleo da cobaia. Inversamente, os diastereoisômeros obtidos reagindo as aminas terciárias N-metil-substituídas com o haleto de alila (referido como "diastereômeros N-alila") não deslocou a ^3H -naltrexona e teve atividade do antagonista insignificante e a ação leve do agonista no íleo da cobaia. Os resultados *in vivo* foram geralmente consistentes com aqueles *in vitro*. Assim somente o "N-metila", mas não o "diastereômeros N-alila" inibiu a constipação induzida por morfina nos ratos e se comportou como antagonista. O autor indica que os materiais preparados pareceram estar puros pela análise de ressonância magnética nuclear ^1H e ^{13}C (RMN), mas estes métodos não são precisos. O autor menciona uma referência de literatura para a atribuição da configuração (R) para o "diastereômero N-metila" da nalorfina.

Nenhuma atribuição é proposta para os diastereômeros do levalorfanol e naloxona. Seria aventureiro extrapolar a configuração para estes diastereômeros (R.J. Kobylecki et al., J. Med. Chem. 25, 1278-1280, 1982).

Kobylecki et al., 1982, *N-Metilnalorfinol: Definition of N-allyl conformation for antagonism at the opiate receptor*, J. Med Chem. 25:1278-1280 report, baseado nos dados da difração de raio X, que o diastereômero ativo derivado da nalorfinol (diastereômero N-metila) o grupo de alila sobre o nitrogênio quaternário tem uma configuração equatorial. Kobylecki relatou que o isômero com N-substituinte axial demonstrou alguma atividade agonista (embora muito baixa) com atividade do antagonista muito substancial na comparação (à sua atividade agonista) visto que o N-substituinte equatorial mostrou atividade pura do antagonista de opioide.

Iorio et al., *Narcotic antagonist/antagonist properties of quaternary diastereomers derived from oxymorfolol and naloxone*, 1984, *Chim. Ther.* 19: 301- 303, indicam que as correlações entre a relação entre agonista e antagonista e orientação da N-substituição seguem o mesmo padrão encontrado por Kobylecki no que refere-se aos sais de morfinao quaternários diastereoisoméricos, isto é, aqueles compostos com grupos maiores equatorialmente indicaram maior atividade antagonista do que o diaestereoisômero axial correspondente. Estes autores sugerem que todos os tipos de atividade, agonismo, antagonismo e atividades mistas, possam ser todas explicadas por tipos conformacionais diferentes de interação dos N-substituintes equatoriais com subsítios receptores. A comparação da atividade dos compostos que eles produziram foi por testes de contração do íleo *in vitro* diretos, e *in vivo* pela injeção dos compostos no cérebro dos ratos. Funke and deGraaf, *A ¹H and ¹³C nuclear magnetic resonance study of three quaternary salts of naloxone and oxymorfolol*, 1986, J. Chem. Soc. Perkin Trans. II 735- 738, com referência à Iorio et al., relata os dados de ¹H e ¹³C r.m.n. com três derivados de cloreto de N,N-dialquil-morfinao (um N, N-dialila e dois diaestereoisômeros N-alil-N-metila).

Cooper (Patente U.S. nº. 6.455.537) disputa a relevância dos dados *in vivo* de Iorio discutindo que a administração no cérebro não foi a-

5 apropriada dado que os agentes quaternizados não passam no cérebro. Cooper executando um número de testes *in vivo* usando a metilnalorfina intravenosa, encontrou que o (R)-isômero de N-metilnalorfina forneceu o tratamento superior para contrariar ou impedir os efeitos colaterais induzidos por opioide nos mamíferos tais como a náusea, vômito e ataxia, quando comparado com o (S)-isômero ou uma mistura de R/S N-metilnalorfina.

Feinberg *et al.*, *The opiate receptor: A model explaining structure-activity relationships of opiate agonists and antagonists*, 1976 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 73: 4215 – 4219, opina que a localização espacial do "substituintes antagonista" como a N-alila e ciclopropilmetila, determina a "pureza" das propriedades farmacológicas antagonísticas de um fármaco opioide. Feinberg *et al.* teorizam que um grupo 14-hidroxila na estrutura do morfinano ajuda a aumentar a proporção de substituintes antagonísticos na conformação equatorial relativa à conformação axial com respeito ao anel de piperidina, e que tal conformação equatorial pelo menos no que refere-se à N-alila e ciclopropilmetila aumenta o antagonismo "puro". Eles ainda teorizam que na mediação da atividade do antagonista que o sítio de ligação do antagonista específico do receptor interage com os pi-elétrons da N-alila ou as configurações atômicas para os grupos N-ciclopropilmetila ou N-ciclobutilmetila, que são exigidos para a farmacologia antagonista, assim estabilizando a conformação do receptor do antagonista. Para assegurar as propriedades "puras" do antagonista, eles sugerem que a aproximação do substituinte do antagonista ao sítio de ligação do antagonista do receptor deva ser facilitada pelo substituinte 14-hidroxil ou 9- β -metila como visto em antagonistas da naloxona ou do benzomorfanio. Sem tais substituintes, eles supõem misturas variantes da farmacologia de agonista e antagonista.

Enquanto tais referências puderem sugerir a atividade antagonística melhorada para determinados grupos funcionais em um nitrogênio morfinano quando tais grupos estiverem em uma posição equatorial, em conjunção eles não sugerem a atividade do agonista-antagonista dos con-
fômeros (R)/(S) isolados ou os confômeros axial-equatoriais para compos-
tos de morfinano com substituintes diferentes, particularmente no que refere-

se aos compostos que suportam diferentes perfis de saturação com respeito aos anéis da estrutura do morfinano na espinha dorsal, compostos carregando um nitrogênio carregado quaternário, e compostos com substituintes diferentes emparelham-se nas posições 3 e 6 da estrutura do morfinano.

5 SUMÁRIO DA INVENÇÃO

São divulgados nas modalidades descritas aqui análogos de (R)-7,8-saturados-4,5-epóxi-morfinano que foram produzidos em alta pureza, permitindo a caracterização de seu tempo de retenção relativo na cromatografia contra aquele de seu estereoisômero correspondente (S)-dihidro-4,5-epóxi-morfinano. Os diastereômeros isolados de tais análogos foram encontrados por ter a atividade diferente daquela de suas misturas de diastereômeros correspondentes quando as frações unidas ao nitrogênio são C₁-C₈ alquilas ou C₁-C₆ alquilas.

Em uma modalidade, da presente invenção, são fornecidos (R)-7,8-saturados-4,5-epóxi-morfinanos substancialmente ou altamente puros, cristais de (R)-7,8-saturados-4,5-epóxi-morfinanos substancialmente ou altamente puros e intermediários disso, métodos novos para fazer composto de (R)-7,8-saturados-4,5-epóxi-morfinano substancialmente ou altamente puros, métodos para analisar, dosar e isolar compostos (R)-7,8-saturados-4,5-epóxi-morfinano em uma mistura que contenha o estereoisômero (S)-7,8-saturados-4,5-epóxi-morfinano equivalente e seu estereoisômero (R)-7,8-saturados-4,5-epóxi-morfinano, métodos para distinguir um (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano do seu correspondente (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano, produtos farmacêuticos que contêm os mesmos e os usos relativos destes materiais.

Os sais de (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinanos também são fornecidos. Um protocolo para obter (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinanos também é fornecido. Além disso, descobriu-se, surpreendentemente, que (R)-7,8-saturados-4,5-epóxi-morfinanos da presente descrição tem a atividade antagonista opioide. A invenção fornece rotas sintéticas para a síntese estereosseletiva destes (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinanos, (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinanos substancialmente puros, cristais de (R)-7,8-

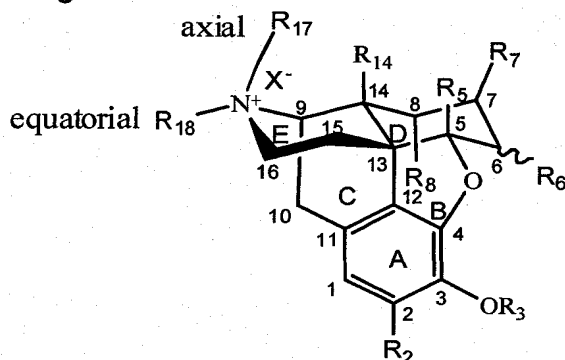
saturado-4,5-epóxi-morfinanos substancialmente puros, preparações farmacêuticas que contêm um ou vários (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinanos substancialmente puros, e métodos para seu uso.

De acordo com uma modalidade da invenção, uma composição
5 é fornecida compreendendo um 7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano na configuração (R) (isto é, no que refere-se ao nitrogênio) que está presente em mais de 99,5%. Em outras modalidades o 7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano na configuração (R) (no que refere-se ao nitrogênio) está presente na composição maior que aproximadamente 99,6%, ou aproximadamente 99,7%,
10 ou aproximadamente 99,8%, ou aproximadamente 99,9%, ou aproximadamente 99,95%, ou maior que 99,95%. Em uma modalidade, não há nenhum correspondente detectável do composto (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano na composição analisada usando os procedimentos cromatográficos descritos aqui. Pode-se preferir que a composição seja livre do correspondente (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano como detectado na HPLC. Em
15 uma modalidade, não há nenhum correspondente detectável da HPLC (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano em um limite de detecção de 0,02% e em um nível de quantificação de 0,05%. Ainda em outra modalidade, a composição da invenção contém 99,85% do 7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano na
20 configuração (R) no que refere-se ao nitrogênio, e contém o composto correspondente estereoisomérico (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano em um limite de detecção detectável da HPLC de 0,02% e em um limite de quantificação de 0,05%.

De acordo com um aspecto da invenção, uma composição é fornecida compreendendo um 7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano, onde pelo
25 menos 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,85%, 99,9%, e mesmo 99,95% do composto de 7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano na composição estão na configuração (R) no que refere-se ao nitrogênio, e a composição inclui um ou vários de: um agente de tamponamento, agente quelante, agente de preservação,
30 agente crioprotetor, agente de lubrificação, conservante, antioxidante, ou um agente de ligação.

De acordo com um aspecto da invenção, uma composição é fornecida

necida. A composição é um composto isolado de configuração (R) no que refere-se ao nitrogênio de Fórmula Z:



Fórmula Z

((R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano)

onde X é um contraíon e R₁₇ e R₁₈ são selecionados para resultar em uma configuração (R) sobre o nitrogênio de acordo com o Cahn, Ingold, regras de atribuição de configuração de Prelog. R₃ pode ser um grupo de proteção hidroxila. O grupo de proteção hidroxila pode ser qualquer um dos tais grupos. Nas modalidades é selecionado a partir do grupo consistindo em: isobutirila, 2-metil butirila, tercbutil carbonila, éteres de silila, 2-tetrahidropiranila éteres, e carbonatos de alquila. Em uma modalidade, o grupo de proteção hidroxila é isobutirila.

(R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinanos, como ilustrados, são sais. Consequentemente, haverá um contraíon, que para a presente aplicação inclui o zwitteríon. Mais tipicamente, o contraíon pode ser um haleto, sulfato, fosfato, nitrato, ou uma espécie orgânica aniônica-carregada. Os haletos incluem o fluoreto, cloreto, iodeto e brometo. Em algumas modalidades, o haleto é iodeto e em outras modalidades, o haleto é brometo. Em algumas modalidades a espécie aniônica-carregada é um sulfonato ou um carboxilato. Os exemplos dos sulfonatos incluem o mesilato, besilato, tosilato, e triflato. Os exemplos dos carboxilatos incluem o formato, acetato, citrato, e fumarato.

De acordo com outro aspecto da invenção, as composições antecedentes que compreendem em uma configuração (R) no que refere-se ao nitrogênio em algumas modalidades é um cristal, uma solução, ou um sal de brometo de um 7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano. Em outras modalidades,

as composições antecedentes são preparações farmacêuticas, preferivelmente em quantidades eficazes e com um veículo farmaceuticamente aceitável.

5 De acordo com um aspecto da invenção, um cristal de um determinado 7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano é fornecido que é pelo menos aproximadamente 99,5%, ou aproximadamente 99,6% ou aproximadamente 99,7%, ou é aproximadamente 99,8%, ou aproximadamente 99,9%, ou maior que 99,95% do 7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano na configuração (R) no que refere-se ao nitrogênio.

10 De acordo com outra modalidade, da invenção, um composto (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano é fornecido na forma isolada. Por isolado, significa pelo menos 50% puro. Nas modalidades, o (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano é fornecido na pureza de 75%, na pureza de 90%, na pureza de 95%, na pureza de 98%, e mesmo na pureza de 99,5% ou de 15 99% contra as formas (S). Em uma modalidade, (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano está em uma forma de cristal.

De acordo com outro aspecto da invenção, uma composição é fornecida. A composição compreende um 7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano, onde o 7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano presente na composição são maiores de 10% na configuração (R) no que refere-se ao nitrogênio. Melhor, o 20 7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano presente na composição são maiores de 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 98,5%, 99%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, e mesmo 99,9% na configuração (R) no que refere-se ao nitrogênio. Em algumas modalidades não há nenhum correspondente detectável do composto (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi- 25 morfinano como medido pela cromatografia líquida de alto desempenho (H-PLC).

A composição em algumas modalidades é uma solução, em outras um óleo, em outras um creme, e ainda em outras um sólido ou semissólido. Em uma modalidade, a composição é um cristal. 30

De acordo com outro aspecto da invenção, uma preparação farmacêutica é fornecida. A preparação farmacêutica inclui qualquer uma das

composições de um (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano particular descrito acima em um veículo farmacêuticamente aceitável. A preparação farmacêutica contém uma quantidade eficaz do (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano. Em algumas modalidades, há pouco ou nenhum correspondente detectável de estrutura (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano na composição. Se presente, o composto (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano está em um nível tal que quantidades eficazes do composto (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano são administradas a um indivíduo. Em algumas modalidades, a preparação farmacêutica ainda inclui um agente terapêutico à exceção do 7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano. Em uma modalidade, o agente terapêutico é um opioide ou um agonista opioide. Os exemplos de opioide ou agonistas opioides são alfentanila, anileridina, asimadolina, bremazocina, burprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, diacetilmorfina (heroína), dihidrocodeína, difenoxilato, fedotozina, fentanila, funaltrexamina, hidrocodona, hidromorfona, levorlorfano, acetato de levometadila, levorfanol, loperamida, meperidina (petidina), metadona, morfina, morfina-6-glucuronida, nalbufina, nalorfina, ópio, oxycodona, oximorfona, pentazocina, propiram, propoxifeno, remifentanila, sufentanila, tilidina, trimebutina, tramadol, ou combinações disso. Em algumas modalidades, o opioide ou agonista opioide não cruza prontamente a barreira do cérebro-sangue e, então, os agentes têm substancialmente nenhuma atividade do sistema nervoso central (CNS) quando administrados sistematicamente (isto é, é da classe de agentes conhecidos como "atuando periféricamente"). Em uma modalidade, o agonista opioide periférico é um (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano. Em outras modalidades, o agente terapêutico não é um opioide, agonista opioide, ou antagonista opioide. Por exemplo, o agente terapêutico pode ser um analgésico não-opioide/antipirético, um agente antiviral, agente antibiótico, agente antifúngico, agente antibacteriano, agente antisséptico, agente antiprotozoário, agente antiparasitário, agente anti-inflamatório, agente vasoconstritor, agente anestésico local, agente antidiarreico, agente anti-hiperalgesia, ou combinações disso.

Em outras modalidades o agente terapêutico é um antagonista opioide. Os antagonistas opioide incluem antagonistas opioides periféricos

mu. Os exemplos de antagonistas opioides periféricos mu incluem derivados quaternários de noroximorfona (veja Goldberg et al., Patente U.S. nº. 4.176.186, e Cantrell et al. WO 2004/043964), piperidina N-alquilcarboxilatos tal como descrito nas Patentes U.S. 5.250.542; 5.434.171; 5.159.081; 5.270.328; e 6.469.030, derivados de alcaloides de ópio tais como descritos nas Patentes U.S. 4.730.048; 4.806.556; e 6.469.030, compostos quaternário de benzomorfanos tais como descritos nas Patentes U.S. 3.723.440 e 6.469.030.

Em uma modalidade, da invenção, (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano é combinado com um agente antidiarreico que seja loperamida, análogos de loperamida, N-óxidos de loperamida e análogos, metabolitos e pró-fármacos disso, o difenoxilato, cisaprida, anti-ácidos, hidróxido de alumínio, silicato de alumínio de magnésio, carbonato de magnésio, hidróxido de magnésio, carbonato de cálcio, policarbofila, simeticona, hiosciamina, atropina, furazolidona, difenoxina, octreotídeo, lansoprazol, caulim, pectina, carvão vegetal ativado, sulfaguanidina, succinilsulfatiazol, ftalilsulfatiazol, aluminato de bismuto, subcarbonato de bismuto, subcitrato de bismuto, citrato de bismuto, bismutato de dicitrato de tripotássio, tartrato de bismuto, subsalicilato de bismuto, subnitrato de bismuto e subgalato de bismuto, tintura de ópio (paregórico), ervas medicinais, agentes derivados de planta antidiarreicas ou combinações disso.

De acordo com outra modalidade, um método é fornecido para a síntese estereosseletiva de um sal de (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano 3-O-protegido compreendendo a metilação de compostos de morfinano 3-O-protegidos adequados com um agente de metilação para produzir o sal de (R)-(R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano 3-O-protegido desejado. O grupo de proteção hidroxila do grupo 3-O-protegido em determinadas modalidades é isobutirila, 2-metil butirila, tercbutil carbonila, éteres de silila, éteres de 2-tetrahidropiranila, e carbonatos de alquila. O composto (R)- 3-O-protegido pode ser um sal com um ânion que pode ser, por exemplo, um haleto, sulfato, fosfato, nitrato ou uma espécie aniônica-carregada orgânica. O haleto pode ser brometo, iodeto, cloreto, ou fluoreto. A espécie aniônica-carregada

orgânica pode ser, por exemplo, um sulfonato ou um carboxilato. Os sulfonatos exemplares são mesilato, besilato, tosilato, ou triflato. Os carboxilatos exemplares são formiato, acetato, citrato, ou fumarato. O método pode ainda envolver a trocar do ânion por um ânion diferente. O agente alquilante pode ser um grupo alquila suscetível ao ataque nucleofílico, e um grupo de saída. Os agentes de metilação exemplares podem ser selecionados do grupo consistindo em haleto de metila, sulfato de dimetila, nitrato de metila e sulfonato de metila. Os haletos de metila são iodeto de metila, brometo de metila, cloreto de metila e fluoreto de metila. Os sulfonatos de metila incluem o mesilato de metila, besilato de metila, tosilato de metila, e triflato de metila. Em uma modalidade, a alquilação é conduzida em uma escala de temperatura de aproximadamente $>70^{\circ}\text{C}$ a cerca de 100°C , ou de 80°C a cerca de 90°C , ou em cerca de 88°C . A reação de alquilação pode ser conduzida por um período de tempo significativo, por exemplo, de cerca de 1 hora a 24 horas, ou cerca de 5 horas a 16 horas ou por cerca de 10 horas. O método pode envolver ainda a purificação do sal de (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano usando pelo menos uma técnica de purificação, tal como a cromatografia ou recristalização. A cromatografia pode ser cromatografia de fase reversa ou cromatografia de fase regular. Em algumas modalidades, a cromatografia de fase regular pode usar o gel de alumínio ou de sílica. O 3-O-protegido-intermediário pode ser purificado antes da alquilação.

De acordo com outro aspecto da invenção um método para a isolamento e purificação dos (R)-7,8-saturados-4,5-epóxi-morfinanos é fornecido, compreendendo a passagem do (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano não-refinado por uma coluna de cromatografia e coleta de (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinanos que eluem o (R)-7,8-saturados-4,5-epóxi-morfinanos no tempo de retenção dos (R)-7,8-saturados-4,5-epóxi-morfinanos. Este processo pode ser ainda para o método descrito acima, após a etapa desproteção e/ou etapa da coluna de resina de troca aniônica.

De acordo com outro aspecto da invenção um método para analisar (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinanos em uma mistura de (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinanos e (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinanos é

fornecido. O método envolve a realização da cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) e aplicação dos (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinanos à coluna de cromatografia como um padrão. O método envolve preferivelmente a aplicação dos (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinanos e (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinanos como os padrões para determinar tempos relativos de retenção/eluição. Tempos de retenção relativos de (R) e (S) são descritos aqui.

Em uma modalidade, a cromatografia é conduzida usando dois solventes, solventes A e solventes B, onde o solvente A é um solvente aquoso e o solvente B é um solvente metanólico e onde A e B contêm o ácido trifluoroacético (TFA). A pode ser 0,1% de TFA aquoso e B é 0,1% de TFA metanólico. Nas modalidades a coluna compreende uma sílica capeada na extremidade, ligada. Nas modalidades, o tamanho do poro da coluna de gel é 5 microns. Em uma modalidade, a coluna, a taxa de fluxo e o programa de gradiente são os seguintes:

Coluna:	Luna C18(2), 150 × 4.6 mm, 5 μ
Taxa de Fluxo:	1 mL/min

Programa de gradiente:

Tempo (min)	%A	%B
0:00	95	5
8:00	65	35
12:00	35	65
15:00	0	100
16:00	95	5
18:00	95	5

A detecção pode ser realizada convenientemente pelo comprimento de onda ultravioleta (UV) @ 230 nm. O limite de quantificação é a quantidade mais baixa de (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinanos que pode consistentemente ser medido e relatado, não obstante variações nos laboratórios, analistas, instrumentos ou lotes de reagente. O limite de detecção é a quantidade mais baixa de (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinanos em uma amostra que possa ser detectada, mas não necessariamente ser dosada como um valor exato.

A HPLC antecedente também pode ser usada para determinar a quantidade relativa de (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano e seu(s) estereoisômero(s) e os intermediários da síntese disso determinando a área sob as respectivas curvas (R) e (S) no cromatograma produzido. De acordo com outro aspecto da invenção um método para a isolamento e purificação de (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano e o sal de (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano 3-0-protégido intermediário é fornecido, compreendendo a recristalização do (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano não-refinado ou intermediários disso de um solvente ou de uma mistura dos solventes. Este processo pode ser ainda o método descrito acima, após a etapa de desproteção e/ou etapa da coluna da resina de troca aniônica.

As preparações farmacêuticas da invenção podem tomar uma variedade de formas, incluindo, mas não limitado a uma composição que seja revestida entericamente, uma composição que seja de liberação controlada ou uma formulação de liberação prolongada, uma composição que seja uma solução, uma composição que seja uma formulação tópica, uma composição que seja um supositório, uma composição que seja liofilizada, uma composição que esteja em um inalador, uma composição que esteja em um dispositivo de spray nasal, e semelhante. A composição pode ser para administração oral, administração parenteral, administração mucosal, administração nasal, administração tópica, administração ocular, administração local, etc. Se parenteral, a administração pode ser subcutânea, intravenosa, intradérmica, intraperitoneal, intratecal, etc. A preparação farmacêutica pode estar em uma dosagem de unidade empacotada ou dosagem multiunidade.

De acordo com um aspecto da invenção uma composição farmacêutica é fornecida compreendendo o (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano livre do seu correspondente (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano, como detectável pelos procedimentos de cromatografia descritos aqui, ou compreende o sal de (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano 3-0-protégido intermediário livre deste correspondente (S), e um veículo farmacêuticamente aceitável.

Determinadas modalidades envolvem a purificação do sal de

(R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano pela cromatografia, pela recristalização, ou por uma combinação disso. Em uma modalidade, a purificação é por recristalizações múltiplas.

De acordo ainda com outro aspecto da invenção, uma preparação farmacêutica contendo (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano, ou sal intermediário de (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano-3-0-protegido, em uma formulação liofilizada é preparado combinando um agente crioprotetor, tal como o manitol, com a formulação de (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano. A preparação liofilizada também pode conter qualquer de, qualquer combinação de, ou todos de um agente de tamponamento, um antioxidante, e um agente de isotonicidade e um opioide. Em uma modalidade, a composição farmacêutica acima mencionada pode ainda compreender um agente farmacêutico que não é um antagonista opioide. Em uma modalidade, da invenção, a composição farmacêutica acima mencionada pode compreender um agente farmacêutico. Ainda em outra modalidade, a composição farmacêutica pode ainda compreender pelo menos um opioide, e pelo menos um agente farmacêutico que não é um opioide ou um antagonista opioide. Em uma modalidade, o agente farmacêutico que não é um opioide ou um antagonista opioide é um analgésico não-opioide/antipirético tal como o acetaminofeno, um agente antiviral, um agente anti-infeccioso, agente anticancerígeno, agente antiespasmódico, agente antimuscarínico, agente anti-inflamatório esteroideal ou não-esteroideal, agente pró-mobilidade, agonista 5HT₁, um antagonista 5HT₃, um antagonista 5HT₄, um agonista 5HT₄, um agente sequestrador de sal de bilis, um agente de formação de massa, um agonista alfa2-adrenérgico, um óleo mineral, um antidepressivo, uma erva medicinal, uma medicação antidiarreica, um laxante, um amaciante de fezes, uma fibra ou um agente de estimulação hematopoiético.

As composições farmacêuticas da invenção podem ser fornecidas em kits. Os kits são um pacote contendo um recipiente selado que compreende as preparações farmacêuticas da presente invenção e instruções para o uso. Os kits contêm o (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano que é livre dos estereoisômeros correspondentes (S) detectáveis por HPLC. O kit

Em uma modalidade, contém 40mg/mL do composto (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano. O kit em outra modalidade, contém 30mg/mL do composto (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano. O kit pode ainda incluir um opioide ou um agonista opioide, ou pode incluir pelo menos um agente farmacêutico que não é um opioide ou um antagonista opioide. Em uma modalidade, o kit é um pacote que contém um recipiente selado compreendendo a preparação farmacêutica que é ou o sal (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano 3-0-protegido ou instruções para o uso. O kit Em uma modalidade, contém 40mg/mL do sal (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano 3-0-protegido. O kit em outra modalidade, contém 30mg/mL do sal (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano 3-0-protegido. O kit pode ainda incluir um opioide ou um agonista opioide, ou pode incluir pelo menos um agente farmacêutico que não é um opioide ou um antagonista opioide.

De acordo com outro aspecto da invenção, os métodos são fornecidos para assegurar a fabricação de (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinanos da presente descrição (que são antagonistas opioides) que é livre dos seus estereoisômeros (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano (que são agonistas opioides). Os métodos permitem pela primeira vez a garantia de que uma preparação farmacêutica de (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano é destinada para a atividade antagonista não está contaminada com um composto que se opõe a atividade do (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano. Isto é particularmente desejável quando (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano for administrado para se opor aos efeitos colaterais da terapia opioide, porque os opioide geralmente parecem atuar sinergisticamente com o (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinanos para se opor à atividade do (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano.

Em uma modalidade, um método é fornecido para a fabricação de um (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano. O método envolve: (a) obtenção de uma primeira composição contendo (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinanos, (b) purificação da primeira composição por cromatografia, recristalização ou uma combinação disso, (c) execução de HPLC em uma amostra da primeira composição purificando usando o estereoisômero do (S)-7,8-

saturado-4,5-epóxi-morfinano correspondente como um padrão, e (d) determinação da presença ou ausência do (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano na amostra. Em uma modalidade, o (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano e seus estereoisômeros correspondentes (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano são usados como padrões, para determinar, por exemplo, o tempo de retenção relativo de (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano e (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano. Em uma modalidade, a purificação é etapas múltiplas de recristalização ou etapas múltiplas de cromatografia. Em outra modalidade, a purificação é realizada até que o (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano esteja ausente da amostra como determinado pela HPLC. Deve-se compreender, entretanto, que a primeira composição purificada em alguns aspectos da invenção não está necessariamente livre do (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano detectável. A presença de tal (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano, por exemplo, pode indicar que etapas de purificação adicionais devem ser conduzidas se um (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano mais puro for desejado.

Os métodos podem ainda envolver o empacotamento da primeira composição purificada que está livre da HPLC, um (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano detectável. Os métodos adicionais podem incluir o fornecimento dos indícios sobre ou dentro da primeira da composição empacotada, purificada que indica que a primeira composição empacotada, purificada está livre do (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano detectável por HPLC. O método adicional pode envolver o empacotamento de uma quantidade farmacologicamente eficaz para o tratamento de qualquer uma das circunstâncias descritas aqui. A primeira composição contendo um (R)- e (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano pode ser obtida pelos métodos descritos aqui.

De acordo com um aspecto da invenção, a purificação é realizada até que o (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano seja menos de 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,15%, 0,1%, 0,05%, ou mesmo ausente da primeira composição purificada como determinado pela HPLC com um limite de detecção de 0,02 e um limite da quantização de 0,05%. Em uma modalidade, o método fornece os indícios sobre ou com a primeira composição purificada empaco-

tada indicando um nível de (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinanos na primeira composição purificada empacotada.

De acordo com um aspecto da invenção um pacote é fornecido contendo uma composição compreendendo um (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano e indícios sobre ou contidos dentro do pacote indicando um nível do (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano correspondente na composição. Em uma modalidade, o nível de (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano é menor que 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,15%, 0,1%, 0,05%, ou está ausente da amostra. Ainda em outra modalidade, o pacote ainda contém, misturado junto com o (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano, um ou vários agentes de tamponamento, um agente quelante, um agente de preservação, um agente crioprotetor, um agente de lubrificação, um conservante, um antioxidante, ou um agente de ligação.

De acordo com um aspecto da invenção um método de preparo de um produto farmacêutico é fornecido, selecionando uma composição de (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano porque esta contém (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano em um nível que é menor que 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,15%, 0,1%, 0,05%, ou está ausente da composição, e formulação da composição em uma dosagem de unidade ou multiunidade para a administração a um paciente.

De acordo com outro aspecto da invenção, um produto empacotado é fornecido. O pacote contém uma composição compreendendo em (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano, onde a composição está livre do estereoisômero correspondente de (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano detectável por HPLC, e os indícios sobre ou contidos dentro do pacote indicando que a composição está livre do (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano detectável pela HPLC. A composição pode tomar uma variedade de formas, incluindo, mas não limitado a, um padrão para o uso em experiências de laboratório, um padrão para o uso em protocolos de fabricação, ou em uma composição farmacêutica. Se a composição for uma composição farmacêutica, a seguir uma forma dos indícios é escrita em uma etiqueta ou em uma inserção do pacote descrevendo as características da preparação farmacêutica.

Os indícios podem indicar diretamente que a composição está livre do (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano, ou pode indicar o mesmo indiretamente, indicando, por exemplo, que a composição é pura ou 100% um (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano particular. A composição farmacêutica pode ser para o tratamento de qualquer condição descrita aqui. A composição farmacêutica pode conter uma quantidade eficaz do (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano puro e pode tomar qualquer uma das formas descritas abaixo como se relatado especificamente neste sumário, incluindo, mas não limitado a, soluções, sólidos, semissólidos, materiais revestidos entericamente e semelhantes.

De acordo com a modalidade, um método é fornecido para o tratamento ou prevenção dos efeitos colaterais induzidos pelo opioide compreendendo a administração a um paciente de uma concentração fisiológica de (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano da presente invenção livre do estereoisômero (S) detectável pelos procedimentos de cromatografia descritos aqui, ou a composição do sal intermediário de (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano 3-O-protegido de qualquer um dos aspectos antecedentes da invenção, em uma quantidade eficaz para tratar o efeito colateral induzido por opioide. Em concentrações fisiológicas, (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinanos da presente descrição foram encontrados por ter atividade antagonista opioide com pouca, se alguma, atividade do agonista.

Em uma modalidade, da invenção, ao paciente é administrado opioide cronicamente. Em outra modalidade, ao paciente é administrado opioide agudamente. O efeito colateral induzido por opioide é selecionado preferivelmente de um grupo consistindo em constipação, supressão imune, inibição da mobilidade gastrointestinal, inibição do esvaziamento gástrico, náusea, vômito, evacuação incompleta, inchaço, distensão abdominal, refluxo gastroesofageal aumentado, hipotensão, bradicardia, deficiência orgânica gastrointestinal, prurido, disforia, e retenção urinária. Em uma modalidade, o efeito colateral induzido por opioide é constipação. Em outra modalidade, o efeito colateral induzido por opioide é a inibição da mobilidade gastrointestinal ou inibição do esvaziamento gástrico. Ainda em outra modalidade, o efei-

to colateral induzido por opioide é a náusea ou vômito. Ainda em outra modalidade, o efeito colateral induzido por opioide é prurido. Ainda em outra modalidade, o efeito colateral induzido por opioide é disforia. Ainda em outra modalidade, o efeito colateral induzido por opioide é retenção urinária.

5 De acordo com a modalidade, um método é fornecido para tratamento de um paciente recebendo um opioide para a dor resultando de cirurgia compreendendo a administração ao paciente de um (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano (ou sal intermediário (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano 3-0-protegido) de composição livre do estereoisômero (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano detectável pelos procedimentos de cromatografia descritos aqui em uma quantidade eficaz para promover a mobilidade gastrointestinal, o esvaziamento gástrico ou alívio da constipação.

De acordo com outro aspecto da invenção, um método é fornecido induzir a laxação em um paciente na necessidade da laxação, compreendendo a administração ao paciente do (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano ou do sal intermediário (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano 3-0-protegido de composição livre do estereoisômero (S)-correspondente detectável pelos procedimentos de cromatografia descritos aqui em uma quantidade eficaz.

20 De acordo ainda com outro aspecto da invenção, um método é fornecido para impedir e/ou tratar a impactação em um paciente na necessidade de tal prevenção/tratamento, compreendendo a administração ao paciente de um (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano (ou o sal intermediário (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano 3-0-protegido) de composição livre dos correspondentes detectáveis (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano pelos procedimentos de cromatografia descritos aqui ou em uma quantidade eficaz.

De acordo ainda com outro aspecto da invenção, um método é fornecido para impedir e/ou tratar a deficiência orgânica pós-operatória do intestino depois da cirurgia, em particular cirurgia abdominal em um paciente na necessidade de tais prevenção/tratamento, compreendendo a administração ao paciente de um (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano (ou o sal inter-

mediário (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano 3-0-protegido) de composição livre dos correspondentes detectáveis (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano pelos procedimentos de cromatografia descritos aqui ou em uma quantidade eficaz.

5 De acordo com um aspecto da invenção, um método é fornecido para tratar ou impedir a disfunção induzida por opioide endógena compreendendo a administração ao paciente de um (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano da descrição, ou sal intermediário (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinanos 3-0-protegido disso, livre de seu estereoisômero (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano, como julgado pela detecção pelos procedimentos de cromatografia descritos aqui, em uma quantidade eficaz para tratar a disfunção gastrointestinal induzida por opioide endógena. A disfunção pode ser selecionada do grupo consistindo em disfunção gastrointestinal, obesidade, hipertensão, e vício. A disfunção gastrointestinal pode ser selecionada de 10 uma grupo consistindo em inibição da mobilidade gastrointestinal, constipação e obstrução total do intestino. Em algumas modalidades da invenção, a obstrução total do intestino é selecionada do grupo compreendendo de: obstrução total do intestino pós-operatória, obstrução total do intestino pós-parto, obstrução total do intestino parálitica.

20 De acordo com um aspecto da invenção, um método é fornecido para impedir ou tratar a constipação idiopática compreendendo a administração ao paciente de (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinanos de composição livre do (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinanos detectável pelos procedimentos de cromatografia descritos aqui ou o sal intermediário (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinanos 3-0-protegido em uma quantidade eficaz para impedir 25 ou tratar a constipação idiopática.

De acordo ainda com outro aspecto da invenção, um método é fornecido para o tratamento da síndrome do intestino irritável compreendendo a administração ao paciente de uma composição (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano (ou sal intermediário (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano 3-0-protegido disso) livre do (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano detectável 30 pelos procedimentos de cromatografia descritos aqui em uma quantidade

eficaz para melhorar pelo menos um sintoma da síndrome do intestino irritável. Em algumas modalidades da invenção, a composição (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano, ou a composição do sal (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinanos 3-0-protegido, ainda compreende pelo menos um agente terapêutico da síndrome do intestino irritável. O agente terapêutico da síndrome do intestino irritável pode ser selecionado dos grupos que consistem em antiespasmódicos, antimuscarínicos, agentes anti-inflamatórios, agentes pró-mobilidade, agonistas 5HT₁, antagonistas 5HT₃, antagonistas 5HT₄, agonistas 5HT₄, agentes sequestradores de sal de biliar, agentes de formação de massa, agonistas alfa₂-adrenérgicos, óleos minerais, antidepressivos, ervas medicinas, medicação antidiarreica e combinações disso.

Os compostos da presente invenção também podem encontrar uso na atenuação da proliferação de célula endotelial, impedindo a angiogênese não desejada (particularmente em indivíduos comprometidos pelo câncer, e com diabetes, anemia de célula falciforme, ferida vascular, neovascularização ocular não desejada, retinopatia proliferativa), inibição da atividade do VEGF em células endoteliais, inibindo o Rho A e a ativação em células endoteliais, quando administrado sozinho e/ou em combinação com outros fármacos (que incluem, sem limitação, metilnaltrexona e outros compostos opioides). Tais compostos ainda podem ser usados para reduzir efeitos colaterais do opioide como os determinados acima, incluindo (sem limitação) a disforia, prurido, retenção urinária, náusea, vômito, supressão imune induzida por opioide.

De acordo com um aspecto da invenção um método é fornecido para o tratamento da obesidade compreendendo a administração ao paciente de uma composição axial de N-óxido-4,5-epóxi-morfinano (ou sal intermediário equatorial de N-óxido-4,5-epóxi-morfinano 3-0-protegido disso) livre do estereoisômero equatorial detectável do N-óxido pelos procedimentos de cromatografia descritos aqui em uma quantidade eficaz para melhorar a obesidade. Em algumas modalidades da invenção, a composição axial de N-óxido-4,5-epóxi-morfinano, ou a composição axial de N-óxido-4,5-epóxi-morfinano 3-0-protegido, ainda compreende pelo menos um fármaco de con-

trole de peso, tais como fármacos antiobesidade. Um fármaco antiobesidade inclui, sem limitação, orlistato, sibutramina, metformina, byetta, symmlin, rimonabante, piruvato, e fenilpropanolamina.

De acordo com um aspecto da invenção os métodos são fornecidos para a administração parenteral dos compostos e das composições da invenção que inclui, mas não limitados, à administração intravenosa, intramuscular e subcutânea. Em uma modalidade, da invenção os compostos da invenção estão nas preparações farmacêuticas apropriadas para o uso em seringas preenchidas, em injetores caneta preenchidos, em cartuchos para o uso em injetores caneta, em seringas reutilizáveis ou em outros injetores médicos, em injetores secos líquidos, em sistemas de caneta sem agulha, em syrettes, em autoinjetores, ou em outros dispositivos de injeção controlados pelo paciente.

Estes e outros aspectos da invenção são descritos em maiores detalhes aqui.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

Fig. 1 fornece uma das estruturas potenciais de uma modalidade de 7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano da presente invenção.

Fig. 2 fornece um espectro RMN do próton de iodeto de (S)-17-alil-17-ciclopropilmetil-4,5 α -epóxi-3,14-dihidróxi-6-oxomorfinano.

Fig. 3 fornece um espectro RMN de próton do iodeto de (R)-17-alil-17-ciclopropilmetil-4,5 α -epóxi-3,14-dihidróxi-6-oxomorfinano.

Fig. 4 fornece um espectro RMN do próton do iodeto de (R)-17-ciclobutilmetil-4,5 α -epóxi-3,14-dihidróxi-17-metil-6-oxomorfinano.

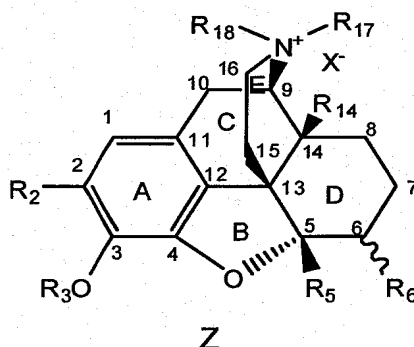
Fig. 5 fornece um espectro RMN do próton do iodeto de (R)-17-ciclopropilmetil-4,5 α -epóxi-3,14-dihidróxi-17-metil-6-metilenomorfinano.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A invenção fornece compostos (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano, rotas sintéticas para a síntese estereosseletiva dos compostos (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano, compostos (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano substancialmente puros, cristais dos compostos de (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano substancialmente puro, métodos de análise

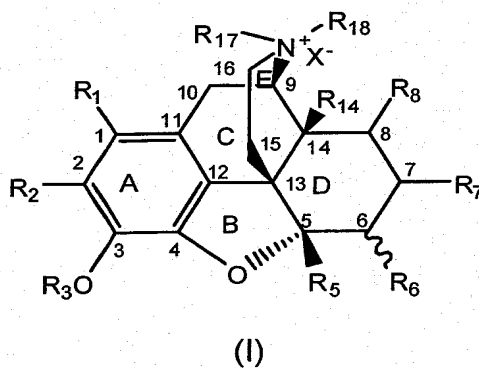
dos compostos de (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano, preparações farmacêuticas que contenham compostos (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano substancialmente puro, e os métodos para seu uso.

Os (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinanos da presente invenção
5 incluem a estrutura de Fórmula Z:



em que X é um contraíon e R₁₇ e R₁₈ são selecionados para resultar em uma configuração (R) sobre o nitrogênio de acordo com regras de atribuição de configuração de Cahn, Ingold, Prelog, e R₁₈ e R₁₇ são C₁-C₈ alquilas ou C₁-C₆ alquilas. R₃ pode ser um grupo de protecção hidroxila. O contraíon pode
10 ser qualquer contraíon, incluindo um zwitteríon. Preferivelmente o contraíon é farmacêuticamente aceitável. Contraíons incluem haletos, sulfatos, fosfatos, nitratos, e a espécie orgânica anionicamentge carregada. O haleto pode ser iodeto, brometo, cloreto, fluoreto, ou combinações disso. Em uma modalidade, o haleto é iodeto. Em uma modalidade, o haleto é brometo. A espécie
15 orgânica aniônica carregada pode ser um sulfonato ou um carboxilato.

Incluídos estão os compostos de configuração (R)-N de fórmula
I:



ou uma forma de sal farmacêuticamente aceitável ou pró-fármaco disso, on-

de:

- 5 R_1 e R_2 são independentemente H, OH, OR_{26} , haleto, silila; hidrocarbila, ciclohidrocarbila, ou frações substituídas disso; ou R_1 e R_2 também podem ser combinados para formar um C_3-C_6 anel fundido de carbociclo que pode ser substituído de acordo com R_{19} , um anel fundido benzo, ou anel fundido de heteroaril com 5-6 membros;

R_3 é H, silila;

- 10 (C_1-C_8) alquila substituída por 0-3 R_{19} ;
 (C_2-C_8) alquenila substituída por 0-3 R_{19} ;
 (C_2-C_8) alquinila substituída por 0-3 R_{19} ;
 (C_3-C_{10}) cicloalquila substituída por 0-3 R_{20} ;
 (C_3-C_{10}) carbociclo substituído por 0-3 R_{20} ;
arila substituída por 0-3 R_{20} ;

C_1-C_3 acila

- 15 R_5 é H, OH, OR_{26} ,
 (C_1-C_8) alquila substituída por 0-3 R_{19} ;
 (C_2-C_8) alquenila substituída por 0-3 R_{19} ;
 (C_2-C_8) alquinila substituída por 0-3 R_{19} ;
 (C_3-C_{10}) cicloalquila substituída por 0-3 R_{20} ;
20 (C_3-C_{10}) carbociclo substituído por 0-3 R_{20} ;
arila substituída por 0-3 R_{20} ;

R_6 é H, =O, OH, OR^{26} ;

- 25 (C_1-C_8) alquila substituída por 0-3 R_{19} ;
 (C_2-C_8) alquenila substituída por 0-3 R_{19} ;
 (C_2-C_8) alquinila substituída por 0-3 R_{19} ;
 (C_3-C_{10}) cicloalquila substituída por 0-3 R_{20} ;
 (C_3-C_{10}) carbociclo substituído por 0-3 R_{20} ;
arila substituída por 0-3 R_{20} ;

amina, amido, sulfonamida, ou éster;

- 30 R_7 e R_8 são independentemente H, hidrocarbila, ciclohidrocarbila, ou frações substituídas disso; ou R_7 e R_8 são combinados para formar um anel fundido carbociclo que possa ser substituído de acordo com

R₁₉, um anel fundido benzo, ou anel fundido de heteroarila com 5-6 membros;

- 5 R₁₄ é H, OH, OR₂₆, NR₂₂R₂₃ SR₂₅, S(=O)R₂₅, SO₂R₂₅;
 (C₁-C₈) alquila substituída por 0-3 R₁₉;
 (C₂-C₈) alquenila substituída por 0-3 R₁₉;
 (C₂-C₈) alquilila substituída por 0-3 R₁₉;
 (C₃-C₁₀) cicloalquila substituída por 0-3 R₂₀;
 (C₃-C₁₀) carbociclo substituído por 0-3 R₂₀;
 arila substituída por 0-3 R₂₀; arolóxi, acilóxi,
 10 ou R₁₄ pode ser combinado com R₁₇ ou R₁₈ dependendo de sua configuração com respeito ao nitrogênio quaternário para formar um anel fundido O-, ou anel fundido C₃-C₆ carbociclo;

R₁₇ e R₁₈ são C₁-C₆ hidrocarbilas que podem ser substituídas, onde se R₁₈ for metila, R₁₇ não é alila;

- 15 R₁₉ está em cada ocorrência é selecionado independentemente de:

- H, C₁-C₆ alquila, CF₃, OR₂₄, Cl, F, Br, I, =O, CN, NO₂, NR₂₂R₂₃;
 C₃-C₁₀ carbociclo substituído por 0-3 R₂₁;
 arila substituída por 0-3 R₂₁; ou
 20 heterociclo de 5 a 10 membros que contendo 1 a 4 heteroátomos selecionados do nitrogênio, oxigênio, e enxofre, onde o heterociclo de 5 a 10 membros dito é substituído por 0-3 R₂₁;

R₂₀ em cada ocorrência, é selecionado independentementemente de H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NR₂₂R₂₃, acetila,

- 25 C₁-C₆ alquila, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄ haloalquila, C₁-C₄ haloalcóxi, e C₁-C₄ haloalquila-S;

R₂₁, em cada ocorrência, é selecionado independentementemente de H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NR₂₂R₂₃, CF₃, acetila,

- 30 C₁-C₆ alquila, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄ haloalquila, C₁-C₄ haloalcóxi, e C₁-C₄ haloalquila-S; ou

NR₂₂R₂₃ pode ser um anel heterocíclico selecionado do grupo piperidinila, homopiperidinila, tiomorfolinila, piperizinila, e morfolinila;

R_{22} , em cada ocorrência, é selecionado independentementemen-
te de H, C_1 - C_6 alquila,

(C_1 - C_6 alquil)-C(=O)-, e (C_1 - C_6 alquil)-S(=O)₂-;

5 te de:
 R_{23} , em cada ocorrência, é selecionado independentementemen-

H, (C_1 - C_6) alquila,

(C_1 - C_6 alquil)-C(=O)-, e (C_1 - C_6 alquil)-S(=O)₂-;

R_{24} , em cada ocorrência, é selecionado independentementemen-
te de H, fenila, benzila, (C_1 - C_6) alquila, e (C_2 - C_6) alcoialquila;

10 R_{25} é alquila, arila, ou arilalquila;

R_{26} é em cada ocorrência selecionado independentementemente
de

H, C_1 - C_6 alquila, CF_3 ;

C_3 - C_{10} carbociclo substituído por 0-3 R_{21} ;

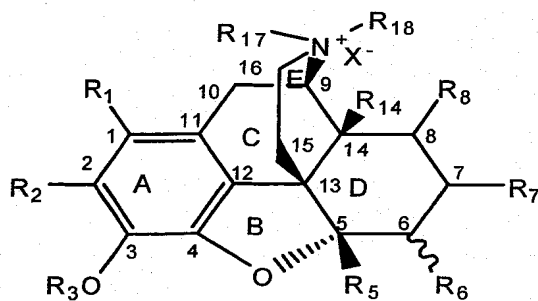
15 arila substituída por 0-3 R_{21} ; ou

heterociclo de 5 a 10 membros contendo 1 a 4 heteroátomos
selecionados do nitrogênio, oxigênio, e enxofre, onde o dito heterociclo de 5
a 10 membros é substituído por 0-3 R_{21} ; e

X^- é um ânion

20 Determinados grupos podem preferencialmente ser escolhidos.
Por exemplo, R_{14} pode ser selecionado para ser OH ou O-alquila em uma
modalidade.

Incluídos nas modalidades aqui, estão os estereoisômeros (R)-
isolados de fórmula Ia:



(Ia)

25 em que

R_{17} e R_{18} são selecionados alternativamente no que refere-se a outro de (a) ou (b):

(a) não-halogênio substituído ou não-substituído: C_4-C_8 (cicloalquil)alquila ou (cicloalquenil)alquila, (cicloheteril)alquila, (cicloaril)alquila;
5 C_4-C_6 (cicloalquil)alquila ou (cicloalquenil)alquila, (cicloheteril)alquila, (cicloaril) alquila

(b) C_1-C_3 alquila, C_2-C_3 alquenila, ou C_3 -alquinil substituído ou não-substituído de cadeia linear ou ramificada

onde se (b) for selecionado como metila, e R_6 for $=O$, (a) não é
10 (ciclopopil) metila não-substituída;

R_6 é H, OH, $=O$, $=CH_2$, $-N(CH_3)_2$, ou qualquer anel cíclico, ou forma um anel cíclico com R_7 ;

R_7 e R_8 são H ou alquila;

R_{14} é H, OH, haleto, arilamida, amina, N-alquila, N-dialquila, N-
15 arila, N-alquilarila, N-cicloalquilalquila, SCH_3 , $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, alcóxi, arilóxi, ou aril-alcóxi ou forma um anel cíclico com R_{17} ou R_{18} ;

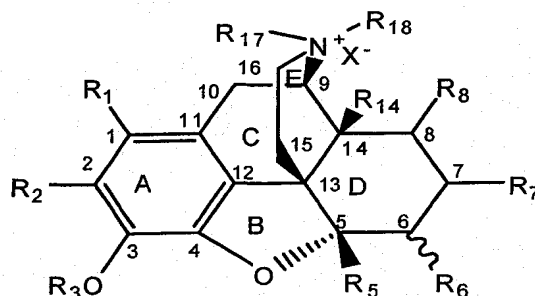
R_1 e R_2 são independentemente H, haleto, alcóxi, alquila, ou arila;

R_3 é H, C_1-C_4 alquila, ou C_1-C_3 acila, -silila;

20 R_5 é H, OH, alquila, alcóxi, ou arilóxi; e

X^- é um ânion.

Incluídos nas modalidades aqui, estão os estereoisômeros (R)- de fórmula Ib



(Ib)

em que

25

R_{17} e R_{18} são uma C_1-C_6 hidrocarbila substituída ou não-substi-

tuída, onde quando R_6 é selecionado como $=O$, pelo menos um dos que não forem metila quando o outro for ciclopropilmetila;

R_6 é H, OH, OR_{25} , $=O$, $=CH_2$, -N-alquila, N-dialquila, acilóxi, alcóxi, alquila, $=CR'R''$ onde R' e R'' são independentemente H ou C_1 - C_{10} alquila, ou qualquer anel, ou R_6 forma um anel com R_7 ;

R_7 e R_8 são H ou hidrocarbila, ciclohidrocarbila, alcóxi, amina, amida, hidróxi ou frações substituídas disso;

R_{14} é H, OH, haleto, N-alquila, N-dialquila, N-arila, N-alquilarila, N-cicloalquilalquila, SR_{25} , $S(=O)R_{25}$, SO_2R_{25} ; alcóxi, arilóxi, ou arilalcóxi, ou forma um anel com R_{17} ou R_{18} ;

R_1 e R_2 são independentemente H, haleto, alcóxi, alquila, ou arila;

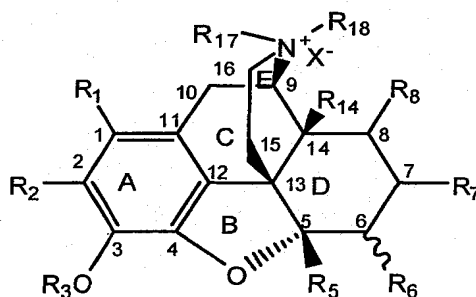
R_3 é H, alquila, C_1 - C_3 acila, silila;

R_5 é H, OH, alquila, alcóxi, ou arilóxi;

R_{25} é alquila, arila, arilalquila; e

X^- é um ânion.

Um composto isolado da configuração (R) no que refere-se ao nitrogênio de Fórmula I(c):



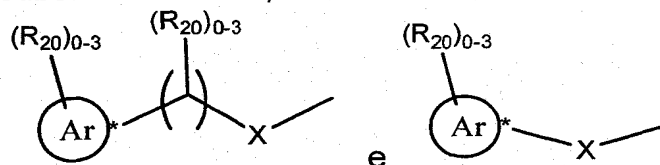
I(c)

ou uma forma de sal farmaceuticamente aceitável ou forma de pró-fármaco disso, onde:

R_1 e R_2 são independentemente H, OH, OR_{26} , haleto, silila; hidrocarbila, ciclohidrocarbila, ou frações substituídas disso; ou

R_1 e R_2 também podem ser combinados para formar o C_3 - C_6 anel fundido carbociclo que pode ser substituído de acordo com R_{19} , um anel fundido benzo, ou anel fundido heteroarila com 5-6 membros;

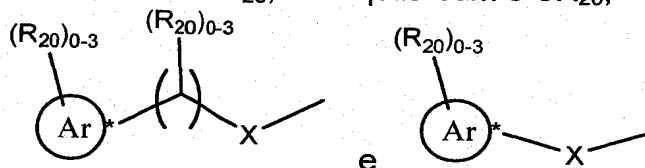
- R₃ é H, silila, CO₂R₁₉, SO₂R₁₉, B(OR₂₆)₂;
 (C₁-C₈) alquila substituída por 0-3R₁₉;
 (C₂-C₈) alquenila substituída por 0-3R₁₉;
 (C₂-C₈) alquinila substituída por 0-3R₁₉;
 5 (C₃-C₁₀) cicloalquila substituída por 0-3R₂₀;
 (C₃-C₁₀) carbociclo substituída por 0-3R₂₀;
 arila substituída por 0-3R₂₀;
 C₁-C₃ acila
 R₅ é H, OH, OR₂₆,
 10 (C₁-C₈) alquila substituída por 0-3 R₁₉;
 (C₂-C₈) alquenila substituída por 0-3 R₁₉;
 (C₂-C₈) alquinila substituída por 0-3 R₁₉;
 (C₃-C₁₀) cicloalquila substituída por 0-3R₂₀;
 (C₃-C₁₀) carbociclo substituída por 0-3R₂₀;
 15 arila substituída por 0-3R₂₀;
 R₆ é H, =O, OH, OR₂₆, =(R₁₉)(R_{19'}), =(heterociclo substituído por
 0-3R₂₀), =(C₃-C₇ ciclo substituído por 0-3R₂₀);
 (C₁-C₈) alquila substituída por 0-3 R₁₉;
 (C₂-C₈) alquenila substituída por 0-3 R₁₉;
 20 (C₂-C₈) alquinila substituída por 0-3 R₁₉;
 (C₃-C₁₀) cicloalquila substituída por 0-3R₂₀;
 (C₃-C₁₀) carbociclo substituída por 0-3R₂₀;
 arila substituída por 0-3R₂₀;
 amina, amida, sulfonamida, ou éster;
 25 R₇ e R₈ são independentemente H, hidrocarbila, ciclohi-
 drocarbila, heterociclo com 0-3R₂₀, alquilarila com 0-3R₂₀, arilalquil com 0-3
 R₂₀, ou frações substituídas disso, ou



em que, X é ligação, =O, O, S, N(R₁₉), SO, SO₂, SO₂N(R₁₉), CON(R₁₉), N(R₁₉), CON N(R₁₉)(R_{19'}), N(R₁₉)C(=NR_{19'})N(R_{19''}), COO;

ou R_7 e R_8 são combinados para formar um anel fundido carbociclo que possa ser substituído de acordo com R_{19} , um anel fundido benzo, arila de 5-, 6-, ou 5-6 membros ou uma heteroarila com 0-3 R_{20} ;

- R_{14} é H, OH, OR_{26} , $NR_{22}R_{23}$, SR_{25} , $S(=O)R_{25}$, SO_2R_{25} , heterociclo
5 com 0-3 R_{20} , alquilarila com 0-3 R_{20} , arilalquila com 0-3 R_{20} ,

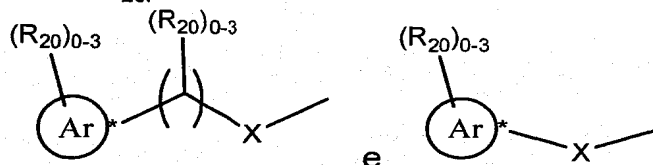


em que, X é ligação, =O, O, S, $N(R_{19})$, SO, SO_2 , $SO_2N(R_{19})$, $CON(R_{19})$, $N(R_{19})CON(R_{19})$, $N(R_{19})C(=NR_{19'})N(R_{19'')}$, COO;

- (C_1-C_8) alquila substituída por 0-3 R_{19} ;
(C_2-C_8) alquenila substituída por 0-3 R_{19} ;
10 (C_2-C_8) alquinila substituída por 0-3 R_{19} ;
(C_3-C_{10}) cicloalquila substituída por 0-3 R_{20} ;
(C_3-C_{10}) carbociclo substituída por 0-3 R_{20} ;
arila substituída por 0-3 R_{20} ; arilóxi, acilóxi,

- ou R_{14} pode ser combinado com R_{18} dependendo de sua configuração no que refere-se ao nitrogênio quaternário para formar um anel fundido O-, ou um anel fundido C_3-C_6 carbociclo;
15

R_{17} e R_{18} são C_1-C_6 hidrocarbilas que podem ser substituídos, onde R_{18} for metila, R_{17} não é alila, heterociclo com 0-3 R_{20} , alquilarila com 0-3 R_{20} , arilalquil com 0-3 R_{20} .



- em que, X é ligação, =O, O, S, $N(R_{19})$, SO, SO_2 , $SO_2N(R_{19})$, $CON(R_{19})$, $N(R_{19})CON(R_{19})$, $N(R_{19})C(=NR_{19'})N(R_{19'')}$, COO;
20

R_{19} é em cada ocorrência selecionado independentemente de: H, C_1-C_6 alquila, CF_3 , OR_{24} , Cl, F, Br, I, =O, CN, NO_2 , $NR_{22}R_{23}$, arila substituída por 0-3 R_{20} ;

- C_3-C_{10} carbociclo substituído por 0-3 R_{21} ;
25 arila substituída por 0-3 R_{21} ; ou

- heterociclo de 5 a 10 membros contendo de 1 a 4 heteroátomos selecionados do nitrogênio, oxigênio, e enxofre, onde o heterociclo de 5 a 10 membros dito é substituído por 0-3 R_{21} ;
- R_{20} em cada ocorrência, é selecionado independentementemen-
- 5 te de H, OH, Cl, F, Br, I, NC, NO_2 , $\text{NR}_{22}\text{R}_{23}$, acetila, OR_{25} , XR_{25} ,
 $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alcóxi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalquila,
 $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalcóxi, e $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalquil-S-;
- R_{21} , em cada ocorrência, é selecionado independentementemen-
- 10 te de H, OH, Cl, F, Br, I, NC, NO_2 , $\text{NR}_{22}\text{R}_{23}$, CF_3 , acetila, OR_{25} , XR_{25} ,
 $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alcóxi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalquila,
 $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalcóxi, e $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalquil-S-;
ou $\text{NR}_{22}\text{R}_{23}$ pode ser um anel heterocíclico selecionado do grupo piperidinila, homopiperidinila, tiomorfolinila, piperizinila, e morfolinila;
- R_{22} , em cada ocorrência, é selecionado independentementemen-
- 15 te do H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ arila, heteroarila, heterociclo, alquilarila, e arilalquila;
 $(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})\text{-C(=O)-}$, e $(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})\text{-S(=O)}_2$;
- R_{23} , em cada ocorrência, é selecionado independentementemen-
- 20 te de: H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ arila, heteroarila, heterociclo, alquilarila, haloalquila, arilalquila,
 $(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})\text{-C(=O)-}$, e $(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquil})\text{-S(=O)}_2$;
- R_{24} , em cada ocorrência, é independentemente selecionado de
- H, fenila, benzila, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, e $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alcoxialquila;
- R_{25} é alquila, arila, arilalquila;
- 25 R_{26} é selecionado independentementemente de:
H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, CF_3 ;
 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ carbociclo substituído por 0-3 R_{21} ;
aril substituído por 0-3 R_{21} ; ou
heterociclo com 5 a 10 membros contendo 1 a 4 heteroátomos
- 30 selecionados do nitrogênio, oxigênio, e enxofre, onde o heterociclo de 5 a 10 membros dito é substituído por 0-3 R_{21} ; e
 X^- é um ânion.

Também são incluídos na presente invenção os isômeros (R)-dos compostos descritos na Patente U.S. nº. 6.713.488 para Sadee et al. e Publicação de Patente U.S. nº. 2006/0014771, que são incorporadas por referência onde apropriado para ensinamentos de detalhes adicionais ou alternativos, de características e/ou de fundamentos técnicos. Os requerentes não distinguem nenhum ensinamento também em referência às ações farmacológicas diferentes vistas no que refere-se aos estereoisômeros (R) e (S) dos compostos descritos nestas referências.

A invenção é destinada a englobar derivados (R)-quaternários do noroximorfona onde a ciclopropilmetila é substituída por uma fração (Q), onde (Q) é uma 1-20 carbono hidrocarbila consistindo exclusivamente em carbono e hidrogênio, incluindo alquila, alquenila, alquinila, e arila, substituído ou não-substituído com hidrocarbonetos ou com um ou vários átomos tais como o nitrogênio, oxigênio, sílica, fósforo, boro, enxofre, ou halogênio (descrito na publicação PCT WO 2004/043964). Nas modalidades, (Q) é alila, cloroalila, ou propargila. Em outras modalidades, a hidrocarbila contém 4-10 carbonos.

O termo "acila", se usado sozinho, ou num termo como "acilamino", denota um radical fornecido pelo resíduo depois da remoção de hidroxila de um ácido orgânico. O termo "acilamino" engloba um radical de amina substituído por um grupo acila. Os exemplos de um radical "acilamino" são o acetilamina ($\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{--NH--}$). O termo "arilóxi" denota um radical fornecido pelo resíduo após a remoção do hidrido de uma porção arila substituída por hidróxi (por exemplo, fenol).

Como aqui empregado, "alcanoíla" refere-se ao grupo $\alpha\text{-C}(=\text{O})\text{--}$ alquila, onde alquila é como previamente definida. Os grupos alcanoíla exemplares incluem acetil (etanoíla), n-propanoíla, n-butanoíla, 2-metilpropanoíla, n-pentanoíla, 2-metilbutanoíla, 3-metilbutanoíla, 2,2-dimetilpropanoíla, heptanoíla, decanoíla, e palmitoíla.

O termo "alquenila" inclui grupos alifáticos não saturados de análogos no comprimento e na substituição possível às alquilas descritas acima, mas que contém ao menos uma ligação dupla e deve conter ao me-

nos dois átomos de carbono. Por exemplo, o termo "alquenila" inclui grupos alquenila de cadeia reta (por exemplo, etilenila, propenila, butenila, pentenila, hexenila, heptenila, octenila, nonenila, decenila, etc.), grupos alquenila de cadeia ramificada, os grupos cicloalquenila (alicíclicos) (ciclopropenila, ciclo-

5 pentenila, ciclohexenila, cicloheptenila, ciclooctenila), grupos cicloalquenila substituídas por alquila ou alquenila, e grupos alquenila substituídas por cicloalquila ou cicloalquenila. O termo "alquilenos inferiores" refere-se aqui àqueles grupos alquilenos que têm entre 1 e 6 átomos de carbono. O termo "al-

10 quenila" inclui ambas "alquilenas não-substituídas" e "alquilenas substituídas", o último refere-se a porções alquenila que têm substituintes substituindo um hidrogênio em um ou mais carbonos da estrutura principal de hidrocarboneto. Tais substituintes podem incluir, por exemplo, grupos alquila, grupos alquinila, halogênios, hidroxila, alquilcarbonilóxi, arilcarbonilóxi, alco-

15 xocarbonilóxi, ariloxycarbonilóxi, carboxilato, alquilcarbonila, arilcarbonila, alcoxycarbonila, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, alquiltiocarbonila, alcoxila, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluindo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, e alquilarilamino), acil-

20 amino (incluindo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoila e ureído), amidino, imino, sulfidril, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquil-

25 sulfonila, sulfonato, sulfamoila, sulfonamido, nitro, trifluorometila, ciano, azido, heterociclila, alquilarila, ou uma porção aromática ou heteroaromática.

"Alquilenos", geralmente, refere-se a um grupo alquilenos que contém pelo menos uma ligação dupla carbono-- carbono. Os grupos alquilenos exemplares incluem, por exemplo, etenileno (-CH=CH-) e propenileno(-CH=CHCH₂-). Os grupos preferidos alquilenos têm entre 2 a 4 carbonos.

Os termos "alcóxi" e "alcoxialquila" englobam radicais contendo óxi lineares ou ramificados, cada um tendo porções alquila de um a aproximadamente dez átomos de carbono, tais como o radical metóxi. O termo

30 "alcoxialquila" também engloba os radicais alquila tendo dois ou mais radicais alcóxi ligados ao radical alquila, isto é, formando radicais monoalcoxialquila e dialcoxialquila. Os radicais "alcóxi" ou "alcoxialquila" podem ser ainda

substituídos com um ou vários átomos de halo, tais como fluoro, cloro ou bromo fornecendo radicais "haloalcóxi" ou "haloalcoxialquila". Exemplos de radicais "alcóxi" incluem metóxi, butóxi e trifluorometóxi.

"Alquila" geralmente refere-se um grupo hidrocarboneto alifático que pode ser reto, ramificado ou cíclico tendo de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono na cadeia, e todas as combinações e subcombinações das variações, por exemplo, cicloalquila, cicloalquilalquila ramificada, alquilcicloalquila ramificada tendo de 4-10 átomos de carbono. O termo "alquila" inclui ambas "alquilas não-substituídas" e "alquilas substituídas", a última refere-se às porções alquila que têm substituintes substituindo um hidrogênio em um ou mais carbonos da estrutura principal. "Alquila inferior" refere-se a um grupo alquila que tem de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Os grupos alquila incluem, mas não são limitados a, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, t-butila, n-pentila, ciclopentila, isopentila, neopentila, n-hexila, isohexila, ciclohexila, ciclooctila, adamantila, 3-metilpentila, 2-dimetilbutila, 2,3-dimetilbutila, ciclopropilmetila e ciclobutilmetila. Os substituintes alquila podem incluir, por exemplo, alquenila, alquinila, halogênio, hidroxila, alquilcarbonilóxi, arilcarbonilóxi, alcóxicarbonilóxi, arilalcóxicarbonilóxi, carboxilato, alquicarbonila, arilcarbonila, alcóxicarbonila, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, alquiltiocarbonila, alcóxila, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluindo alquil amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, e alquilarilamino), acilamino (incluindo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamilo e ureído), amidino, imino, sulfidríla, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinila, sulfonato, sulfamoila, sulfonamido, nitro, trifluorometila, ciano, azido, heterociclila, alquilarila, ou uma porção aromática ou heteroaromática. O termo "aralquila" engloba radicais alquila substituídas por arila, tais como benzila, difenilmetila, trifenilmetila, fenetila, fenilpropila, e difenetila. Os termos benzila e fenilmetila são permutáveis. O termo "n-alquila" significa um grupo alquila não substituído de cadeia reta (isto é, não ramificado). "Ramificado" refere-se a um grupo alquila em que um grupo alquila inferior, tal como metila, etila ou propila, é unido a uma cadeia alquila linear.

"Um agente alquilante" é um composto que pode ser reagido com um material de partida para ligar, tipicamente covalente, um grupo alquila ao material de partida. O agente alquilante inclui tipicamente um grupo de partida que é separado do grupo alquila na altura da ligação ao material de partida. Grupos de partida podem ser, por exemplo, halogênios, sulfonatos halogenados ou acetatos halogenados. Um exemplo de agente alquilante é iodeto de ciclopropilmetila.

O termo "alquilsilila" denota um radical silila substituída por um grupo alquila. O termo "alquilsililóxi" denota um radical sililóxi ($--O--Si--$) substituído por um grupo alquila. Um exemplo de um radical "alquilsililóxi" é $-O--Si-t-BuMe_2$.

O termo "alquilsulfinila" engloba os radicais contendo um radical alquila linear ou ramificado, de um a dez átomos de carbono, unido a um átomo divalente $--S(=O)--$. O termo "arilsulfinila" engloba os radicais arila unidos a um átomo divalente $--S(=O)--$ (por exemplo, $--S=OAr$).

O termo "alquiltio" engloba os radicais contendo um radical alquila linear ou ramificado, de um a dez átomos de carbono, unido a um átomo divalente de enxofre. O termo "arilsulfenila" engloba os radicais arila unidos a um átomo divalente de enxofre ($--SAr$). Um exemplo de "alquiltio" é metiltio, $(CH_3--(S)--)$.

O termo "alquinila" inclui os análogos dos grupos alifáticos não saturados no comprimento e na substituição possível às alquilas descritas acima, mas contendo pelo menos uma ligação tripla e dois átomos de carbono. Por exemplo, o termo "alquinila" inclui os grupos alquinila de cadeia reta (por exemplo, etinila, propinila, butinila, pentinila, hexinila, heptinila, octinila, noninila, decinila, etc.), os grupos alquinila de cadeia ramificada, e grupos alquinila substituídas por cicloalquila ou cicloalquenila.

O termo "amido" quando usado por si mesmo ou com outros termos tais como "amidoalquila", "N-monoalquilamido", "N-monoarilamido", "N, N-dialquilamido", "N-alkuil-N-arilamido", "N-alkuil-N-hidroxiamido" e "N-alkuil-N-hidroxiamidoalquila", engloba um radical carbonila substituída por um radical amino. Os termos "N-alkuilamido" e "N,N-dialquilamido" denotam

os grupos amido que foram substituídos com um radical alquila e com dois radicais alquila, respectivamente. Os termos "N-monoarilamido" e "N-alquil-N-arilamido" denotam os radicais amido substituídos, respectivamente, por um radical arila, e um radical alquila e arila. O termo "N-alquil-N-hidroxiamido" engloba os radicais amido substituídos por um radical hidroxila e por um radical alquila. O termo "N-alquil-N-hidroxiamidoalquila" engloba os radicais alquila substituídas por um radical N-alquil-N-hidroxiamido. O termo "amidoalquila" engloba os radicais alquila substituídas por radicais amido.

O termo "aminoalquila" engloba os radicais alquila substituídas com radicais amina. O termo "alquilaminoalquila" engloba radicais aminoalquila tendo átomo de nitrogênio substituído por um radical alquila. O termo "amidino" denota um radical --C(=NH)--NH_2 . O termo "cianoamidino" denota radical --C(=N--CN)--NH_2 .

O termo "arila", sozinho ou em combinação, significa um sistema aromático carbocíclico que contém um, dois ou três anéis, onde tais anéis podem ser unidos de uma maneira pendente ou podem ser fundidos. O termo "arila" engloba radicais aromáticos tais como fenila, naftila, tetrahidronaftila, indano e bifenila.

"Alquila substituída por arila", geralmente, refere-se a um grupo alquila linear, preferivelmente um grupo alquila inferior, substituído em um carbono com um grupo arila opcionalmente substituído, preferivelmente um anel fenila opcionalmente substituído. Grupos alquila substituídas por arila exemplares incluem, por exemplo, fenilmetila, feniletila e 3(4-metilfenil) propila.

O termo "carbociclo" pretende significar qualquer monocíclico ou bicíclico de 3- a 7-membros estável ou bicíclico ou tricíclico de 7- a 13-membros, qualquer um que possa ser saturado, parcialmente não saturado, ou aromático. Exemplos de tais carbociclos incluem, mas não são limitados a, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila, adamantila, ciclooctila, [3.3.0]biciclooctano, [4.3.0]biciclononano, [4.4.0] biciclodecano (decalin), [2.2.2] biciclooctano, fluorenila, fenila, naftila, indanila, adamantila, ou tetrahidronaftila (tetralin). "Carbociclos preferidos" são ciclopropila, ciclo-

butila, ciclopentila, e ciclohexila.

O termo "cicloalquila" engloba os radicais que têm três a dez átomos de carbono, tais como ciclopropil, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila e cicloheptila.

5 "Alquila substituída por cicloalquila", geralmente refere-se a um grupo alquila linear, preferivelmente um grupo alquila inferior, substituído em um carbono terminal com um grupo cicloalquila, preferivelmente um grupo C₃-C₈ cicloalquila. Os grupos alquila substituídas por cicloalquila típica incluem ciclohexilmetila, ciclohexiletila, ciclopentiletila, ciclopentilpropila, ciclopropilmetila e similares.

10 "Cicloalquenila", geralmente, refere-se a um grupo cicloalquila olefinicamente não saturado tendo de 4 a 10 carbonos, e todas as combinações e subcombinações das variações. Em algumas incorporações, o grupo cicloalquenila é um grupo C₅-C₈ cicloalquenila, isto é, um grupo cicloalquenila tendo de 5 a 8 carbonos.

Os solventes "apróticos dipolares" são os solventes prófilicos que não podem doar átomos de hidrogênio lábil e que exibem um momento dipolar permanente. Exemplos incluem acetona, acetato de etila, sulfóxido de dimetila (DMSO), dimetil formamida (DMF) e N-metilpirrolidona.

20 Os solventes "próticos dipolares" são aqueles que podem doar átomos de hidrogênio lábil e que exibem um momento dipolar permanente. Exemplos incluem, água, álcoois tais como 2-propanol, álcool etílico, metanol, ácidos carboxílicos, tais como ácido fórmico, ácido acético, e ácido propiônico.

25 A frase "não se cruza substancialmente", como usado aqui, significa que menos do que aproximadamente 20% em peso do composto empregado nos métodos atuais cruza a barreira cérebro-sangue, preferivelmente menos do que aproximadamente 15% em peso, melhor menos do que aproximadamente 10% em peso, mais preferivelmente menos de aproximadamente 5% em peso e melhor 0% em peso do composto cruza a barreira
30 cérebro-sangue

O termo "halo" significa halogênios tais como átomos do flúor,

cloro, bromo ou iodo. O termo "haloalquila" engloba radicais onde qualquer um ou vários dos átomos de alquil carbono são substituídos pelo halo como definido acima. São englobados especificamente os radicais de monohaloalquila, dihaloalquila e polihaloalquila. Um radical monohaloalquila, para um exemplo, pode ter um átomo de bromo, cloro ou flúor dentro do radical. Os radicais dihalogênicos podem ter dois ou mais dos mesmos átomos do halo ou uma combinação de radicais diferentes do halo e de radicais do polihaloalquila podem ter mais de dois dos mesmos átomos de halo ou uma combinação de radicais diferentes do halo.

Como usado aqui, o termo "heterociclo" ou "anel heterocíclico" é destinado a significar um anel bicíclico ou monocíclico de - 5 a 7 membros estáveis ou heterocíclico bicíclico com -7 a 14 - membros que são saturados, parcialmente não saturados, ou não saturados (aromáticos), e que consiste em átomos de carbono e 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos selecionados independente do grupo consistindo em N, O e S e incluindo qualquer grupo bicíclico no qual qualquer um dos anéis heterocíclicos acima definidos são fundidos em um anel benzeno. Os exemplos de radicais heterocíclicos saturados incluem pirrolidila e morfolinila.

O termo "hidroxialquila" engloba radicais alquila lineares ou ramificados que têm de um a aproximadamente dez átomos de carbono qualquer um dos quais pode ser substituído por um ou vários radicais de hidroxila.

O termo "híbrido" denota um único átomo de hidrogênio (H). Este radical híbrido pode ser unido, por exemplo, a um átomo de oxigênio para formar um radical de hidroxila ou dois radicais de híbrido podem ser unidos a um átomo de carbono para formar um radical metileno ($--CH_2--$).

"Os termos "N-alquilamina" e "N,N-dialquilamina" denotam os grupos de amina que foram substituídos por um radical de alquila e por dois radicais de alquila, respectivamente.

Como usado aqui, "N-óxido" se refere a compostos onde o átomo básico de nitrogênio tanto de um anel heteroaromático ou amina terciária é oxidado para formar um nitrogênio quaternário que carrega uma carga formal positiva e de um átomo de oxigênio unido que carrega uma carga

formal negativa.

"Solvente orgânico" tem seu significado comum àqueles versado na técnica. Solventes orgânicos exemplares úteis na invenção incluem, mas não são limitados a tetrahidrofurano, acetona, hexano, éter, clorofórmio, ácido acético, acetonitrila, ciclohexano, metanol, e tolueno. Os solventes orgânicos anídricos são incluídos.

Como usado aqui, "paciente" se refere aos animais, incluindo mamíferos, preferivelmente seres humanos.

Como usado aqui, "periférico" ou "atuando periféricamente" se refere a um agente que atua fora do sistema nervoso central. Como usado aqui, "atuando centralmente" se refere a um agente que atua dentro do sistema nervoso central (CNS). O termo "periférico" designa que o composto atua primeiramente em sistemas fisiológicos e em componentes externos ao sistema nervoso central. A frase "substancialmente nenhuma atividade do CNS", como usada aqui, significa que menos do que aproximadamente 20% da atividade farmacológica dos compostos empregados nos métodos atuais é exibido no CNS, preferivelmente menos de cerca de 15%, melhor menos do que aproximadamente 10%, mais preferivelmente menos do que aproximadamente 5% e 0% da atividade farmacológica dos compostos empregados nos métodos atuais é exibida no CNS.

Como usado aqui, "pró-fármaco" se refere aos compostos projetados especificamente para maximizar a quantidade de espécie ativa que alcança o local desejado da reação que são delas mesmas tipicamente inativas ou minimamente ativas para a atividade desejada, mas através da biotransformação é convertida em metabolitos biologicamente ativos.

Como usado aqui, "farmaceuticamente aceitável" se refere àqueles compostos, materiais, composições, e/ou formas de dosagem que estão, dentro do escopo do julgamento médico sadio, apropriado para o contato com os tecidos de seres humanos e de animais sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica, ou outras complicações proporcionais com uma relação razoável de benefício/risco. Como usado aqui, "sais farmaceuticamente aceitáveis" se refere a derivados dos compostos descritos onde o

composto de origem é modificado fazendo sais de ácidos ou de base disso. Os exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não são limitados a, sais de ácidos orgânicos ou minerais de resíduos básicos tais como aminas; alcaloide ou sais orgânicos de resíduos ácidos tais como ácidos carboxílicos; e semelhantes. Os sais farmaceuticamente aceitáveis incluem os sais não-tóxicos convencionais ou sais de amônia quaternários do composto mãe formado, por exemplo, dos ácidos inorgânicos ou orgânicos não-tóxicos. Por exemplo, tais sais não-tóxicos convencionais incluem aqueles derivados dos ácidos inorgânicos tais como clorídrico, bromídrico, sulfúrico, sulfâmico, fosfórico, nítrico e semelhante; e os sais preparados dos ácidos orgânicos tais como acético, propiônico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutâmico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenossulfônico, metanossulfônico, etanodissulfônico, oxálico, isetiônico, e semelhantes. Estes sais fisiologicamente aceitáveis são preparados pelos métodos conhecidos na técnica, por exemplo, dissolvendo as bases livres da amina com um excesso do ácido no álcool aquoso, ou neutralizando um ácido carboxílico livre com uma base alcalina tal como um hidróxido, ou com uma amina. Determinados compostos ácidos ou básicos da presente invenção podem existir como zwitteríons. Todas as formas dos compostos, incluindo o ácido livre, base e zwitteríons livres, são contempladas por estarem dentro do escopo da presente invenção. É conhecido na técnica compostos contendo tanto grupos amina quanto carboxila existe frequentemente no equilíbrio com suas formas zwitteriônicas. Assim, alguns dos compostos descritos aqui contêm, por exemplo, grupos amina e carboxila, também incluem a referência a seus zwitteríons correspondentes.

Como usado aqui, o termo "efeito colateral" se refere a uma consequência que não uma para as quais um agente ou medida são usados, como os efeitos adversos produzidos por um fármaco, especialmente em um sistema de tecido ou órgão que não o procurado a ser beneficiado por sua administração.

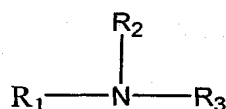
Como usado aqui, "estereoisômeros" se refere aos compostos

que têm a constituição química idêntica, mas diferem com respeito ao arranjo dos átomos ou dos grupos no espaço.

Os termos "sulfamila" ou "sulfonamidila", se sozinhos ou usados com termos tais como "N-alquilsulfamila", "N-arilsulfamila", "N,N-dialquilsulfamila" e "N-alquil-N-arilsulfamila", denotam um radical sulfonilaa substituído com um radical amina, formando uma sulfonamida ($-\text{SO}_2 \text{NH}_2$). Os termos "N-alquilsulfamila" e "N,N-dialquilsulfamila" denotam os radicais sulfamila substituídas, respectivamente, por um radical alquila, um anel de cicloalquila, ou dois radicais alquila. Os termos "N-arilsulfamila" e "N-alquil-n-arilsulfamila" denotam os radicais de sulfamila substituídas, respectivamente, por um radical arila, e um alquila e um radical arila.

O termo "sulfonila", se usado sozinho ou ligado a outros termos tais como a alquilsulfonila, denota respectivamente radicais divalentes $-\text{SO}_2-$. "Alquilsulfonila", engloba radicais alquila unidos a um radical sulfonila, onde a alquila é definida como acima. O termo "arilsulfonila" engloba os radicais sulfonila substituídas com um radical arila.

"Aminas terciárias" têm seu significado comum, ordinário. Geralmente, as aminas terciárias úteis na invenção têm a fórmula geral:



em que R_1 , R_2 , e R_3 são idênticos ou uma combinação de diferentes grupos de alquila de cadeia reta ou ramificada, grupos alquenila, grupos alquileno, grupos alquenileno, grupos cicloalquila, grupos alquila cicloalquil-substituídos, grupos cicloalquenila, grupos alcóxi, grupos alcóxi-alquila, grupos acila, grupos arila, grupos alquila aril-substituídos, e grupos heterocíclicos. As aminas terciárias exemplares úteis de acordo com a invenção são aquelas onde R_{1-3} é um grupo alquila de fórmula $(\text{C}_n\text{H}_{2n+1})$, $n=1-4$, ou grupo aralquila de fórmula $(\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_n)$, $n=1-2$. As aminas terciárias exemplares úteis de acordo com a invenção igualmente são aminas terciárias de cicloalquila (por exemplo, N-metilmorfolina, N-metilpirrolidina, N-metilpiperidina), piridina e Próton Sponge® (N, N, N', N'-tetrametil-1,8-naftaleno).

Um (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano exhibe as propriedades

diferentes daquelas de seu correspondente (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinanos da presente invenção e diferentes propriedades de uma mistura de (S) e (R) do 7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano particular. Aquelas propriedades podem incluir a mobilidade em colunas de cromatografia, atividade biológica e funcional, e a estrutura de cristal. Acredita-se que a taxa de liberação *in vivo*, o perfil de efeitos colaterais, e semelhantes também pode diferir de um (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano da presente invenção ou de misturas de (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano e o correspondente (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano. Os (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinanos puros podem se comportar como os agonistas dos receptores periféricos opioides como, por exemplo, inibindo o trânsito gastrointestinal. Consequentemente, a atividade do (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano pode ser interferida com ou contrariada pela atividade de (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano nas misturas que contêm tanto (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinanos quanto (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano. É consequentemente altamente desejável ter (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinanos na forma isolada e substancialmente pura.

Em um aspecto da invenção, os métodos para a síntese de (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano são fornecidos. Um (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano pode ser produzido em uma pureza superior ou igual a 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 98,5%, 99%, e 99,5% sob a curva (AUC) baseada em técnicas cromatográficas. Em uma modalidade, a pureza do (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano é 98% ou maior. A quantidade de um (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano correspondente no (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano purificado pode ser inferior ou igual a aproximadamente 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, 5%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,3%, 0,2%, 0,1% (AUC) ou não detectável pelas técnicas cromatográficas descritas aqui. Apreciar-se-á por pessoa versada na técnica que a detecção dos métodos dependerá dos limites de detecção e quantificação da técnica empregada. O limite de quantificação é a quantidade mais baixa de (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano que pode consistentemente ser medida e relatada, não obs-

tante variações nos laboratórios, analistas, instrumentos ou lotes de reagente. O limite de detecção é a quantidade mais baixa de (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano em uma amostra que possa ser detectada, mas não necessariamente ser dosada como um valor exato. Em uma modalidade, da invenção o limite de detecção é 0,1% e o limite de quantificação é 0,2%. Ainda em outra modalidade, o limite de detecção é 0,02% e o limite de quantificação é 0,05%.

A síntese de um número de 7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinanos da presente invenção pode ser pela alquilação direta do morfinano terciário, tal como a oximorfona. O grupo fenólico OH da oximorfona pode ser desprotegido ou protegido. O sal de (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano pode incluir um contraíon tal como o iodeto, que pode então ser trocado por um contraíon mais preferido, por exemplo, brometo. Um material de início útil na síntese do número de (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinanos é descrito aqui como oximorfona, que pode ser obtida no rendimento de aproximadamente 95% com a demetilação da oxicodona, por exemplo, com tribrometo de boro. Alternativamente, a oximorfona pode ser obtida com as fontes comerciais.

Uma reação de alquilação pode ser executada em um solvente, ou sistema solvente, que pode ser anídrico. O sistema solvente pode ser um único solvente ou pode incluir uma combinação de dois ou mais solventes. Os sistemas solventes apropriados podem incluir solventes apróticos dipolares tais como N-metilpirrolidona (NMP), dimetil formamida (DMF), hexametilfosforamida (HMPA), acetona, 1,4-dioxano e acetonitrila, e solventes próticos dipolares tais como o 2-propanol. Os sistemas solventes também podem incluir solventes apróticos dipolares em combinação com éteres alifáticos, tais como o tetrahydrofurano (THF), 1,2-dimetoxietano (glima), dietilenoglicol dimetil éter (diglima), 1,4-dioxano, metil-t-butil (metil 1,1-dimetiletil éter, ou 2-metil-2-metoxipropano) dietil éter, outros solventes polares podem igualmente ser incluídos em algumas modalidades. Por exemplo, o sistema solvente pode incluir a acetona, metiletilcetona, dietilcetona (3-pentanona), e o t-butilmetilcetona (3,3-dimetilbutan-2-ona). Os sistemas solventes de alquilação podem igualmente incluir congêneros alifáticos ou alicíclicos de alguns dos

compostos descritos acima. Os sistemas solventes podem incluir dois ou mais solventes em qualquer proporção e proporções apropriadas para uma reação particular de alquilação poder ser determinada com a experimentação rotineira.

5 O solvente pode ser usado em uma relação de menor que, maior que, ou igual a aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 10 ou mais volumes. Em alguns casos pode-se preferir minimizar a quantidade de solvente usada, como quando o produto deve ser transferido do solvente usando a extração líquida/líquida ou quando o produto deve ser cristalizado ou quando o sol-
10 vente deve ser removido do produto.

 O agente alquilante pode ser adicionado ao material de início em várias relações molares, como menor que 8, 12, 16, 20, 24 ou maior que 24 equivalentes por equivalente do material de início. A eficiência da reação (produção de (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinanos) pode ser substancial-
15 mente independente da quantidade de agente alquilante usada em alguns casos.

 Em um conjunto de modalidades, a alquilação pode ser executada usando a reação de Finkelstein. Por exemplo, um haleto de alquila, tal como o cloreto de ciclopropilmetila, pode ser combinado com um sal de hale-
20 to, tal como o iodeto de sódio, para fornecer continuamente um agente alquilante halogenado reativo, tal como o iodeto de ciclopropilmetila, que é reabastecido enquanto é consumido.

 Os materiais de início podem ser alugilados na pressão atmosférica em um recipiente aberto ou sob pressão. A reação pode ser conduzida
25 tal que a temperatura seja mantida ou controlada sobre o tempo de reação em uma temperatura prescrita usando métodos/equipamentos como são conhecidos na técnica. Um dispositivo para manter uma temperatura controlada durante toda a reação de alquilação é uma unidade aquecedora/refrigerante. Controlando a temperatura durante toda a reação de alquila-
30 ção inibe ou reduz flutuações de temperatura. A reação pode precisar prosseguir por um número de horas, por exemplo, até aproximadamente 22 horas, ou de 15 a 22 horas, ou de 16 a 20 horas. Os tempos de reação podem

em alguns casos ser encurtados com o uso da irradiação de micro-ondas.

Em algumas modalidades, o (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano pode ser isolado do solvente em que é produzido. Por exemplo, o solvente pode ser removido de um resíduo contendo (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano, ou algum (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano pode ser transferido do solvente de alquilação para um solvente de transferência. Os solventes de transferência podem ser polares ou não-polares e podem ter pontos de ebulição abaixo de 100°C. Os solventes de transferência podem incluir ésteres, aldeídos, éteres, álcoois, hidrocarbonetos alifáticos, hidrocarbonetos aromáticos e hidrocarbonetos halogenados. Os solventes de transferência específicos incluem, por exemplo, o dioxano, acetato de etila, acetato de isopropila, metanol, álcool etílico, diclorometano, acetonitrila, água, HBr aquoso, heptano, e MTBE.

Qualquer resíduo obtido do solvente pode ser trabalhado até purificar e isolar o produto (R). A purificação e a isolação podem ser feitas usando os métodos conhecidos àqueles versados na técnica, como pela utilização de técnicas de separação como a cromatografia, recristalização, ou combinações de várias técnicas de separação como é conhecidos na técnica. Em uma modalidade, a cromatografia instantânea usando a coluna C18 pode ser usada. Por exemplo, um CombiFlash® Sq 16x do ISCO que usa uma coluna RediSep de Fase Reversa (C18) pode ser usado. A HPLC analítica pode ser executada, por exemplo, em uma coluna e Phenomenex Prodigy 5 um OD53 100A em a purificação executada na coluna Phenomenex Prodigy 5 um OD53 100A semi-prep. Os solventes diferentes, tais como o solvente aquoso de metanol modificado com 0,2% HBr, podem ser empregados com o conteúdo de metanol variando de, por exemplo, aproximadamente 2,5% a aproximadamente 50%. O (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano pode ser purificado usando a recristalização. O processo pode ser repetido até que a pureza desejada do produto seja obtida. Em uma modalidade, o (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano é recristalizado pelo menos duas vezes, três vezes, ou quatro ou mais vezes para conseguir o nível desejado de pureza. Por exemplo, o (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano po-

de ser obtido em purezas superiores ou iguais a 50%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 98.5%, 99.8% (AUC) baseadas em técnicas cromatográficas. Qualquer impureza pode incluir o material de início, com (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano não-detectável. A recristalização pode ser conseguida usando um único solvente, ou uma combinação de solventes. Em uma modalidade, a recristalização é conseguida dissolvendo-se o (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano em um solvente polar, e então adicionando um cosolvente menos polar. Em outra modalidade, de recristalização, o (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano purificado pela recristalização de um solvente, por exemplo, metanol, e de um cosolvente, tal como CH_2Cl_2 /IPA (6: 1). A recristalização é repetida para conseguir a pureza desejada. Em uma modalidade, o solvente de recristalização pode ser um solvente orgânico ou uma mistura de solventes orgânicos ou uma mistura de solventes orgânicos mais água. O solvente pode ser um álcool, tal como um álcool de peso molecular baixo, por exemplo, metanol.

O (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano, e seus derivados, podem ser produzidos na forma de sal. Os derivados tais como zwitterions de (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano são incluídos. O (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano pode incluir o grupo positivamente carregado de amônia quaternária e pode ser emparelhado com um contraion tal como um ânion monovalente ou multivalente. Estes ânions podem incluir, por exemplo, haleto, sulfatos, fosfatos, nitratos e espécies orgânicas carregadas tais como sulfonatos e carboxilatos. Os ânions preferidos incluem haleto tais como brometo, cloreto, iodeto, fluoreto, e combinações disso. Em algumas modalidades, o brometo é o mais preferido. Os ânions específicos podem ser escolhidos baseados em fatores como, por exemplo, reatividade, solubilidade, estabilidade, atividade, custo, disponibilidade e toxicidade.

Os contraions do sal de (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano podem ser trocados por contraions alternativos. Quando um contraion alternativo é desejado, uma solução aquosa do sal de (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano pode ser passado por uma coluna de resina de troca aniônica para trocar alguns ou todos os contraions do sal de (R)-7,8-saturado-

4,5-epóxi-morfinano por um contraíon alternativo preferido. Os exemplos de resinas de troca aniônica incluem AG 1-X8 em um grau malha de 100 a 200, disponível da Bio-Rad. Em outra modalidade, o cátion do (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano pode ser retido em uma resina de troca catiônica e pode
5 então ser trocado removendo o (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano da resina com uma solução de sal que inclui um ânion preferido, tal como o brometo ou cloreto, formando o sal de (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano desejado na solução.

Os (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinanos da presente invenção
10 têm utilidades numerosas. Um aspecto da invenção é um (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano como um padrão cromatográfico na identificação e distinção de seu (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano correspondentes de outros componentes em uma amostra em uma separação cromatográfica. Outro aspecto da invenção é o uso do (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano
15 como um padrão cromatográfico na identificação e distinção do (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano em uma mistura contendo (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano e (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano correspondente. O (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano isolado também é útil no desenvolvimento de protocolos para purificação e distinção de (R)-7,8-saturado-4,5-
20 epóxi-morfinano do (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano em misturas da reação.

O (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano pode ser fornecido em um kit com a instrução para seu uso como um padrão. O kit pode ainda compreender um (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano autêntico como um
25 padrão. O (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano para o uso como um padrão têm preferivelmente uma pureza de 99,8% ou maior sem o (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano estereoisomérico detectável.

Uma modalidade da invenção é um método de resolução e identificação do (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano e o (S)-7,8-saturado-4,5-
30 epóxi-morfinano correspondente em uma solução de 7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano. O (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano também é útil em métodos de ensaio de HPLC para determinar uma quantidade de (R)-7,8-

saturado-4,5-epóxi-morfinano em uma composição ou mistura na qual o método compreende a aplicação de uma amostra da composição ou mistura a uma coluna de cromatografia, resolvendo os componentes da composição ou mistura, e no cálculo da quantidade de (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano na amostra comparando a porcentagem de um componente resolvido na amostra com a porcentagem de uma concentração padrão do (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano. O método é particularmente útil na cromatografia HPLC de fase reversa. O (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano da presente invenção em virtude de sua atividade antagonista nos receptores opioides, é útil como um padrão de atividade agonista nos ensaios *in vitro* e *in vivo* do receptor opioide tal como aqueles descritos aqui.

O (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano pode ser usado para regular uma condição mediada por um ou vários receptores periféricos opioides, profilaticamente ou terapeuticamente, para contrariar os receptores periféricos opioides, em particular os receptores periféricos opioides μ . Os indivíduos aos quais é administrado o (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano podem receber o tratamento agudamente, cronicamente ou em uma base necessária.

Os indivíduos aos quais o (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano pode ser administrado são animais vertebrados, em particular mamíferos. Em uma modalidade, o mamífero é um primata, um cão, um gato, um carneiro, uma cabra, um cavalo, uma vaca, um porco e um roedor. Em uma modalidade, o mamífero é um ser humano.

As preparações farmacêuticas da invenção, quando usadas sozinhas ou em coquetéis, são administradas em quantidades terapeuticamente eficazes. Uma quantidade terapeuticamente eficaz será determinada pelos parâmetros discutidos abaixo; mas, em qualquer caso, é essa quantidade que estabelece um nível de fármacos eficaz para tratar um indivíduo, tal como um ser humano, tendo uma das condições descritas aqui. Uma quantidade eficaz significa que essa quantidade sozinha ou com doses múltiplas, necessárias para atrasar o início de, diminuir a severidade de, ou inibir completamente, diminuir a progressão de, ou parar completamente o início ou

progressão das condições que estão sendo tratadas ou um sintoma associado em consequência destas. No caso de constipação, uma quantidade eficaz, por exemplo, naquela quantidade que alivia em sintoma da constipação, que induz um movimento do intestino, que aumenta a frequência dos movimentos do intestino, ou que diminui o tempo de trânsito oral-cacal.

A técnica define a constipação como (i) menos de um movimento de intestino nos três dias precedentes ou (ii) menos de três movimentos de intestino na semana precedente (veja por exemplo, a Patente U.S. 6.559.158). Em outras palavras, um paciente não é constipado (isto é, "movimentos do intestino regulares" como usado aqui) se um paciente tiver pelo menos um movimento do intestino a cada três dias e pelo menos três movimentos do intestino por semana. Dessa forma, um movimento de intestino a cada dois dias seria considerado movimentos de intestino regulares. Do mesmo modo, pelo menos um movimento de intestino por dia é um movimento de intestino regular. As quantidades eficazes podem consequentemente ser aquelas quantidades necessárias para estabelecer ou manter os movimentos do intestino regulares.

Em determinados exemplos, a quantidade é suficiente para induzir um movimento do intestino dentro de 24 horas após a administração do (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano da presente descrição ou do sal de (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano intermediário, (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano 3-O-protégido, 12 horas, 10 horas, 8 horas, 6 horas, 4 horas, 2 horas, 1 hora e mesmo imediatamente após a administração, dependendo do modo de administração. A administração intravenosa pode na dose apropriada produzir um efeito imediato de laxação nos usuários de opioide crônicos. A administração subcutânea pode conduzir a um movimento do intestino dentro de 12 horas da administração ou dentro de 4 horas da administração. Quando administradas a um indivíduo, as quantidades eficazes dependerão, naturalmente, da condição particular que está sendo tratada; severidade da condição; parâmetros individuais dos pacientes, incluindo a idade, condição física, tamanho e peso; tratamento simultâneo e, especialmente, tratamento simultâneo com opioide onde os opioide são administra-

dos cronicamente; frequência do tratamento; e modo de administração. Estes fatores são conhecidos àqueles versados na técnica e podem ser endereçados sem não mais do que a experimentação rotineira.

5 A constipação funcional é um distúrbio do intestino funcional que apresenta como persistente dificuldade, infrequente, ou defecação convenientemente incompleta. As medicações de constipação, tais como opioides e agonistas opioide, e em particular o uso prolongado dos opioide ou dos agonistas opioides são contribuinte à constipação funcional. Recentemente, os critérios diagnósticos Rome III foram estabelecidos para a constipação funcional (Longstreth, G.F. et al., *Gastroenterology* Vol 130, no. 5, 2006). Sob estes critérios, o diagnóstico da constipação funcional é feito se o paciente tiver 2 ou mais dos seguintes sintomas pelos últimos 3 meses-com o início dos sintomas há pelo menos 6 meses antes do diagnóstico: a) esforço durante pelo menos 25% da defecação; b) fezes volumosas ou duras pelo menos em 25% das defecações, c) sensação de evacuação incompleta no mínimo em 25% das defecações, d) sensação de obstrução/bloqueio anorretal no mínimo em 25% das defecações, e) manobras manuais para facilitar pelo menos 25% das defecações (por exemplo, evacuação digital, sustentação do assoalho pélvico), f) menos de 3 defecações por semana.

20 As preparações farmacêuticas da invenção são administradas em uma quantidade terapêutica eficaz para tratar ou aliviar pelo menos um sintoma de constipação, por exemplo, a quantidade eficaz fornece 3 ou mais defecações por semana. Em outra modalidade, a quantidade eficaz trata ou alivia dois ou mais sintomas da constipação, por exemplo, a quantidade é eficaz para reduzir-se distensão durante a defecação e melhorar a consistência das fezes; a consistência avaliado é avaliada usando a contagem de fezes de Bristol. Uma melhoria na consistência das fezes indicada por uma mudança de Tipo 1 na linha de base a um Tipo 2, preferivelmente por uma mudança a um Tipo 3, Tipo 4, ou ao Tipo 5. Em uma modalidade, a quantidade eficaz fornece 3 ou mais defecações por semana e melhora a consistência das fezes.

Os pacientes favoráveis à terapia para a constipação induzida

por agonista opioide da presente invenção incluem, mas não são limitados a, pacientes terminais doentes, pacientes com doença médica avançada, pacientes que sofrem de câncer, pacientes de AIDS, pacientes pós-operatórios, pacientes com dor crônica, pacientes com neuropatias, pacientes com artrite reumatoide, pacientes com osteodistrofia, pacientes com dor nas costas crônica, pacientes com ferimento da medula espinhal, pacientes com dor abdominal crônica, pacientes com dor pancreática crônica, pacientes com dor pélvica/perineal, pacientes com fibromialgia, pacientes com síndrome crônica da fadiga, pacientes contaminados com HCV, pacientes com síndrome de intestino irritável, pacientes com enxaqueca ou dores de cabeça de tensão, pacientes com anemia de drepanocitose, pacientes em hemodiálise, e semelhantes.

Os pacientes favoráveis à terapia da presente invenção igualmente incluem, mas não são limitados a, pacientes que sofrem de outras deficiências orgânicas causadas pelos agonistas do opioide, assim como as deficiências orgânicas causadas por opioide endógenos, especial em ajustes pós-operatórios. Em determinadas modalidades, (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano da divulgação atual ou seus intermediários podem ser empregados em quantidade suficiente para acelerar a liberação pós-cirurgia do hospital, incluindo cirurgias abdominais tais como a ressecção retal, extirpação de uma parte do intestino grosso, estômago, esofágico, duodenal, apendicetomia, histerectomia, ou cirurgias não-abdominais tais como cirurgia ortopédica, de traumatismo dos ferimentos, torácica ou da transplante. Este tratamento pode ser eficaz para encurtar o tempo no hospital, ou encurtar o tempo a uma ordem escrita de liberação pós-operatória do hospital, por exemplo, encurtando o tempo de exame de intestino depois da cirurgia, ou primeiro flato, primeiro laxação ou de alimentação sólida após cirurgia comparada a uma estadia média a tais eventos em um grupo de pacientes que não foram tratados com (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano. (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano da divulgação atual, ou seus intermediários, ou pró-fármacos, podem continuar a ser fornecido depois que o paciente cessou de receber medicamentos pós-operatórios opioides para dor.

Determinados pacientes que podem ser particularmente favoráveis ao tratamento são pacientes que têm os sintomas de constipação e/ou imobilidade gastrointestinal e que não obtiveram alívio ou cessaram de obter alívio ou um grau consistente de alívio de seus sintomas usando um laxante ou um amolecedor de fezes, sozinho ou na combinação, ou que é de outra maneira resistente aos laxantes e/ou aos emolientes de fezes. Tais pacientes seriam refratários aos laxantes e/ou aos emolientes convencionais desfezes. A constipação e/ou imobilidade gastrointestinal não podem ser induzidas ou uma consequência de uma ou várias circunstâncias diversas que incluem, mas não são limitados a, uma condição de doença, uma condição física, uma condição induzida por fármaco, um desequilíbrio fisiológico, esforço, ansiedade, e semelhantes. As circunstâncias que induzem a constipação e/ou imobilidade gastrointestinal podem ser circunstâncias agudas ou circunstâncias crônicas.

Os indivíduos podem ser tratados com uma combinação de (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano, ou o intermediário 3-O-protegido-(R)- de 7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano, ou pró-fármaco, e um laxante e/ou um amolecedor de fezes (e opcionalmente, um opioide). Nestas circunstâncias (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano ou o intermediário disso e os outros agentes terapêuticos podem ser administrados bastante próximos no tempo tal que o indivíduo experimenta os efeitos dos vários agentes como desejado, que é tipicamente ao mesmo tempo. Em algumas modalidades os análogos (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano ou o intermediário serão fornecidos primeiramente, em algumas modalidades em segundo, e ainda em algumas modalidades ao mesmo tempo. Como discutido em maior detalhe, a invenção contempla as preparações farmacêuticas onde (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano, ou o intermediário, ou o pró-fármaco, é administrado em formulação incluindo (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano ou o intermediário disso (ou pró-fármaco disso) e um ou ambos laxante e amolecedor de fezes (e, opcionalmente, o opioide). Estas formulações podem ser parenterais ou orais, como essas descritas em no. de série 10/821.809 E.U.A. Incluídas são formulações contínuas, semissólida, líquidas, de liberação contro-

lada, liofilizada e outras.

Em uma modalidade, a quantidade administrada de (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano é suficiente para induzir a laxação. Isto tem aplicação particular onde o indivíduo é um usuário crônico de opioide. O uso crônico do opioide como aqui usado inclui o tratamento diário do opioide por uma semana ou mais ou o uso intermitente do opioide por no mínimo duas semanas. Relatou-se que os pacientes que recebem opioide crônica se tornam tolerantes aos opioides e precisam aumentar as doses. Assim, um paciente que recebe doses orais de opioide crônica poderia receber entre 40 e 100 mg por dia de uma dose equivalente de morfina do opioide. Certos (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano podem exigir uma dose diferente, nos pacientes que se tornaram mais tolerantes aos opioids e tomaram uma dose crescente.

Os pacientes que usam opioides cronicamente incluem pacientes que sofrem de câncer de estágio recente, pacientes idosos com mudanças osteoartriticas, pacientes de manutenção de metadona, pacientes com dores neuropáticas e dores nas costas crônicas. O tratamento destes pacientes é importante a partir de uma qualidade do ponto de vista da vida, assim como reduzir as complicações que surgem da constipação crônica, tal como hemorróidas, diminuição do apetite, avaria das mucosas, a sepsia, o risco do câncer do cólon, e o infarto miocárdico.

Pacientes que recebem o tratamento usando os compostos da presente invenção podem simultaneamente ou sequencialmente receber o opioide. O opioide pode ser qualquer opioide farmacologicamente aceitável. Os opioides convencionais incluem aqueles selecionados dos grupos consistindo em alfentanila, anileridina, asimadolina, bremazocina, burprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, diacetilmorfina (heroína), dihidrocodeína, difenoxilato, fedotozina, fentanil, funaltrexamina, hidrocodona, hidromorfona, levalorfan, acetato de levometadil, levorfanol, loperamida, meperidina (petidina), metadona, morfina, morfina-6-glucoronida, nalbufina, nalorfina, ópio, oxycodona, oximorfona, pentazocina, propiram, propoxifeno, remifentanila, sufentanila, tilidina, trimebutina, e tramadol. Um opioide também pode ser

misturado junto com (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano ou intermediário a este e visto que qualquer uma das formas descritas acima está em conexão com (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano ou intermediário deste. Opcionalmente, um anestésico não-opioide/antipirético tal como o acetaminafen pode ser administrado com o opioide, em particular com oxicodona.

A dosagem pode ser ajustada apropriadamente para conseguir níveis desejados do fármaco, local ou sistêmicos, dependendo da modo de administração. Por exemplo, espera-se que a dosagem para a administração oral do opioide em uma formulação revestida-entericamente seria mais baixa do que em uma formulação oral de liberação imediata. Caso a resposta em um paciente seja insuficiente em tais doses, mesmo uma dose mais elevada (ou dosagem eficazmente mais elevada por uma via diferente, mais localizada de liberação) possa ser empregada até o ponto onde a tolerância do paciente permite. Múltiplas doses por dia são contempladas por conseguirem níveis sistêmicos apropriados dos compostos. Os níveis sistêmicos apropriados podem ser determinados por, por exemplo, medida do pico do paciente ou nível do plasma sustentado do fármaco. "Dose" e a "dosagem" são usados alternadamente aqui.

Uma variedade de rotas de administração está disponível. O modo particular selecionado dependerá, naturalmente, da combinação particular de fármacos selecionadas, da severidade da condição que está sendo tratada, ou impedida, a condição do paciente, e a dosagem exigida para a eficácia terapêutica. Os métodos desta invenção, em linhas gerais, podem ser praticados usando qualquer modo de administração que é medicamente aceitável, significando qualquer modo que produz níveis eficazes dos compostos ativos sem causar efeitos clínicos adversos inaceitáveis. Tais modos de administração incluem a liberação oral, retal, tópica, transdérmica, sublingual, infusão intravenosa, pulmonar, intra-arterial, tecido intra-adiposo, intralinfática, intramuscular, intracavidade, aerossol, auricular (por exemplo, através de gotas de ouvido), intranasal, inalação, intra-articular, injeção sem agulha, subcutânea ou intradérmica (por exemplo, transdérmica). Para a infusão contínua, um dispositivo analgésico controlado pelo paciente (APC) ou

um dispositivo implantável de liberação do fármaco podem ser empregados. A administração oral, retal, ou tópica pode ser importante para o tratamento profilático ou a longo prazo. Os modos retais preferidos de liberação incluem a administração como um supositório ou enema.

5 As preparações farmacêuticas podem convenientemente ser apresentadas na forma de dosagem da unidade e podem ser preparadas por alguns dos métodos conhecidos na técnica da farmácia. Todos os métodos incluem a etapa de trazer os compostos da invenção para a associação com um veículo que constitua um ou vários ingredientes acessórios. Geralmente,
10 as composições são preparadas por trazer uniformemente e intimamente os compostos da invenção para a associação com um veículo líquido, um veículo sólido caso necessário finamente dividido, ou, e então, moldando o produto.

 Quando administradas, as preparações farmacêuticas da invenção são aplicadas em composições farmacêuticamente aceitáveis. Tais preparações podem rotineiramente conter sais, agentes de tamponamento, conservantes, veículos compatíveis, lubrificantes, e opcionalmente outros ingredientes terapêuticos. Quando usados na medicina os sais devem ser farmacêuticamente aceitáveis, mas os sais não farmacêuticamente aceitáveis
15 podem convenientemente ser usados para preparar sais farmacêuticamente aceitáveis disso e não são excluídos do escopo da invenção. Tais sais farmacologicamente e farmacêuticamente aceitáveis incluem, mas não são limitados a, aqueles preparados dos seguintes ácidos: clorídrico, bromídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, maleico, acético, salicílico, p-toluenossulfônico, tartárico, cítrico, metanossulfônico, fórmico, succínico, naftaleno-2-sulfônico, pamoico, 3 hidróxi-2-naftalenocarboxílico, e benzenossulfônico.
20

 Deve ser compreendido que, quando há a referência ao 7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinanos, (R) - e (S) -7,8-saturado-4,5-epóxi-morfino, e agentes terapêuticos da invenção, significa abranger os sais dos
30 mesmos. Tais sais são de uma variedade bem conhecida por aqueles versados na técnica. Quando usados em preparações farmacêuticas, os sais preferivelmente são farmacêuticamente aceitáveis para o uso em seres hu-

manos. O brometo é um exemplo de tal sal.

As preparações farmacêuticas da presente invenção podem incluir ou serem diluídas em um veículo farmacêuticamente aceitável. O termo "veículo farmacêuticamente aceitável" como usado aqui significa um ou vários excipientes sólidos ou líquidos compatíveis, diluentes ou substâncias encapsulantes que são apropriadas para a administração a um ser humano ou a outro mamífero tal como o primata não humano, cão, gato, cavalo, vaca, carneiro, porco, ou cabra. O termo "veículo" denota um ingrediente orgânico ou inorgânico, natural ou sintético, com que o ingrediente ativo é combinado para facilitar a aplicação. Os veículos são capazes de serem misturados com as preparações da presente invenção, e uns com os outros, em uma maneira tal que não haja nenhuma interação que danifique substancialmente a eficácia ou a estabilidade farmacêutica desejada. As formulações do veículo apropriadas para a administração oral, para supositórios, e para a administração parenteral, etc., podem ser encontradas em Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa.

As formulações podem incluir um agente quelante, um agente de tamponamento, um antioxidante e, opcionalmente, um agente de isotonicidade, preferivelmente com pH ajustado, e um intensificador da permeação/penetração. Exemplos de tais formulações que são estáveis à esterilização e o armazenamento a longo prazo é descrito no Pedido U.S. Número de Série nº. 10/821.811 co-pendente, intitulado "Formulação Farmacêutica."

Agentes quelantes incluem, por exemplo, o ácido etilenodiamina-tetra-acético (EDTA) e derivados disso, ácido cítrico e derivados disso, niacinamida e derivados disso, desoxicolato de sódio e derivados disso, e ácido L-glutâmico, N,N-ácido diacético e derivados disso. Os derivados do EDTA incluem o edetato dipotássio, o edetato disódio, edetato disódio de cálcio, edetato de sódio, edetato trisódio, e o edetato de potássio.

Agentes de tamponamento incluem aqueles selecionados do grupo que consiste no ácido cítrico, citrato de sódio, acetato de sódio, ácido acético, fosfato de sódio e ácido fosfórico, ascorbato de sódio, ácido tartárico, ácido maleico, glicina, lactato de sódio, ácido láctico, ácido ascórbico,

imidazol, bicarbonato de sódio e ácido carbônico, succinato de sódio e ácido succínico, histidina, e benzoato de sódio e ácido benzoico, ou combinações disso.

5 Os antioxidantes incluem aqueles selecionados do grupo que consiste em um derivado de ácido ascórbico, hidróxi anisol butilado, hidróxi tolueno butilado, galato de alquila, meta-bissulfito de sódio, bissulfito de sódio, ditionita de sódio, ácido tioglicolato de sódio, formaldeído sulfoxilato de sódio, tocoferal e derivados disso, monotioglicerol, e sulfito de sódio. O anti-oxidante preferido é monotioglicerol.

10 Os agentes de isotonicidade incluem aqueles selecionados do grupo que consiste no cloreto de sódio, manitol, lactose, glicose, glicerol, e sorbitol.

Os conservantes que podem ser usados com as presentes composições incluem o álcool benzila, parabenos, timerosal, clorobutanol e pre-ferivelmente cloreto de benzalcônio. Tipicamente, o conservante estará pre-15 sente em uma composição em uma concentração de até aproximadamente 2% em peso. A concentração exata do conservante, entretanto, variará dependendo do uso pretendido e pode facilmente ser verificada por pessoa versada na técnica.

20 Os compostos da invenção podem ser preparados em composições liofilizadas, preferivelmente na presença de um agente crioprotetor tal como o manitol, ou lactose, sacarina, glicol de polietileno, e pirrolidinas de polivinila. Os agentes crioprotetores que conduzem a um pH de reconstitui-ção de 6,0 ou menos são preferidos. A invenção fornece consequentemente 25 uma preparação liofilizada de agentes terapêuticos da invenção. A preparação pode conter um agente crioprotetor, tal como o manitol ou lactose, que são preferivelmente neutros ou ácidos na água.

As formulações orais, parenteral e em supositório dos agentes são conhecidas e disponíveis no comércio. Os agentes terapêuticos da in-venção podem ser adicionados a tais formulações conhecidas. Podem ser 30 misturadas junto na solução ou na solução semissólida em tais formulações, podem ser fornecidas em uma suspensão dentro de tais formulações ou po-

deriam ser contidas nas partículas dentro de tais formulações.

O produto contendo agentes terapêuticos da invenção e, opcionalmente, de um ou vários outros agentes ativos pode ser configurado como uma dosagem oral. A dosagem oral pode ser um líquido, um semissólido ou um sólido. Um opioide pode opcionalmente ser incluído na dosagem oral. A dosagem oral pode ser configurada para liberar os agentes terapêuticos da invenção antes, após ou simultaneamente com outro agente (e/ou opioide). A dosagem oral pode ser configurada para ter os agentes terapêuticos da invenção e os outros agentes liberados completamente no estômago, liberados parcialmente no estômago e parcialmente no intestino, no intestino, nos dois pontos, parcialmente no estômago, ou completamente nos dois pontos. A dosagem oral igualmente pode ser configurada por meio de que a liberação dos agentes terapêuticos da invenção seja confinada ao estômago ou ao intestino enquanto a liberação do outro agente ativo não for assim que confinada ou é confinada diferentemente dos agentes terapêuticos da invenção. Por exemplo, os agentes terapêuticos da invenção podem ser um núcleo ou pélete revestido entericamente contido dentro de um comprimido ou de uma cápsula que libere o outro agente primeiramente e libere os agentes terapêuticos da invenção somente depois que o agente terapêutico da invenção passar através do estômago e intestino. Os agentes terapêuticos da invenção também podem estar em um material de liberação prolongada, por meio do qual o agente terapêutico da invenção é liberado por todo o aparelho gastrointestinal e o outro agente é liberado na mesma ou em uma programação diferente. O mesmo objetivo para a liberação dos agentes terapêuticos da invenção pode ser conseguido com a liberação imediata de agentes terapêuticos da invenção combinada com agentes terapêuticos revestidos entericamente da invenção. Nestes exemplos, o outro agente poderia ser liberado imediatamente no estômago, durante todo o aparelho gastrointestinal ou somente no intestino.

Os materiais úteis para conseguir estes perfis de liberação diferentes são conhecidos àqueles versados na técnica. A liberação imediata é obtenível por comprimidos convencionais com pastas que se dissolvem no

estômago. Os revestimentos que se dissolvem no pH do estômago ou que se dissolvem em temperaturas elevadas conseguirão a mesma finalidade. A liberação somente no intestino é conseguida usando revestimentos entéricos convencionais tais como os revestimentos sensíveis ao pH que se dissolvem no ambiente de pH do intestino (mas não do estômago) ou revestimentos que se dissolvem com o tempo. A liberação por todo o aparelho gastrointestinal é conseguida usando materiais de liberação prolongada e/ou combinações dos sistemas de liberação imediata e de sistemas de liberação intencional prolongada e/ou atrasada (por exemplo, as péletes que se dissolvem em pHs diferentes).

Caso fosse desejável liberar primeiramente os agentes terapêuticos da invenção, os agentes terapêuticos da invenção poderiam ser revestidos na superfície da formulação de liberação controlada em qualquer veículo farmaceuticamente aceitável apropriado para tais revestimentos e para permitir a liberação dos agentes terapêuticos da invenção, tais como em um veículo farmaceuticamente aceitável sensível à temperatura usado para liberação controlada rotineiramente. Outros revestimentos que se dissolvem quando colocados no corpo são conhecidos àqueles versados na técnica.

Os agentes terapêuticos da invenção também podem ser misturados durante toda uma formulação de liberação controlada, por meio da qual são liberados antes, após ou simultaneamente com outro agente. Os agentes terapêuticos da invenção podem estar livres, isto é, solubilizados dentro do material da formulação. Os agentes terapêuticos da invenção também podem estar sob a forma de vesículas, tais como os micropéletes revestidos de cera dispersados em todo o material da formulação. Os péletes revestidos podem ser formados para liberar imediatamente os agentes terapêuticos da invenção baseada na temperatura, no pH ou semelhantes. Os péletes igualmente podem ser configurados para atrasar a liberação dos agentes terapêuticos da invenção, concedendo ao outro agente um prazo de tempo para atuar antes que o agente terapêutico da invenção exerça seus efeitos. Os agentes terapêuticos dos péletes da invenção igualmente podem ser configurados para liberar os agentes terapêuticos da invenção em virtu-

almente qualquer padrão de liberação prolongada, incluindo os padrões exibindo as cinéticas de liberação de primeira ordem ou cinéticas de liberação da ordem sigmoidal usando materiais da técnica anterior conhecida por aqueles versados na técnica.

5 Os agentes terapêuticos da invenção também podem estar contidos dentro de um núcleo dentro da formulação de liberação controlada. O núcleo pode ter qualquer uma ou qualquer combinação das propriedades descritas acima em relação aos péletes. Os agentes terapêuticos da invenção podem estar, por exemplo, em um núcleo revestido com um material,
10 dispersado por todo material, revestido em um material ou fixado ou por todo um material.

Deve-se compreender que os péletes ou o núcleo podem ser de qualquer tipo virtualmente. Podem ser fármaco revestido com um material de liberação, fármaco intercalado por todo o material, fármaco fixo em um material, e assim por diante. O material pode ser erodível e/ou não erodível.
15

Os agentes terapêuticos da invenção, podem ser fornecidos em partículas. As partículas como usadas aqui significam nano ou micropartículas (ou em alguns casos maiores) que podem consistir inteira ou parcialmente em agentes terapêuticos das invenções ou de outros agentes como descritos aqui. As partículas podem conter os agentes terapêuticos em um núcleo cercado por um revestimento, incluindo, mas não limitado a, um revestimento entérico. Os agentes terapêuticos também podem ser dispersos por toda a partícula. Os agentes terapêuticos também podem ser fixados nas partículas. As partículas podem ser de qualquer ordem de cinética de liberação, incluindo a ordem de liberação zero, a primeira ordem de liberação, a segunda ordem de liberação, liberação atrasada, liberação prolongada, liberação imediata, e qualquer combinação disso, etc. A partícula pode incluir, além dos agentes terapêuticos, alguns daqueles materiais usados rotineiramente na técnica da farmácia e medicina, incluindo, mas não limitados a, material ou combinações erodíveis, não-erodíveis, biodegradáveis, ou não-biodegradáveis disso. As partículas podem ser os microcápsulas que contêm o antagonista em uma solução ou em um estado semissólido. As partículas
20
25
30

podem ser virtualmente de qualquer forma.

Tanto materiais poliméricos biodegradáveis e não-biodegradáveis podem ser usados na fabricação das partículas de liberação de agentes terapêuticos. Tais polímeros podem ser polímeros naturais ou sintéticos.

- 5 O polímero é selecionado baseado no período de tempo desejado para a liberação. Os polímeros bioadesivos de interesse particular incluem os hidrogeis bioerodíveis descritos por H.S. Sawhney, C.P. Pathak e J.A. Hubell em *Macromolecules*, (1993) 26:581 - 587, os ensinamentos dos quais são incorporados aqui. Estes incluem ácidos polihialurônicos, caseína, gelatina, glutina,
- 10 polianidridos, ácido poliacrílico, alginato, citosano, poli(metil metacrilatos), poli(etil metacrilatos), poli (butilmetacrilato), poli(isobutil metacrilato), poli(hexilmetacrilato), poli(isodecil metacrilato), poli (lauril metacrilato), poli (fenil metacrilato), poli(metil acrilato), poli (isopropil acrilato), poli(isobutil acrilato), e poli(octadecil acrilato).

- 15 Os agentes terapêuticos podem estar contidos em sistemas de liberação controlada. O termo "liberação controlada" é destinado a referir a qualquer formulação contendo fármaco na qual a maneira e o perfil de liberação do fármaco de formulação são controladas. Isto se refere a formulações da liberação imediata assim como não imediata, com as formulações
- 20 de liberação não imediata que incluem, mas não limitadas à liberação prolongada e às formulações de liberação atrasadas. O termo "liberação prolongada" (igualmente referido como "liberação estendida" é usado em seu sentido convencional para referir a uma formulação de fármaco que prever a liberação gradual de um fármaco durante um período prolongado de tempo,
- 25 e que preferivelmente, embora não necessariamente, conduza aos níveis de sangue substancialmente constantes de um fármaco durante um período prolongado do tempo. O termo "liberação atrasada" é usado em seu sentido convencional para referir a uma formulação do fármaco em que há um atraso de tempo entre a administração da formulação e a liberação do fármaco.
- 30 "Liberação atrasada" pode ou não pode envolver a liberação gradual do fármaco durante um período prolongado de tempo, e assim pode ou não pode ser "liberação prolongada". Estas formulações podem ser para qualquer mo-

do de administração.

Os sistemas de liberação específica para o aparelho gastrointestinal são divididos aproximadamente em três tipos: o primeiro é um sistema de liberação atrasada projetado para liberar um fármaco em resposta a, por exemplo, uma mudança no pH; o segundo é sistema de liberação cronome-
5 trada projetado para liberar um fármaco após uma estadia predeterminada; e o terceiro é um sistema de enzima de microflora que emprega a enterobactéria abundante na parte mais inferior do aparelho gastrointestinal (por exemplo, em uma formulação de liberação sítio-direcionada colônica.

Um exemplo de um sistema de liberação atrasada é um que usa, um material de revestimento, por exemplo, acrílico ou celulósico e se dissolve na mudança de pH. Por causa da facilidade da preparação, muitos relató-
rios sobre tais "revestimentos entéricos" foram feitos. Geralmente, um revestimento entérico é um que passa através do estômago sem liberar quantida-
15 des substanciais do fármaco no estômago (isto é, liberação de menos de 10%, 5% de liberação e mesmo 1% de liberação no estômago) e se desintegra suficientemente no trato intestinal (pelo contato com sucos intestinais aproximadamente neutros ou alcalinos) para permitir o transporte (ativo ou passivo) do agente ativo através das paredes do trato intestinal.

Vários testes *in vitro* para determinação se ou não um revestimento é classificado com um revestimento entérico foram publicados na farmacopéia de vários países. Um revestimento que permanece intacto no mínimo por 2 horas, em contato com sucos gástricos artificiais tais como o HCl de pH 1 a 36 a 38°C e desintegra-se depois disso dentro de 30 minutos em
25 sucos intestinais artificiais tais como uma solução tamponada de KH_2PO_4 de pH 6,8 é um exemplo. Um tal sistema conhecido é material de EUDRAGIT, disponível no comércio e relatado sobre por Behringer, Manchester University, Saale Co., e semelhante. Os revestimentos entéricos são discutidos ainda, abaixo.

Um sistema de liberação programada é representado pelo Time Erosion System (TES) por Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd. e Pulsincap por R.P. Scherer. De acordo com estes sistemas, o local da liberação do fármaco

co é decidido antes do trânsito de uma preparação no aparelho gastrointestinal. Já que o trânsito de uma preparação no aparelho gastrointestinal é influenciado na maior parte pelo tempo de esvaziamento gástrico, alguns sistemas de liberação no tempo são também revestidos entericamente.

- 5 Os sistemas que empregam as enterobactérias podem ser classificados naqueles que utilizam a degradação de polímeros azoaromáticos por um azo reductase produzido a partir da enterobactéria como relatado pelo grupo da Universidade de Ohio (M. Saffran, et al., Science, Vol. 233:1081 (1986)) e o grupo da Universidade de Utah (J. Kopecek, et al.,
10 Pharmaceutical Research, 9(12), 1540-1545 (1992)); e aqueles que utilizam a degradação dos polissacarídeos pela beta-galactosidase da enterobactéria como relatado pelo grupo da Universidade Hebrew (pedido de patente japonesa publicada não-examinada nº. 5-50863 baseado em um pedido de PCT) e pelo grupo da Universidade de Freiberg (K.H. Bauer et al., Pharmaceutical
15 Research, 10(10), S218 (1993)). Além disso, o sistema que usa o citosano degradável pela citosanase por Teikoku Seiyaku K.K. (pedido de patente japonesa publicada não-examinada nº. 4-217924 e pedido de patente japonesa publicada não-examinada nº. 4-225922) também é incluído.

- O revestimento entérico é tipicamente, embora não necessariamente, um material polimérico. Os materiais de revestimento entéricos preferidos compreendem polímeros bioerodíveis, gradualmente hidrolisáveis e/ou gradualmente solúveis em água. O "peso do revestimento", ou uma quantidade relativa de material de revestimento por cápsula, dita geralmente o intervalo de tempo entre a ingestão e a liberação do fármaco. Qualquer revestimento deve ser aplicado a uma suficiente espessura tal que todo o revestimento não se dissolva nos líquidos gastrointestinais no pH abaixo de aproximadamente 5, mas dissolva-se no pH de aproximadamente 5 e acima. Espera-se que qualquer polímero aniônico que exiba um perfil de solubilidade dependente de pH pode ser usado como um revestimento entérico na prática da presente invenção. A seleção do material de revestimento entérico específico dependerá das seguintes propriedades: resistência à dissolução e desintegração no estômago; impermeabilidade aos líquidos e ao droga/veí-
- 20
25
30

culo/enzima gástricos quando no estômago; habilidade de dissolver-se rapidamente ou desintegrar-se no local-alvo do intestino; estabilidade física e química durante o armazenamento; não-toxicidade; facilidade da aplicação como um revestimento (substrato amigável); e praticabilidade econômica.

- 5 Os materiais de revestimento entéricos apropriados incluem, mas não são limitados a: polímeros celulósicos tais como o ftalato de acetatocelulose, trimelitato de acetatocelulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, succinato de hidroxipropilmetilcelulose e carboximetilcelulose sódio; po-
- 10 límeros e copolímeros de ácido acrílico, formados preferivelmente do ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de metila, metilacrilato de amônia, acrilato de etila, metacrilato de metila e/ou metacrilato de etila (por exemplo, aqueles copolímeros vendidos sob o nome comercial EUDRAGIT); polímeros e copo-
- 15 límeros de vinila tais como o acetato de polivinila, ftalato de polivinilacetato, o copolímero de ácido crotônico de vinilacetato, e os copolímeros de acetato de etileno-vinil; e goma-laca (laca purificada). As combinações de diferentes materiais de revestimento também podem ser usadas. O material de revestimento entérico conhecido para o uso aqui são aqueles polímeros e copolí-
- 20 meros do ácido acrílico disponíveis sob o nome comercial EUDRAGIT da Rohm Pharma (Alemanha). As séries de EUDRAGIT dos copolímeros E, L, S, RL, RS e NE estão disponíveis como solubilizadas no solvente orgânico, como uma dispersão aquosa, ou como um pó seco. As séries de EUDRAGIT dos copolímeros RL, NE, e RS são insolúveis no aparelho gastrointestinal, mas são permeáveis e são usados primeiramente para a liberação prolongada. Os copolímeros da série E de EUDRAGIT dissolvem-se no estômago.
- 25 As séries de copolímeros L, L-30D e S da EUDRAGIT são insolúveis no estômago e dissolvem-se no intestino, e são assim as preferidas aqui.

Um copolímero metacrílico particular é EUDRAGIT L, particularmente L-30D e EUDRAGIT L 100-55. No EUDRAGIT L-30D, a taxa de grupos carboxila livres para grupos éster é de aproximadamente 1:1. Ainda, o

30 copolímero é conhecido por ser insolúvel em fluidos gastrointestinais tendo pH abaixo de 5,5, geralmente 1,5-5,5, isto é, o pH geralmente presente no líquido do trato gastrointestinal superior, mas prontamente solúvel ou parci-

almente solúvel em pH acima de 5,5, isto é, o pH geralmente presente no líquido do aparelho gastrointestinal inferior. Outro polímero particular do ácido metacrílico é EUDRAGIT S, que difere do EUDRAGIT L-30D na relação dos grupos carboxila livres para os grupos éster é aproximadamente 1:2. O EUDRAGIT S é insolúvel no pH abaixo de 5,5, mas ao contrário de EUDRAGIT L-30D, é mal-solúvel nos líquidos gastrointestinais que têm um pH na escala de 5,5 a 7,0, como no intestino delgado. Este copolímero é solúvel no pH 7,0 e acima, isto é, o pH encontrado geralmente nos dois pontos. O EUDRAGIT S pode ser usado sozinho como um revestimento para fornecer a liberação do fármaco no intestino grosso. Alternativamente, EUDRAGIT S, sendo mal-solúvel em líquidos intestinais abaixo do pH 7, pode ser usado em combinação com EUDRAGIT L-30D, solúvel em líquidos intestinais acima do pH 5,5, a fim fornecer uma composição de liberação atrasada que possa ser formulada para liberar o agente ativo aos vários segmentos do trato intestinal. O mais usado é EUDRAGIT L-30D, para liberação e a entrega mais proximal começar, e o EUDRAGIT S é mais usado, para liberação e entrega mais longe do ponto de origem começar. Será apreciado por aqueles versados na técnica que o EUDRAGIT L-30D e EUDRAGIT S podem ser substituídos por outros polímeros farmacologicamente aceitáveis que tenham características similares de solubilidade do pH. Em determinadas modalidades da invenção, o revestimento entérico preferido é ACRYL-EZE® (tipo C de copolímero do ácido metacrílico; Colorcon, West Point, PA).

O revestimento entérico fornece para a liberação controlada do ativo do agente, tal que a liberação do fármaco possa ser concluída em algum lugar previsível geralmente. O revestimento entérico também impede a exposição do agente terapêutico e veículo ao tecido epitelial e mucosas da cavidade bucal, faringe, esôfago, estômago, e às enzimas associadas a estes tecidos. Consequentemente, o revestimento entérico ajuda a proteger o agente ativo, veículo e tecido interno do paciente de qualquer evento adverso antes da liberação do fármaco no local desejado de entrega. Além disso, material revestido da invenção permite a otimização da absorção do fármaco, proteção do agente ativo, e segurança. Múltiplos revestimentos entéricos

de com o objetivo de liberar o agente ativo em várias regiões no trato gastrointestinal poderiam permitir uma entrega prolongada melhorada e mais eficaz por todo o trato gastrointestinal.

5 O revestimento pode, e geralmente faz, conter um plastificante para impedir a formação de poros e de rachaduras que permitiriam a penetração dos líquidos gástricos. Os plastificantes apropriados incluem, mas não são limitados a, citrato de trietila (Citroflex 2), triacetina (triacetato gliceril), citrato trietil acetila (Citroflex A2), Carbowax 400 (glicol de polietileno 400), ftalato dietila, citrato de tributila, monoglicerídeos acetificados, glicerol, ésteres de ácido graxo, propileno glicol, e ftalato dibutila. Em particular, um revestimento compreendido de um polímero acrílico carboxílico aniônico con-
10 terá geralmente aproximadamente 10% a 25% em peso de um plastificante, particularmente ftalato dibutila, glicol de polietileno, citrato de trietila e triacetina. O revestimento pode igualmente conter outros excipientes do revestimento tais como removedores de pegajosidade, agentes antiespumantes,
15 lubrificantes (por exemplo, estearato de magnésio), e estabilizadores (por exemplo, hidroxipropilcelulose, ácidos e bases) para solubilizar ou dispersar o material do revestimento, e para melhorar o desempenho do revestimento e o produto revestido.

20 O revestimento pode ser aplicado às partículas dos agentes terapêuticos, comprimidos dos agentes terapêuticos, cápsulas que contêm os agentes terapêuticos e semelhantes, usando métodos de revestimento e equipamentos convencionais. Por exemplo, um revestimento entérico pode ser aplicado a uma cápsula usando uma bandeja de revestimento, uma técnica de pulverizador sem ar, equipamento de revestimento de leito fluidiza-
25 do, ou semelhante. As informações detalhadas a respeito dos materiais, equipamentos e processos para preparar formas de dosagem revestidas podem ser encontradas Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, eds. Lieberman et al. (New York: Marcel Dekker, Inc., 1989), e em Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 6th Ed. (Media, PA: Wil-
30 liams & Wilkins, 1995). A espessura de revestimento, como notado acima, deve ser suficiente para assegurar-se de que a forma de dosagem oral per-

maneira intacta até que o local desejado da liberação tópica no trato intestinal inferior seja alcançado.

Em outra modalidade, as formas de dosagem do fármaco são, visto que compreendem um dispositivo ativado osmoticamente, entericamente revestido abrigando uma formulação da invenção. Nesta modalidade, a formulação contendo o fármaco é encapsulada em uma membrana semipermeável ou em uma barreira contendo um orifício pequeno. Como conhecido por aqueles versados na técnica no que refere-se aos assim chamados dispositivos de entrega do fármaco "bomba osmótica", a membrana semipermeável permite a passagem da água em um ou outro sentido, mas não do fármaco. Consequentemente, quando o dispositivo é exposto aos fluidos aquosos, a água fluirá no dispositivo devido ao diferencial de pressão osmótica entre o interior e o exterior do dispositivo. Na medida em que a água flui no dispositivo, a formulação contendo fármaco no interior será "bombeada" para fora através do orifício. A taxa de liberação do fármaco será equivalente à taxa de influxo da água determina o tempo de concentração do fármaco. A taxa de influxo da água e de eflúvio do fármaco pode ser controlada pela composição e pelo tamanho do orifício do dispositivo. Os materiais apropriados para a membrana semipermeável incluem, mas não são limitados a, álcool de polivinila, cloreto de polivinila, polietileno glicóis semipermeáveis, poliuretanos semipermeáveis, poliamida semipermeável, poliestirenos sulfonados semipermeáveis e derivados de poliestireno; poli(estirenosulfonato de sódio) semipermeável, poli(cloreto de vinilbenziltrimetilamônia) semipermeável e polímeros celulósicos tais como o acetato de celulose, diacetato de celulose, triacetato de celulose, propionato de celulose, propionato de acetato de celulose, butirato de acetato de celulose, trivalerato de celulose, trilmitato de celulose, tripalmitato de celulose, trioctanoato de celulose, tripropionato de celulose, disuccinato de celulose, dipalmitato do celulose, dicilato de celulose, succinato de acetato de celulose, succinato de propionato de celulose, octanoato do acetato de celulose, celulose palmitato de valerato, heptanato do acetato de celulose, acetal do acetaldeído do celulose, etilcarbamato do acetato de celulose, metilcarbamato do acetato de celulose, dimetilaminaa-

acetato de celulose e etilcelulose.

Em outra modalidade, as formas de dosagem do fármaco são visto que compreendem um dispositivo revestido de liberação prolongada abrigando uma formulação da invenção. Nesta modalidade, a formulação
5 contendo fármaco encapsulado em uma membrana ou em uma película de liberação prolongada. A membrana pode ser semipermeável, como descrito acima. Uma membrana semipermeável permite que a passagem da água dentro do dispositivo revestido dissolva o fármaco. A solução dissolvida do fármaco difunde para fora através da membrana semipermeável. A taxa de
10 liberação do fármaco depende da espessura da película revestida e a liberação do fármaco pode começar em qualquer parte do trato GI. Os materiais apropriados da membrana para tal membrana incluem a etilcelulose.

Em outra modalidade, as formas de dosagem do fármaco são fornecidas compreendendo um dispositivo de liberação prolongada abrigando uma formulação da invenção. Nesta modalidade, a formulação contendo
15 o fármaco é misturada uniformemente com um polímero de liberação prolongada. Estes polímeros de liberação prolongada são polímeros solúveis em água de peso molecular elevado que, quando em contato com a água, incham e criam canais para que a água difunda para dentro e dissolva o fármaco. Enquanto os polímeros incham e se dissolvem na água, a maior parte
20 do fármaco é exposta à água para a dissolução. Tal sistema é geralmente referido como matriz de liberação prolongada. Os materiais apropriados para tal dispositivo incluem a metilcelulose de hidropirila, hidroxipropilcelulose, hidroxietilcelulose e a metilcelulose.

Em outra modalidade, as formas de dosagem do fármaco são fornecidas compreendendo um dispositivo revestido entérico que abriga uma formulação de liberação prolongada da invenção. Nesta modalidade, o fármaco que contém o produto descrito acima é revestida com um polímero entérico. Tal dispositivo não liberaria nenhum fármaco no estômago e quando o dispositivo alcança o intestino, o polímero entérico é dissolvido primeiramente e somente então a liberação do fármaco começaria. A liberação do
30 fármaco ocorreria em uma forma liberação prolongada.

Dispositivos ativados osmoticamente, revestidos entericamente, podem ser fabricados utilizando materiais, métodos e equipamentos convencionais. Por exemplo, os dispositivos osmoticamente ativados podem ser feitos primeiramente pelo encapsulamento, em uma cápsula macia farmacologicamente aceitável, em uma formulação líquida ou semissólida dos compostos da invenção como descritos previamente. Esta cápsula interior é revestida então com uma composição da membrana semipermeável (compreendendo, por exemplo, o acetato de celulose e o glicol de polietileno 4000 em um solvente apropriado tal como uma mistura de metanol-cloreto de metileno), por exemplo, usando uma máquina de suspensão de ar, até que uma estratificação suficientemente grossa seja formada, por exemplo, em tomo de 0,05 mm. A cápsula laminada semipermeável é seca então usando técnicas convencionais. Então, um orifício tendo um diâmetro desejado (por exemplo, aproximadamente 0,99 mm) é fornecido através da parede laminada semipermeável da cápsula, usando, por exemplo, a perfuração mecânica, a perfuração a laser, o rompimento mecânico, ou a erosão de um elemento erodível tal como um plugue de gelatina. O dispositivo osmoticamente ativado pode então ser entericamente revestido como descrito previamente. Para os dispositivos osmoticamente ativados contendo um veículo sólido ao invés de um veículo líquido ou semissólido, a cápsula interior é opcional; isto é, a membrana semipermeável pode ser formada diretamente em torno da composição veículo do fármaco. Entretanto, os veículos preferidos para o uso na formulação contendo fármaco do dispositivo osmoticamente ativado são soluções, suspensões, líquidos, líquidos imiscíveis, emulsões, colóides, e óleos. Particularmente, os veículos preferidos incluem, mas não são limitados a, aqueles usados para as cápsulas entericamente revestidas que contêm formulações líquidas ou semissólidas do fármaco.

Os revestimentos de celulose incluem aqueles de ftalato acetato de celulose e trimelitato; copolímeros de ácido metacrílico, por exemplo, copolímeros derivados de ácidos e ésteres deste, contendo pelo menos o 40% de ácido metilacrílico; e especialmente ftalato hidroxipropil de metilcelulose. Os metilacrilatos incluem aqueles de peso molecular acima de 100.000 Dál-

tons baseados em, por exemplo, metilacrilato e metilacrilato de metila ou etila em uma relação de aproximadamente 1:1. Os produtos típicos incluem Endragit L, por exemplo, L 100-55, comercializados por Rohm GmbH, Darmstadt, Alemanha. Os ftalatos de acetato de celulose típicos têm um

5 conteúdo de acetila de 17-26% e um conteúdo de ftalato de 30-40% com uma viscosidade de ca. 45-90 cP. Os trimelitatos de acetato de celulose típicos têm um conteúdo de acetila de 17-26%, um conteúdo de trimelitila de 25-35% com uma viscosidade de ca 15-20 cS. Um exemplo de um trimelitato de acetato de celulose é o produto comercializado CAT (Eastman Kodak

10 Company, EUA). Os ftalatos de hidroxipropil de metilcelulose têm tipicamente um peso molecular de 20.000 a 130.000 Dáltons, de um conteúdo de hidroxipropila de 5 a 10%, um conteúdo de metóxi de 18 a 24% e um conteúdo de ftalila de 21 a 35%. Um exemplo de um ftalato de acetato de celulose é o produto comercializado CAP (Eastman Kodak, Rochester N.Y., EUA). Os

15 exemplos de ftalatos hidroxipropil do metilcelulose são os produtos introduzidos no mercado tendo um conteúdo de hidroxipropila de 6-10%, um conteúdo de metóxi de 20-24%, um conteúdo de ftalila de 21-27%, um peso molecular de aproximadamente 84.000 Dáltons, vendido sob a marca registrada HP50 e disponível pela Shin-Etsu Chemical Co. Ltd., Tokyo, Japão, e tendo

20 um conteúdo de hidroxipropila, um conteúdo de metoxila, e um conteúdo do ftalila de 5-9%, 18-22% e 27-35%, respectivamente, e um peso molecular de 78.000 Dáltons, conhecido sob a marca registrada HP55 e disponível pelo mesmo fornecedor.

Os agentes terapêuticos podem ser fornecidos em cápsulas, re-

25 vestidas ou não. O material da cápsula pode ser duro ou macio, e como será apreciado por aqueles versados na técnica, compreende tipicamente um composto solúvel em água sem gosto, e de fácil administração tal como a gelatina, amido ou um material celulósico. As cápsulas são seladas preferivelmente, como com faixas de gelatina ou semelhante. Veja, por exemplo,

30 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Edition (Easton, Pa.: Mack Publishing Co., 1995), que descreve materiais e métodos para preparar fármacos encapsulados.

Um produto contendo agentes terapêuticos da invenção pode ser configurado como um supositório. Os agentes terapêuticos da invenção podem ser colocados em qualquer lugar dentro ou no supositório para afetar favoravelmente a liberação relativa dos agentes terapêuticos. A natureza da liberação pode ser ordem zero, primeira ordem, ou sigmoidal, como desejado.

Os supositórios são formas de dosagem sólidas de medicamento destinadas para a administração através do reto. Os supositórios são combinados para derreter, amaciar, ou dissolver na cavidade do corpo (em torno de 37°C (98,6°F)) liberando desse modo a medicação contida nisso. As bases do supositório devem ser estáveis, não-irritantes, quimicamente inertes, e fisiologicamente inertes. Muitos supositórios disponíveis no comércio contêm as matérias-primas oleosas ou gordurosas, tais como a manteiga de cacau, óleo de coco, óleo de semente de palma, e óleo de palma, que frequentemente derretem ou se deformam na temperatura ambiente o que necessita o armazenamento fresco ou outras limitações de armazenamento. A Patente U.S. nº. 4.837.214 para Tanaka et al. descreve uma base de supositório compreendida de 80 a 99 por cento por peso de uma gordura tipo láurica tendo um valor de hidroxila de 20 ou menor e contendo glicérides dos ácidos graxos tendo de 8 a 18 átomos de carbono combinados com os diglicérides de 1 a 20 por cento por peso dos ácidos graxos (o ácido erúico é um exemplo desses). A vida útil deste tipo de supositórios é limitada devido à degradação. Outras bases de supositório contêm álcoois, tensoativo, e semelhantes que levantam ao derretimento a temperatura, mas igualmente pode conduzir à absorção fraca do medicamento e efeitos colaterais devido à irritação das membranas da mucosa local (veja por exemplo, a Patente U.S. nº. 6.099.853 para Hartelendy et al., a Patente U.S. nº. 4.999.342 para Ahmad et al., e a Patente U.S. nº. 4.765.978 para Abidi et al.).

A base usada na composição farmacêutica do supositório desta invenção inclui, geralmente, os óleos e as gorduras compreendendo triglicérides como os componentes principais tais como a manteiga de cacau, a

gordura de palma, óleo de semente da palma, óleo de coco, óleo de coco fracionado, banha e WITEPSOL®, ceras tais como a lanolina e lanolina reduzida; hidrocarbonetos tais como VASELINE®, esqualeno, esqualano e parafina líquida; ácidos graxos de cadeia longa a média tais como o ácido caprílico, ácido láurico, ácido esteárico e ácido oleico; álcoois mais elevados tais como o álcool de laurila, o cetanol e o álcool estearila; ésteres de ácido graxo tais como a estearato de butila e malonato dilaurila; meio para ésteres do ácido carboxílico de cadeia longa da glicerina tais como o trioleina e o triestearina; ésteres glicerina-substituídos do ácido carboxílico tais como o acetoacetato de glicerina; e glicóis de polietileno e seus derivados tais como macrogóis e cetomacrogóis. Podem ser tanto usados unicamente ou em combinação de dois ou mais. Se desejada, a composição desta invenção pode ainda incluir um agente de superfície-ativa, um agente de coloração, etc., que sejam usados ordinariamente nos supositórios.

A composição farmacêutica da presente invenção pode ser preparada misturando uniformemente predeterminadas quantidades do ingrediente ativo, e auxiliar de absorção, opcionalmente a base, etc., em um agitador ou uma moenda, se for necessário a uma temperatura elevada. A composição resultante pode ser formada em um supositório na forma de dosagem de unidade, por exemplo, lançando a mistura em um molde, ou formando isso em uma cápsula de gelatina usando uma máquina de enchimento de cápsula.

As composições de acordo com a presente invenção também podem ser administradas como um spray nasal, gota nasal, suspensão, gel, pomada, creme ou pó. A administração de uma composição pode incluir também o uso de um tampão nasal ou uma esponja nasal contendo uma composição da presente invenção.

Os sistemas de liberação nasal que podem ser usados com a presente invenção podem tomar várias formas que incluem preparações aquosas, preparações não-aquosas e combinações disso. As preparações aquosas incluem, por exemplo, géis aquosos, suspensões aquosas, dispersões lipossômicas aquosas, emulsões aquosas, microemulsões aquosas e

combinações disso. As preparações não-aquosas incluem, por exemplo, géis não-aquosos, suspensões não-aquosas, dispersões lipossômicas não-aquosas, emulsões não-aquosas, microemulsões não-aquosas e combinações disso. As várias formas dos sistemas de liberação nasal podem incluir
5 um tampão para manter o pH, um agente de espessamento farmacêuticamente aceitável e um umectante. O pH do tampão pode ser selecionado para aperfeiçoar a absorção dos agentes terapêuticos através da mucosa nasal.

No que refere-se às formulações nasais não-aquosas, as formas
10 apropriadas dos agentes de tamponamento podem ser selecionadas tais que, quando a formulação é liberada na cavidade nasal de um mamífero, as escalas selecionadas do pH são conseguidas pelo contato com, por exemplo, uma mucosa nasal. Na presente invenção, o pH das composições pode ser mantido de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 6,0. É desejável
15 que o pH das composições seja um que não cause irritação significativa à mucosa nasal de um receptor na administração.

A viscosidade das composições da presente invenção pode ser mantida no nível desejado usando um agente de espessamento farmacêuticamente aceitável. Os agentes de espessamento que podem ser usados de
20 acordo com a presente invenção incluem a metil celulose, a goma de xantano, carboximetil celulose, hidroxipropil celulose, carbômero, álcool de polivinila, alginatos, acácia, citosano e combinações disso. A concentração do agente de espessamento dependerá do agente selecionado e da viscosidade desejada. Tais agentes podem igualmente ser usados em uma formulação de pó discutida acima.
25

As composições da presente invenção podem igualmente incluir um umectante para reduzir ou impedir a secagem da membrana do muco e para impedir a irritação desta. Os umectantes apropriados que podem ser usados na presente invenção incluem o sorbitol, óleo mineral, vegetal e o
30 glicerol; agentes calmantes; condicionadores da membrana; edulcorantes; e combinações disso. A concentração do umectante nas presentes composições variará dependendo do agente selecionado.

Um ou vários agentes terapêuticos podem ser incorporados no sistema de liberação nasal ou em qualquer outro sistema de liberação descrito aqui.

5 Uma composição formulada para a administração tópica pode ser líquida ou semissólida (incluindo, por exemplo, um gel, uma loção, uma emulsão, um creme, uma pomada, um pulverizador ou um aerossol) ou pode ser fornecida em combinação com um veículo "finito", por exemplo, um material de não espalhamento que retenha sua forma, incluindo, por exemplo, um atadura, bioadesivo, curativo ou bandagem. Pode ser aquoso ou não-
10 aquoso; pode ser formulado como uma solução, emulsão, dispersão, suspensão ou qualquer outra mistura.

Os vários modos de administração incluem a aplicação tópica à pele, olhos ou mucosas. Assim, os veículos típicos são aqueles apropriados para a aplicação farmacêutica ou cosmética às superfícies do corpo. As
15 composições fornecidas aqui podem ser aplicadas topicamente ou localmente às várias áreas no corpo de um paciente. Como notado acima, a aplicação tópica é destinada a referir à aplicação ao tecido de uma superfície acessível do corpo, como, por exemplo, da pele (o integumento ou cobertura externa) e da mucosa (as superfícies produtoras de mucosa, de secreção e/ou de contenção). As superfícies de mucosa exemplares incluem as superfícies da mucosa dos olhos, da boca (tais como lábios, língua, gengiva, bochechas, sublingual e céu da boca), da laringe, esôfago, brônquios, passagens nasais, vagina e reto/ânus; em algumas modalidades, preferivelmente na boca, laringe, esôfago, vagina e reto/ânus; em outras modalidades, preferivelmente olhos, laringe, esôfago, brônquios, passagens nasais, e vagina e
25 reto/ânus. Como notado acima, a aplicação local aqui se refere à aplicação a uma área interna discreta do corpo, como, por exemplo, uma junta, uma área macia do tecido (tal como músculo, tendão, ligamento, região intraocular ou outras áreas internas carnudas), ou outra área interna do corpo. Assim,
30 como usado aqui, a aplicação local se refere às aplicações às áreas discretas do corpo.

No que refere-se à administração tópica e/ou local das presentes

composições, a eficácia desejável pode envolver, por exemplo, a penetração de agentes terapêuticos da invenção na pele e/ou no tecido para alcançar substancialmente um local hiperalgésico para fornecer o alívio da dor anti-hiperalgésica desejável. A eficácia das presentes composições pode mais ou
5 menos como aquela conseguida, por exemplo, com os analgésicos opioides centrais. Mas, como discutido em detalhe aqui, a eficácia conseguida com os agentes terapêuticos da invenção é obtida preferivelmente sem os efeitos indesejáveis que são associados tipicamente com os opioides centrais que incluem, por exemplo, a depressão respiratória, sedação, e o vício, porque
10 se acredita que o agente terapêutico da invenção não cruza a barreira do cérebro do sangue.

Também em determinadas modalidades, incluindo as modalidades que envolvem veículos aquosos, as composições podem igualmente conter um glicol, isto é, um composto que contenha dois ou mais grupos hi-
15 dróxi. Um glicol que é particularmente útil para o uso nas composições é glicol de propileno. Nestas modalidades, o glicol é incluído preferivelmente nas composições em uma concentração de maior que 0 a aproximadamente 5 % em peso, baseados no peso total da composição. Melhor, as composições que contêm de aproximadamente 0,1 a menos de aproximadamente 5 % em
20 peso de um glicol, com de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2% em peso sendo ainda mais preferidas. Ainda melhor, as composições que contêm aproximadamente 1% em peso de um glicol.

Para a administração interna local, tal como a administração intra-articular, as composições são formuladas preferivelmente como uma so-
25 lução ou uma suspensão em um meio de base aquosa, tal como solução salina tamponada isotonicamente ou combinada com um suporte biocompatível ou um bioadesivo destinado à administração interna.

As loções, que, por exemplo, podem estar sob a forma de uma suspensão, dispersão ou emulsão, contêm uma concentração eficaz de um
30 ou vários dos compostos. A concentração eficaz é preferivelmente para liberar uma quantidade eficaz. Por exemplo, o composto da presente invenção pode encontrar o uso em uma concentração entre aproximadamente 0,1-

50% [por peso] ou mais de um ou vários dos compostos fornecidos aqui. As loções podem conter, por exemplo, 1% a 50% [por peso] de um emoliente e o equilíbrio da água, um tampão apropriado, e outros agentes como descritos acima. Todos os emolientes conhecidos àqueles versados na técnica

5 como apropriados para a aplicação à pele humana podem ser usados. Estes incluem, mas não são limitados a, os seguintes: (a) Óleos e ceras de hidrocarboneto, incluindo óleo mineral, petrolato, parafina, ceresina, ozocerita, cera microcristalina, polietileno, e peridroesqualeno. b) Óleos de sílica, incluindo os dimetilpolissiloxanos, metilfenilpolissiloxanos, copolímeros sílica-

10 glicol solúveis em água e os solúveis em álcool. (c) Gorduras e óleos de Triglicerídeo, incluindo aqueles derivados de fontes vegetais, animais e marinhas. Os exemplos incluem, mas não são limitados a, óleo de rícino, óleo de açafrão, óleo de semente de algodão, óleo de milho, óleo de oliva, óleo de fígado de bacalhau, óleo de amêndoa, óleo do abacate, óleo de palma, óleo

15 de sésamo, e óleo de feijão de soja. (d) Ésteres de Acetoglicerídeo, tais como monoglicerídeos acetificados. (e) Glicerídeos Etoxilados, tais como o monoestearato gliceril etoxilado. (f) Ésteres de Alquil dos ácidos graxos que têm de 10 a 20 átomos de carbono. Ésteres de metila, isopropila e butila de ácidos graxos são úteis aqui. Os exemplos incluem, mas não são limitados

20 a, laurato de hexila, laurato de isohexila, palmitato de isohexila, palmitato de isopropila, miristato de isopropila, oleato de decila, oleato de isodecila, estearato de hexadecila, estearato de decila, isoestearato de isopropila, adipato diisopropila, adipato diisohexila, adipato dihexildecila, sebacato diisopropila, lactato de laurila, lactato miristila, e lactato de cetila. (g) Ésteres do Alquenil

25 dos ácidos graxos que têm de 10 a 20 átomos de carbono. Os exemplos incluem, mas não são limitados a, miristato de oleíla, oleato de oleíla. (h) Ácidos graxos que têm de 9 a 22 átomos de carbono. Os exemplos apropriados incluem, mas não são limitados a, ácidos pelargônicos, láuricos, mirísticos, palmíticos, esteáricos, isoesteáricos, hidroxiesteárico, oleico, linoleico, ricino-

30 leico, aracidônico, beênico, e erúxico. (i) Álcoois gordurosos que têm de 10 a 22 átomos de carbono, como, mas não limitado a, laurila, miristila, cetila, hexadecila, estearila, isoestearila, hidroxiestearila, oleíla, ricinoleíla, berreni-

la, erucila, e 2 álcoois dodecil octila. (j) os éteres de álcool gorduroso, incluindo, mas não limitado aos álcoois gordurosos etoxilados de 10 a 20 átomos de carbono, como, mas não são limitados a, o laurila, cetila, estearila, isoes-tearila, oleíla, e álcoois de colesterol que se unem a isso a partir de 1 a 50

5 grupos de óxido etileno ou 1 a 50 grupos de óxido propileno ou misturas dis-so. (k) Éter-ésteres, tais como ésteres do ácido graxo de álcoois gordurosos etoxilados. (l) lanolina e derivados, incluindo, mas não limitado a, lanolina, óleo da lanolina, cera de lanolina, álcoois de lanolina, ácidos graxos de lano-

10 lina, lanolato de isopropila, lanolina etoxilada, álcoois etoxilados de lanolina, colesterol etoxilado, álcoois propoxilados de lanolina, lanolina acetificada, álcoois acetificados de lanolina, álcoois de linoleato dr lanolina, álcoois de ricinoleato de lanolina, acetato de álcoois de ricinoleato de lanolina, acetato de álcool-ésteres etoxilados, hidrogenólise da lanolina, lanolina hidrogenada etoxilada, lanolina etoxilada de sorbitol, e bases líquidas e semisólidas de

15 absorção da lanolina. (m) álcoois e glicol polihídricos dos derivados do polie-ter, incluindo, mas não limitado a, propileno, dipropileno glicol, polipropileno glicol [M.W. 2000-4000], polioxipropileno de polioxietileno glicóis, polioxieti- leno de polioxipropileno glicóis, glicerol, glicerol etoxilado, glicerol propoxila-

do, sorbitol, sorbitol etoxilado, sorbitol hidroxipropol, polietileno glicol [M.W. 200-6000], polietileno metóxi glicóis 350, 550, 750, 2000, 5000, poli(óxido de

20 etileno) homopolímeros [M.W. 100.000-5.000.000], glicóis e derivados de polialquileno, hexileno glicol (2-metil-2,4-pentanediol), 1,3-butileno glicol, 1,2,6-hexanotriol, etohexadiol USP (2-etil-1,3-hexanediol), C₁₅-C₁₈ glicol vici- nal e derivados de polioxipropileno de trimetilolpropano. (n) ésteres de álco-

25 ois polihídrico, incluindo, mas não limitado a, ésteres de ácidos di-graxos e mono-graxos de glicol etileno, ésteres de ácidos di-graxos e mono-graxos de glicol dietileno e, glicol polietileno [M.W. 200-6000], ésteres de ácidos di- graxos e mono-graxos, ésteres de ácidos di-graxos e mono-graxos de propi-

leno glicol, o monooleato 2000 de polipropileno glicol, monostearate 2000 de

30 polipropileno glicol, monoestearato de propileno glicol etoxilado, ésteres de ácidos di-graxos e mono-graxos de gliceril, ésteres de ácidos poli-graxos de poliglicerol, monostearate gliceril etoxilado, 1,3-butileno monoestearato de

glicol, 1,3-butileno diestearato, éster do ácido graxo de polioxietileno poliol, ésteres de ácido graxo de sorbitano, e os ésteres do ácido graxo de polioxietileno sorbitano. (o) ésteres da cera, incluindo, mas não limitado a, cera de abelha, espermacete, miristato moristol, e estearil de estearato e derivados da cera de abelha, incluindo, mas não limitado a, cera de abelha do sorbitol polioxietileno, que são os produtos da reação da cera de abelha com sorbitol etoxilado do conteúdo de variação do óxido de etileno que formam uma mistura de éter-ésteres. (p) ceras vegetais, incluindo, mas não limitado a, ceras de carnaúba e de candelila. (q) fosfolipídeos, tais como a lecitina e os derivados. (r) ésteres de esteróis, incluindo, mas não limitado a, colesterol e ácido graxo do colesterol. (s) Os amidos, tais como amidos do ácido graxo, amidos de ácido graxo etoxilado, e alcanolamidas sólidas de ácido graxo.

As loções ainda contêm preferivelmente [por peso] de 1% a 10%, melhor de 2% a 5%, de um emulsificante. Os emulsificantes podem ser noniônicos, aniônicos ou catiônicos. Os exemplos de emulsificantes noniônicos satisfatórios incluem, mas não são limitados a, álcoois gordurosos tendo de 10 a 20 átomos de carbono, álcoois gordurosos tendo de 10 a 20 átomos de carbono condensados com 2 a 20 moles de óxido de etileno ou óxido de propileno, os alquil fenóis com 6 a 12 átomos de carbono na cadeia de alquil condensada com 2 a 20 moles de óxido de etileno, ésteres de ácidos mono- e di- graxos do óxido de etileno, ésteres de ácidos mono- e di- graxos de etileno glicol onde a fração do ácido graxo contém de 10 a 20 átomos de carbono, dietileno glicol, polietileno glicol do peso molecular de 200 a 6000, propileno glicol de peso molecular de 200 a 3000, glicerol, sorbitol, sorbitano, polioxietileno sorbitol, polioxietileno sorbitan e ésteres de ceras hidrofílicas. Os emulsificantes aniônicos apropriados incluem, mas não são limitados a, sabões de ácido graxo, por exemplo, sabões de sódio, potássio e trietanolamina, onde a fração do ácido graxo contém de 10 a 20 átomos de carbono. Outros emulsificantes aniônicos apropriados incluem, mas não são limitados a, o metal alcalino, amônia ou sulfatos de alquil de amônia, arilsulfonatos de alquil, e sulfonatos substituídos de alquil etóxi éter que têm de 10 a 30 átomos de carbono na fração da alquila. Os sulfonatos de alquil etóxi éter con-

têm de 1 a 50 unidades do óxido de etileno. Entre os emulsificantes catiônicos satisfatórios estão compostos de amônia quaternária, de morfolínio e piridínio. Certos emolientes descritos em parágrafos anteriores também têm propriedades emulsificantes. Quando uma loção é formulada contendo tal emoliente, um emulsificante adicional não é necessário, embora possa ser incluído na composição.

O equilíbrio da loção é água ou álcool C₂ ou C₃, ou uma mistura da água e álcool. As loções são formuladas simplesmente misturando todos os componentes juntos. Preferivelmente o composto, tal como a loperamida, é dissolvido, suspenso ou disperso de outra maneira uniformemente na mistura.

Outros componentes convencionais de tais loções podem ser incluídos. Um tal aditivo é um agente de espessamento a nível de 1% a 10% em peso da composição. Os exemplos de agentes de espessamento apropriados incluem, mas não são limitados: polímeros de carboxipolimetileno de ligação cruzada, etilcelulose, polietileno glicóis, goma de tragacanto, goma caraia, gomas e bentonita de xantano, hidroxietil celulose, e hidroxipropil celulose.

Crems podem ser formulados para conter uma concentração eficaz para liberar uma quantidade eficaz de agentes terapêuticos da invenção para o tecido tratado, tipicamente entre aproximadamente 0,1%, preferivelmente maior que 1% até e maior que 50%, preferivelmente entre aproximadamente 3% e 50%, melhor entre aproximadamente 5% e 15% dos agentes terapêuticos da invenção. Os cremes também contêm 5% a 50%, preferivelmente de 10% a 25%, de um emoliente e o restante é água ou outro veículo não-tóxico apropriado, tal como um tampão isotônico. Os emolientes, como descritos acima para as loções, também podem ser usados nas composições de creme. O creme pode igualmente conter um emulsificante apropriado, como descrito acima. O emulsificante é incluído na composição em um nível de 3% a 50%, preferivelmente de 5% a 20%.

Estas composições que são formuladas como soluções ou suspensões podem ser aplicadas à pele, ou, podem ser formuladas como um

aerossol ou uma espuma e serem aplicadas à pele como um spray. As composições de aerossol contêm tipicamente [por peso] 25% a 80%, preferivelmente 30% a 50%, de um propelente apropriado. Os exemplos de tais propelentes são hidrocarbonetos de peso molecular baixo clorados, fluorados e clorofluorados. O óxido nitroso, dióxido de carbono, butano, e propano são usados igualmente como gás do propelente. Estes propelentes são usados como compreendido na técnica em uma quantidade e sob uma pressão apropriada para expelir o conteúdo do recipiente.

As soluções e suspensões apropriadamente preparadas podem também ser aplicadas topicamente aos olhos e mucosas. As soluções, particularmente aquelas destinadas ao uso oftálmico, podem ser formuladas como soluções isotônicas de 0,01%-10%, com pH de aproximadamente 5-7, com sais apropriados, e preferivelmente contendo um ou vários dos compostos neste em uma concentração de aproximadamente 0,1%, preferivelmente maior que 1%, até 50% ou mais. As soluções oftálmicas apropriadas são conhecidas [veja, por exemplo, a Pat. U.S. nº. 5.116.868, que descreve composições típicas de soluções de irrigação oftálmicas e de soluções para o tratamento tópico]. Tais soluções, que têm um pH ajustado para aproximadamente 7,4, contêm, por exemplo, 90-100 mM de cloreto de sódio, 4-6 mM de fosfato de potássio dibásico, 4-6 mM de fosfato de sódio dibásico, 8-12 mM de citrato de sódio, 0,5-1,5 mM de cloreto de magnésio, 1,5-2,5 mM de cloreto de cálcio, 15-25 mM de acetato de sódio, 10-20 mM de D.L.-sódio, .β-hidroxibutirato e 5-5,5 mM de glicose.

As composições em gel podem ser formuladas simplesmente misturando um agente de espessamento apropriado às composições previamente descritas da solução ou da suspensão. Os exemplos de agentes de espessamento apropriados têm sido descritos previamente no que refere-se às loções.

As composições gelificadas contêm uma quantidade eficaz de agentes terapêuticos da invenção, tipicamente em uma concentração entre aproximadamente 0,1-50% em peso ou em mais de um ou vários dos compostos fornecidos aqui.; de 5% a 75%, preferivelmente de 10% a 50%, de

um solvente orgânico como descrito previamente; 0,5% a 20%, preferivelmente 1% a 10% do agente de espessamento; o equilíbrio sendo a água ou o outro veículo aquoso ou não-aquoso, como, por exemplo, um líquido orgânico, ou uma mistura de veículos.

5 As formulações podem ser construídas e arranjas para criar níveis de estado estacionário do plasma. As concentrações de estado estacionário do plasma podem ser medidas usando técnicas de HPLC, como são sabidos àqueles versados na técnica. O estado estacionário é conseguido quando a taxa de disponibilidade do fármaco for igual à taxa de eliminação do fármaco da circulação. Em ajustes terapêuticos típicos, os agentes terapêuticos da invenção serão administrados aos pacientes em um regime de dose periódico ou com um regime constante de infusão. A concentração do fármaco no plasma tenderá a elevar-se imediatamente após o início da administração e tenderá a cair com o tempo enquanto o fármaco é eliminado da circulação por meio da distribuição em células e em tecidos, pelo metabolismo, ou pela excreção. O estado estacionário será obtido quando a concentração média do fármaco permanecer constante com o tempo. No caso da dose intermitente, o padrão do ciclo de concentração do fármaco é repetido identicamente em cada intervalo entre as doses com a concentração média permanecendo constante. No caso de infusão constante, a concentração média do fármaco permanecerá constante com oscilação muito pequena. A obtenção do estado estacionário é determinada por meio da medição da concentração do fármaco no plasma por pelo menos um ciclo de dosagem tal que um possa verificar que o ciclo está sendo repetido identicamente de dose a dose. Tipicamente, em um regime de dose intermitente, a manutenção do estado estacionário pode ser verificada determinando as concentrações do fármaco nas depressões consecutivas de um ciclo, antes da administração de outra dose. Em um regime constante de infusão onde a oscilação na concentração é baixa, o estado estacionário pode ser verificado por qualquer um das duas medidas consecutivas da concentração do fármaco.

Para melhorar a biodisponibilidade dos compostos da presente

invenção, excipientes podem ser usados que aumentem a permeabilidade da membrana intestinal (Aungst, B.J. *J Pharmaceutical Science* Vol 89, Issue 4, PP. 429-442, 2000). Intensificadores de permeação podem incluir tensoativos, ácidos graxos, glicerídeos de cadeia média, detergentes esteroidais, acil carnitina e alcanoilcolinas, aminoácidos-alfa N-acetilados e aminoácidos não-alfa N-acetilados, e quitosana, e outras policamadas mucoadesivas. Exemplos específicos incluem: colato, glicocolato, glicosursodeoxicolato, ácido etilenodiaminatetraacético, hidroxipropil-beta-ciclodextrina, hidroxipropil-gama-ciclodextrina, gama-ciclodextrina, tetradecil-beta-D-maltose, octilglucosídeo, ácido cítrico, ácido glicirretínico, e Tween-80® (Shah, R.B. ET AL *J Pharm. Sci* Apr 93(4):1070-82, 2004).

É incluído nas modalidades, um kit que inclui um recipiente contendo uma formulação opioide e um recipiente contendo uma formulação de (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano. Em uma formulação de (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano, a formulação são comprimidos que contêm péletes, algumas das quais são revestidas entericamente com o material sensível ao pH e o algumas das quais são construídas e arranjadas para liberar (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano imediatamente no estômago. O kit também pode incluir instruções para administrar os comprimidos a um indivíduo que está constipado ou que tenha sintomas de constipação ou imotilidade gastrointestinal. As instruções podem incluir indícios, por exemplo, escrita, indicando que o (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano é puro (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano livre do seu estereoisômero (S)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano. O kit pode incluir um tubo de ensaio de preparação farmacêutica, e um tubo de ensaio farmacêutico de preparação de diluentes. O tubo de ensaio de diluentes pode, por exemplo, conter diluentes tais como solução salina fisiológica para diluir o que poderia ser uma solução concentrada ou pó liofilizado de (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano. As instruções podem incluir instruções para mistura de uma quantidade particular de diluentes com uma quantidade particular da preparação farmacêutica concentrada, por meio de que uma formulação final para injeção ou infusão é preparada. As instruções podem incluir instruções para tratamento de um paciente

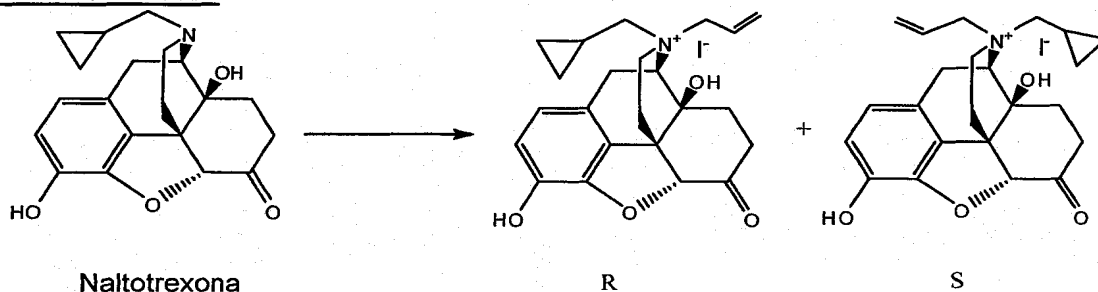
com uma quantidade eficaz de (R)-7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano. Igualmente compreender-se-á que os recipientes que contêm as preparações, se o recipiente for um frasco, um tubo de ensaio com um septo, uma ampola com um septo, um saco de infusão, e semelhante, podem conter indícios
5 adicionais tais como marcações convencionais que mudam a cor quando a preparação tiver sido autoclavada ou esterilizada de outra maneira.

Esta invenção não é limitada em sua aplicação aos detalhes de construção e ao arranjo dos componentes realizados na seguinte descrição ou ilustrados nos desenhos. A invenção é capaz de outras modalidades e de
10 ser praticada ou executada de várias maneiras. Além disso, a fraseologia e a terminologia aqui empregadas têm finalidade descritiva e não devem ser consideradas como limitante. O uso de "incluindo," "compreendendo," ou "tendo," "contendo", "envolvendo", e suas variações, deve abranger os itens listados e seus equivalentes, assim como itens adicionais.

15 A **Fig. 1** fornece uma das estruturas potenciais de uma incorporação de 7,8-saturado-4,5-epóxi-morfinano da invenção atual.

Exemplo 1

Iodeto de (R)-17-alila-17-ciclopropilmetil-4,5 α -epóxi-3,14-dihidróxi-6-oxomorfinano



20 **Procedimento sintético.** Naltrexona (2,0 g, 5,86 mmols) foi dissolvida em DMF (10 mL, anídrico) sob nitrogênio. Foi adicionado iodeto de alila (0,5 mL, 5,18 mmols). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 4 dias. A DMF foi removida. O resíduo foi agitado com 50 mL da água por 10 min. A solução aquosa foi separada dos precipitados contínuos e lavada com diclorometano (50 mL). Foi liofilizada para dar um sólido higroscópico (1,2 g). 0,2 g deste sólido foi dissolvido na água (30 mL). O pH da solução de água foi ajustado a 10 por Na₂CO₃. Esta solução foi lavada com di-
25

clorometano (2 x 20 mL) e liofilizada para dar um sólido amarelo. Este sólido foi purificado por uma coluna de fase reversa (4 g, C18) a 28 mg de um sólido que mais tarde foi identificado como uma mistura de F27-R e F27-S. O restante do sólido higroscópico acima (~1.0 g) foi submetido aos mesmos tratamentos para dar outros 81 mg de sólido como uma mistura de (R) e S. Estes 81 mg sólidos foram separados por HPLC semiprep para dar 55 mg (2%) de (R) e 9,5 mg (0.3%) de S.

R: (300 megahertz, D₂O) δ ¹H RMN 6,83 (d, J = 8,4 hertz, 1H), 6,77 (d, J = 8,4 hertz, 1H), 6,14-6,04 (m, 1H), 5,73-5,67 (m, 1H), 5,13-5,04 (m, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,97-4,89 (m, 1H), 3,72-3,58 (m, 3H), 3,17-2,83 (m, 5H), 2,30-2,25 (m, 1H), 2,16-2,09 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,24-1,14 (m, 1H), 0,85-0,75 (m, 2H), 0,52-0,42 (m, 2H). MS [M]: 382,2. Pureza de HPLC: 99% (detecção UV em 254 nanômetros).

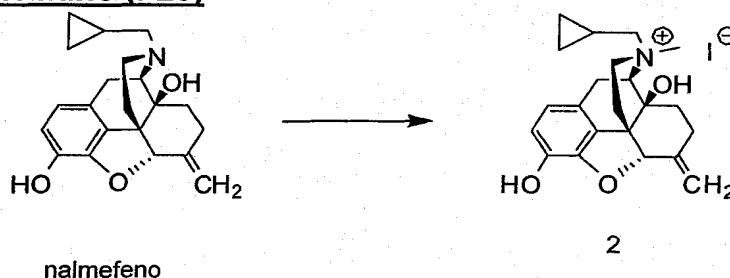
A Fig. 2 fornece um espectro RMN de próton de iodeto de (S)-17-alil-17-ciclopropilmetil-4,5 α -epóxi-3,14-dihidróxi-6-oxomorfino.

S: ¹H RMN (300 megahertz, D₂O) δ 6,67 (d, J = 8,4 hertz, 1H), 6,39 (d, J = 8,4 hertz, 1H), 6,64 (m, 1H), 5,5,42 (m, 2H), 5,05 (s, 1H), 4,8 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 2,90 (m, 4H), 2,40 (m, 1H), 2,16 (m, 4H), 1,70 (m, 1H), 0,83 (m, 1H), 0,58 (m, 2H), 0,21 (m, 2H). MS [M⁺]: 382,2. Pureza de HPLC: 99% (detecção UV em 254 nanômetros).

A Fig. 3 fornece um espectro RMN de próton de iodeto de (R)-17-alila-17-ciclopropilmetil-4,5 α -epóxi-3,14-dihidróxi-6-oxomorfino.

Exemplo 2

Iodeto de (R)-17-ciclopropilmetil-4,5 α -epóxi-3,14-dihidróxi-17-metila-6-metilenomorfino (F25)



Procedimento sintético. A uma solução de nalmefene (500 mg,

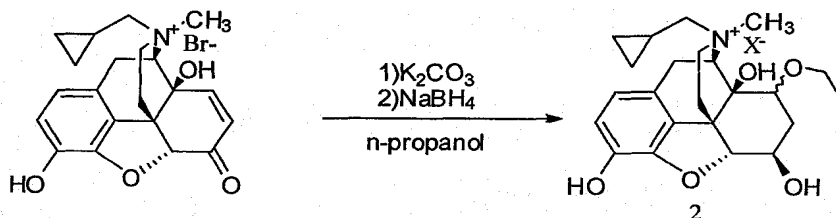
1 eq.) em NMP (2 mL) foi adicionado iodeto de metila (1 mL, eq. 10) e aquecido a 55° C. A mistura de reação foi mantida agitando nesta temperatura por 80 horas. A mistura bruta de reação foi purificada passando por uma coluna de fase reversa C-18 usando a mistura solvente de água-metanol como eluente (elução de gradiente) para render o composto título 2 como pó branco (60%).

¹HRMN (300 megahertz, D₂O) δ 6,80 (d, J = 8,25 hertz, 1H), 6,73 (d, J = 8,25 hertz, 1H), 5,28 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,63 (s, 3,2 H), 3,57 (s, 0,63H), 3,28 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,41 (TD, 1H, J = 3,84, 13,4 hertz), 1,20 (m, 1H), 0,80 (m, 2H), 0,56 (m, 1H), 0,37 (m, 1H). MS [M]: 354,28. Pureza de HPLC: 93,5% (detecção UV em 254 nanômetros)

A Fig. 5 fornece um espectro RMN de próton de iodeto de (R)-17-ciclopropilmetil-4,5α-epóxi-3,14-dihidróxi-17-metil-6-metilenomorfino.

15 Exemplo 3

Trifluoroacetato de (R)- 17-ciclopropilmetil-4,5α-epóxi-3,14-dihidróxi-17-metila-6β-hidróxi-8-propóxi-morfinano



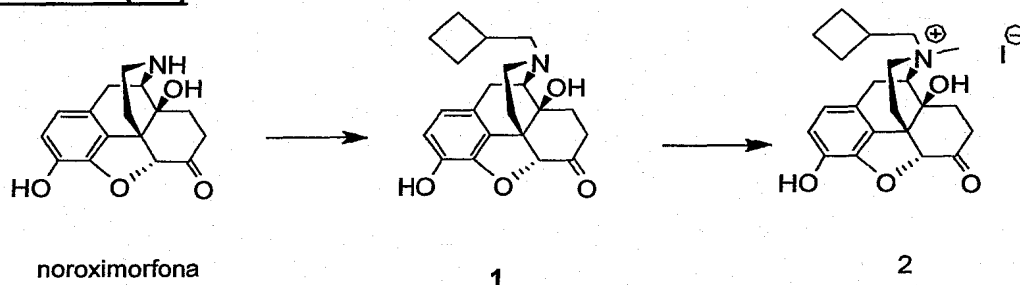
Procedimento sintético. Uma mistura de brometo de delta 7-metilnaltrexona (120 mg, 0,4 mmol) e carbonato de potássio pulverizado (1 mg, 0,07 mmol) em *n*-propanol foi aquecida em banho de vapor e foi deixada resfriando à temperatura ambiente durante a noite. A análise de HPLC mostrou 13% do intermediário 8-propóxi-N-metila de naltrexona. DBU (50 mg) foi adicionado e a reação foi agitada e 4 horas adicionais de análise de HPLC mostraram o produto de 12%. Carbonato de potássio adicional (100 mg, 0,72 mmol) foi adicionado e a reação continuada durante a noite em temperatura ambiente. A análise de HPLC mostrou que a quantidade de intermediário foi reduzida a 9%. A reação foi carregada com borohidrido de sódio (4 mg, 0,1

mmol) e agitada em temperatura ambiente durante a noite. Na manhã outra parcela de borohidrido do sódio (4 mg, dos 0,1 mmol) foi adicionada e a reação foi aquecida em água corrente quente e agitada durante a noite outra vez. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo dissolvido em 5 ml de 0,1% ácido trifluoroacético em água: metanol do 95:5: e carregado em coluna de fase reversa C18 (Biotage, 40 M) eluída com um gradiente linear de 95:5 a 35:65 de água:metanol com 0,1% ácido trifluoroacético. O produto contendo frações foi combinado e o solvente foi removido a vácuo para dar 21,4 mg do produto 2 (rendimento de 15%, pureza por HPLC de 96%, relação de 90:6 dos isômeros 6 β : 6 α).

¹H RMN (300 megahertz, CD₃OD) δ 6,77 (s, 2H), 4,86 (s, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,04 (Br d, 1H), 3,9 (dd, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,6-3,2 (m, 4H), 3,2-2,7 (m, 5H), 2,1-1,5 (m, 6H), 1,25 (m, 1H), 0,95 (t, J = 7,3, 3H), 0,85 (m, 1H), 0,65 (m, 1H), 0,48 (m, 1H). MS [M]: 417,2. Pureza de HPLC: 95,2% (detecção UV em 280 nanômetros).

Exemplo 4

Iodeto de (R)-17-ciclobutilmetil-4,5 α -epóxi-3,14-dihidróxi-17-metil-6-oxo-morfinano (B5)



Procedimento sintético.

(i) 17 ciclobutilmetil-4,5 α -epóxi-3,14-dihidróxi-17-metil-6-oxo-morfina. A uma solução do noroximorfone (500 mg, 1 eq.) em DMF (5 mL) foi adicionado bicarbonato de sódio (160 mg, eq. 1.1) e brometo metil ciclo-butila (215 μ L, eq 1.1.). A mistura de reação foi agitada durante a noite a 90°C. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e diluída com clorofórmio (20 mL) e lavada com salmoura. As lavagens aquosas foram extraídas (3 x 50 mL) com clorofórmio e os produtos orgânicos foram associados. Os extratos combinados de clorofórmio foram secados sobre

MgSO₄ anídrico e concentrados. O produto purificado pela cromatografia de coluna de sílica (10 g SiO₂) usando diclorometano-metanol (98:2) como eluente para render 178 mg (47%) do composto 1.

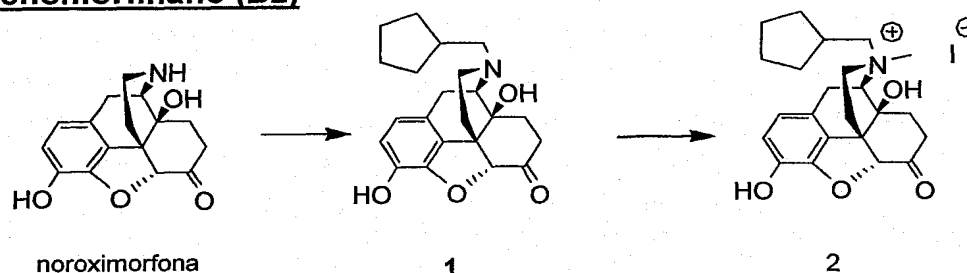
(ii) **Iodeto de (R)-17-ciclobutilmetil-4,5 α -epóxi-3,14-dihidróxi-17-metil-6-oxomorfino (B5).** A uma solução do composto 1 (419 mg, 1 eq.) em 2 mL de NMP o foi adicionado iodeto de metila (735 μ L eq. 10) e agitado em temperatura ambiente por 80 horas. A mistura de reação bruta foi dividida entre diclorometano e a solução do bicarbonato de sódio (pH > 10). A fase aquosa foi liofilizada para render um sólido marrom-claro que foi purificado passando por uma coluna de fase reversa C-18 usando uma mistura solvente água-metanol como eluente (eluente de gradação) para render o composto título 2 como pó branco (14 mg).

¹HRMN (300 megahertz, D₂O) δ 6,81 (d, J = 8,25 hertz, 1H), 6,75 (d, J = 8,25 hertz, 1H), 5,01 (s, 1H), 3,93 (d, J = 4,02, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,38 (m, 3H), 3,02 (m, 5H), 2,19 (m, 7H), 1.

A Fig. 4 fornece um espectro RMN de próton de iodeto de (R)-17-ciclobutilmetil-4,5 α -epóxi-3,14-dihidróxi-17-metil-6-oxomorfino; 79 (m, 3H). MS [M]: 370.8. Pureza de HPLC: 98% (detecção UV em 254 nanômetros).

Exemplo 5

Iodeto de (R)-17-ciclopentilmetil-4,5 α -epóxi-3,14-dihidróxi-17-metil-6-metilenomorfino (B2)



Procedimento sintético.

(i) **17-ciclopentilmetil-4,5 α -epóxi-3,14-dihidróxi-17-metil-6-oxomorfino (1).** A uma solução de noroximorfone (502 mg, 1 eq.) em DMF (5 mL) foi adicionado bicarbonato de sódio (160 mg, eq 1.1) e iodeto de ciclopentilmetila (251 μ L, eq 1.1.). A mistura de reação foi agitada durante a noite a 90° C. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e diluída

com clorofórmio (20 mL) e lavada com salmoura. As lavagens aquosas foram extraídas (3X 50 mL) com clorofórmio e os produtos orgânicos foram associados. Os extratos combinados de clorofórmio foram secados sobre Mg_2SO_4 anídrico e concentrados. O produto foi purificado pela cromatografia de coluna de sílica (10g SiO_2) usando diclorometano-metanol (98: 2) como eluente para render 322 mg (50%) do composto 1

(ii) Iodeto de (R) - 17-ciclopentilmetil-4,5 α -epóxi-3,14-dihidróxi-17-metil-6-oxomorfinano, O-5281. A uma solução do composto 1 (322 mg, do 1 eq.) em 2 mL de NMP foi adicionado iodeto de metila (542 μL , eq. 10) e agitado em temperatura ambiente por 80 horas. A mistura de reação bruta foi dividida entre diclorometano e a solução de bicarbonato de sódio (pH > 10). A fase aquosa foi liofilizada para render um sólido bege que foi purificado passando por uma coluna de fase reversa C-18 usando água-metanol como eluente (gradiente) para render o composto título 2 como um sólido amarelo-claro que foi purificado por HPLC semiprep usando água-metanol (70/30) com 0,1% TFA para render 9 mg do composto título 2 como sólido branco.

$^1\text{HRMN}$ (300 megahertz, D_2O) δ 6,80 (d, J = 8,25 hertz, 1H), 6,75 (d, J = 8,25 hertz, 1H), 5,00 (s, 1H), 3,98 (d, J = 4,11, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,05 (m, 6H), 2,27 (m, 1H), 2,02 (m, 3H), 1,76 (m, 6H), 1,25 (m, 2H), MS [M]: 384,3. Pureza de HPLC: 100% (detecção UV em 254 nanômetros).

Exemplo 6

Farmacologia.

Efeitos de (R)-17-trifluoroacetato-ciclopropilmetil-4,5 α -epóxi-3,14-dihidróxi-17-metil-6 β -8-propóxi-morfinano ("(R)-CPM") (71) e iodeto de (R)-17-ciclopentilmetil-4,5 α -epóxi-3,14-dihidróxi-17-metila-6-oxomorfinano ("(R) -CPTM") avaliado para atividades agonista e antagonista nos receptores opioides μ no íleo de cobaia

A atividade agonista/antagonista no receptor opioide μ foi determinada usando o teste conhecido do íleo de cobaia. Brevemente, uma seção da seção do íleo foi colocada em uma solução de estabilização em um esta-

do tenso. Transdutores foram usados para medir mudanças na tensão da estimulação elétrica do tecido antes e depois do desafio com agonista/antagonista potenciais. Usando controle, inibição da contração e cancelamento da inibição da contração podem ser medidas.

Avaliação da atividade do agonista

Compostos	Resposta de Controle a DAMGO (1.0E-07 M)	Respostas a concentrações crescentes dos compostos (M)										+ Naloxona (1.0E-07 M)
(R)-CPM	100	1.0E-08	3.0E-08	1.0E-07	3.0E-07	1.0E-06	3.0E-06	1.0E-05	3.0E-05	1.0E-04	1.0E-04	1.0E-04 M
(R)-CPTM	100	0	0	0	0	0	0	0	5	22	17	
		0	0	0	0	0	0	0	12	18	18	
DAMGO	100	1.0E-09		1.0E-08		1.0E-07		1.0E-06		1.0E-06		
		9		57		96		103		4		

Avaliação da atividade do antagonista

Compostos	Resposta de Controle a DAMGO (1.0E-07 M)	Respostas a DAMGO (1.0E-07 M) na presença de Concentrações crescentes dos compostos (M)									
(R)-CPM	100	1.0E-08	3.0E-08	1.0E-07	3.0E-07	1.0E-06	3.0E-06	1.0E-05	3.0E-05	1.0E-04	
(R)-CPTM	100	100	100	90	69	32	11	5	12	22	
		100	96	84	63	21	-1	28	34	40	
naloxona	100	5.0E-09		2.0E-08		1.0E-07					
		85		51		-6					

Os resultados são expressos como porcentagem da resposta de controle a DAMGO (diminuição na amplitude de contração muscular).

As descrições de todas as patentes, pedidos de patente e publicações científicas mencionadas ou aqui providas são incorporadas pela referência apropriada para ensinamentos de detalhes adicionais ou alternativos, características, e/ou do fundo técnico, incluindo o pedido de patente N° 5 11/441.395 intitulado "Síntese de (R)-N-metilnaltrexona" e 11/441.452 E.U.A. intitulado "(S)-N-metilnaltrexona" depositado em 25 de maio 2006. Em caso de conflito entre os originais incorporados pela referência e a aplicação instantânea a aplicação instantânea controlará.

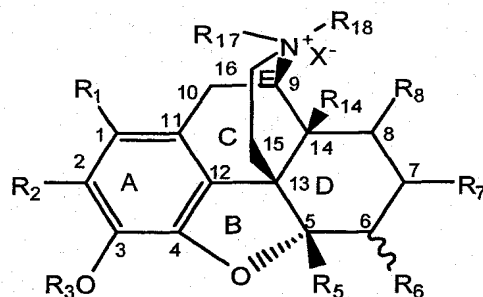
Assim descrevendo diversas modalidades desta invenção, devem ser apreciadas várias alterações, modificações, e melhorias ocorrerão 10 prontamente àqueles versados na técnica. Tais alterações, modificações, e melhorias pretendem ser parte desta divulgação, e pretendem estar dentro do espírito e escopo da invenção. Consequentemente, a descrição precedente e os desenhos têm apenas caráter de exemplo.

15 INDICAÇÃO A RESPEITO DAS MODALIDADES

Embora a invenção tenha sido descrita no que refere-se às modalidades, aqueles versados na técnica apreciarão prontamente que várias mudanças e/ou modificações podem ser feitas à invenção sem sair do espírito ou do escopo da invenção como definidos pelas reivindicações em anexo. 20 Todos os documentos mencionados aqui são incorporados para referência quando apropriados para os ensinamentos de detalhes adicionais ou alternativos, características e/ou fundamentos técnicos.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto isolado da configuração (R) no que refere-se ao nitrogênio da Fórmula I (c):



ou uma forma de sal ou forma de pró-fármaco farmacêuticamen-

5 te aceitável do mesmo, onde:

R_1 e R_2 são independentemente H, OH, OR_{26} , haleto, sili-
la; hidrocarbila, ciclohidrocarbila, ou frações substituídas dos mesmos;

ou R_1 e R_2 podem igualmente ser combinados para formar um
anel fundido carbociclo C_3-C_6 que pode ser substituído de acordo com R_{19} ,

10 um anel fundido benzo, ou um anel fundido heteroarila de 5-6 membros ;

R_3 é H, silila, CO_2R_{19} , SO_2R_{19} , $B(OR_{26})_2$;

(C_1-C_8) alquila substituída por 0-3 R_{19} ;

(C_2-C_8) alquenila substituída por 0-3 R_{19} ;

(C_2-C_8) alquinila substituída por 0-3 R_{19} ;

15 (C_3-C_{10}) cicloalquila substituída por 0-3 R_{20} ;

(C_3-C_{10}) carbociclo substituído por 0-3 R_{20} ;

arila substituída por 0-3 R_{20} ;

C_1-C_3 acila

R_5 é H, OH, OR_{26} ,

20 (C_1-C_8) alquila substituída por 0-3 R_{19} ;

(C_2-C_8) alquenila substituída por 0-3 R_{19} ;

(C_2-C_8) alquinila substituída por 0-3 R_{19} ;

(C_3-C_{10}) cicloalquila substituída por 0-3 R_{20} ;

(C_3-C_{10}) carbociclo substituído por 0-3 R_{20} ;

25 arila substituída por 0-3 R_{20} ;

R_6 é H, =O, OH, OR_{26} , $=(R_{19})(R_{19'})$, $=(\text{heterociclo substituído por}$

0-3R₂₀), =(C₃-C₇ ciclo substituído por 0-3R₂₀);

(C₁-C₈) alquila substituída por 0-3 R₁₉;

(C₂-C₈) alquenila substituída por 0-3 R₁₉;

(C₂-C₈) alquinila substituída por 0-3 R₁₉;

5

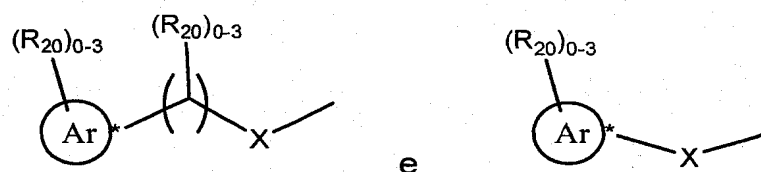
(C₃-C₁₀) cicloalquila substituída por 0-3R₂₀;

(C₃-C₁₀) carbociclo substituído por 0-3R₂₀;

arila substituída por 0-3R₂₀;

amina, amida, sulfonamida, ou éster;

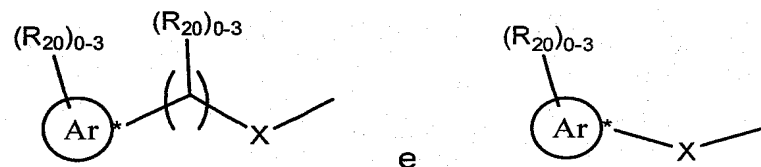
10 R₇ e R₈ são independentemente H, hidrocarbila, ciclohidrocarbila, heterociclo com 0-3R₂₀, alquilarila com 0-3R₂₀, arilalquila com 0-3 R₂₀, ou frações substituídas disso, ou



em que, X é ligação, =O, O, S, N(R₁₉), SO, SO₂, SO₂N(R₁₉), CON(R₁₉), N(R₁₉)CON (R_{19'}), N(R₁₉)C(=NR_{19'})N(R_{19''}), COO;

15 ou R₇ e R₈ são combinados para formar um anel fundido carbociclo que possa ser substituído de acordo com R₁₉, um anel fundido benzo, ou uma ou heteroarila de 5-, 6-, ou 5-6 membros com 0-3R₂₀;

R₁₄ é H, OH, OR₂₆, NR₂₂R₂₃ SR₂₅, S(=O) R₂₅, SO₂R₂₅, heterociclo com 0-3R₂₀, alquilarila com 0-3R₂₀, arilalquila com 0-3R₂₀,



20 em que, X é ligação, =O, O, S, N(R₁₉), SO, SO₂, SO₂N(R₁₉), CON(R₁₉), N(R₁₉)CON (R_{19'}), N(R₁₉)C(=NR_{19'})N(R_{19''}), COO;

(C₁-C₈) alquila substituída por 0-3 R₁₉;

(C₂-C₈) alquenila substituída por 0-3 R₁₉;

(C₂-C₈) alquinila substituída por 0-3 R₁₉;

(C₃-C₁₀) cicloalquila substituída por 0-3R₂₀;

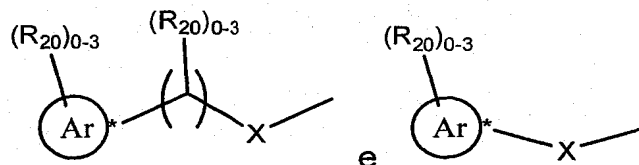
25

(C₃-C₁₀) carbociclo substituído por 0-3R₂₀;

arila substituída por 0-3R₂₀; arilóxi, acilóxi,

ou R₁₄ pode ser combinado com R₁₈ dependendo de sua configuração no que refere-se ao nitrogênio quaternário para formar um anel fundido em O, ou um anel fundido de C₃-C₆ carbociclo;

- 5 R₁₇ e R₁₈ são C₁-C₆ hidrocarbilas que podem ser substituídas, onde se R₁₈ é metila, R₁₇ não é alila, heterociclo com 0-3R₂₀, alquilarila com 0-3R₂₀, arilalquila com 0-3R₂₀,



em que, X é ligação, =O, O, S, N(R₁₉), SO, SO₂, SO₂N(R₁₉), CON(R₁₉), N(R₁₉)CON(R₁₉), N(R₁₉)C(=NR₁₉)N(R₁₉), COO;

- 10 R₁₉ em cada ocorrência é selecionado independentemente de: H, C₁-C₆ alquila, CF₃, OR₂₄, Cl, F, Br, I, =O, CN, NO₂, NR₂₂R₂₃, arila substituída por 0-3R₂₀;

C₃-C₁₀ carbociclo substituído por 0-3 R₂₁;

arila substituída por 0-3 R₂₁; ou

- 15 heterociclo de 5 a 10 membros contendo 1 a 4 heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, onde dito heterociclo de 5 a 10 membros é substituído por 0-3 R₂₁;

R₂₀ em cada ocorrência, é selecionado independentemente de H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NR₂₂R₂₃, acetila, OR₂₅, XR₂₅,

- 20 C₁-C₆ alquila, alcóxi C₁-C₄, C₁-C₄ haloalquila, C₁-C₄ haloalcóxi, C₁-C₄ haloalquila-S-;

R₂₁, em cada ocorrência, é selecionado independentemente de H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NR₂₂R₂₃, CF₃, acetila, OR₂₅, XR₂₅,

- 25 C₁-C₆ alquila, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄ haloalquila, C₁-C₄ haloalcóxi, C₁-C₄ haloalquila-S-; ou

NR₂₂R₂₃ pode ser um anel heterocíclico selecionado do grupo de piperidinila, homopiperidinila, tiomorfolinila, piperizinila e morfolinila;

R₂₂, em cada ocorrência, é selecionado independentemente de H, C₁-C₆ alquila, C₆-C₁₀ arila, heteroarila, heterociclo, alquilarila, e arilalquila;

(C₁-C₆ alquila)-C(=O)-, e (C₁-C₆ alquila)-S(=O)₂;

R₂₃, em cada ocorrência, é selecionado independentemente de:
H, (C₁-C₆)alquila, benzila, fenetila, C₆-C₁₀ arila, heteroarila, heterociclo, alqui-
larila, haloalquila, arilalquila,

5 (C₁-C₆ alquila)-C(=O)-, e (C₁-C₆ alquila)-S(=O)₂;

R₂₄, em cada ocorrência, é selecionado independentemente de
H, fenila, benzila, (C₁-C₆)alquila, e (C₂-C₆)alcoxialquila;

R₂₅ é alquila, arila, ou arilalquila;

R₂₆ em cada ocorrência é selecionado independentemente de:

10 H, C₁-C₆ alquila, CF₃;

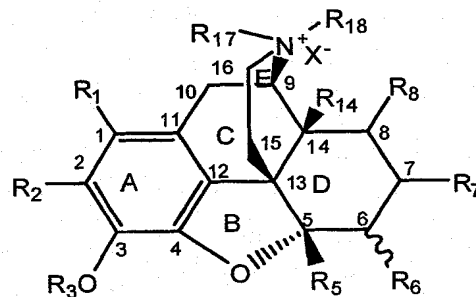
C₃-C₁₀ carbociclo substituído por 0-3 R₂₁;

arila substituída por 0-3 R₂₁;

ou heterociclo de 5 a 10 membros contendo 1 a 4 heteroátomos
selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, onde dito heterociclo de 5 a
15 10 membros é substituído por 0-3 R₂₁;

e X⁻ é um ânion.

2. Composto isolado da configuração (R) no que refere-se ao
nitrogênio da Fórmula I:



(I)

ou uma forma de sal ou forma de pró-fármaco farmaceticamen-
te aceitável do mesmo, onde:

R₁ e R₂ são independentemente H, OH, OR₂₆, haleto, silila; hi-
drocarbila, ciclohidrocarbila, ou frações substituídas disso; ou R₁ e R₂ podem
igualmente ser combinados para formar um anel fundido de carbociclo C₃-C₆
que pode ser substituído de acordo com R₁₉, um anel fundido benzo, ou um
25 anel fundido heteroarila de 5-6 membros;

- R_3 é H, silila;
 (C_1-C_8) alquila substituída por 0-3 R_{19} ;
 (C_2-C_8) alquenila substituída por 0-3 R_{19} ;
 (C_2-C_8) alquinila substituída por 0-3 R_{19} ;
5 (C_3-C_{10}) cicloalquila substituída por 0-3 R_{20} ;
 (C_3-C_{10}) carbociclo substituído por 0-3 R_{20} ;
arila substituída por 0-3 R_{20} ;
 C_1-C_3 acila
 R_5 é H, OH, OR_{26} ,
10 (C_1-C_8) alquila substituída por 0-3 R_{19} ;
 (C_2-C_8) alquenila substituída por 0-3 R_{19} ;
 (C_2-C_8) alquinila substituída por 0-3 R_{19} ;
 (C_3-C_{10}) cicloalquila substituída por 0-3 R_{20} ;
 (C_3-C_{10}) carbociclo substituído por 0-3 R_{20} ;
15 arila substituída por 0-3 R_{20} ;
 R_6 é H, =O, OH, OR_{26} ;
 (C_1-C_8) alquila substituída por 0-3 R_{19} ;
 (C_2-C_8) alquenila substituída por 0-3 R_{19} ;
 (C_2-C_8) alquinila substituída por 0-3 R_{19} ;
20 (C_3-C_{10}) cicloalquila substituída por 0-3 R_{20} ;
 (C_3-C_{10}) carbociclo substituído por 0-3 R_{20} ;
arila substituída por 0-3 R_{20} ;
amina, amida, sulfonamida, ou éster;
 R_7 e R_8 são independentemente H, hidrocarbila, ciclohidrocarbila, ou frações substituídas disso; ou R_7 e R_8 são combinados para formar um
25 anel fundido carbociclo que possa ser substituído de acordo com R_{19} , um anel fundido benzo, ou um anel fundido heteroarila de 5-6 membros;
 R_{14} é H, OH, OR_{26} , $NR_{22}R_{23}$ SR_{25} , $S(=O)R_{25}$, SO_2R_{25} ;
 (C_1-C_8) alquila substituída por 0-3 R_{19} ;
30 (C_2-C_8) alquenila substituída por 0-3 R_{19} ;
 (C_2-C_8) alquinila substituída por 0-3 R_{19} ;
 (C_3-C_{10}) cicloalquila substituída por 0-3 R_{20} ;

- (C₃-C₁₀) carbociclo substituído por 0-3R₂₀;
 arila substituída por 0-3R₂₀; arilóxi, acilóxi,
 ou R₁₄ pode ser combinado com R₁₇ ou R₁₈ dependendo de sua
 configuração no que refere-se ao nitrogênio quaternário para formar um anel
 fundido em O, ou um anel fundido de C₃-C₆ carbociclo;
- 5 R₁₇ e R₁₈ são C₁-C₆ hidrocarbilas que podem ser substituídas,
 onde se R₁₈ é metila, R₁₇ não é alila;
- R₁₉ em cada ocorrência é selecionado independentemente de:
 H, C₁-C₆ alquila, CF₃, OR₂₄, Cl, F, Br, I, =O, CN, NO₂, NR₂₂R₂₃;
- 10 C₃-C₁₀ carbociclo substituído por 0-3 R₂₁;
 arila substituída por 0-3 R₂₁; ou
 heterociclo de 5 a 10 membros contendo 1 a 4 heteroátomos
 selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, onde dito heterociclo de 5 a
 10 membros é substituído por 0-3 R₂₁;
- 15 R₂₀ em cada ocorrência, é selecionado independentemente de
 H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NR₂₂R₂₃, acetila, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃,
 C₁-C₆ alquila, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄ haloalquila,
 C₁-C₄ haloalcóxi, C₁-C₄ haloalquil-S-;
- R₂₁, em cada ocorrência, é selecionado independentemente de
 20 H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NR₂₂R₂₃, CF₃, acetila, SCH₃, S(=O)CH₃,
 S(=O)₂CH₃,
 C₁-C₆ alquila, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄ haloalquila,
 C₁-C₄ haloalcóxi, C₁-C₄ haloalquila-S-; ou
 NR₂₂R₂₃ pode ser um anel heterocíclico selecionado do grupo
 25 piperidinila, homopiperidinila, tiomorfolinila, piperizinila, e morfolinila;
- R₂₂, em cada ocorrência, é selecionado independentemente de
 H, C₁-C₆ alquila, benzila, fenetila, (C₁-C₆ alquila)-C(=O)-, e (C₁-C₆ alquila)-
 S(=O)₂-;
- R₂₃, em cada ocorrência, é selecionado independentemente de:
 30 H, (C₁-C₆)alquila, benzila, fenetila, (C₁-C₆ alquila)-C(=O)-, e (C₁-C₆ alquila)-
 S(=O)₂-; ou
 R₂₃ pode ser combinado com R₂₂ para formar um ciclo membra-

do 5-, 6-, 5-7- com 0-3R₂₀;

R₂₄, em cada ocorrência, é selecionado independentemente de H, fenila, benzila, (C₁-C₆)alquila, haloalquila, e (C₂-C₆)alcoxialquila;

R₂₅ é alquila, arila, XR₂₄, haloalquila, ou arilalquila;

5 R₂₆ em cada ocorrência é selecionado independentemente de H, C₁-C₆ alquila, CF₃;

C₃-C₁₀ carbociclo substituído por 0-3 R₂₁;

arila substituída por 0-3 R₂₁; ou

heterociclo de 5 a 10 membros contendo 1 a 4 heteroátomos
10 selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, onde dito heterociclo de 5 a 10 membros é substituído por 0-3 R₂₁; e

X⁻ é um ânion.

3. Composto da Fórmula (I) de acordo com a reivindicação 2, ou uma forma de sal ou forma de pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do
15 mesmo, onde o ânion é um haleto, sulfato, fosfato, nitrato, ou uma espécie orgânica carregada aniônica.

4. Composto da Fórmula (I) de acordo com a reivindicação 3, ou uma forma de sal ou forma de pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde o ânion é um haleto.

20 5. Composto da Fórmula (I) de acordo com a reivindicação 4, ou uma forma de sal ou forma de pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo onde o haleto é brometo ou iodeto.

6. Composto da Fórmula (I) de acordo com a reivindicação 2, ou uma forma de sal ou forma de pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do
25 mesmo, tendo pelo menos pureza de 90%.

7. Composto da Fórmula (I) de acordo com a reivindicação 2, ou uma forma de sal ou forma de pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, tendo pelo menos a pureza de 95%.

8. Composto da Fórmula (I) de acordo com a reivindicação 2, ou
30 uma forma de sal ou forma de pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, compreendendo uma forma cristalina.

9. Composto da Fórmula (I) de acordo com a reivindicação 4, ou

uma forma de sal ou forma de pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, compreendendo uma forma cristalina.

10. Composto da Fórmula (I) de acordo com a reivindicação 2, ou uma forma de sal ou forma de pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde a configuração-R é 95% pura no que refere-se ao nitrogênio quaternário.

11. Composto da Fórmula (I) de acordo com a reivindicação 2, ou uma forma de sal ou forma de pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde a configuração-R é 98% pura no que refere-se ao nitrogênio quaternário.

12. Composto da Fórmula (I) de acordo com a reivindicação 2, ou uma forma de sal ou forma de pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde a configuração-R é 99,5% pura no que refere-se ao nitrogênio quaternário.

13. Composto da Fórmula (I) de acordo com a reivindicação 2, ou uma forma de sal ou forma de pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde a configuração-R é 99,8% pura no que refere-se ao nitrogênio quaternário.

14. Composição que compreende o composto como definido na reivindicação 2, ou uma forma de sal ou forma de pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde a configuração-R é aproximadamente 90% pura no que refere-se ao nitrogênio quaternário.

15. Composição de acordo com a reivindicação 14, onde a composição é uma solução.

16. Composição de acordo com a reivindicação 14, onde a composição é um sólido.

17. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapêutica eficaz do composto como definido na reivindicação 2, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

18. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 17, onde a composição é uma formulação oral.

19. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 17,

onde a composição está em uma formulação de liberação controlada ou liberação sustentada.

20. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 17, onde a composição é uma formulação tópica.

5 21. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 17, onde a composição é liofilizada.

22. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 17, onde a composição é um supositório.

10 23. Inalador contendo a composição farmacêutica como definida na reivindicação 17.

24. Dispositivo de pulverizador nasal contendo a composição farmacêutica como definida na reivindicação 17.

15 25. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 17, onde o composto como definido na reivindicação 2, está na configuração R no que refere-se ao nitrogênio e a composição contém o estereoisômero da contraparte da configuração S detectável por HPLC em um nível de detecção de 0,02% e em um nível de quantificação de 0,05%.

20 26. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 17, onde a composição está livre de contraparte da configuração S detectável por HPLC em um nível de detecção de 0,02% e em um nível de quantificação de 0,05%.

25 27. Sal composto isolado 3-O-protegido de acordo com a reivindicação 2, onde o grupo de proteção é selecionado do grupo consistindo em: isobutirila, 2-metil butirila, tercbutil carbonila, éteres de silila, éteres de 2-tetrahidropiranila, e carbonatos de alquila.

28. Composição de acordo com a reivindicação 17, incluindo um agente terapêutico outro que não o estereoisômero da contraparte (S).

29. Composição de acordo com a reivindicação 28, onde o agente terapêutico é um agonista opioide.

30 30. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 28, onde o opioide é selecionado do grupo consistindo em alfentanila, anileridina, asimadolina, bremazocina, burprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina,

diacetilmorfina (heroína), dihidrocodeína difenoxilato, fedotozina, fentanil, funaltrexamina, hidrocodona, hidromorfona, levalorfan, acetato de levometadil, levorfanol, loperamida, meperidina (petidina), metadona, morfina, morfina-6-glucuronida, nalbufina, nalorfina, ópio, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propiram, propoxifene, remifentanil, sufentanil, tilidina, trimebutina, tramadol, e suas combinações.

31. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 14, compreendendo pelo menos um agente farmacêutico que não é um opioide ou um antagonista opioide.

32. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 31, onde pelo menos um agente farmacêutico é não-opioide/antipirético, um agente antiviral, um agente anti-infeccioso, um agente anticanceroso, um agente antiespasmódico, um agente antimuscarínico, um agente anti-inflamatório, um agente de pró-mobilidade, um agonista 5HT₁, um antagonista 5HT₃, um antagonista 5HT₄, um agonista 5HT₄, um agente sequestrante de sal de biliar, um agente fibroso, um agonista de alfa2-adrenérgico, um óleo mineral, um antidepressivo, uma planta medicinal, um agente antiemético, um agente antidiarreico, um laxante, um amolecedor de fezes, uma fibra ou agente de estimulação hematopoiética.

33. Composição de acordo com a reivindicação 32, onde o agente antiinflamatório é selecionado do grupo que consiste nos fármacos antiinflamatórias não-esteroides (NSAIDS), inibidores do fator de necrose de tumor, basiliximab, daclizumab, infliximab, micofenolato, mofetil, azotioprina, tacrolimus, esteroides, sulfasalazina, olsalazina, mesalamina, e suas combinações.

34. Composição farmacêutica que compreende o composto como definido na reivindicação 2, e um portador farmaceuticamente aceitável.

35. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 34, revestida entericamente para administração oral.

36. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 34, em uma formulação liofilizada.

37. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 34,

em uma formulação de liberação sustentada ou uma formulação de liberação imediata.

38. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 37, incluindo ainda um opioide.

5 39. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 38, onde o opioide é selecionado do grupo consistindo em alfentanil, anileridina, asimodilina, bremazocina, burprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, diacetilmorfina (heroína), dihidrocodeína, difeniloxilato, fedotozina, fentanil, fentanyl, naltrexamina, hidrocodona, hidromorfona, levalorfan, acetato de levometadil, levorfanol, loperamida, meperidina (petidina), metadona, morfina, morfina-6-
10 glucoronida, nalbufina, nalorfina, ópio, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propiram, propoxifeno, remifentanil, sufentanil, tilidina, trimebutina, tramadol, e suas combinações.

 40. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 39,
15 compreendendo pelo menos um agente farmacêutico que não é um opioide ou um antagonista opioide.

 41. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 40, onde pelo menos um agente farmacêutico é um agente antiviral, um agente anti-infeccioso, um agente anticancerígeno, um agente antiespasmódico, um
20 analgésico/antipirético não-opioide, um agente antimuscarínico, um agente anti-inflamatório, um agente de pró-mobilidade, um agonista 5HT₁, um antagonista 5HT₃, um antagonista 5HT₄, um agonista 5HT₄, um agente sequestrante de sal de biliar, um agente fibroso, um agonista de alfa2-adrenérgico, um óleo mineral, um antidepressivo, uma planta medicinal, um agente anti-
25 emético, um agente antidiarreico, um laxante, um amolecedor de fezes, uma fibra ou agente de estimulação hematopoiética.

 42. Composição de acordo com a reivindicação 41, onde o agente anti-inflamatório é selecionado do grupo que consiste nos fármacos anti-inflamatórias não-esteroides (NSAIDS), inibidores do fator de necrose de
30 tumor, basiliximab, daclizumab, infliximab, micofenolato, mofetil, azotioquina, tacrolimus, esteroides, sulfasalazina, olsalazina, mesalamina, e suas combinações.

43. Método para tratar ou impedir os efeitos colaterais induzidos por opioide compreendendo administrar a um paciente necessitando de tal tratamento a composição como definida na reivindicação 34, em uma quantidade eficaz para tratar ou impedir o efeito colateral.

5 44. Método para impedir ou tratar efeitos colaterais induzidos por opioide em um paciente ao qual opioides são cronicamente administrados, o método compreendendo administrar uma composição como definida na reivindicação 34, em quantidade suficiente para impedir ou tratar efeitos colaterais no paciente

10 45. Método de acordo com a reivindicação 44, onde o efeito colateral é selecionado do grupo consistindo em constipação, imunossupressão, inibição de mobilidade gastrointestinal, inibição de esvaziamento gástrico, náusea, emese, evacuação incompleta, inchaço, distensão abdominal, refluxo gastroesofageal aumentado, hipotensão, bradicardia, disfunção gastrointestinal, prurido, disforia, e retenção urinária.

15 46. Método para o tratamento de um paciente recebendo um opioide para a dor resultante de cirurgia, compreendendo administrar ao paciente uma composição como definida na reivindicação 34, em uma quantidade eficaz para promover a mobilidade gastrointestinal, esvaziamento gástrico ou alívio da constipação.

20 47. Método para tratar ou impedir disfunção endógena induzida por opioide, compreendendo administrar a um paciente necessitando de tal tratamento a composição como definida na reivindicação 34, em uma quantidade eficaz para tratar a disfunção endógena induzida por opioide.

25 48. Método de acordo com a reivindicação 27, onde a disfunção gastrointestinal é selecionada do grupo consistindo em inibição de mobilidade gastrointestinal, constipação e disfunção pós-operatória do intestino, obesidade, hipertensão e dependência.

30 49. Método para impedir ou tratar a constipação idiopática que compreende administrar a um paciente uma composição como definida na reivindicação 34, em uma quantidade eficaz para impedir ou tratar a constipação idiopática.

50. Método para tratar a síndrome de intestino irritável que compreende administrar a um paciente necessitando de tal tratamento a composição como definida na reivindicação 34, em uma quantidade eficaz para melhorar pelo menos um sintoma da síndrome do intestino irritável

5 51. Método de acordo com a reivindicação 50, ainda incluindo a administração de pelo menos um agente terapêutico da síndrome de intestino irritável ao paciente.

52. Método de acordo com a reivindicação 51, onde o terapêutico da síndrome de intestino irritável é selecionado dos grupos que consistem
10 em um agente antiespasmódico, um agente antimuscarínico, um agente anti-inflamatório não-esteróide ou esteróide, um agente da pró-mobilidade, um agonista 5HT₁, um antagonista 5HT₃, um antagonista 5HT₄, um agonista 5HT₄, um agente sequestrante de sal de biliar, um agente fibroso, um agonista de alfa2-adrenérgico, um óleo mineral, um antidepressivo, uma planta
15 medicinal, um agente antidiarreico e suas combinações.

53. Método para induzir a laxação em um paciente necessitando de laxação que compreende administrar a um paciente necessitando de tal tratamento a composição como definida na reivindicação 34, em uma quantidade eficaz para induzir a laxação.

20 54. Método para impedir ou tratar a disfunção pós-operatória do intestino, compreendendo a administração a um paciente necessitando de tal prevenção ou tratamento da composição como definida na reivindicação 34 em uma quantidade eficaz para impedir ou melhorar pelo menos um sintoma da disfunção pós-operatória do intestino.

25 55. Método de acordo com a reivindicação 54, onde a disfunção pós-operatória do intestino é esvaziamento ou inibição gástrico atrasada de mobilidade gastrointestinal.

56. Método para tratar ou impedir os efeitos colaterais induzidos por opioide compreendendo administrar a um paciente necessitando de tal
30 tratamento o composto como definida na reivindicação 2 em uma quantidade eficaz para tratar ou impedir os efeitos colaterais.

57. Método de acordo com a reivindicação 56, onde o paciente

está recebendo opioide aguda ou cronicamente.

58. Método de acordo com a reivindicação 56, onde o efeito colateral é selecionado do grupo consistindo em constipação, supressão imune, inibição de mobilidade gastrointestinal, inibição de esvaziamento gástrico, náusea, emese, evacuação incompleta, inchaço, distensão abdominal, refluxo gastroesofageal aumentado, hipotensão, bradicardia, disfunção gastrointestinal, prurido, disforia, e retenção urinária.

59. Método de acordo com a reivindicação 58, onde o efeito colateral induzido por opioide é constipação.

60. Método de acordo com a reivindicação 58, onde o efeito colateral induzido por opioide é inibição de mobilidade gastrointestinal ou inibição de esvaziamento gástrico.

61. Método de acordo com a reivindicação 58, onde o efeito colateral induzido por opioide é náusea ou emese.

62. Método de acordo com a reivindicação 58, onde o efeito colateral induzido por opioide é prurido.

63. Método de acordo com a reivindicação 58, onde o efeito colateral induzido por opioide é disforia.

64. Método de acordo com a reivindicação 58, onde o efeito colateral induzido por opioide é retenção urinária.

65. Método para o tratamento de um paciente recebendo um opioide para dor resultando de cirurgia, compreendendo administrar ao paciente um composto como definido na reivindicação 2, em uma quantidade eficaz para promover a mobilidade gastrointestinal, o esvaziamento gástrico ou o alívio da constipação.

66. Método para tratar ou impedir a disfunção gastrointestinal induzida por opioide endógeno, compreendendo administrar a um paciente necessitando de tal tratamento o composto como definido na reivindicação 2, em uma quantidade eficaz para tratar a disfunção gastrointestinal induzida por opioide endógeno.

67. Método de acordo com a reivindicação 66, onde a disfunção gastrointestinal é selecionada do grupo consistindo em inibição de mobilida-

de gastrointestinal, constipação e disfunção pós-operatória do intestino.

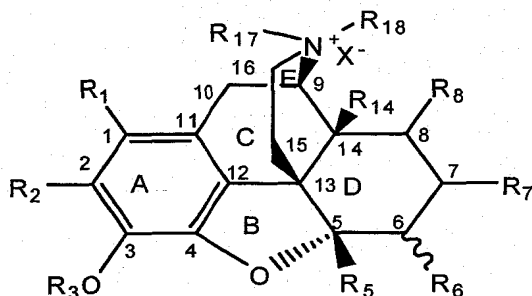
68. Método para impedir ou tratar a constipação idiopática que compreende administrar a um paciente um composto como definido na reivindicação 2, em uma quantidade eficaz para impedir ou tratar a constipação idiopática.

69. Método para tratar a síndrome de intestino irritável que compreende administrar a um paciente necessitando de tal tratamento um composto como definido na reivindicação 2, em uma quantidade eficaz para melhorar pelo menos um sintoma da síndrome de intestino irritável.

70. Método de acordo com a reivindicação 69, incluindo ainda a administração ao paciente de pelo menos um agente terapêutico na síndrome de intestino irritável.

71. Método de acordo com a reivindicação 70, onde a síndrome de intestino irritável terapêutica é selecionada dos grupos que consistem em um agente antiespasmódico, em um agente antimuscarínico, em um agente anti-inflamatório não-esteróide ou esteróide, em um agente da pró-mobilidade, em um agonista 5HT₁, em um antagonista 5HT₃, em um antagonista 5HT₄, em um agonista 5HT₄, em um agente sequestrante de sal de biliar, em um agente fibroso, em um agonista de alfa2-adrenérgico, em um óleo mineral, em um antidepressivo, em uma planta medicinal, em um agente do anti-diarreico e em combinações disso.

72. Composto isolado do (R) - estereoisômero da Fórmula Ia:



em que

R₁₇ e R₁₈ são selecionados alternativamente no que refere-se a um outro de (a) ou de (b):

(a) não-substituído ou não-halogênio substituído: C₄-C₈ (ciclo-

alquila)alquila ou (cicloalquenil)alquila, (cicloheteril)alquila, (cicloaril)alquila;
 C_4-C_6 (cicloalquil)alquila ou (cicloalquenil)alquila, (cicloheteril)alquila, (cicloaril)alquila

(b) C_1-C_3 alquila, C_2-C_3 alquenila, ou C_3 alquinila substituída ou
 5 não-substituída, linear ou ramificada;

onde se (b) está selecionado como metila, e R_6 é $=O$, (a) não é
 (ciclopropil) metila não-substituída;

R_6 é H, OH, $=O$, $=CH_2$, $-N(CH_3)_2$, ou qualquer anel cíclico ou
 forma um anel cíclico com R_7 ;

10 R_7 e R_8 são H ou alquila;

R_{14} é H, OH, haleto, arilamido, amino, N-alquila, N-dialquila, N-
 arila, N-alquilarila, N-cicloalquilalquila, SCH_3 , $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, alcóxi,
 arilóxi, ou arila-alcóxi ou forma um anel cíclico com R_{17} ou R_{18} ;

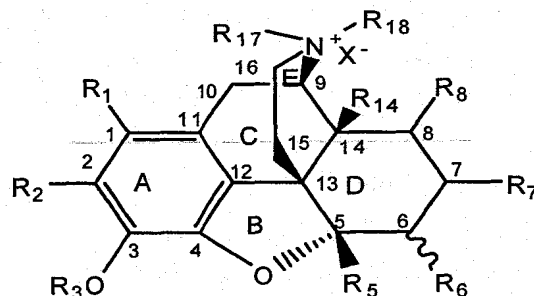
R_1 e R_2 são independentemente H, haleto, alcóxi, alquila, ou ari-
 15 la;

R_3 é H, C_1-C_4 alquila, ou C_1-C_3 acila, - silila;

R_5 é H, OH, alquila, alcóxi, ou arilóxi;

e X^- é um ânion

73. Composto isolado do (R) - estereoisômero da Fórmula Ib



20 em que

R_{17} e R_{18} são uma C_1-C_6 hidrocarbila substituída ou não-substi-
 tuída, onde quando R_6 é selecionado como o $=O$, pelo menos um de que
 não é metila quando o outro é ciclopropilmetil;

R_6 é H, OH, OR_{25} , $=O$, $=CH_2$, - N-alquila, N-dialquila, acilóxi, al-
 25 cóxi, alquila, $=CR'R''$ onde R' e R'' são independentemente H ou C_1-C_{10} alqui-
 la, ou todo o anel, ou formulários R_6 um anel com R_7 ;

R_7 e R_8 são de H ou hidrocarbila, ciclohidrocarbila, alcóxi, amina, amida, hidróxi ou frações substituídas do mesmo;

R_{14} é H, OH, haleto, N-alquila, N-dialquila, N-arila, N-alquilarila, N-cicloalquilalquila, SR_{25} , S (=O) R_{25} , SO_2R_{25} ; alcóxi, arilóxi, ou arilalcóxi, ou
5 formulários um anel com R_{17} ou R_{18} ;

R_1 e R_2 são independentemente H, haleto, alcóxi, alquila, ou arila;

R_3 é H, alquila, C_1-C_3 acila, silila;

R_5 é H, OH, alquila, alcóxi, ou arilóxi; R_{25} é alquila, arila, arilalquila; e X^- é um ânion.
10

74. Método de tratamento que compreende administrando a um assunto com um distúrbio caracterizado por migração ou por proliferação não desejada de pilhas endotelial um uma quantidade eficaz de um composto como definido na reivindicação 2.

RESUMO

Patente de Invenção: **"(R)-N-ESTEREOISÔMEROS DE ANÁLOGOS DE 7,8-SATURADOS-4,5-EPÓXI-MORFINANO"**.

- 5 Novos estereoisômeros (R)-N de análogos de 7,8-saturados-4,5-epóxi-morfinano são descritos. Composições farmacêuticas contendo os estereoisômeros (R)-N dos análogos de 7,8-saturados-4,5-epóxi-morfinano e métodos para seus usos farmacêuticos são também descritos. Tais análogos são descritos como sendo úteis no tratamento, entre condições variadas, da constipação induzida por opioide.