

(11) Número de Publicação: **PT 2565195 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 471/08 (2015.01) **A61K 31/485** (2015.01)
A61P 25/36 (2015.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2008.03.28	(73) Titular(es): WYETH LLC 235 EAST 42ND STREET NEW YORK, NY 10017 US
(30) Prioridade(s): 2007.03.29 US 920722 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2013.03.06	
(45) Data e BPI da concessão: 2015.05.06 145/2015	(72) Inventor(es): CHARLES K. MELUCCI US JOHN LOKHNAUTH US
	(74) Mandatário: ÁLVARO ALBANO DUARTE CATANA AVENIDA MARQUÊS DE TOMAR, Nº 44, 6º 1069-229 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **ANTAGONISTAS E RECEPTOR OPIÓIDE PERIFÉRICO E RESPECTIVAS UTILIZAÇÕES**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO FORNECE UM COMPOSTO DE FÓRMULA I EM QUE X-, R1 E R2 SÃO AQUI DEFINIDOS, ALÉM DAS RESPECTIVAS COMPOSIÇÕES, SENDO ÚTEIS COMO ANTAGONISTAS DO RECEPTOR OPIÓIDE Μ PERIFÉRICO.

DESCRIÇÃO

"Antagonistas e receptor opióide periférico e respectivas utilizações"

Descrição

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0001] Os opióides são amplamente utilizados em doentes com cancro em estado avançado, bem como outras doenças terminais, para reduzir o sofrimento. Os opióides são narcóticos que activam os receptores opióides situados no sistema nervoso central para aliviar a dor. Contudo, os opióides também reagem com os receptores fora do sistema nervoso central, resultando em efeitos secundários que incluem obstipação, náuseas, vómitos, retenção urinária e comichões intensas. Mais notáveis são os efeitos no tracto gastrointestinal (GI), onde os opióides inibem a evacuação gástrica e a actividade motora propulsora do intestino, diminuindo assim a taxa de trânsito intestinal e produzindo obstipação. A eficácia dos opióides na dor é habitualmente limitada devido aos efeitos secundários produzidos, que podem ser debilitantes, fazendo com que frequentemente os doentes deixem de utilizar os analgésicos de opióides.

[0002] Além dos efeitos secundários induzidos por opióides analgésicos, as investigações sugerem que os compostos de opióides endógenos e os receptores também podem afectar a actividade do tracto gastrointestinal (GI) e podem envolver-se na regulação habitual da motilidade gastrointestinal e do transporte mucoso de fluidos em animais e nos humanos. (Koch,

T. R, et al, Digestive Diseases and Sciences 1991, 36, 712-728; Schuller, A.G.P., et al., Society of Neuroscience Abstracts 1998, 24, 524, Reisine, T. e Pasternak, G., Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics Ninth Edition 1996, 521-555 and Bagnol, D., et al., Regul. Pept. 1993, 47, 259-273). Assim, um nível fisiológico anormal de compostos endógenos e/ou actividade de receptores podem conduzir a disfunção intestinal.

[0003] Por exemplo, os doentes que tiveram cirurgias, especialmente ao abdómen, sofrem geralmente de uma disfunção intestinal em particular, designada íleo pós-operativo (ou pós-cirúrgico), que pode ser causada por flutuações nos níveis de opióide naturais. Em semelhança, as mulheres que tenham dado à luz recentemente sofrem de um íleo pós-parto, que se pensa ser causado por flutuações naturais de opióides semelhantes como resultado do stress durante o parto. A disfunção gastrointestinal associada ao íleo pós-operatório ou pós-parto pode durar, tipicamente, 3 a 5 dias, com alguns casos severos a durarem mais de uma semana. A administração de analgésicos de opióides a um doente após a cirurgia, o que constitui agora uma prática quase universal, pode exacerbar a disfunção intestinal, atrasando assim a recuperação da função intestinal normal, prolongando os internamentos e aumentando os custos com cuidados médicos.

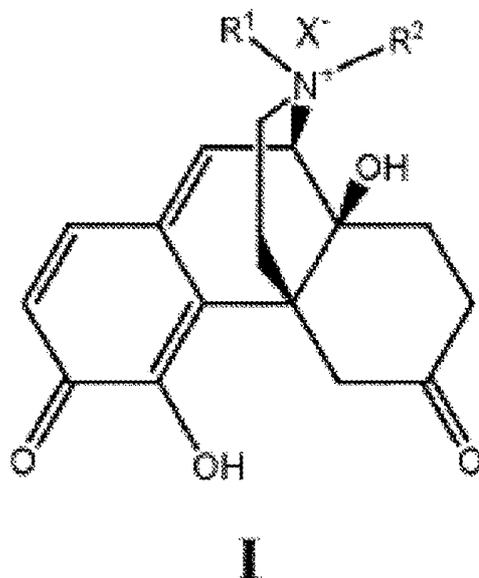
[0004] Antagonistas do receptor opióide, como naloxona, naltrexona e nalmefeno, foram investigados quanto à possibilidade de actuarem como antagonistas para efeitos periféricos indesejados de opióides. No entanto, estes agentes não só actuam nos receptores opióides periféricos, como também nos pontos do sistema nervoso central, invertendo por vezes os efeitos analgésicos benéficos dos opióides ou

causando sintomas de abstinência de opióides. Abordagens preferenciais para o controlo dos efeitos secundários induzidos por opióides incluem a administração de compostos de antagonistas do receptor opióide periférico que não atravessem de imediato a barreira hemato-encefálica. Por exemplo, o composto de antagonistas do receptor opióide mu periférico, metilnaltrexona, e os compostos associados foram divulgados para utilização na restrição dos efeitos secundários induzidos por opióides em doente (p. ex., obstipação, prurido, náuseas e/ou vómitos). Ver, p. ex., as Patentes U.S. N.º 5 972 954, 5 102 887, 4 861 781 e 4 719 215; e Yuan, C. -S. et al. Drug and Alcohol Dependence 1998, 52, 161. Reportou-se afinidade relativamente a receptores opióides μ para análogos de naltrexona, caracterizados pela presença de um grupo 4-OH. Ver M.P. Wentland et. al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol.15, P. 2107-2110 (2005). De forma semelhante, piperidina N-alquilcarboxilatos periféricamente selectiva e antagonistas do receptor opióide 3,4-dimetilo-4-arilo-piperidina foram referenciados como úteis no tratamento de efeitos secundários de provocados por opióides, como obstipação, náuseas ou vómitos, bem como síndrome intestinal disfuncional e obstipação idiopática. Ver, p. ex., as Patentes U.S. N.º 5 250 542, 5 434 171, 5 159 081 e 5 270 328.

[0005] Seria desejável fornecer compostos de antagonistas do receptor opióide μ periférico para administração a um doente com necessidade de tratamento para um dos distúrbios mencionados acima.

RESUMO

[0006] A presente invenção fornece uma composição de um composto de fórmula I:



em que X⁻ é um anião adequado e R¹ e R² são ambos independentemente alifáticos C₁₋₆ e o composto está na configuração (R) em relação a nitrogénio, em que o composto de fórmula I se encontra na quantidade de pelo menos 97%, 97,5%, 98%, 98,5%, 99%, 99,5% ou 99,8% por peso da composição; ou em que a composição não contém mais do que 2% por área HPLC de impurezas orgânicas totais e preferencialmente não mais do que 1,5% por área HPLC de impurezas orgânicas totais em relação à área total do cromatograma da HPLC. A presente invenção também fornece composições e formulações farmacêuticas com um composto de fórmula **I**. Os compostos fornecidos são antagonistas do receptor opióide m periférico e são por isso úteis no tratamento, na prevenção, na melhoria, no retardamento ou na redução da gravidade e/ou incidência dos efeitos secundários associados à administração de opióides, como por exemplo, disfunção gastrointestinal (p. ex., inibição da motilidade intestinal, obstipação, constrição do esfíncter GI, náuseas,

emese (vômitos), espasmos biliares, disfunção intestinal devido a opióides, cólicas), disforia, prurido, retenção urinária, hipopneia, constrição papilar, efeitos cardiovasculares, rigidez da caixa torácica e supressão da tosse, diminuição da resposta ao stress e supressão de imunidade associada à administração de analgésicos narcóticos, entre outros, ou respectivas combinações. São apresentadas abaixo outras utilizações dos compostos fornecidos.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0007]

Figura 1: apresenta o cromatograma HPLC do composto **II-1**.

Figura 2: apresenta o espectro UV do composto **II-1**.

Figura 3: apresenta o espectro 1H NMR do composto **II-1**.

DESCRIÇÃO DETALHADA DE CERTAS MODALIDADES DA INVENÇÃO

1. Compostos e definições:

[0008] Em certas modalidades, a presente invenção fornece uma composição de um composto de fórmula **I** conforme definido na reivindicação 1.

[0009] A designação "alifático" ou "grupo alifático", conforme aqui descrito, significa uma corrente única (ou seja, não ramificada) ou uma corrente de hidrocarboneto ramificada totalmente saturada ou que contém uma ou mais unidades de insaturação, ou um hidrocarboneto monocíclico

totalmente saturado ou que contém uma ou mais unidades de insaturação, mas que não é aromática (também aqui referenciado como "carbociclo", "cicloalifático" ou "cicloalquilo"), tendo um único ponto de ligação ao resto da molécula. Em certas modalidades, um grupo alifático contém 1-4 átomos de carbono alifáticos; noutras modalidades, um grupo alifático contém 1-3 átomos de carbono alifáticos. Em algumas modalidades, "cicloalifático" (ou "carbociclo") refere-se a hidrocarbonetos C₃-C₆ monocíclicos totalmente saturados ou que contém uma ou mais unidades de insaturação, mas que não são aromáticas, tendo um único ponto de ligação ao resto da molécula. Estes grupos de cicloalifáticos incluem grupos de cicloalquilo, cicloalcenilo e cicloalquinilo. Grupos de alifáticos adequados incluem, mas não se limitam a, grupos de alquinilo, alcenilo e alquilo ramificados ou lineares, e respectivos híbridos, como alquilo (cicloalquilo), alquilo (cicloalcenilo) ou alcenilo (cicloalquilo). Grupos de alifáticos de exemplo incluem aliilo, vinil, ciclopropilmetilo, metilo, etilo, isopropilo e semelhantes.

[0010] A designação "insaturado," conforme aqui utilizada, significa que uma fracção tem uma ou mais unidades de insaturação.

[0011] A designação "alquilo inferior", conforme aqui utilizada, refere-se a uma cadeia de hidrocarbonetos de até 4 átomos carbono, preferencialmente 1 a 3 átomos de carbono e, mais preferencialmente, 1 a 2 átomos de carbono. O termo "alquilo" inclui, mas não se limita a, cadeias lineares e ramificadas como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo ou t-butilo.

[0012] Conforme aqui mencionado, uma "quantidade eficaz" de um composto ou de uma composição farmacologicamente aceitável pode atingir uma terapêutica e/ou um efeito profiláctico. Em algumas modalidades, uma "quantidade eficaz" é pelo menos uma quantidade mínima de um composto, ou composição que contém um composto, suficiente para tratar um ou mais sintomas de um distúrbio ou de uma condição associada à modulação de receptores opióides μ periféricos, como efeitos secundários associados a terapia com analgésicos opióides (p. ex., disfunção gastrointestinal (p. ex., dismotilidade, obstipação, etc., náuseas, emese (p. ex., náuseas), etc.)). Em certas modalidades, uma "quantidade eficaz" de um composto, ou composição que contém um composto, é suficiente para o tratamento de um ou mais sintomas associados a uma doença com relação a actividade de receptores opióide μ ou opióide periférico endógeno aberrante (p. ex., obstipação idiopática, íleo, etc.).

[0013] O termo "sujeito", conforme aqui utilizado, significa um mamífero e inclui sujeitos humanos e animais, como animais domésticos (p. ex., cavalos, cães, gatos, etc.).

[0014] Os termos "sofrer" e "sofrimento", conforme aqui utilizados, referem-se a uma ou mais condições diagnosticadas a um doente ou sob as quais se suspeita da presença.

[0015] Os termos "tratar" e "tratamento", conforme aqui utilizados, referem-se a alívio, inibição, atraso do avanço, prevenção, melhoria e/ou redução total ou parcial de um distúrbio ou condição, ou de um ou mais sintomas do distúrbio ou condição.

[0016] "Agente terapeuticamente activo" ou "agente activo" refere-se a uma substância, incluindo uma substância biologicamente activa, útil na terapia (p. ex., terapia humana e veterinária), incluindo tratamento terapêutico e profiláctico. Agentes terapeuticamente activos incluem moléculas orgânicas que são compostos de fármacos, péptidos, proteínas, hidratos de carbono, monossacarídeos, oligossacarídeos, polissacarídeos, nucleoproteínas, mucoproteínas, lipoproteínas, proteína ou polipéptidos sintéticos, pequenas moléculas ligadas a uma proteína, glicoproteínas, esteróides, ácido nucleico, DNA, RNA, nucleótidos, nucleósidos, oligonucleótidos, oligonucleótidos antisense, lípidos, hormonas e vitaminas. Agentes terapeuticamente activos incluem todas as substâncias utilizadas como medicamentos nos tratamentos, nas prevenções, nos atrasos, na redução ou na melhoria de uma doença, condição ou distúrbio. Entre os agentes terapeuticamente activos úteis nas formulações da presente invenção encontram-se os compostos de antagonistas do receptor opióide, compostos analgésicos de opióide e semelhantes. Abaixo são fornecidas descrições detalhadas dos compostos úteis como agente terapeuticamente activos. Um agente terapeuticamente activo inclui um composto que aumenta o efeito ou a eficácia de um segundo composto, por exemplo, ao melhorar a potência ou reduzir os efeitos adversos de um segundo composto.

[0017] A expressão "forma farmacêutica unitária", conforme aqui utilizada, refere-se a uma unidade fisicamente discreta da formulação inovadora, apropriada ao sujeito alvo do tratamento. Contudo, deverá entender-se que a utilização diária total das composições da presente invenção é decidida pelo médico assistente no âmbito da sua avaliação médica

idónea. O nível de dosagem eficaz específica de um sujeito ou organismo em particular depende de diferentes factores, incluindo o distúrbio a ser tratado, a respectiva gravidade e a actividade do agente activo específico que foi administrado; a composição específica administrada; a idade, o peso, a saúde geral, o género e a dieta do sujeito; o momento da administração e a taxa de excreção do agente activo específico administrado; fármacos e/ou terapias adicionais utilizadas em conjunto ou coincidentes com o(s) composto(s) específico(s), bem como outros factores reconhecidos na indústria médica.

2. Descrição dos compostos de exemplo:

[0018] Conforme descrito em geral acima, a presente invenção fornece uma composição de um composto de fórmula **I** conforme definido na reivindicação 1.

[0019] Um especialista comum na área é capaz de reconhecer que o átomo de nitrogénio apresentado na fórmula **I** representa um centro quiral e, portanto, pode existir na configuração (R) ou (S). De acordo com um aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula **I** em que o composto se encontra na configuração (R) relativamente a nitrogénio. Em certas modalidades da presente invenção, pelo menos 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,85%, 99,9% ou 99,95% de um composto de fórmula **I** se encontra na configuração (R) relativamente ao nitrogénio.

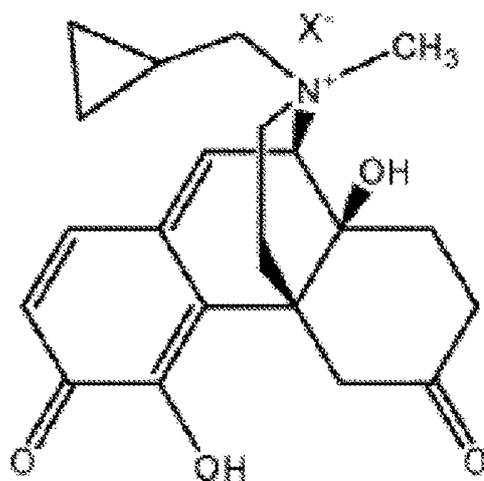
[0020] Tal como definido de uma forma geral acima, o grupo X- da fórmula **I** é um anião adequado. Em certas modalidades, X- é o anião de um ácido Bronsted adequado. Ácidos Bronsted de exemplo incluem halogenetos de hidrogénio, ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos, ácidos sulfúricos e ácidos

fosfóricos. Em certas modalidades, X- é cloreto, brometo, iodeto, fluoreto, sulfato, bissulfato, tartarato, nitrato, citrato, bitartarato, carbonato, fosfato, malato, maleato, sulfonato de fumarato, formiato de metilsulfonato, carboxilato, sulfato, sal de metilsulfato ou succinato. De acordo com um aspecto, X- é brometo.

[0021] É rapidamente evidente que um composto de fórmula **I** contém tanto um grupo de nitrogénio quaternizado como um grupo de hidróxilo fenólico. Um especialista comum na indústria reconhece que o grupo de hidróxilo fenólico de um composto de fórmula **I** pode formar um sal com nitrogénio quaternizado de um composto de fórmula **I**. Estes sais podem ser formados entre duas moléculas de um composto de fórmula **I** através de uma interacção intermolecular ou podem ser formados entre estes grupos do mesmo composto devido a uma interacção intramolecular. A presente invenção contempla ambas as formas de sais.

[0022] Em certas modalidades, a presente invenção fornece uma composição de um composto de fórmula **I** em que R¹ é um alifático C₁₋₄ e R² é um alquilo inferior. Noutras modalidades, o grupo R¹ é um grupo alquilo (cicloalquilo) ou grupo alcenilo. De acordo com certas modalidades, R¹ é alilo ou metilo de ciclopropilo. Noutras modalidades, R¹ é alilo ou metilo de ciclopropilo e R² é metilo.

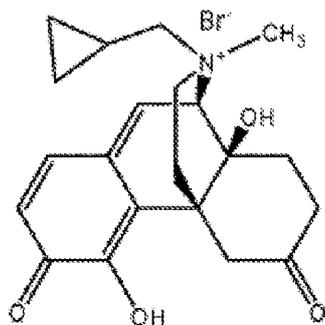
[0023] De acordo com uma modalidade, a presente invenção fornece uma composição de um composto de fórmula **II**:



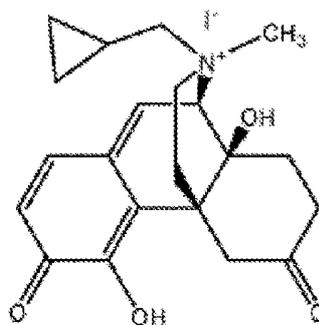
II

em que X⁻ é um anião adequado conforme aqui descrito.

[0024] Compostos de exemplo de fórmula **II** incluem os compostos **II-1** e **II-2**:

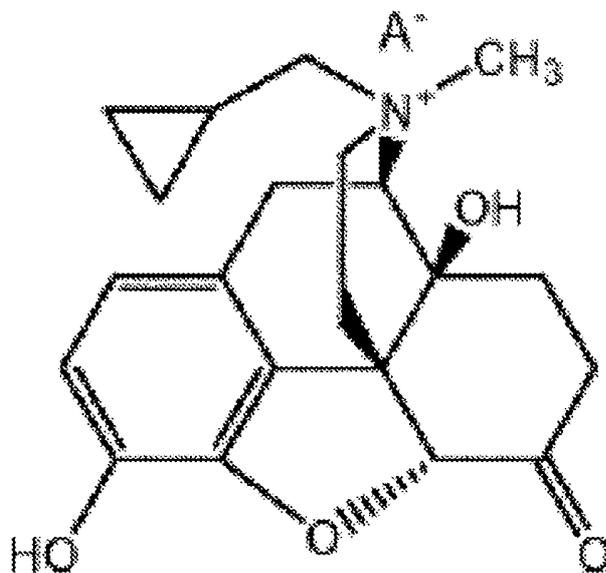


II-1



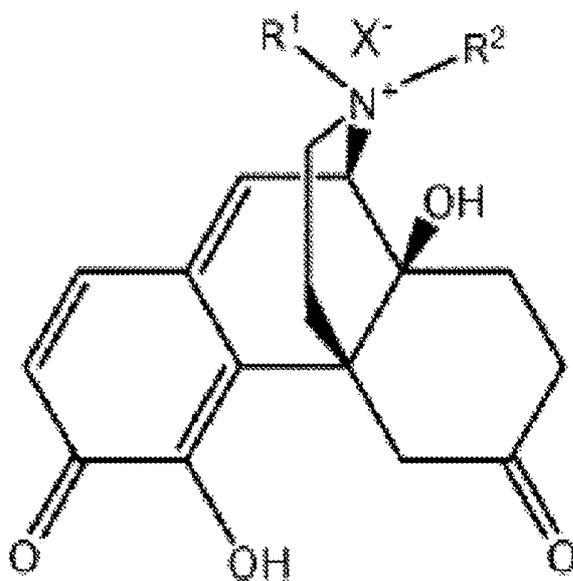
II-2

[0025] Também é fornecida uma composição com um composto de fórmula **III**:



III

em que A⁻ é um anião adequado
e pelo menos um composto de fórmula I:



I

em que: o composto de fórmula I se encontra na quantidade de pelo menos 97%, 97,5%, 98%, 98,5%, 99%, 99,5% ou 99,8% por peso da composição ou a composição não contém mais do que 2% por área HPLC de impurezas orgânicas totais e

preferencialmente não mais do que 1,5% por área HPLC de impurezas orgânicas totais em relação à área total do cromatograma da HPLC; e

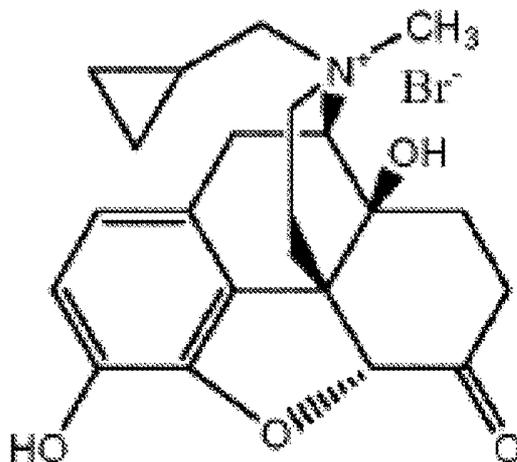
R¹ e R² são ambos independentemente alifáticos C₁₋₆; e

X- é um anião adequado.

[0026] Tal como definido de uma forma geral acima, o grupo A- da fórmula **III** é um anião adequado. Em certas modalidades, A- é o anião de um ácido Bronsted adequado. Ácidos Bronsted de exemplo incluem halogenetos de hidrogénio, ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos, ácidos sulfúricos e ácidos fosfóricos. Em certas modalidades, A- é cloreto, brometo, iodeto, fluoreto, sulfato, bissulfato, tartarato, nitrato, citrato, bitartarato, carbonato, fosfato, malato, maleato, sulfonato de fumarato, formiato de metilsulfonato, carboxilato, sulfato, sal de metilsulfato ou succinato. De acordo com um aspecto, X- é brometo.

[0027] É rapidamente evidente que um composto de fórmula **III** contém tanto um grupo de nitrogénio quaternizado como um grupo de hidróxilo fenólico. Um especialista comum na área reconhece que o grupo de hidróxilo fenólico de um composto de fórmula **III** pode formar um sal com o nitrogénio quaternizado de um composto de fórmula **III**. Estes sais podem ser formados entre duas moléculas de um composto de fórmula **III** através de uma interacção intermolecular ou podem ser formados entre estes grupos do mesmo composto devido a uma interacção intramolecular. A presente invenção contempla ambas as formas de sais.

[0028] A patente de aplicação internacional com o número de publicação W02006/127899 descreve o composto **III-1**, (R)-N-brometo de metilnaltrexona, que possui a seguinte estrutura:



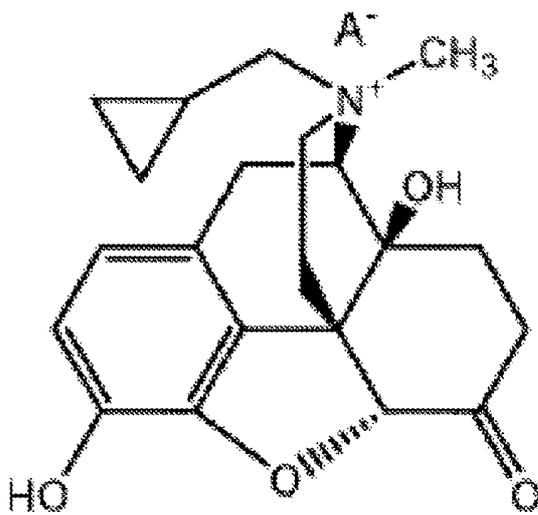
III-1

o composto encontra-se na configuração (R) relativamente a nitrogénio. Pelo menos cerca de 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,85%, 99,9% ou 99,95% do composto **III-1** encontra-se na configuração (R) relativamente ao nitrogénio. Na publicação W02006/127899 são descritos detalhadamente métodos para determinar a quantidade de (R)-N-brometo de metilnaltrexona presente na amostra em comparação com a quantidade de (S)-N-brometo de metilnaltrexona na mesma amostra. Noutras modalidades, o composto **III-1** contém 0,15% ou menos de (S)-N-brometo de metilnaltrexona.

[0029] Em certas modalidades, as composições da presente invenção são úteis no estudo de antagonistas de opióide mu periféricos em fenómenos biológicos e patológicos e na avaliação comparativa de antagonistas de opióide mu periféricos.

[0030] Os compostos empregues na presente invenção podem estar na forma isolada. Tal como aqui utilizado, o termo "isolada" significa que um composto é fornecido separadamente em relação aos restantes componentes que podem estar presentes no ambiente habitual desse composto. Em certas modalidades, um composto isolado encontra-se numa forma sólida. Em algumas modalidades, um composto isolado é pelo menos 50% puro, conforme determinado por um método HPLC adequado. Em algumas modalidades, um composto isolado é pelo menos 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, ou 99%, conforme determinado por um método HPLC adequado.

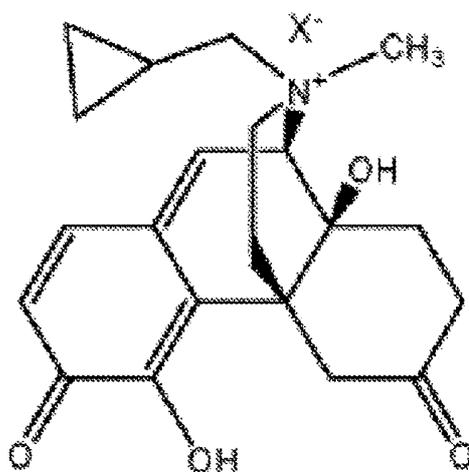
[0031] Também é fornecida uma composição com um composto de fórmula **III**:



III

em que A⁻ é um anião adequado

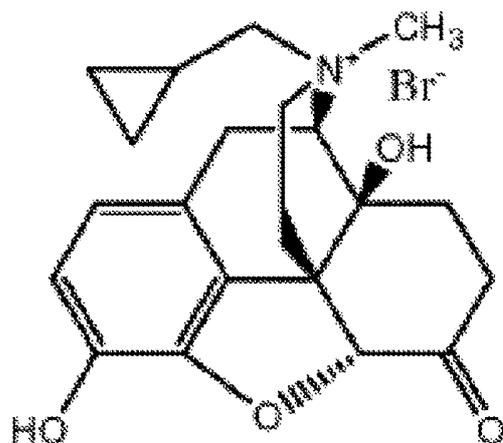
e pelo menos um composto de fórmula **II**:



II

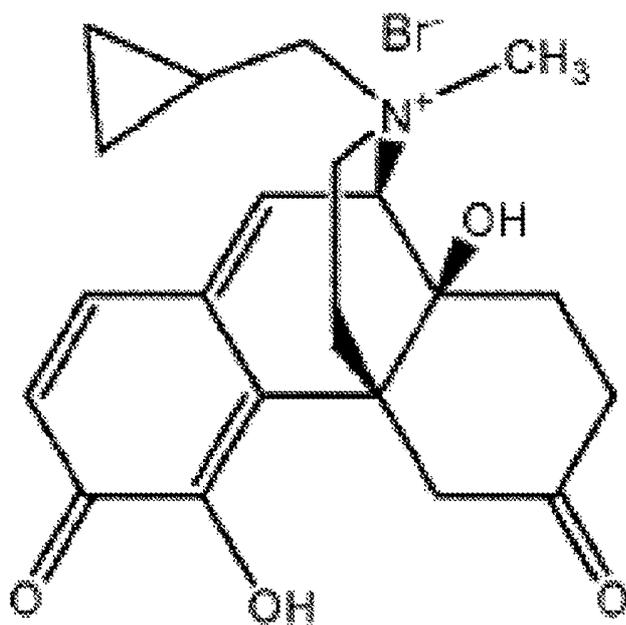
em que X⁻ é um anião adequado conforme aqui descrito e em que o composto de fórmula **I** se encontra na quantidade de pelo menos 97%, 97,5%, 98%, 98,5%, 99%, 99,5% ou 99,8% por peso da composição; ou em que a composição não contém mais do que 2% por área HPLC de impurezas orgânicas totais e preferencialmente não mais do que 1,5% por área HPLC de impurezas orgânicas totais em relação à área total do cromatograma da HPLC.

[0032] Também é fornecida uma composição com o composto **III-1**:



III-1

e o composto **II- 1**:



II-1

em que: o composto de fórmula I se encontra na quantidade de pelo menos 97%, 97,5%, 98%, 98,5%, 99%, 99,5% ou 99,8% por peso da composição; ou em que a composição não contém mais do que 2% por área HPLC de impurezas orgânicas totais e

preferencialmente não mais do que 1,5% por área HPLC de impurezas orgânicas totais em relação à área total do cromatograma da HPLC.

4. Utilizações, formulação e administração

[0033] Tal como referido acima, a presente invenção fornece uma composição de um composto de fórmula **I**, útil como antagonista do receptor opióide mu periférico. De acordo com outro aspecto da presente invenção, são fornecidas composições farmacologicamente aceitáveis que incluem um composto de fórmula **I**, tal como aqui descrito e, opcionalmente, um veículo ou adjuvante farmacologicamente aceitável. Em certas modalidades da presente invenção, estas composições farmacologicamente aceitáveis incluem ainda, opcionalmente, um ou mais agentes terapêuticos adicionais.

[0034] Tal como descrito acima, as composições farmacologicamente aceitáveis da presente invenção incluem adicionalmente um veículo ou adjuvante farmacologicamente aceitável, que, tal como aqui utilizado, inclui todos os solventes, diluentes ou outros líquidos que actuam como veículos, auxiliares de dispersão ou suspensão, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes emulsionantes ou espessantes, conversantes, ligantes sólidos, lubrificantes e semelhantes, conforme adequado à forma de dosagem em particular pretendida. Remingtons Pharmaceutical Sciences, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985) apresenta vários veículos utilizados na formulação de composições farmacologicamente aceitáveis e técnicas reconhecidas para a sua preparação. Excepto quando algum meio de veículo convencional é incompatível com o sal da invenção, como ao produzir efeitos

biológicos indesejáveis ou ao interagir de uma forma prejudicial com quaisquer outros componentes da composição farmacologicamente aceitável, a sua utilização é tida como estando dentro do âmbito desta invenção. Alguns exemplos de matérias que podem servir de veículos farmacologicamente aceitáveis incluem, mas não se limitam a, matéria de troca iónica, alumina, estearato de alumínio, lecitina, proteínas do soro, como albumina sérica humana, substâncias tampão, como fosfatos, glicina, ácido sórbico ou sorbato de potássio, misturas de glicerídeos parciais de ácidos gordos vegetais saturados, água, sais ou electrólitos, como sulfato de protamina, fosfato disódico de hidrogénio, fosfato dipotássio de hidrogénio, cloreto de sódio, sais de zinco, silício coloidal, trissilicato de magnésio, polivinilpirrolidona, poliacrilato, ceras, polímeros de bloco-polioxipropileno-polietileno, gordura de lã, açucares, como lactose, glucose e sacarose; amido, como amido de milho e de batata; celulose e derivados, como carboximetilcelulose de sódio; etilcelulose e acetato de celulose; goma adragante em pó; malte; gelatina; talco; excipientes como manteiga de cacau e ceras para supositórios; óleo, como o óleo de amendoim, semente de algodão, girassol, sésamo, milho, soja e o azeite; glicóis, como propilenoglicol ou polietilenoglicol; ésteres, como oleato de etilo e laureato de etilo; agar, agentes tampão, como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; ácido algínico; água apirógena; soro fisiológico isotónico; solução de Ringer; álcool etílico e soluções tampão de fosfatos, bem como outros lubrificantes não-tóxicos compatíveis, como lauril sulfato de sódio e estereato de magnésio, bem como corantes, agentes de libertação, agentes de revestimento, aromatizantes e perfumes, conservantes e antioxidantes também podem estar

presentes na composição de acordo com a avaliação do criador da fórmula.

[0035] Em certas modalidades, a invenção refere-se a composições que incluem pelo menos um composto de fórmula **I** e um ou mais veículos, excipientes ou diluentes farmacologicamente aceitáveis. Tais composições são preparadas de acordo com os procedimentos farmacologicamente aceitáveis, como os descritos, por exemplo, em *Remingtons*. Veículos farmacologicamente aceitáveis são aqueles que são compatíveis com outros ingredientes da formulação e que são biologicamente aceitáveis.

[0036] As composições da presente invenção são administradas via oral ou parentérica, individualmente ou em combinação com veículos farmacológicos convencionais. Veículos sólidos aplicáveis podem incluir uma ou mais substâncias que possam actuar como agentes aromatizantes, lubrificantes, solubilizantes, agentes de suspensão, substâncias de preenchimento, fluidificantes, auxiliares de compressão, ligantes, agentes de desintegração de comprimidos ou material de encapsulamento. Em pós, o veículo é um sólido com partículas muito finas, que está numa mistura com o ingrediente activo em partículas finas. Em comprimidos, o ingrediente activo é misturado com um veículo que tenha as propriedades de compressão necessárias em proporções adequadas e é compactado na forma e tamanho pretendidos. Veículos sólidos adequados incluem, por exemplo, fosfato de cálcio, estearato de magnésio, talco, açucares, lactose, dextrina, amido, gelatina, celulose, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, polivinilpirrolidona, ceras de baixo ponto de fusão e resinas de trocas iónicas.

[0037] Veículos líquidos podem ser utilizados na preparação de soluções, suspensões, emulsões xaropes e elixires. O ingrediente activo pode ser dissolvido ou suspenso num veículo líquido farmacologicamente aceitável, como água, solvente orgânico, uma mistura de ambos ou um óleo ou gordura farmacologicamente aceitável. O veículo líquido pode conter outros aditivos farmacologicamente aceitáveis, como por exemplo, solubilizantes, emulsionantes, tampões, conservantes, adoçantes, aromatizantes, agentes de suspensão, agentes espessantes, corantes, reguladores de viscosidade, estabilizadores ou osmorreguladores. Exemplos adequados de veículos líquidos para administração oral ou parentérica incluem água (particularmente contendo aditivos como acima, p. ex., derivados de celulose, preferencialmente solução de carboximetilcelulose de sódio), álcoois (incluindo álcoois monohídricos e polihídricos, p. ex., glicóis) e derivados, bem como óleos (p. ex., óleo de coco fraccionado e óleo de amendoim). Para administração parentérica, o veículo também pode ser um éster oleoso, como oleato de etilo e miristato de isopropilo. Veículos líquidos estéreis são utilizados em composições de forma líquida estéril para administração parentérica. O veículo líquido para composições pressurizadas pode ser hidrocarbonetos halogenados ou outro propulsor farmacologicamente aceitável.

[0038] As composições farmacológicas líquidas que são soluções estéreis ou suspensões podem ser administradas, por exemplo, via intramuscular, intraperitoneal ou por injeção subcutânea. As soluções estéreis também podem ser administradas de forma intravenosa. As composições para administração oral podem estar em forma líquida ou sólida.

[0039] Em certas modalidades, as composições da presente invenção são administradas rectal ou vaginalmente na forma de um supositório convencional. Para administração intranasal ou inalação intrabronquial ou insuflação, as composições da presente invenção podem ser formuladas numa solução aquosa ou parcialmente aquosa, que pode posteriormente ser utilizada na forma de um aerossol. As composições da presente invenção também podem ser administradas transdermicamente através da utilização de um adesivo transdérmico, contendo o composto activo e um veículo inerte quanto ao composto activo, não-tóxico para a pele e que permite a administração do agente para absorção sistémica na corrente sanguínea através da pele. O veículo pode assumir diferentes formas, como cremes, loções, pastas, géis e dispositivos oclusivos. Os cremes e loções podem ser líquidos viscosos ou emulsões semi-sólidas de óleo-em-água ou água-em-óleo. As pastas que incluem pós com capacidade de absorção dispersos em petróleo ou petróleo hidrofílico contendo o ingrediente activo também podem ser adequadas. Podem ser utilizados diversos dispositivos oclusivos para libertar o ingrediente activo na corrente sanguínea, como membrana semipermeável, cobrindo um depósito com o ingrediente activo com ou sem um veículo ou uma matriz contendo o ingrediente activo. Encontram-se outros dispositivos oclusivos na literatura.

[0040] Preferencialmente, a composição farmacêutica encontra-se na forma de dosagem individual, p. ex., como comprimidos, cápsulas, pós, soluções, suspensões, emulsões, grânulos ou supositórios. Nessas formas, a composição é subdividida em doses unitárias contendo as quantidades adequadas do ingrediente activo; as formas de dosagem unitária podem ser composições embaladas, por exemplo, pós,

ampolas, frascos, seringas de pré-enchimento ou bolsas com líquidos em pacotes. A forma farmacêutica unitária pode ser, por exemplo, uma cápsula ou o próprio comprimido, ou pode ser o número adequado de qualquer uma dessas composições na forma de embalagem.

[0041] A quantidade de composição da presente invenção fornecida a um doente varia de acordo com o que é administrado, o objectivo da administração, como profilaxia ou terapia, o estado do doente, a forma de administração e outros. Em aplicações terapêuticas, as composições da presente invenção são fornecidas a um doente que sofra de uma condição numa quantidade suficiente para tratar ou pelo menos tratar parcialmente os sintomas da condição e as respectivas complicações. Uma quantidade adequada para atingir este objectivo é uma "quantidade terapeuticamente eficaz", conforme anteriormente descrito. A dosagem a utilizar no tratamento de um caso em específico tem de ser determinada de forma subjectiva pelo médico assistente. As variáveis envolvidas incluem a condições específica e o tamanho, a idade e o padrão de respostas do doente. O tratamento de abuso de substâncias segue o mesmo método de administração de fármacos subjectiva sob orientação do médico assistente. Em geral, uma dose inicial é de cerca de 5 mg por dia com aumento gradual diário para cerca de 150 mg por dia para fornecer o nível de dosagem desejado para o doente.

[0042] Noutras modalidades da presente invenção, as composições contêm um composto da fórmula **I** ou **II**, numa quantidade de pelo menos 97, 97,5, 98, 98,5, 99, 99,5 e 99,8 de percentagem de peso, em que as percentagens se baseiam na base livre do referido composto e no peso total da

composição. Noutras modalidades, a composição contém um composto de fórmula **I** ou **II** contém não mais do que 2,0 de percentagem de área HPLC de impurezas orgânicas totais e, mais preferencialmente, não mais do que 1,5 de percentagem de área HPLC de impurezas orgânicas totais relativas à totalidade da área do cromatograma HPLC.

[0043] Também é fornecida uma composição com um composto de fórmula **III**, pelo menos um composto de fórmula **I** ou **II** e pelo menos um veículo farmacologicamente aceitável. Em algumas modalidades, as composições contém um composto da fórmula **I** ou **II**, numa quantidade de pelo menos 97 de percentagem de peso a 99, em que as percentagens se baseiam na base livre do referido composto e no peso total da composição. Noutras modalidades, a composição que contempla um composto de fórmula **I** ou **II** contém não mais do que 2,0 de percentagem de área HPLC de impurezas orgânicas totais e, mais preferencialmente, não mais do que 1,5 de percentagem de área HPLC de impurezas orgânicas totais relativas à totalidade da área do cromatograma HPLC.

Produtos de combinação e administração combinada

[0044] Em certas modalidades, composições inovadoras, e respectivas formulações, podem ser administradas isoladamente para tratar um ou mais distúrbios, conforme aqui descrito; em alternativa, podem ser administradas em combinação com (em simultâneo ou sequencialmente) um ou mais agentes activos diferentes, úteis no tratamento de um ou mais distúrbios, conforme aqui descrito. Assim, uma composição inovadora, ou respectiva formulação, pode ser co-administrada com um ou mais agentes activos, prévia ou posteriormente.

[0045] Em certas modalidades, composições inovadoras incluem um ou mais agentes activos diferentes adicionais a um composto de fórmula **I**, que não seja um composto de fórmula **I**. Em certas modalidades, a presente invenção fornece uma formulação que proporciona um composto de fórmula **I** e pelo menos um agente activo adicional.

[0046] Em algumas modalidades, formulação inovadoras incluem um opióide e um composto de fórmula **I**. Tal produto de combinação, com um opióide e um composto de fórmula **I**, permite simultaneamente o alívio da dor e a minimização dos efeitos secundários associados ao opióide (p. ex., efeitos gastrointestinais, (como evacuação gástrica retardada, motilidade do tracto GI alterado), etc.).

[0047] São reconhecidos na indústria opióides úteis no tratamento de analgesia. Por exemplo, compostos de opióide incluem, mas não se limitam a, alfentanil, anileridina, asimadolina, bremazocina, buprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, diacetilmorfina (heroína), di-hidrocodeína, difenoxilato, etilmorfina, fedotozina, fentanilo, funaltrexamina, hidrocodona, hidromorfona, levalorfanol, acetato de levometadilo, levorfanol, loperamida, meperidina (petidina), metadona, morfina, morfina-6-glucuronido, nalbufina, nalorfina, nicomorfina, ópio, oxicodona, oxihidromorfona, papaveretum, pentazocina, propiram, propoxifeno, remifentanilo, sufentanilo, tilidina, trimebutina e tramadol. Em algumas modalidades, o opióide é pelo menos um opióide seleccionado a partir de alfentanil, buprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, di-hidrocodeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levalorfanol, meperidina (petidina), metadona, morfina,

nalbufina, nicomorfin, oxicodona, oxihidromorfon, papaveretum, pentazocina, propiram, propoxifeno, sufentanilo e/ou tramadol. Em certas modalidades da presente invenção, o opióide é seleccionado a partir de morfina, codeína, oxicodona, hidrocodona, di-hidrocodeína, propoxifeno, fentanilo, tramadol e misturas destes. Numa modalidade em particular, o opióide é loperamida. Noutras modalidades, o opióide é agonista misturado, como butorfanol. Em algumas modalidades, os sujeitos são administrados com um ou mais opióides, como por exemplo, morfina e heroína ou metadona e heroína.

[0048] A quantidade de agentes activos adicionais presentes nas composições de combinação desta invenção será tipicamente igual ou inferior à quantidade que é normalmente administrada numa composição com esse agente activo como único agente terapêutico. Em certas modalidades da presente invenção, a quantidade de agente activo adicional varia entre cerca de 50% a 100% da quantidade normalmente presente numa composição com esse composto como o único agente terapêutico.

[0049] Em certas modalidades, formulações inovadoras também podem ser utilizadas em conjunto com e/ou em combinação com terapias convencionais para disfunção gastrointestinal para auxiliar na melhoria da obstipação e da disfunção intestinal. Por exemplo, terapias convencionais incluem, mas não se limitam a, estimulação funcional do tracto intestinal, agentes de redução do volume das fezes, laxantes (p. ex., laxantes catárticos, laxantes osmóticos, laxantes salinos, etc.), agentes espessantes e laxantes, lubrificantes, hidratação intravenosa e descompressão nasogástrica.

Utilizações e conjuntos de formulações inovadoras

[0050] Tal como apresentado acima, a presente invenção fornece um composto de fórmula **I**, bem como composições e formulações farmacologicamente aceitáveis deste, úteis na actuação como antagonistas de efeitos secundários indesejáveis de terapia analgésica com opióides (p. ex., efeitos gastrointestinais, como evacuação gástrica retardada, motilidade do tracto GI alterado, etc.). Além disso, um composto de fórmula **I**, bem como composições e formulações farmacologicamente aceitáveis deste, podem ser utilizados no tratamento de sujeitos com estados de doença que apresentam melhorias na presença de receptores opióides μ , ou em qualquer tratamento em que a supressão temporária do sistema de receptor opióide μ seja desejável (p. ex., íleo, etc.). Em certas modalidades da presente invenção, os métodos de utilização de formulações reportam a sujeitos humanos.

[0051] Deste modo, a administração de um composto de fórmula **I**, ou de uma composição ou formulação farmacologicamente aceitáveis deste, pode ser benéfica para o tratamento, prevenção, melhoria, retardamento ou redução dos efeitos secundários associados à utilização de opióides, como, por exemplo, disfunção gastrointestinal (p. ex., inibição da motilidade intestinal, obstipação, constrição do esfíncter GI, náuseas, emese (vómitos), espasmos biliares, disfunção intestinal devido a opióides, cólicas, disforia, prurido, retenção urinária, hipopneia, constrição papilar, efeitos cardiovasculares, rigidez da caixa torácica e supressão da tosse, diminuição da resposta ao stress e supressão de imunidade associada à administração de analgésicos narcóticos, entre outros, ou respectivas combinações. A utilização de um composto de fórmula **I**, ou de uma composição

ou formulação farmacologicamente aceitável deste, pode assim ser benéfica, de um ponto de vista da qualidade de vida, para sujeitos que recebem opióides, bem como para reduzir complicações resultantes de obstipação crónica, como hemorróidas, supressão do apetite, quebra de barreira mucosa, sépsis, risco de cancro no cólon e enfarte do miocárdio.

[0052] Em algumas modalidades, uma composição de um composto de fórmula **I**, bem como formulações e composições farmacologicamente aceitáveis deste, são úteis para administração num sujeito com administração aguda de opióides. Em algumas modalidades, as formulações fornecidas são úteis para administração a doentes que sofram de disfunção gastrointestinal pós-cirúrgica.

[0053] Noutras modalidades, uma composição de um composto de fórmula **I**, bem como formulações e composições farmacologicamente aceitáveis deste, são também úteis para administração a sujeitos com administração crónica de opióides (p. ex., doentes terminais com terapia de opióides, como um doentes com SIDA ou cancro, um doente cardiovascular; doentes com terapia de opióides crónica para gestão da dor; sujeitos com terapia de opióides para a manutenção da remoção de opióides). Em algumas modalidades, o sujeito é um sujeito que utiliza opióides para a gestão da dor crónica. Em algumas modalidades, o sujeito é um doente terminal. Noutras modalidades, o sujeito é uma pessoa que recebe terapia de gestão da remoção de opióides.

[0054] As utilizações alternativas ou adicionais de um composto de fórmula **I**, bem como as formulações e composições farmacologicamente aceitáveis deste, aqui descritas, podem

ser para tratar, reduzir, inibir ou prevenir os efeitos da utilização de opióides, incluindo, p. ex., migração aberrante ou proliferação de células endoteliais (p. ex., células endoteliais vasculares), angiogénese aumentada e aumento na produção de factores letais a partir de agentes infecciosos oportunistas (p. ex., *Pseudomonas aeruginosa*). Utilizações benéficas adicionais de um composto de fórmula **I**, bem como as formulações e composições farmacologicamente aceitáveis deste, incluem o tratamento de supressão imunológica induzida por opióides, inibição de angiogénese, inibição de proliferação vascular, tratamento da dor, tratamento de condições de inflamação, como síndrome inflamatório do foro intestinal, tratamento de doenças infecciosas e doenças do sistema muscoesquelético, como osteoporose, artrite, osteíte, periosteíte, miopatias e tratamento de doenças auto-imunes.

[0055] Em certas modalidades, uma composição de um composto de fórmula **I**, bem como formulações e composições farmacologicamente aceitáveis deste, pertencentes à invenção, podem ser utilizados em métodos de prevenção, inibição, redução, retardamento, diminuição ou tratamento de disfunção gastrointestinal, incluindo, mas não limitado a, síndrome intestinal disfuncional, disfunção intestinal induzida por opióides, colite, íleo pós-cirúrgico ou pós-parto, náuseas e/ou vômitos, evacuação e motilidade gástrica reduzida, inibição do estômago, bem como propulsão intestinal pequena e/ou grande, maior amplitude de contracções segmentais não-propulsoras, constrição do esfíncter de Oddi, aumento da espasticidade do esfíncter anal, relaxamento de reflexo deficitário com distensão rectal, diminuição das secreções intestinais, pancreáticas, biliares ou gástricas, aumento da absorção de água de

conteúdos do intestino, refluxo gastroesofágico, gastroparesia, cólicas, meteorismo, desconforto e dores epigástricas ou abdominais, obstipação, obstipação idiopática, disfunção gastrointestinal pós-cirúrgica após cirurgia abdominal (p. ex., colectomia (p. ex., hemicolectomia direita, hemicolectomia esquerda, hemicolectomia transversal, colectomia de retirada, baixa ressecção anterior)) e absorção retardada de medicação administrada por via oral ou substâncias nutritivas.

[0056] As formas fornecidas de um composto de fórmula **I**, bem como as formulações e composições farmacologicamente aceitáveis deste, são também úteis no tratamento de condições que incluem cancros com angiogénese, supressão imunológica, anemias de células falciformes, lesões vasculares e retinopatia e também no tratamento de distúrbios associados a inflamações (p. ex., síndrome intestinal disfuncional), supressão imunológica e inflamação crónica.

[0057] Noutras modalidades ainda, são fornecidas aplicações veterinárias (p. ex., tratamento de animais domésticos, como cavalos, cães, gatos, etc.) para utilização de um composto de fórmula **I**, bem como de formulações e composições farmacologicamente aceitáveis deste. Assim, a utilização das formulações fornecidas em aplicações veterinárias análogas às debatidas acima para sujeitos humanos está também contemplada. Por exemplo, a inibição de motilidade gastrointestinal equina, como cólicas e obstipação, podem ser fatais para um cavalo. A dor resultante de uma cólica que o cavalo sofre pode conduzir à morte por choque, tal como uma situação prolongada de obstipação também pode conduzir à morte. O tratamento de equinos com antagonistas do receptor opióide periférico foi descrito, por exemplo, na

Patente U.S. com a publicação n.º 20050124657 de 20 de Janeiro de 2005.

[0058] Também é de referir que um composto de fórmula **I**, bem como formulações e composições farmacologicamente aceitáveis deste, podem ser empregues em terapias de combinação, ou seja, um composto de fórmula **I**, bem como formulações e composições farmacologicamente aceitáveis deste, podem ser co-administrados ou administrados antes de ou depois de um ou mais procedimentos médicos ou terapêuticos desejados. Terapias de combinação particulares (procedimentos ou terapêuticas) para empregar num regime de combinação têm em conta a compatibilidade das terapêuticas desejadas e/ou procedimentos e os efeitos da terapêutica que se deseja atingir. Também é de referir que as terapias empregues podem atingir um efeito desejado para o mesmo distúrbio (por exemplo, uma formulação pode ser co-administrada com outro composto utilizado para tratar o mesmo distúrbio) ou podem alcançar efeitos diferentes (p. ex., controlo de efeitos adversos). Tal como aqui utilizado, compostos de terapêuticas adicionais, normalmente administrados para tratar ou prevenir uma doença ou condição em particular, são tidos como "adequados para a doença ou condição a ser tratada".

[0059] Noutras modalidades, uma composição de um composto de fórmula **I**, bem como as formulações e composições farmacologicamente aceitáveis deste e formas farmacêuticas unitárias, são úteis na preparação de medicamentos, incluindo, mas não limitado a, medicamentos úteis no tratamento de efeitos secundários da utilização de opióides (p. ex., efeitos secundários gastrointestinais (como inibição da motilidade intestinal, constrição do esfíncter

GI, obstipação), náuseas, emese (vómitos), disforia, prurido, etc.) ou uma combinação destes. Os compostos da presente invenção, bem como as formulações e composições farmacologicamente aceitáveis deste, são úteis na preparação de medicamentos, no tratamento de doentes que recebem terapia aguda de opióides (p. ex., doentes que sofrem de disfunção gastrointestinal pós-cirúrgica com administração aguda de opióides) ou sujeitos com utilização crónica de opióides (p. ex., doentes terminais com terapia de opióides, como um doente com SIDA, com cancro, um doente cardiovascular; sujeitos com terapia crónica de opióides para a gestão da dor; ou sujeitos com terapia de opióides para a gestão da remoção de opióides). Igualmente, na preparação de medicamentos úteis no tratamento da dor, no tratamento de condições inflamatórias, como doenças inflamatórias do foro intestinal, no tratamento de doenças infecciosas, no tratamento de doenças do sistema muscoesquelético, como osteoporose, artrite, osteíte, periosteíte, miopatias, no tratamento de doenças auto-imunes e supressão imunológicas, na terapia de disfunção gastrointestinal pós-cirúrgica após cirurgia abdominal (p. ex., colectomia (p. ex., hemicolectomia direita, hemicolectomia esquerda, hemicolectomia transversal, colectomia de retirada, baixa ressecção anterior)), obstipação idiopática e íleo (p. ex., íleo pós-cirúrgico e pós-parto) e no tratamento de distúrbios como cancros com angiogénese, inflamação crónica e/ou dores crónicas, anemia de células falciformes, lesões vasculares e retinopatia.

[0060] Ainda incluídos na invenção estão conjuntos e/ou kits farmacêuticos com uma composição de um composto de fórmula **I**, ou de uma formulação ou composição farmacologicamente aceitável deste, e um recipiente (p. ex., folha ou embalagem

de plástico, ou outro recipiente adequado). São adicionalmente fornecidas instruções opcionais para a utilização destes kits.

[0061] Para que a invenção aqui descrita seja mais facilmente compreendida na sua totalidade, são apresentados os seguintes exemplos. Deve ter-se em consideração que os exemplos são fornecidos para servirem de exemplos e não são limitadores da invenção de nenhuma forma.

[0062] Todas as características de cada um dos aspectos da invenção aplicam-se a todos os aspectos *mutatis mutandis*.

EXEMPLIFICAÇÃO

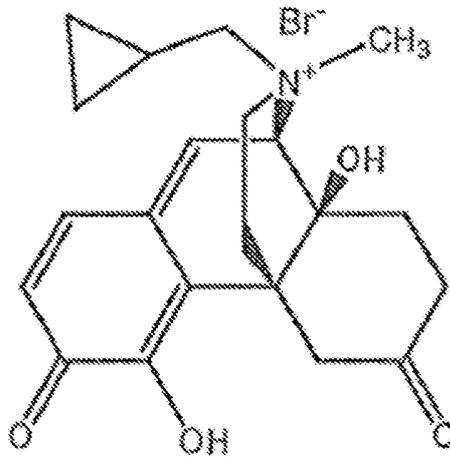
Procedimentos gerais

[0063] O composto **III-1** é preparado de acordo com os métodos detalhadamente descritos na patente de aplicação internacional com o número de publicação W02006/127899.

Exemplo 1

Preparação do composto **II- 1**:

[0064]



II-1

[0065] Uma solução de composto **III-1** foi exposta à luz num teste solar (instrumento de radiação UV) durante 48 horas a 500 watts/hora para acomodar o composto **II-1**. O produto quinona foi isolado via HPLC preparativa e a matéria sólida purificada resultante foi obtida através de liofilização do produto isolado da HPLC. O cromatograma da HPLC do composto é **II-1** apresentado na **Figura 1**.

[0066] A HPLC preparativa foi desenvolvida através do seguinte método:

Especificação da coluna: Prodigy ODS-3, 15 cm x 2,0 mm, partículas de 3 mm de tamanho, de Phenomenex ou equivalente

Força da fase móvel (isocrática): 75:25 (p/p) 0,1% de TFA em água/metanol

Fase móvel A = 95:5 (p/p) 0,1% de TFA em água/metanol

Fase móvel B = 35:65 (p/p) 0,1% de TFA em água/metanol

Programa de gradiente	Tempo (Min)	%A
	0	100
	45	50
	45,1	100
	60	100

Temperatura da coluna: 50 °C

Fluxo de 0,25 ml/minuto

Detecção: UV, 280 nm

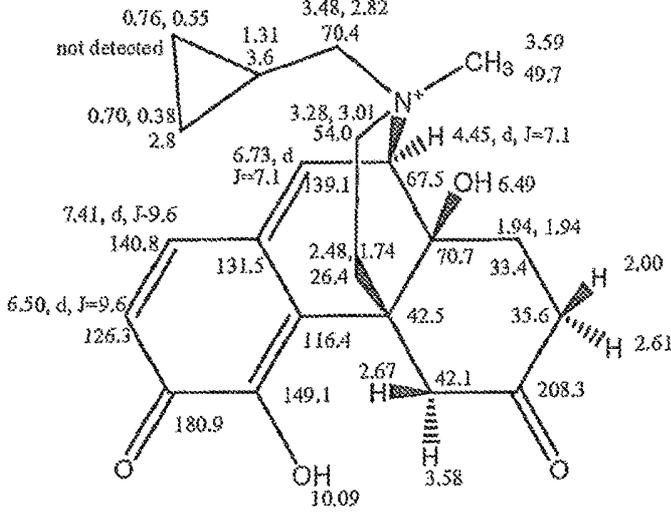
[0067] A interpretação da identificação/estrutura do composto **II-1** foi alcançada através de dados analíticos de HPLC-UV (PDA), HPLC-MS e RMN da matéria isolada. HPLC-UV (PDA) forneceu um espectro UV que difere do composto de origem (matéria original) através de uma alteração na absorção (λ -máx.) de 280 nm (composto **III-1**) a cerca de 320 nm (composto **II-1**). O espectro UV do composto **II-1** é apresentado na **Figura 2**. Esta alteração indica a presença de conjugação de ligação adicional e suporta a estrutura de ligação apresentada. HPLC-MS demonstra que o pico observado na HPLC tem uma m/z de 356 (ESI Positivo), sendo igual ao composto de origem (composto **III-1**), suportando também a estrutura atribuída.

[0068] A RMN da matéria isolada foi executada através de um espectrómetro DRX-400. O espectro RMN ¹H é apresentado na **Figura 3**. Correlações de longo alcance entre núcleos homogêneos de próton-próton e núcleos heterogêneos de próton-carbono suportam a estrutura do composto **II-1**. Os dados obtidos a partir destas técnicas, descritas na sua totalidade, suportam a estrutura do composto produzido após

exposição à energia solar (UV) do composto **III-1**, tal como o composto **II-1**.

[0069] As atribuições de alterações químicas para o composto isolado são apresentadas na Tabela 1, abaixo, onde as alterações químicas são referentes a TMS ($\delta^1 = 0,0$ ppm) e DMSO-d6 ($\delta^{13}\text{C} = 39,5$ ppm).

Tabela 1: Atribuições de alterações químicas em DMSO-d6



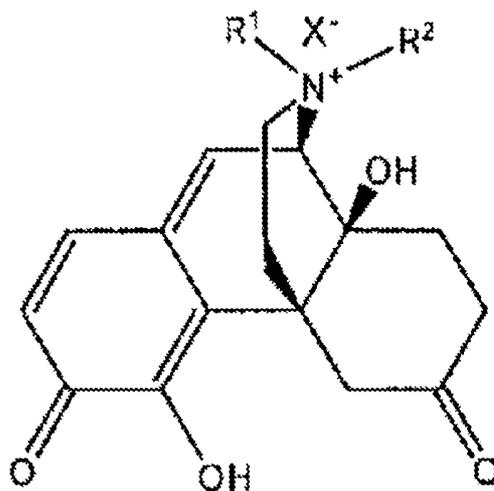
C#	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	Ligações (Hz)	Correlação H-C COSY	Correlação H-C HMBC
1	140,8	7,41, d	9,6	2	2 (p), 3, 10 (p), 11
2	126,3	6,50, d	9,6	1	4, 10
3	180,9				
4	149,1				
4-OH		10,9			12
5	42,1	3,58 proR 2,67 proS			6, 14, 16 6, 12, 13
6	208,3				
7	35,6	2,61 proS 2,00 proR		8	6, 13
8	33,4	1,94 1,94		7	
9	67,5	4,45, d	7,1	10	10, 11, 13, 14

10	139,1	6,73	7,1	10	1, 9 (p), 12, 14
11	131,5				
12	116,4				
13	42,5				
14	70,7				
14-OH		6,49			
15	26,4	2,84 1,74		16	
16	54,0	3,28 3,01		15	
17	70,4	3,48 2,82		18	
18	3,6	1,31		17, 19, 20	
19	Não eliminado	0,76 0,55		18, 20	
20	2,8	0,70 0,38		18, 20	
21	49,7	3,59			

Lisboa,

REIVINDICAÇÕES

1. Uma composição de um composto de fórmula I:



I

a) em que o composto de fórmula I se encontra numa quantidade de pelo menos 97%, 97,5%, 98%, 98,5%, 99%, 99,5% ou 99,8% por peso da composição; ou

b) em que a composição contém não mais do que 2% por área HPLC de impurezas orgânicas totais e preferencialmente não mais do que 1,5% por área HPLC de impurezas orgânicas totais em relação à área total do cromatograma da HPLC; e

em que R1 e R2 são ambos independentemente alifáticos C1-6; e X⁻ é um anião adequado.

2. A composição da reivindicação 1, em que o composto de fórmula I se encontra numa quantidade de pelo menos 97%, 97,5%, 98%, 98,5%, 99%, 99,5% ou 99,8% por peso da composição.

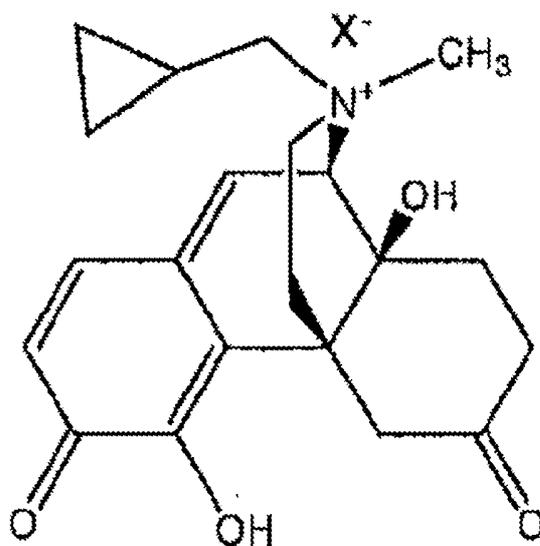
3. A composição da reivindicação 1, não contendo mais do que 2% por área HPLC de impurezas orgânicas totais e preferencialmente não mais do que 1,5% por área HPLC de impurezas orgânicas totais em relação à área total do cromatograma da HPLC.

4. A composição de qualquer uma das reivindicações 1-3, em que pelo menos 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,85%, 99,9% ou 99,95% de um composto de fórmula I se encontra na configuração (R) relativamente ao nitrogénio.

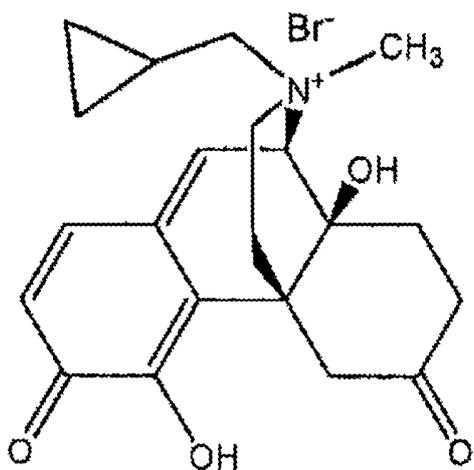
5. A composição de qualquer uma das reivindicações de 1-4, em que X- é seleccionado de um grupo que consiste no anião de um ácido Bronsted adequado, um halogeneto de hidrogénio, um ácido carboxílico, um ácido sulfónico, um ácido sulfúrico, um ácido fosfórico, cloreto, brometo, iodeto, fluoreto, bissulfato, tartarato, nitrato, citrato, bitartarato, carbonato, fosfato, malato, maleato, sulfonato de fumarato, metilsulfonato, formiato, carboxilato, sulfato, metilsulfato ou succinato.

6. A composição de qualquer uma das reivindicações 1-5, em que R¹ é um alifático C₁₋₄ e R² é um alquilo inferior; opcionalmente, em que R¹ é um grupo de alquilo (cicloalquilo) ou grupo de alcenilo, ou opcionalmente, em que R¹ é metilo de ciclopropilo ou alilo e R² é metilo.

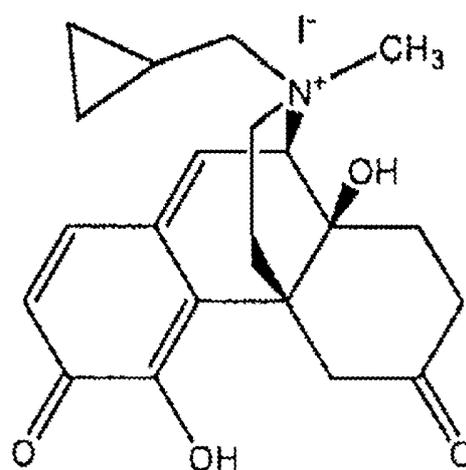
7. A composição de qualquer uma das reivindicações 1-5, em que o composto é um composto de fórmula II, fórmula II-1 ou fórmula II-2:



II



II-1



II-2.

8. Uma composição farmacêutica que inclui a composição de qualquer uma das reivindicações 1-7 e um veículo ou adjuvante farmacologicamente aceitável.

9. A composição farmacêutica da reivindicação 8, numa forma de dosagem unitária para administração a um doente, em que a forma de dosagem unitária é seleccionada de um grupo que consiste em comprimidos, cápsulas, pós, soluções,

suspensões, emulsões, grânulos ou supositórios; ou, opcionalmente, incluindo ainda um agente terapêutico adicional.

10. A composição farmacêutica da reivindicação 8 para uso na redução de pelo menos um efeito secundário da terapia opióide num sujeito que receba tratamento com opióides incluindo a administração da composição farmacêutica numa quantidade eficaz para reduzir o efeito secundário, sendo o efeito secundário seleccionado de um grupo que inclui hipopneia, constrição papilar, efeitos cardiovasculares, rigidez da caixa torácica e supressão da tosse, diminuição da resposta ao stress, supressão de imunidade, migração aberrante ou proliferação de células endoteliais, angiogénese aumentada e aumento na produção de factores letais a partir de agentes infecciosos oportunistas.

11. A composição farmacêutica da reivindicação 10, em que o sujeito é um doente a receber tratamento a curto prazo com administração de opióides ou um doente com administração crónica de opióides.

12. A composição farmacêutica da reivindicação 8 para uso na prevenção, inibição, redução, retardamento, diminuição ou tratamento de uma disfunção com a administração da composição farmacêutica numa quantidade suficiente para prevenir ou tratar a disfunção, em que a disfunção é seleccionada do grupo que consiste em síndrome intestinal disfuncional, colite, íleo pós-cirúrgico ou pós-parto, náuseas e/ou vómitos, evacuação e motilidade gástrica reduzida, inibição do estômago, bem como propulsão intestinal pequena e/ou grande, maior amplitude de contracções segmentais não-propulsoras, constrição do esfíncter de Oddi, aumento da

espasticidade do esfíncter anal, relaxamento de reflexo deficitário com distensão rectal, diminuição das secreções intestinais, pancreáticas, biliares ou gástricas, aumento da absorção de água de conteúdos do intestino, refluxo gastroesofágico, gastroparesia, cólicas, meteorismo, desconforto e dores epigástricas ou abdominais, obstipação, obstipação idiopática, disfunção gastrointestinal pós-cirúrgica, absorção retardada de medicação administrada por via oral ou substâncias nutritivas, angiogénese, proliferação vascular, dor, condições de inflamação, síndrome inflamatório do foro intestinal, doenças infecciosas, doenças do sistema muscoesquelético, osteoporose, artrite, osteíte, periosteíte, miopatias e doenças auto-imunes, cancros com angiogénese, anemias de células falciformes, lesões vasculares, retinopatia, distúrbios associados a inflamações, supressão imunológica e inflamação crónica.

13. A composição farmacêutica da reivindicação 12, em que a composição serve para ser co-administrada ou administrada antes de ou depois de um ou mais procedimentos médicos ou terapêuticos desejados.

14. A composição farmacêutica da reivindicação 12, em que a composição serve para administração por um método seleccionado do grupo que consiste em via oral ou parentérica, individualmente ou em combinação com veículos.

15. Um conjunto com um pacote que contém um recipiente selado incluindo a composição da reivindicação 1 e instruções de utilização.

Lisboa,

RESUMO

**"Antagonistas e receptor opióide periférico e
respectivas utilizações"**

A presente invenção fornece um composto de fórmula I em que X-, R¹ e R² são aqui definidos, além das respectivas composições, sendo úteis como antagonistas do receptor opióide μ periférico.