

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 867 799**

(51) Int. Cl.:

**C07D 489/08** (2006.01)  
**A61K 31/485** (2006.01)  
**A61P 17/04** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.04.2016 PCT/US2016/029024**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **27.10.2016 WO16172613**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2016 E 16784019 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.02.2021 EP 3286198**

---

(54) Título: **Compuestos para tratar afecciones pruríticas**

(30) Prioridad:

**23.04.2015 US 201562151618 P**

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

**20.10.2021**

(73) Titular/es:

**TREVI THERAPEUTICS, INC. (100.0%)  
195 Church Street  
New Haven, CT 06510, US**

(72) Inventor/es:

**HAWI, AMALE**

(74) Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 867 799 T3

---

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

**DESCRIPCIÓN**

Compuestos para tratar afecciones pruríticas

**REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS**

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud provisional de EE. UU. núm. 62/151.618, presentada el 23 de abril de 2015.

**CAMPO DE LA INVENCIÓN**

La invención se refiere a compuestos y composiciones útiles para tratar afecciones pruríticas.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

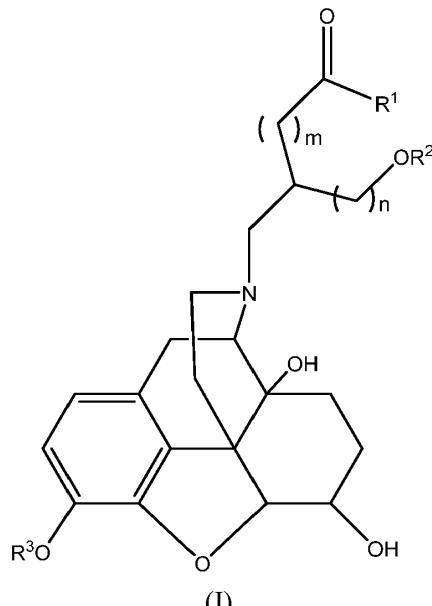
El prurito, o la comezón, es una sensación generalizada o localizada que estimula el deseo o el reflejo de rascarse. La causa del prurito no se entiende por completo. Los factores contribuyentes propuestos para la patogenia del prurito pueden incluir anemia u otra manifestación de deficiencia de eritropoyetina, liberación de histamina de los mastocitos de la piel, sequedad de la piel, hiperparatiroidismo secundario, hiperfosfatemia con aumento de la deposición de fosfato de calcio en la piel y alteraciones en el sistema opioidérgico endógeno con expresión excesiva de receptores opioides  $\mu$ .

Phan et al.; J. Am. Acad. Dermatol. 2009, vol. 63, número 4, páginas 680-688, describe antagonistas de los receptores opioides  $\mu$  para el tratamiento del prurito.

La presente invención da a conocer compuestos y composiciones útiles para tratar prurito o comezón.

**COMPENDIO DE LA INVENCIÓN**

En una realización, la presente invención da a conocer un compuesto que tiene la fórmula estructural (I):



o su sal solvato o éster, en donde:

R<sup>1</sup> es alquilo, OR<sup>4</sup> o NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

R<sup>2</sup> es H o alquilo; o alternativamente, R<sup>1</sup> y OR<sup>2</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo lactona;

m es 0 o 1;

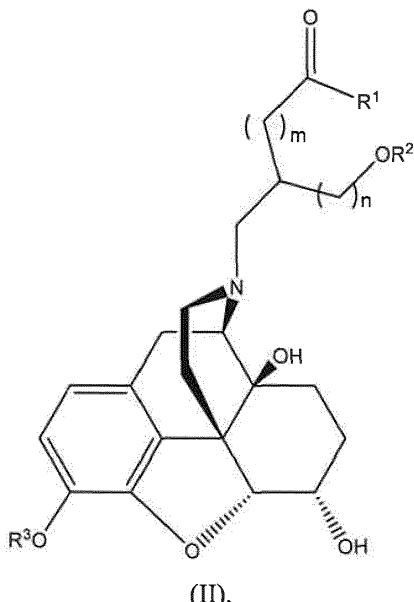
n es 1 o 2; Y

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son en forma independiente hidrógeno o alquilo,

en donde el término alquilo se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente saturado o insaturado, de cadena ramificada o lineal o cíclico derivado por eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono sencillo de

un alcano, alqueno o alquino original, e incluye cicloalquilo que se refiere a un radical alquilo cíclico saturado o insaturado que contiene entre 3 y 10 átomos del anillo (cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>).

En otra realización, la presente invención da a conocer un compuesto que tiene la fórmula estructural (II):



- 5 o su sal, solvato o éster, en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, y m y n son como se definieron anteriormente.

En otra realización, la presente invención da a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o (II), o su sal, solvato o éster; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la presente invención da a conocer una forma farmacéutica unitaria que comprende un compuesto de fórmula (I) o (II), o su sal, solvato o éster; y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, 10 la forma farmacéutica unitaria es una forma farmacéutica de liberación extendida (ER).

La presente invención también da a conocer una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, o su sal, solvato o éster, para uso en un método para tratar una afección prurítica, que comprende administrar la composición a un sujeto que lo necesita. La composición puede comprender 0,1% p/p a 10% p/p del compuesto o su sal, solvato o éster. La composición se puede administrar en forma tópica.

- 15 La presente invención también da a conocer una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, o su sal, solvato o éster, para uso en un método para tratar una afección gastrointestinal en un sujeto que lo necesita. La afección gastrointestinal se puede seleccionar del grupo que consiste en diarrea, gastroenteritis, enfermedad intestinal inflamatoria y síndrome de intestino corto. La composición se puede administrar tópicamente al tubo digestivo.

- 20 Se describen también métodos para preparar un compuesto de la presente invención.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIG. 1 es un histograma que muestra los resultados de un ensayo de afinidad de unión *in vitro* realizado en el primer conjunto de 22 dianas para evaluar el abuso potencial de nalbufina.

- 25 La FIG. 2 es un histograma que muestra los resultados de un ensayo de afinidad de unión *in vitro* realizado en el segundo conjunto de 22 dianas para evaluar el abuso potencial de nalbufina.

La FIG. 3 es un histograma que muestra los resultados de un ensayo de afinidad de unión *in vitro* realizado en el primer conjunto de 22 dianas para evaluar el abuso potencial de nalbufina-3-beta-D-glucurónico.

La FIG. 4 es un histograma que muestra los resultados de un ensayo de afinidad *in vitro* realizado en el segundo conjunto de 22 dianas para evaluar el abuso potencial de nalbufina-3-beta-D-glucurónico.

- 30 La FIG. 5 es un histograma que muestra los resultados de un ensayo de afinidad de unión *in vitro* realizado en el primer conjunto de 22 dianas para evaluar el abuso potencial del Compuesto 1.

La FIG. 6 es un histograma que muestra los resultados de un ensayo de unión *in vitro* realizado en el segundo conjunto de 22 dianas para evaluar el abuso potencial del Compuesto 1.

La FIG. 7 es un histograma que muestra un valor  $Cl_{50}$  de nalbufina para inhibir la unión de un ligando agonista de un receptor opioide  $\delta$ .

La FIG. 8 es un histograma que muestra los valores  $Cl_{50}$  de nalbufina, nalbufina-3-beta-D-glucurónido y el Compuesto 1 para inhibir la unión de un ligando agonista de un receptor opioide K.

5 La FIG. 9 es un histograma que muestra valores  $Cl_{50}$  de nalbufina, nalbufina-3-beta-D-glucurónido y Compuesto 1 para inhibir la unión de un ligando agonista de un receptor opioide  $\mu$ .

La FIG. 10 es un gráfico que muestra el % de inhibición de la unión de un ligando agonista de un receptor opioide  $\delta$  por nalbufina.

10 La FIG. 11 es un gráfico que muestra el % de inhibición de la unión de un ligando agonista de un receptor opioide K por nalbufina.

La FIG. 12 es un gráfico que muestra el % de inhibición de la unión de un ligando agonista de un receptor opioide K por nalbufina-3-beta-D-glucurónido.

La FIG. 13 es un gráfico que muestra el % de inhibición de la unión de un ligando agonista de un receptor opioide K por el Compuesto 1.

15 La FIG. 14 es un gráfico que muestra el % de inhibición de la unión de un ligando agonista de un receptor opioide  $\mu$  por nalbufina.

La FIG. 15 es un gráfico que muestra el % de inhibición de la unión de un ligando agonista de un receptor opioide  $\mu$  por nalbufina-3-beta-D-glucurónido.

20 La FIG. 16 es un gráfico que muestra el % de inhibición de la unión de un ligando agonista de un receptor opioide  $\mu$  por el Compuesto 1.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Estas y otras realizaciones, ventajas y características de la presente invención se dan a conocer en las secciones siguientes. A menos que se defina algo distinto, todos los términos técnico-científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente el experto en la técnica a la que pertenece la presente invención.

##### 25 Definiciones

Los términos "uno" y "una" no indican una limitación de cantidad, sino que indican la presencia de por lo menos uno de los artículos a los que se hace referencia. Los términos "uno" y "una" se utilizan en forma indistinta con "uno/a o más" o "por lo menos uno/a". El término "o" o "y/o" se usa como un término gramatical para indicar que dos palabras o expresiones se han de tomar juntas o individualmente. Las expresiones "que comprende", "que tiene", "que incluye" y "que contiene" se han de interpretar como términos de final abierto (es decir, significa "que incluye, aunque sin limitarse a ello"). Los valores extremos de todos los intervalos dirigidos al mismo componente o propiedad son inclusivos e independientemente combinables.

30 "Aproximadamente" incluye todos los valores que tienen prácticamente el mismo efecto, o que proporcionan prácticamente el mismo resultado, que el valor de referencia. Por lo tanto, el intervalo abarcado por el término "aproximadamente" variará dependiendo del contexto en el que se utilice el término, por ejemplo, el parámetro con el que se asocia el valor de referencia. Por consiguiente, dependiendo del contexto, "aproximadamente" puede significar, por ejemplo,  $\pm 10\%$ ,  $\pm 5\%$ ,  $\pm 4\%$ ,  $\pm 3\%$ ,  $\pm 2\%$ ,  $\pm 1\%$  o  $\pm$  menos de aproximadamente 1%. Cabe destacar que todas las citas de un valor de referencia precedidas por el término "aproximadamente" tienen también como fin ser una cita del valor de referencia solo. Asimismo, las frases "menos de aproximadamente" o "más de aproximadamente" se deben entender en función de la definición del término "aproximadamente" provisto en este documento.

35 "Alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarbonado saturado o insaturado, de cadena ramificada o lineal o cíclico monovalente derivado por eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono sencillo de un alcano, alqueno o alquino original. El término "alquilo" incluye "alquilo sustituido". El término "alquilo" también incluye "cicloalquilo" que se refiere a un radical alquilo cíclico saturado o insaturado que contiene entre 3 y 10 átomos de carbono (cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ ). Los grupos alquilo típicos incluyen, aunque sin limitarse a ello, metilo; etilos tales como etanilo, etenilo, etinilo; propilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo, ciclopropan-1-ilo, prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metil-propan-1-ilo, 2-metil-propan-2-ilo, ciclobutan-1-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.; y similares. El término "alquilo" tiene como fin incluir específicamente grupos que tienen cualquier grado o nivel de saturación, es decir, grupos que tienen exclusivamente enlaces carbono-carbono sencillos, grupos que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono, grupos que tienen uno o más triples enlaces carbono-carbono y grupos que tienen mezclas de enlaces carbono-carbono sencillos, dobles y triples. Si se tiene como fin un nivel de saturación

específico, se usan las expresiones "alcanilo", "alquenilo" y "alquinilo". En algunas realizaciones, un grupo alquilo comprende entre 1 y 20 átomos de carbono (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>). En otras realizaciones, un grupo alquilo comprende entre 1 y 12 átomos de carbono (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>). Incluso en otras realizaciones, un grupo alquilo comprende entre 1 y 6 átomos de carbono (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Cabe destacar que cuando un grupo alquilo está además conectado a otro átomo, 5 se convierte en un grupo "alquileno". En otros términos, la palabra "alquileno" se refiere a un alquilo divalente. Por ejemplo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> es un etilo, mientras que -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- es un etileno. Es decir, "alquileno", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarbonado saturado o insaturado, ramificado, de cadena lineal o cíclico divalente derivado por eliminación de dos átomos de hidrógeno de un átomo de carbono sencillo o dos átomos de carbono diferentes de un alcano, alqueno o alquino original. El término "alquileno" tiene como fin específicamente 10 incluir grupos que tienen cualquier grado o nivel de saturación, es decir, grupos que tienen exclusivamente enlaces carbono-carbono sencillos, grupos que tienen uno o más dobles enlaces carbono, carbono, grupos que tienen uno o más triples enlaces carbono-carbono y grupos que tienen mezclas de enlaces carbono-carbono sencillos, dobles y triples. Si se tiene como objetivo un nivel de saturación específico, se utilizan las expresiones "alcanileno", 15 "alquenileno" y "alquinileno". En algunas realizaciones, un grupo alquileno comprende entre 1 y 20 átomos de carbono (alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>). En otras realizaciones, un grupo alquileno comprende entre 1 y 12 átomos de carbono (alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>). Incluso en otras realizaciones, un grupo alquileno comprende entre 1 y 6 átomos de carbono (alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

El término "CE<sub>50</sub>", tal como se emplea en este documento, se refiere a la concentración de un compuesto que produce respuesta media máxima. El término "Cl<sub>50</sub>", tal como se emplea en este documento, se refiere a la concentración de 20 un compuesto en donde la respuesta (o unión) se reduce a la mitad.

La expresión "presente compuesto(s)" o "compuesto(s) de la presente invención", tal como se emplea en este documento, se refiere a compuestos abarcados por las fórmulas estructurales descritas en este documento, p. ej., fórmulas (I), (II) y (III), incluido cualquier subgénero y compuestos específicos dentro de estas fórmulas, como los compuestos que se describen en este documento. Los compuestos se pueden identificar o bien por su estructura química y/o nombre químico. Cuando la estructura química y el nombre químico entran en conflicto, la estructura química es determinante de la identidad del compuesto. Los compuestos descritos en este documento pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces, y por lo tanto, pueden existir como estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros o diastereómeros. Por consiguiente, 25 las estructuras químicas representadas en este documento abarcan todos los enantiómeros y estereoisómeros posibles de los compuestos ilustrados, incluida la forma estereoquímicamente pura (p. ej., geométricamente pura, enantioméricamente pura o diastereoméricamente pura) y mezclas enantioméricas y estereoisoméricas. Las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas se pueden resolver en sus enantiómeros o estereoisómeros componentes usando técnicas de separación o técnicas de síntesis quiral conocidas por los expertos en la materia. Los compuestos pueden 30 además existir en varias formas tautoméricas, como la forma de enol, la forma de ceto y sus mezclas. Por consiguiente, las estructuras químicas ilustradas en este documento abarcan todas las formas tautoméricas posibles de los compuestos ilustrados. El término "tautómero", tal como se emplea en este documento, se refiere a isómeros que 35 cambian entre sí con gran facilidad como para poder existir juntos en equilibrio. En general, los compuestos se pueden hidratar o solvatar. Ciertos compuestos pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados en este documento y tienen como fin estar dentro del alcance de la presente invención. Además, se ha de entender que cuando se ilustran estructuras parciales de los 40 compuestos, los paréntesis indican el punto de sujeción de la estructura parcial al resto de la molécula.

El término "lactona" o la expresión "anillo lactona" se refiere a un anillo saturado o insaturado de dos o más átomos de carbono y un átomo de oxígeno sencillo con un grupo cetona en uno de los carbonos adyacente al átomo de oxígeno en el anillo. El término "lactona" o "anillo lactona" también incluye lactonas sustituidas. Las lactonas típicas 45 incluyen, aunque sin limitarse a ello,  $\alpha$ -acetolactona,  $\beta$ -propiolactona,  $\gamma$ -butyrolactona,  $\delta$ -valerolactona, caprolactona, etc.; y similares. En algunas realizaciones, el grupo lactona comprende entre 3 y 10 átomos del anillo, incluido el átomo de oxígeno del anillo. En otras realizaciones, el grupo lactona comprende entre 3 y 7 átomos del anillo, incluido el átomo de oxígeno del anillo.

El término "halógeno" o "halo", tal como se emplea en este documento, incluye grupos fluoro (F), cloro (Cl), bromo (Br) 50 y yodo (I).

"Grupo protector" se refiere a un grupo de átomos que cuando se sujeta a un grupo funcional reactivo en una molécula emmascara, reduce o previene la reactividad del grupo funcional. Los ejemplos de grupos protectores se pueden hallar en Green et al., "Protective Groups in Organic Chemistry", (Wiley, 2<sup>a</sup> ed. 1991) y Harrison et al., "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vol. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996). Los grupos protectores amino representativos 55 incluyen, aunque sin limitarse a ello, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo ("CBZ"), *terc*-butoxicarbonilo ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo ("SES"), tritilo y grupos tritilo sustituidos, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo ("FMOC"), nitro-veratriloxicarbonilo ("NVOC") y similares. Los grupos protectores hidroxi representativos incluyen, aunque sin limitarse a ello, aquellos en los que el grupo hidroxi está o bien acilado o alquilado, como bencil y tritil éteres, además de alquil éteres, tetrahidropiranil éteres, trialquilsilil éteres 60 y alil éteres.

La expresión "farmacéuticamente aceptable", tal como se emplea en este documento, significa adecuado para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica y similar, proporcional con una relación razonable de riesgo/beneficio, y eficaz para el uso que se tiene como fin dentro del alcance del criterio médico seguro.

- 5 El término "sal", tal como se emplea en este documento, incluye tanto sales de adición ácidas como básicas. En una realización, la sal se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable. Una sal de adición ácida se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia y las propiedades biológicas de las bases libres, que no son biológicamente ni de otro modo indeseables y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, entre otros, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como, aunque sin limitarse a ello, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido alcanfórico, ácido alcanfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, 15 ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido mágico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mágico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido 20 piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salícílico, ácido 4-aminosalícílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiociánico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico y similares.

Una sal de adición básica se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia y las propiedades biológicas de los ácidos libres, que no son biológicamente ni de ningún otro modo indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, aunque sin limitarse a ello, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, aunque sin limitarse a ello, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas como resinas de amoníaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etylpiridina, poliaminaiamina y similares. Las bases orgánicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, diciclohexilamina, colina y cafeína.

35 El término "solvato", tal como se emplea en este documento, significa un compuesto formado por solvatación (la combinación de moléculas de disolvente con moléculas o iones del soluto), o un agregado que consiste en un ion o molécula de soluto, es decir, un compuesto de la invención, con una o más moléculas de disolvente. Cuando el agua es el disolvente, el correspondiente solvato es un "hidrato". Los ejemplos de hidrato incluyen, entre otros, hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato, hexahidrato, etc. El experto en la técnica entenderá que el presente compuesto y/o la sal farmacéuticamente aceptable del presente compuesto pueden también existir en una forma de solvato. El solvato 40 típicamente se forma mediante hidratación, que es o bien parte de la preparación del presente compuesto, o mediante absorción natural de humedad por el compuesto anhidro de la presente invención.

"Solvato" significa un compuesto formado por solvatación (la combinación de moléculas de disolvente con moléculas o iones del soluto), o un agregado que consiste en un ion o molécula de soluto, es decir, un compuesto de la presente invención, con una o más moléculas de disolvente. Cuando el agua es el disolvente, el correspondiente solvato es "hidrato".

45 "Sustituido", cuando se usa para modificar un grupo o radical especificado, significa que uno o más átomos de hidrógeno del grupo o radical especificado se reemplazan cada uno, independientemente uno de otro, con el mismo o distinto sustituyente(s). Los grupos de sustituyentes útiles para átomos de carbono saturados en el grupo o radical especificado incluyen, aunque sin limitarse a ello, -R<sup>a</sup>, halo, acilo, -O<sup>-</sup>, =O, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup>, -S<sup>-</sup>, =S, -NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, =NR<sup>b</sup>, =N-OR<sup>b</sup>, trihalometilo, -CF<sub>3</sub>, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO<sub>2</sub>, =N<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>, -S(O)O<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>b</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>OR<sup>b</sup>, -P(O)(O)<sub>2</sub>, -P(O)(OR<sup>b</sup>)(O<sup>-</sup>), -P(O)(OR<sup>b</sup>)(OR<sup>b</sup>), -C(O)R<sup>b</sup>, -C(S)R<sup>b</sup>, -C(NR<sup>b</sup>)R<sup>b</sup>, -C(O)O<sup>-</sup>, -C(O)OR<sup>b</sup>, -C(S)OR<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -C(NR<sup>b</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -OC(O)R<sup>b</sup>, -OC(S)R<sup>b</sup>, -OC(O)O<sup>-</sup>, -OC(O)OR<sup>b</sup>, -OC(S)OR<sup>b</sup>, -NR<sup>b</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>b</sup>C(S)R<sup>b</sup>, -NR<sup>b</sup>C(O)O<sup>-</sup>, -NR<sup>b</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -NR<sup>b</sup>C(S)OR<sup>b</sup>, -NR<sup>b</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(NR<sup>b</sup>)R<sup>b</sup> y -NR<sup>b</sup>C(NR<sup>b</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, en donde R<sup>a</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, 50 cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo; cada R<sup>b</sup> es en forma independiente hidrógeno o R<sup>a</sup>; y cada R<sup>c</sup> es en forma independiente R<sup>b</sup> o alternativamente, los dos R<sup>c</sup> se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un cicloheteroalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede opcionalmente incluir entre 1 y 4 de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Como ejemplos específicos, -NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup> tiene como fin incluir -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-pirrolidinilo y N-morfolinilo. Como otro ejemplo específico, un alquilo sustituido pretende incluir -alquilen-O-alquilo, -alquilen-heteroarilo, -alquilen-cicloheteroalquilo, -alquilen-C(O)OR<sup>b</sup>, -alquilen-C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup> y -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(O)-CH<sub>3</sub>. Uno o más grupos de sustituyentes,

tomados junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo cíclico que incluye cicloalquilo y cicloheteroalquilo.

Los grupos de sustituyentes de las listas anteriores útiles para sustituir otros grupos o átomos especificados serán obvios para los expertos en la técnica.

5 Los sustituyentes utilizados para sustituir un grupo especificado pueden además sustituirse, típicamente con uno o más de los mismos grupos o grupos distintos seleccionados de los diversos grupos especificados anteriormente.

Las expresiones "cantidad eficaz" y "cantidad terapéuticamente eficaz" se utilizan de manera indistinta en esta descripción y se refieren a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto, es capaz de reducir un síntoma de un trastorno en un sujeto. La cantidad real que comprende la "cantidad eficaz" o la "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo de una serie de condiciones que incluyen, entre otras, la gravedad del trastorno, la talla y la salud del paciente, y la ruta de administración. Un médico experimentado puede determinar fácilmente la cantidad adecuada usando métodos conocidos en el campo médico.

10 La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de la invención y a un medio generalmente aceptado en la técnica para la administración del compuesto biológicamente activo a mamíferos, p. ej., seres humanos. Dicho medio incluye todos los vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables para ello. La composición farmacéutica puede estar en diversas formas farmacéuticas o contener una o más formulaciones de administración unitaria.

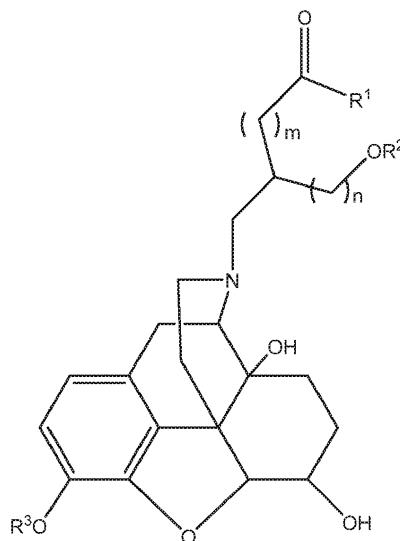
15 Un "excipiente" o "vehículo" significa un medio y/o composición adecuado para administrar el compuesto inventivo en una forma dispersada/diluida a mamíferos y/o adecuado para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica y similares, proporcional con una relación razonable de riesgo/beneficio, y eficaz para el uso que se tenga como fin dentro del alcance del criterio médico seguro.

20 El término "sujeto" incluye, sin limitación, un ser humano o un animal. Los animales ilustrativos incluyen, entre otros, mamíferos como ratón, rata, cobaya, perro, gato, caballo, vaca, cerdo, mono, chimpancé, babuino o mono Rhesus.

25 El término "tratar", tal como se emplea en este documento con respecto a un sujeto, se refiere a mejorar por lo menos un síntoma de la enfermedad o el trastorno del sujeto. Tratar puede ser curar, mitigar y reducir los casos de una enfermedad o afección, o los síntomas de una enfermedad o afección, además de proporcionar instrucciones o prescribir un fármaco para dicho propósito.

#### Compuestos

En una realización, la presente invención da a conocer un compuesto que tiene la Fórmula estructural (I):



(I),

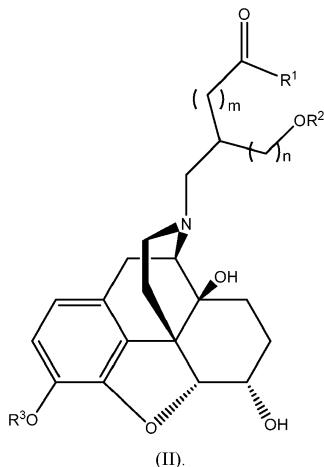
30 o su sal, solvato o éster, en donde  
 R<sup>1</sup> es alquilo, OR<sup>4</sup> o NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;  
 R<sup>2</sup> es H o alquilo; o alternativamente, R<sup>1</sup> y OR<sup>2</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo lactona;  
 m es 0 o 1;

n es 1 o 2; y

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son en forma independiente hidrógeno o alquilo,

en donde el término alquilo se refiere a un radical hidrocarbonado saturado o insaturado, de cadena lineal o ramificado o cíclico monovalente derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono sencillo de un alcano, alqueno o alquino original, e incluye cicloalquilo que se refiere a un radical alquilo cíclico saturado o insaturado que contiene entre 3 y 10 átomos del anillo (cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>).

En una realización de Fórmula (I), los compuestos de Fórmula (I) se representan con una Fórmula estructural (II):



En una realización de Fórmula (I) o (II), R<sup>1</sup> es OH, y tanto R<sup>2</sup> como R<sup>3</sup> son H.

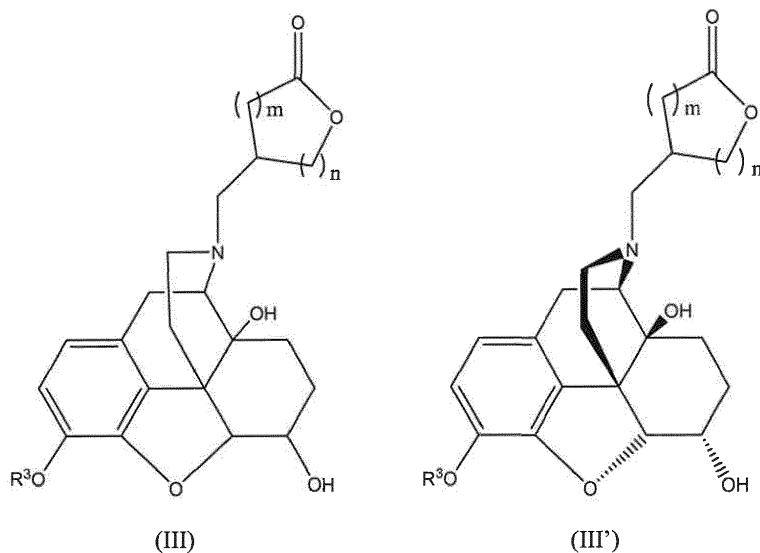
- 10 En una realización de Fórmula (I),  $R^2$  es H, y  $R^3$  es alquilo.

En una realización de Fórmula (I), R<sup>2</sup> es alquilo, y R<sup>3</sup> es H.

En una realización de Fórmula (I) o (II), m es 1, y n es 1.

En una realización de Fórmula (I) o (II), m es 1, n es 1, R<sup>1</sup> es OH, R<sup>2</sup> es H y R<sup>3</sup> es H.

- En una realización de Fórmula (I) o (II), R<sup>1</sup> y OR<sup>2</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo lactona. En esta realización, los compuestos de Fórmula (I) tienen una Fórmula estructural (III) o (III'):



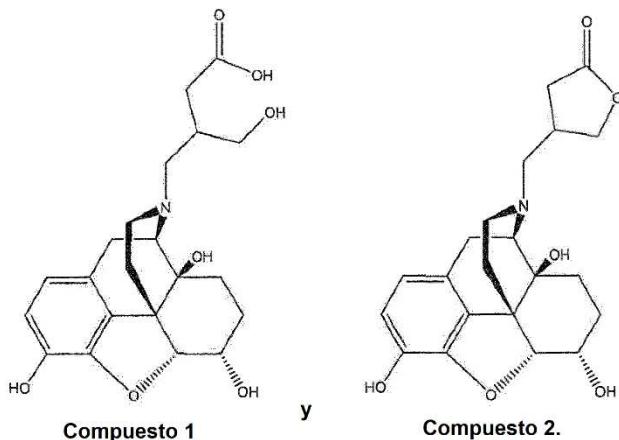
en donde  $R^3$ ,  $m$  y  $n$  son como se definieron anteriormente.

En una realización de Fórmula (III) o (III'), m es 1, y n es 1.

En una realización de Fórmula (III) o (III'), m es 1, n es 1 y  $R^3$  es H.

En una realización de Fórmula (III) o (III'), R<sup>3</sup> es alquilo.

En algunas realizaciones específicas de la presente invención, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:



- 5 En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención se aislan. En ciertas realizaciones, los compuestos tienen una pureza de por lo menos 75%, opcionalmente por lo menos 90%.

En una realización, los compuestos de la presente invención tienen la forma de cualquier sal o éster farmacéuticamente aceptable conocido en la técnica. Las sales farmacéuticamente aceptables ilustrativas incluyen sin limitación ácido clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, bromhídrico, maleico, málico, ascórbico, cítrico, tartárico, pamoico, lúrico, esteárico, palmítico, oleico, mirístico, laurílico sulfúrico, naftalinasulfónico, linoleico, linolénico y similares.

10 La presente invención también incluye ésteres farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos. El término "éster" indica un derivado del presente compuesto que contiene un grupo funcional éster capaz de liberar el presente compuesto cuando la forma de éster es administrada a un sujeto. La liberación del compuesto ocurre *in vivo*. Los ésteres farmacéuticamente aceptables se pueden preparar por técnicas conocidas para el experto en la materia. Estas técnicas en general modifican grupos funcionales adecuados en un compuesto determinado. Estos grupos funcionales modificados, no obstante, regeneran grupos funcionales originales por metabolismo del compuesto *in vivo*. Los ésteres incluyen compuestos en los que se modifica un grupo hidroxi, amino, carboxílico o similar.

15 Los ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para un grupo hidroxilo incluyen ésteres tales como ésteres de fosfato y éteres de α-aciloxialquilo y compuestos relacionados que, como resultado de hidrólisis *in vivo* del éster, proporcionan el grupo hidroxi original. Los grupos formadores de éster hidrolizables *in vivo* para hidroxi incluyen alcanoílo (p. ej., alquilo C<sub>1-10</sub> lineal, ramificado o cíclico), benzóilo, fenilacetilo y benzoílo sustituido y fenilacetil, alcoxícarbonilo (para dar ésteres de alquilcarbonato), dialquilcarbamóilo y N-(N,N-dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamóilo (para dar carbamatos), N,N-dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo.

#### Composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas

20 La presente invención da a conocer composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas (incluidas formas farmacéuticas unitarias) que comprenden un compuesto de la presente invención o su sal, solvato o éster, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones y formas farmacéuticas de la presente invención son adecuadas para administración a sujetos, p. ej., seres humanos y animales e incluyen formas farmacéuticas unitarias (incluidas formas farmacéuticas de liberación prolongada), como comprimidos, cápsulas,

25 pastillas, polvos, gránulos, disoluciones o suspensiones parenterales estériles, y disoluciones o suspensiones orales, y emulsiones aceite en agua que contienen cantidades adecuadas de los presentes compuestos o sus sales, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables. La composición puede ser una composición tópica. El compuesto de la presente invención, o su sal, solvato o éster puede estar presente en una cantidad de 0,1% p/p a 10% p/p, opcionalmente en una cantidad de 1% p/p a 10% p/p.

30 Las formas farmacéuticas orales pueden ser o bien sólidas o líquidas. Las formas farmacéuticas sólidas pueden ser comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos a granel. Los tipos de comprimidos orales incluyen grageas y comprimidos compactados masticables que pueden estar recubiertos entéricos o recubiertos con azúcar. Las cápsulas pueden ser cápsulas de gelatina dura o blanda, mientras que los gránulos y polvos se pueden proveer en forma no efervescente o efervescente con la combinación de otros ingredientes conocidos por los expertos en la técnica. En otras realizaciones, la forma farmacéutica oral puede ser un sistema de administración de liberación controlada osmótica (OROS). En otras realizaciones, la forma farmacéutica oral puede incluir formas farmacéuticas incrustadas en matrices o dispositivos relacionados. En algunas realizaciones, las presentes formas farmacéuticas orales pueden incluir comprimidos que se desintegran oralmente.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables utilizados en comprimidos incluyen aglutinantes, lubricantes, diluyentes, desintegrantes, colorantes, saporíferos y humectantes.

Las formas farmacéuticas orales líquidas incluyen disoluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, disoluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes y preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes.

Las disoluciones acuosas incluyen, por ejemplo, elixires y jarabes. Las emulsiones pueden ser o bien aceite en agua o agua en aceite. Los elixires son disoluciones claras, edulcoradas, hidroalcohólicas. Los vehículos farmacéuticamente aceptables utilizados en elixires incluyen disolventes. Los jarabes pueden ser disoluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, y pueden contener un conservante. Una emulsión es un sistema bifásico en el que un líquido se dispersa en la forma de pequeños glóbulos a través de otro líquido. Los vehículos farmacéuticamente aceptables utilizados en emulsiones son líquidos no acuosos, agentes emulsionantes y conservantes. Las suspensiones pueden usar agentes de suspensión y conservantes farmacéuticamente aceptables. Las sustancias farmacéuticamente aceptables utilizadas en gránulos no efervescentes, que se han de reconstituir en una forma farmacéutica oral líquida, incluyen diluyentes, edulcorantes y humectantes. La sustancia farmacéuticamente aceptable utilizada en gránulos efervescentes que se ha de reconstituir en una forma farmacéutica oral líquida puede incluir ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono. Los colorantes y saporíferos se pueden utilizar en todas las formas farmacéuticas anteriormente mencionadas.

La administración parenteral de las formulaciones de la presente invención incluye administraciones intravenosas, subcutáneas e intramusculares de formulaciones de liberación sostenida inmediata (p. ej., de depósito), extendida y/o modificada (p. ej., como se describe en este documento). Las preparaciones para administración parenteral incluyen disoluciones estériles listas para inyección, productos solubles secos estériles listos para combinar con un disolvente justo antes del uso, incluidos comprimidos hipodérmicos, suspensiones estériles listas para inyección, productos insolubles secos estériles listos para combinar con un vehículo justo antes del uso y disoluciones estériles. Las disoluciones pueden ser o bien acuosas o no acuosas. Los vehículos farmacéuticamente aceptables utilizados en preparaciones parenterales incluyen vehículos acuosos, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos, agentes isotónicos, tampones, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes emulsionantes, agentes secuestrantes o quelantes y otras sustancias farmacéuticamente aceptables.

La concentración del compuesto farmacéuticamente activo se puede ajustar para que una inyección proporcione una cantidad eficaz para producir el efecto farmacológico deseado. La dosis exacta depende de la edad, el peso y el estado del paciente o animal, como se sabe en la técnica. Las preparaciones parenterales de dosis unitarias se envasan en una ampolla o jeringa con una aguja. Todas las preparaciones para administración parenteral deben ser estériles, como se conoce y pone en práctica en la técnica. Ilustrativamente, la infusión intravenosa o intra-arterial de una disolución acuosa estéril que contiene los presentes compuestos es un modo eficaz de administración.

Las formas farmacéuticas para administración rectal pueden ser supositorios rectales, cápsulas y comprimidos para efectos sistémicos. Los supositorios rectales utilizados en este documento son cuerpos sólidos para inserción en el recto que se funden o ablandan a temperatura corporal liberando los ingredientes farmacológicos y/o terapéuticamente activos contenidos en la composición de la presente invención. Las sustancias farmacéuticamente aceptables utilizadas en supositorios rectales son bases o vehículos y agentes que elevan el punto de fusión. Los ejemplos de bases incluyen manteca de cacao (aceite de teobroma), glicerina-gelatina, polietilenglicol carbowax y mezclas de mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos. Se pueden usar las combinaciones de las distintas bases. Los agentes para elevar el punto de fusión de supositorios incluyen esperma de ballena y cera. Los supositorios rectales se pueden preparar o bien por el método de compactación o por moldeado. El peso típico de un supositorio rectal es aproximadamente 2 a 3 g. Los comprimidos y cápsulas para administración rectal se pueden fabricar usando la misma sustancia farmacéuticamente aceptable y por los mismos métodos que para las formulaciones para administración oral.

Las composiciones se pueden suspender en forma micronizada u otra forma adecuada o se pueden derivar para producir un producto activo más soluble. La forma de la composición resultante depende de una serie de factores, incluidos el modo de administración pretendido y la solubilidad del presente compuesto en el vehículo seleccionado. La concentración eficaz es suficiente para tratar o mitigar el prurito, y se puede determinar empíricamente. La concentración es en general mayor que la concentración para administración sistémica del compuesto.

La mezcla resultante puede ser una disolución, suspensión, emulsión o similar, y se puede formular como una crema, gel, ungüento, emulsión, disolución, elixir, loción, suspensión, tintura, pasta, espuma, aerosol, irrigación, aerosol, suppositorio, venda o cualquier otra formulación adecuada para administración tópica o local. Los modos de administración pueden incluir aplicación a la piel, cuero cabelludo, ojos y/o a la mucosa nasal, bucal o sublingual.

Los vehículos farmacéuticos y cosméticos adecuados para administración de las composiciones incluyen cualquiera de los vehículos conocidos por los expertos en la técnica como adecuados para el modo de administración particular. Los presentes compuestos se pueden incluir en los vehículos en cantidades suficientes para ejercer un efecto terapéuticamente útil sin efectos tóxicos graves en el individuo tratado.

Para formular estas composiciones, una fracción del peso del presente compuesto se disuelve, suspende, dispersa o mezcla en un vehículo seleccionado en una concentración eficaz tal que la afección prurítica se alivie o mitigue. En general, los vehículos emolientes o lubricantes que ayudan a hidratar la piel se prefieren más que los vehículos volátiles, como etanol, que secan la piel. Los ejemplos de bases o vehículos adecuados para preparar composiciones para uso con piel humana son vaselina, vaselina más siliconas volátiles, lanolina, crema fría (USP), y ungüento hidrófilo (USP).

La presente invención da a conocer una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, o su sal, solvato o éster, para uso en un método para tratar una afección prurítica, que comprende administrar la composición a un sujeto que lo necesita. Dichas composiciones pueden comprender 0,1% p/p a 10%

10 p/p del compuesto o su sal, solvato o éster. Dichas composiciones se pueden administrar en forma tópica. En una realización, la invención da a conocer composiciones tópicas que comprenden una cantidad eficaz de los compuestos de Fórmula (I) y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables para tratar y/o aliviar prurito o comezón. La expresión "cosméticamente aceptable", tal como se emplea en este documento, significa que los

15 vehículos o excipientes son adecuados para uso en contacto con los tejidos (p. ej., la piel) y "farmacéuticamente aceptable" significa que los vehículos o excipientes son adecuados para contacto con los tejidos en los que es posible la adsorción sistémica (p. ej., mucosa, tubo digestivo, etc.) sin toxicidad excesiva, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuesta alérgica y similar. En realizaciones específicas, las composiciones tópicas comprenden una cantidad eficaz del Compuesto 1 o el Compuesto 2 y uno o más vehículos o excipientes farmacéutica o

20 cosméticamente aceptables para tratar y/o aliviar el prurito o la comezón. Los inventores han descubierto que el Compuesto 1 es un agonista/antagonista parcial específico y débil del receptor opioide  $\mu$  y tiene una  $CE_{50}$  de aproximadamente 78.000 nM o aproximadamente 70  $\mu$ g/ml. El Compuesto 1 no es lipófilo y se espera que se cargue a pH fisiológico debido a una cadena de lateral ácido. Sin influencias de ninguna teoría, se espera que el Compuesto 1 no pueda dividirse fácilmente en las membranas y sea retenido dentro de la piel.

Ya que los compuestos de Fórmula (I), en particular el Compuesto 1, es un  $\mu$ -agonista/antagonista débil con un valor

25  $CE_{50}$  relativamente alto, estos compuestos se pueden formular a concentraciones que exceden mucho sus valores  $CE_{50}$  para proporcionar composiciones tópicas eficaces para tratar afecciones pruríticas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las composiciones tópicas comprenden entre aproximadamente 1 mg/ml y aproximadamente 100 mg/ml, incluidos sus valores e intervalos, de los compuestos de Fórmula (I). En otras realizaciones, las composiciones tópicas comprenden entre aproximadamente 0,1 mg/ml y aproximadamente 100 mg/ml, incluidos sus valores e intervalos, de los compuestos de Fórmula (I).

Incluso en otras realizaciones, las composiciones tópicas comprenden aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 0,1 mg/ml a

35 aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 0,5 mg/ml a

40 aproximadamente 30 mg/ml, aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 40 mg/ml, aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 0,5 mg/ml a

45 aproximadamente 70 mg/ml, aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 80 mg/ml, aproximadamente 0,5 mg/ml a

50 aproximadamente 90 mg/ml, aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, aproximadamente 0,5 mg/ml a

55 aproximadamente 150 mg/ml, aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 125 mg/ml, aproximadamente 1 mg/ml a

60 aproximadamente 150 mg/ml, aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 175 mg/ml o aproximadamente 5 mg/ml a

aproximadamente 200 mg/ml, incluidos sus valores e intervalos, de los compuestos de Fórmula (I). Incluso

65 en algunas otras realizaciones, las composiciones tópicas comprenden aproximadamente 10 mg/ml a

70 mg/ml a

75 mg/ml a

80 mg/ml a

85 mg/ml a

90 mg/ml a

95 mg/ml a

100 mg/ml a

105 mg/ml a

110 mg/ml a

115 mg/ml a

120 mg/ml a

125 mg/ml a

130 mg/ml a

135 mg/ml a

140 mg/ml a

145 mg/ml a

150 mg/ml a

155 mg/ml a

160 mg/ml a

165 mg/ml a

170 mg/ml a

175 mg/ml a

180 mg/ml a

185 mg/ml a

190 mg/ml a

195 mg/ml a

200 mg/ml a

205 mg/ml a

210 mg/ml a

215 mg/ml a

220 mg/ml a

225 mg/ml a

230 mg/ml a

235 mg/ml a

240 mg/ml a

245 mg/ml a

250 mg/ml a

255 mg/ml a

260 mg/ml a

265 mg/ml a

270 mg/ml a

275 mg/ml a

280 mg/ml a

285 mg/ml a

290 mg/ml a

295 mg/ml a

300 mg/ml a

305 mg/ml a

310 mg/ml a

315 mg/ml a

320 mg/ml a

325 mg/ml a

330 mg/ml a

335 mg/ml a

340 mg/ml a

345 mg/ml a

350 mg/ml a

355 mg/ml a

360 mg/ml a

365 mg/ml a

370 mg/ml a

375 mg/ml a

380 mg/ml a

385 mg/ml a

390 mg/ml a

395 mg/ml a

400 mg/ml a

405 mg/ml a

410 mg/ml a

415 mg/ml a

420 mg/ml a

425 mg/ml a

430 mg/ml a

435 mg/ml a

440 mg/ml a

445 mg/ml a

450 mg/ml a

455 mg/ml a

460 mg/ml a

465 mg/ml a

470 mg/ml a

475 mg/ml a

480 mg/ml a

485 mg/ml a

490 mg/ml a

495 mg/ml a

500 mg/ml a

505 mg/ml a

510 mg/ml a

515 mg/ml a

520 mg/ml a

525 mg/ml a

530 mg/ml a

535 mg/ml a

540 mg/ml a

545 mg/ml a

550 mg/ml a

555 mg/ml a

560 mg/ml a

565 mg/ml a

570 mg/ml a

575 mg/ml a

580 mg/ml a

585 mg/ml a

590 mg/ml a

595 mg/ml a

600 mg/ml a

605 mg/ml a

610 mg/ml a

615 mg/ml a

620 mg/ml a

625 mg/ml a

630 mg/ml a

635 mg/ml a

640 mg/ml a

645 mg/ml a

650 mg/ml a

655 mg/ml a

660 mg/ml a

665 mg/ml a

670 mg/ml a

675 mg/ml a

680 mg/ml a

685 mg/ml a

690 mg/ml a

695 mg/ml a

700 mg/ml a

705 mg/ml a

710 mg/ml a

715 mg/ml a

720 mg/ml a

725 mg/ml a

730 mg/ml a

735 mg/ml a

740 mg/ml a

745 mg/ml a

750 mg/ml a

755 mg/ml a

760 mg/ml a

765 mg/ml a

770 mg/ml a

775 mg/ml a

780 mg/ml a

785 mg/ml a

790 mg/ml a

795 mg/ml a

800 mg/ml a

805 mg/ml a

810 mg/ml a

815 mg/ml a

820 mg/ml a

825 mg/ml a

830 mg/ml a

835 mg/ml a

840 mg/ml a

845 mg/ml a

850 mg/ml a

855 mg/ml a

860 mg/ml a

865 mg/ml a

870 mg/ml a

875 mg/ml a

880 mg/ml a

885 mg/ml a

890 mg/ml a

895 mg/ml a

900 mg/ml a

905 mg/ml a

910 mg/ml a

915 mg/ml a

920 mg/ml a

925 mg/ml a

930 mg/ml a

935 mg/ml a

940 mg/ml a

945 mg/ml a

950 mg/ml a

955 mg/ml a

960 mg/ml a

965 mg/ml a

970 mg/ml a

975 mg/ml a

980 mg/ml a

985 mg/ml a

990 mg/ml a

995 mg/ml a

1000 mg/ml a

10 mg/ml a aproximadamente 175 mg/ml, o aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml, incluidos sus valores e intervalos, de los compuestos de Fórmula (I).

En algunas realizaciones, las composiciones tópicas comprenden entre 0,1% p/p y 10% p/p, incluidos sus valores e intervalos, de los compuestos de Fórmula (I). En otras realizaciones, las composiciones tópicas comprenden entre 5 aproximadamente 0,5% p/p y aproximadamente 50% p/p, incluidos sus valores e intervalos, de los compuestos de Fórmula (I).

Incluso en algunas otras realizaciones, las composiciones tópicas comprenden aproximadamente 0,5% p/p a 10 aproximadamente 10% p/p, aproximadamente 0,5% p/p a aproximadamente 20% p/p, aproximadamente 0,5% p/p a 15 aproximadamente 30% p/p, aproximadamente 0,5% p/p a aproximadamente 40% p/p, aproximadamente 0,5% p/p a 20 aproximadamente 50% p/p, aproximadamente 0,5% p/p to 25 aproximadamente 60% p/p, aproximadamente 0,5% p/p to 30 aproximadamente 70% p/p, aproximadamente 0,5% p/p a 35 aproximadamente 80% p/p, aproximadamente 0,5% p/p a 40 aproximadamente 90% p/p, incluidos sus valores e intervalos, de los compuestos de Fórmula (I). Incluso en algunas otras realizaciones, las composiciones tópicas comprenden 1% p/p a 10% p/p, aproximadamente 1% p/p a 45 aproximadamente 20% p/p, aproximadamente 1% p/p a 50 aproximadamente 30% p/p, aproximadamente 1% p/p a 55 aproximadamente 40% p/p, aproximadamente 1% p/p a 60 aproximadamente 50% p/p, aproximadamente 1% p/p a 65 aproximadamente 70% p/p, aproximadamente 1% p/p a 70 aproximadamente 80% p/p, aproximadamente 1% p/p a 75 aproximadamente 90% p/p, incluidos sus valores e intervalos, de los compuestos de Fórmula (I). Incluso en algunas otras realizaciones, las composiciones tópicas comprenden 80 aproximadamente 5% p/p a 85 aproximadamente 10% p/p, aproximadamente 5% p/p a 90 aproximadamente 20% p/p, 95 aproximadamente 5% p/p a 100 aproximadamente 30% p/p, 105 aproximadamente 5% p/p a 110 aproximadamente 40% p/p, 115 aproximadamente 5% p/p a 120 aproximadamente 50% p/p, 125 aproximadamente 5% p/p a 130 aproximadamente 55% p/p, 135 aproximadamente 5% p/p a 140 aproximadamente 60% p/p, 145 aproximadamente 5% p/p a 150 aproximadamente 65% p/p, 155 aproximadamente 5% p/p a 160 aproximadamente 70% p/p, 165 aproximadamente 5% p/p a 170 aproximadamente 80% p/p, 175 aproximadamente 5% p/p a 180 aproximadamente 90% p/p, incluidos sus valores e intervalos, de los compuestos de Fórmula (I).

25 Las composiciones tópicas incluyen, aunque sin limitarse a ello, disoluciones, lociones, cremas, geles, barras, aerosoles, emulsiones, ungüentos, emulsiones (p. ej., microemulsiones y nanoemulsiones), dispersiones (p. ej., microdispersiones y nanodispersiones), formas farmacéuticas de liberación extendida, comprimidos de disolución oral, limpiadores líquidos, barras sólidas, champús, pastas, espumas, polvos, mouses, cremas de afeitar, paños, parches, esmaltes de uñas, apósticos para heridas, vendas adhesivas, hidrogeles y películas. Estos tipos de productos 30 comprenden varios tipos de vehículos tópicos aceptables desde el punto de vista cosmético, entre otros, disoluciones, suspensiones, emulsiones (p. ej., microemulsiones y nanoemulsiones), dispersiones (p. ej., microdispersiones y nanodispersiones) geles, sólidos y liposomas.

En varias realizaciones, las composiciones tópicas que comprenden los compuestos de Fórmula (I) se pueden 35 administrar en forma tópica a distintos tejidos u órganos, incluidos, entre otros, piel, cuero cabelludo, ojos, mucosa nasal mucosa bucal, mucosa sublingual y/o tubo digestivo. En realizaciones específicas, las composiciones administradas en forma tópica a diversos tejidos u órganos comprenden el Compuesto 1 o el Compuesto 2.

En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención son adecuadas para administración tópica de 40 los compuestos de Fórmula (I) al tubo digestivo (GI), por ejemplo tubo gastrointestinal superior e inferior, incluidos, sin limitación, los intestinos delgado y grueso. La presente invención da a conocer por lo tanto una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, o su sal, solvato o éster, para uso en un método para tratar una afección gastrointestinal en un sujeto que lo necesita. En estas realizaciones, las 45 composiciones que comprenden los compuestos de Fórmula (I) podrían administrarse por vía tópica o local al tubo digestivo. La administración tópica o local de los compuestos de Fórmula (I) al tubo digestivo es conveniente para tratar afecciones gastrointestinales que incluyen, aunque sin limitarse a ello, diarrea, gastroenteritis, enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome de intestino corto. En realizaciones específicas, las composiciones administradas en forma tópica al tubo digestivo comprenden el Compuesto 1 o el Compuesto 2. Las composiciones destinadas a 50 administración tópica de los compuestos de Fórmula (I) al tubo digestivo incluyen, entre otros, formas farmacéuticas de liberación extendida (ER) y comprimidos de disolución oral (ODT).

En determinadas realizaciones, las composiciones que comprenden los compuestos de Fórmula (I) que se administran 55 en forma tópica a varios tejidos u órganos no tienen actividad sistémica importante después de la administración. La expresión "sin actividad sistémica importante", tal como se emplea en este documento, se refiere a composiciones que no proporcionan un efecto generalizado en el organismo a través de la absorción en la circulación, pero proporcionan efectos locales a través del contacto tópico con un tejido enfermo.

Las composiciones empleadas en los presentes métodos pueden aliviar el prurito cuando se aplican a la piel. La 60 composición se puede administrar en forma tópica al área afectada hasta ocho veces por día, según sea necesario, para proporcionar la reducción y el alivio de la comezón. El alivio puede ser temporal o permanente, y puede incluso ser obvio después de una sola dosis de la composición. Cuando la composición se administra en una forma distinta de la preparación tópica, se debe administrar en una cantidad suficiente para proporcionar alivio del prurito dentro de los lineamientos de seguridad establecidos por la FDA. Determinar la cantidad adecuada a administrar a un paciente

está dentro de la pericia del experto en la técnica en asociación con las descripciones provistas por la presente invención.

Las composiciones tópicas de la presente invención se pueden usar para el tratamiento de un sujeto que sufre de comezón o una afección prurítica asociada con un cambio en la piel. Por ejemplo, dicha afección prurítica se puede seleccionar del grupo que consiste en prurito secundario a piel inflamada (p. ej., dermatitis atópica, psoriasis, quemaduras); prurito que surge de afecciones de la piel no patológica (p. ej., prurito urémico, prurito colestático, cáncer, prurito inducido por hidroxietil almidón), y prurito asociado con rasguño secundario u otros tipos de lesiones de la piel que pueden o no ser consecuencia de una afección médica subyacente (p. ej., prurigo nodular).

Las disoluciones de las composiciones de la presente invención destinadas para administración tópica contienen una cantidad de la composición eficaz para administrar una cantidad antiprurítica, típicamente en una concentración entre aproximadamente 0,01% p/p y aproximadamente 5% p/p. El equilibrio de la disolución es agua, un disolvente orgánico adecuado u otro disolvente o tampón adecuado. Estas composiciones que se formulan como disoluciones o suspensiones se pueden aplicar a la piel, o se pueden formular como un aerosol o espuma y aplicar a la piel como una pulverización. Las composiciones en aerosol típicamente contienen entre 25% y 80% p/p, preferiblemente entre 30% y 50% p/p, de un propelente adecuado. Las composiciones en gel se pueden formular simplemente mezclando un agente espesante adecuado a la disolución o suspensión.

Las disoluciones y suspensiones pueden también aplicarse típicamente a los ojos y la mucosa. Las disoluciones, particularmente aquellas destinadas a uso oftálmico, se pueden formular como 0,01%-10% p/p disoluciones isotónicas, pH aproximadamente 5-7, con sales adecuadas, y preferiblemente contienen una o más de las composiciones de este documento en una concentración de aproximadamente 0,1% p/p, a aproximadamente 5% p/p o más. Las disoluciones oftálmicas adecuadas se conocen en la técnica.

Las composiciones de las formas sólidas destinadas a aplicación tópica se pueden formular como composiciones de tipo barra destinadas a aplicación a los labios u otras partes del cuerpo. Dichas composiciones contienen una cantidad eficaz de los presentes compuestos o su sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable. La cantidad del presente compuesto oscila típicamente entre aproximadamente 0,01% p/p y aproximadamente 5% p/p. Los sólidos pueden contener entre aproximadamente 40% y 98% p/p, preferiblemente entre aproximadamente 50% y 90% p/p, de emolientes. Esta composición puede además contener entre 1% y 20% p/p, preferiblemente entre 5% y 15% p/p, de un agente espesante adecuado, y, si se desea o es necesario, emulsionantes y agua o tampones.

Además, las composiciones y preparaciones que contienen las composiciones también se pueden recubrir en vendas, mezclarse con bioadhesivos o incluirse en apósticos. Por lo tanto, se proveen combinaciones de vendas, bioadhesivos, apósticos y otros de dichos materiales, y las composiciones formuladas descritas en este documento.

En una realización, las composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas de acuerdo con la invención se preparan en la forma de formulaciones de liberación sostenida oral. La formulación de liberación sostenida de la presente invención comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) o su sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones de liberación sostenida oral se pueden proveer como una liberación controlada del fármaco durante un período más largo que el observado para inyecciones en bolo o formulaciones orales de liberación inmediata (p. ej., por lo menos aproximadamente 8-12 horas). Reducir la frecuencia de la administración proporciona el potencial de una mayor comodidad para el paciente y su cumplimiento con los presentes métodos. La frecuencia de administración más baja también tiene el potencial de producir menos efectos colaterales debido a que el paciente puede estar expuesto a concentraciones pico inferiores del fármaco a lo largo del tiempo.

La presente invención también da a conocer composiciones que incluyen el compuesto de Fórmula (I) o su sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable y un sistema de administración de liberación sostenida. El sistema de administración de liberación sostenida puede contener un compuesto hidrófilo, un agente de reticulación y un diluyente. De manera alternativa, el sistema de administración de liberación sostenida puede emplear un compuesto hidrófobo.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (III'), o el Compuesto 1 o el Compuesto 2 de la invención está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 240 mg; aproximadamente 1 mg a aproximadamente 150 mg; aproximadamente 1 mg a aproximadamente 125 mg; o aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg. En algunas realizaciones, el compuesto está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 60 mg; aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg; aproximadamente 10 mg a aproximadamente 70 mg; aproximadamente 15 mg a aproximadamente 60 mg; aproximadamente 40 mg a aproximadamente 80 mg; aproximadamente 50 mg a aproximadamente 70 mg; o aproximadamente 45 mg a aproximadamente 60 mg. En una realización, el compuesto está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg,

aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg o aproximadamente 240 mg. En otra realización, el compuesto está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 15 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 120 mg o aproximadamente 180 mg. Incluso en otra realización, el compuesto está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 15 mg, 30 mg, 90 mg, 120 mg o 180 mg.

El compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (III'), o el Compuesto 1 o el Compuesto 2 de la invención se pueden proporcionar en forma aislada con una pureza de por lo menos 75%, por ejemplo 75%, aproximadamente 76%, aproximadamente 77%, aproximadamente 78%, aproximadamente 79%, aproximadamente 80%, aproximadamente 81%, aproximadamente 82%, aproximadamente 83%, aproximadamente 84%, aproximadamente 85%, aproximadamente 86%, aproximadamente 87%, aproximadamente 88%, aproximadamente 89%, 90%, aproximadamente 91%, aproximadamente 92%, aproximadamente 93%, aproximadamente 94%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98%, aproximadamente 98,5%, aproximadamente 99%, aproximadamente 99,5%, aproximadamente 99,6%, aproximadamente 99,7%, aproximadamente 99,8%, aproximadamente 99,9% o aproximadamente 100%. En cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en este documento, el compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (III'), o el Compuesto 1 o el Compuesto 2 de la invención se pueden proveer en la composición farmacéutica con una pureza de por lo menos 90% (excluyendo los excipientes), por ejemplo 90%, aproximadamente 91%, aproximadamente 92%, aproximadamente 93%, aproximadamente 94%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98%, aproximadamente 98,5%, aproximadamente 99%, aproximadamente 99,5%, aproximadamente 99,6%, aproximadamente 99,7%, aproximadamente 99,8%, aproximadamente 99,9% o aproximadamente 100%.

El sistema de administración de liberación sostenida puede incluir por lo menos un compuesto hidrófilo. El compuesto hidrófilo preferiblemente forma una matriz de gel que libera el compuesto de la invención en una tasa sostenida tras la exposición a líquidos. La tasa de liberación del compuesto de la matriz de gel depende del coeficiente de reparto del fármaco entre los componentes de la matriz de gel y la fase acuosa dentro del tubo digestivo. La relación en peso del compuesto de la invención al compuesto hidrófilo está en general en el intervalo de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10, aproximadamente 9:1 a aproximadamente 1:9, aproximadamente 8:1 a aproximadamente 1:8, aproximadamente 7:1 a aproximadamente 1:7, aproximadamente 6:1 a aproximadamente 1:6, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:4, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3 y aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2. En algunas realizaciones, la relación en peso del compuesto de la invención al compuesto hidrófilo está en el intervalo de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:1, aproximadamente 10:1 a aproximadamente 2:1, aproximadamente 9:1 a aproximadamente 1:1, aproximadamente 8:1 a aproximadamente 1:1, aproximadamente 7:1 a aproximadamente 1:1, aproximadamente 6:1 a aproximadamente 1:1, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:1, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:1, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:1 y aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:1. En algunas realizaciones, la relación en peso del compuesto de la invención al compuesto hidrófilo está en el intervalo de aproximadamente 6:1 a aproximadamente 1:1, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 2:1, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 3:1, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 2:1 y aproximadamente 5:1 a aproximadamente 2:1. En algunas realizaciones, la relación en peso del compuesto de la invención al compuesto hidrófilo es aproximadamente 1:5, aproximadamente 1:4.5, aproximadamente 1:4.4, aproximadamente 1:4, aproximadamente 1:3.5, aproximadamente 1:3.3, aproximadamente 1:3, aproximadamente 1:2.5, aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:1.5.

El sistema de administración de liberación sostenida en general incluye el compuesto hidrófilo en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 80% en peso. En algunas realizaciones, el sistema de administración de liberación sostenida en general incluye el compuesto hidrófilo en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 30%, aproximadamente 8% a aproximadamente 31%, aproximadamente 10% a aproximadamente 20%, aproximadamente 20% a aproximadamente 60% o aproximadamente 40% a aproximadamente 60% en peso. En una realización, el sistema de administración de liberación sostenida incluye el compuesto hidrófilo en una cantidad de aproximadamente 8% a aproximadamente 31% en peso. En una realización, el sistema de administración de liberación sostenida incluye el compuesto hidrófilo en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso. En algunas realizaciones, el sistema de administración de liberación sostenida incluye el compuesto hidrófilo en una cantidad de aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 18%, aproximadamente 19% o aproximadamente 20% en peso. En una realización, el sistema de administración de liberación sostenida incluye el compuesto hidrófilo en una cantidad de aproximadamente 12% en peso. En una realización el sistema de administración de liberación sostenida incluye el compuesto hidrófilo en una cantidad de aproximadamente 8% en peso. En una realización, el sistema de administración de liberación sostenida incluye el compuesto hidrófilo en una cantidad de aproximadamente 20% en peso. En una realización, el sistema de administración de liberación sostenida incluye el compuesto hidrófilo en una cantidad de aproximadamente 28% en peso.

El compuesto hidrófilo es cualquier compuesto conocido en la técnica por ser hidrófilo. Los compuestos hidrófilos ilustrativos incluyen, sin limitación, gomas, celulosa éteres, polivinil pirrolidona, compuestos derivados de proteína, y sus mezclas. Las gomas ilustrativas incluyen sin limitación gomas de heteropolisacárido y gomas de homopolisacárido,

- como gomas de xantano, tragacanto, pectinas, arábiga, karaya, alginatos, agar, guar, hidroxipropil guar, carragenina, garrofín y gelano. Los éteres de celulosa ilustrativos incluyen, aunque sin limitarse a ello, hidroxialquilcelulosas y carboxialquilcelulosas. En algunas realizaciones, los éteres de celulosa incluyen hidroxietilcelulosas, hidroxipropilcelulosas, hidroxipropilmethylcelulosas, carboximetilcelulosas y sus mezclas. En algunas realizaciones, el compuesto hidrófilo es una goma. En otras realizaciones, el compuesto hidrófilo es una goma de heteropolisacárido. En otras realizaciones, el compuesto hidrófilo es una goma xantano o su derivado. Los derivados de goma xantano incluyen, sin limitación, por ejemplo, goma xantano desacilada, los carboximetil ésteres de goma xantano y los propilenglicol ésteres de goma xantano.
- En otro aspecto, el sistema de administración de liberación sostenida incluye además por lo menos un agente de reticulación. En una realización, el agente de reticulación es un compuesto capaz de reticular el compuesto hidrófilo para formar una matriz de gel en presencia de líquidos. Como se usa en este documento, "líquidos" incluye, por ejemplo, fluidos gastrointestinales y disoluciones acuosas, como aquellos utilizados para pruebas de disolución *in vitro*. El sistema de administración de liberación sostenida en general incluye el agente de reticulación en una cantidad de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 80% en peso. En una realización, el sistema de administración de liberación sostenida en general incluye el agente de reticulación en una cantidad de aproximadamente 12% a aproximadamente 47% en peso. En otra realización, el sistema de administración de liberación sostenida en general incluye el agente de reticulación en una cantidad de aproximadamente 20% a aproximadamente 30% en peso. En una realización, el sistema de administración de liberación sostenida en general incluye el agente de reticulación en una cantidad de aproximadamente 15% a aproximadamente 25% en peso. En algunas realizaciones, el al menos un agente de reticulación está presente en el sistema de administración de liberación sostenida en una cantidad de aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 18%, aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, aproximadamente 21%, aproximadamente 22%, aproximadamente 23%, aproximadamente 24% o aproximadamente 25% en peso. En una realización, el sistema de administración de liberación sostenida incluye el agente de reticulación en una cantidad de aproximadamente 18% en peso. En una realización, el sistema de administración de liberación sostenida incluye el agente de reticulación en una cantidad de aproximadamente 12% en peso. En una realización, el sistema de administración de liberación sostenida incluye el agente de reticulación en una cantidad de aproximadamente 30% en peso. En una realización, el sistema de administración de liberación sostenida incluye el agente de reticulación en una cantidad de aproximadamente 42% en peso.
- Los agentes de reticulación ilustrativos incluyen homopolisacáridos. Los homopolisacáridos ilustrativos incluyen, sin limitación, gomas galactomanano, como goma guar, hidroxipropil guar y goma garrofín. En algunas realizaciones, el agente de reticulación es una goma garrofín o una goma guar. En otras realizaciones, el agente de reticulación es un derivado de ácido algínico o hidrococoide.
- En algunas realizaciones, cuando el sistema de administración de liberación sostenida incluye por lo menos un compuesto hidrófilo y por lo menos un agente de reticulación, la relación en peso del compuesto hidrófilo al agente de reticulación oscila entre aproximadamente 1:9 y aproximadamente 9:1, aproximadamente 1:8 y aproximadamente 8:1, aproximadamente 1:7 y aproximadamente 7:1, aproximadamente 1:6 y aproximadamente 6:1, aproximadamente 1:5 y aproximadamente 5:1, aproximadamente 1:4 y aproximadamente 4:1, aproximadamente 1:3 to aproximadamente 3:1 o aproximadamente 1:2 y aproximadamente 2:1. En algunas realizaciones, la relación en peso del compuesto hidrófilo al agente de reticulación es aproximadamente 1:5, aproximadamente 1:4.5, aproximadamente 1:4, aproximadamente 1:3.5, aproximadamente 1:3, aproximadamente 1:2.5, aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:1.5 y aproximadamente 1:1.
- El sistema de administración de liberación sostenida puede incluir uno o más diluyentes farmacéuticos conocidos en la técnica. Los diluyentes farmacéuticos ilustrativos incluyen, aunque sin limitarse a ello, monosacáridos, disacáridos, alcoholes polihídricos y mezclas de estos. En algunas realizaciones, los diluyentes farmacéuticos incluyen, por ejemplo, almidón, manitol, lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa microcristalina, sorbitol, xilitol, fructosa y mezclas de estos. En algunas realizaciones, el diluyente farmacéutico es soluble en agua. Los ejemplos no limitativos de diluyentes farmacéuticos solubles en agua incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa o sus mezclas.
- En algunas realizaciones, las composiciones de liberación sostenida se mezclan además con uno o más agentes humectantes (p. ej., aceite de ricino polietoxilado, aceite de ricino hidrogenado polietoxilado, ácido graso polietoxilado de aceite de ricino, ácido graso polietoxilado de aceite de ricino hidrogenado), uno o más lubricantes (p. ej., estearato de magnesio, estearil fumarato sódico y similares), uno o más agentes tampón, uno o más colorantes y/u otros ingredientes convencionales.
- Afecciones pruríticas y métodos de tratamiento
- Se describen también en este documento métodos para tratar una afección prurítica administrando una cantidad eficaz, p. ej., una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una cantidad de una formulación de liberación sostenida que comprende un compuesto de la invención a un sujeto, p. ej., paciente humano o animal que lo necesita. Una cantidad eficaz es una cantidad suficiente para eliminar o reducir significativamente los síntomas de la afección prurítica o mitigar esos síntomas (p. ej., reducir los síntomas tales como comezón, en comparación con los síntomas presentes antes de la administración del compuesto de la invención). "Liberación sostenida" o "liberación extendida" significa

que el compuesto se libera de la formulación a una velocidad controlada de manera que se mantengan niveles sanguíneos terapéuticamente beneficiosos (pero debajo de niveles tóxicos) del compuesto durante un período de tiempo extendido. Alternativamente, "liberación sostenida" o "liberación extendida" significa que el efecto farmacológico deseado se mantiene durante un período de tiempo extendido.

- 5 El método para tratar una afección prurítica puede comprender administrar un compuesto de la invención a un sujeto que lo necesita en una dosis de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 60 mg. El método para tratar una afección prurítica puede comprender administrar una composición o una forma farmacéutica de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 60 mg del compuesto de la invención a un sujeto que lo necesita.

En algunas realizaciones, los compuestos y/o las composiciones de la invención proporcionan un efecto anti-prurítico durante un período de por lo menos aproximadamente 6 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 9 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 11 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 13 horas, aproximadamente 14 horas, aproximadamente 15 horas, aproximadamente 16 horas, aproximadamente 17 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 19 horas, aproximadamente 20 horas, aproximadamente 21 horas, aproximadamente 22 horas, aproximadamente 23 horas o aproximadamente 24 horas.

10 En algunas realizaciones, la invención da a conocer un efecto anti-prurítico durante un período de aproximadamente 6-18 horas, aproximadamente 8-16 horas, aproximadamente 8-12 horas, aproximadamente 8 a aproximadamente 24 horas, aproximadamente 12 a aproximadamente 24 horas, aproximadamente 18 a aproximadamente 24 horas, o aproximadamente 8-10 horas. En algunas otras realizaciones, la invención da a conocer un efecto antiprurítico durante un período de tiempo de aproximadamente 1 día, 2 días, 3 días, 4 días o más. En algunas realizaciones, la sensación de comezón no vuelve después de un determinado período de tratamiento.

15

De acuerdo con la presente invención, prurito incluye cualquier cuadro de comezón o prurito, p. ej., una sensación que causa el deseo o el reflejo de rascarse. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención se usan para el tratamiento de un sujeto que padece una afección prurítica seleccionada del grupo que consiste en dermatitis atópica, dermatitis nerviosa, dermatitis de contacto, dermatitis seborreica, dermatitis de autosensibilización, dermatitis por ciempiés, asteatosis, prurito cutáneo senil, picadura de insecto, dermatosis fotosensible, urticaria, prurigo, herpes, impétigo, eczema, tiña, liquen, psoriasis, sarna y acné vulgar, enfermedades viscerales complicadas con prurito tales como tumores malignos, diabetes mellitus, enfermedades hepáticas, insuficiencia renal, hemodiálisis, diálisis peritoneal y embarazo.

20 En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención se usan para el tratamiento de un sujeto que padece una afección prurítica asociada con un cambio de piel. Por ejemplo, dicha afección prurítica se puede seleccionar del grupo que consiste en prurito secundario a piel inflamada (p. ej., dermatitis atópica, psoriasis, quemaduras); prurito que surge de afecciones de la piel no patológica (p. ej., prurito urémico, prurito colestático, cáncer, prurito inducido por hidroxietil almidón) y prurito asociado con rascado crónico secundario a otros tipos de lesiones en la piel o que pueden o no ser consecuencia de una enfermedad subyacente (p. ej., prurigo nodular) y la enfermedad subyacente se categoriza en función de investigaciones histológicas, radiológicas u otras, como de un origen seleccionado del grupo que consiste en origen dermatológico, origen de enfermedad sistémica, origen neurológico, origen psicogénico, origen mixto u otro origen.

25 En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención se usan para el tratamiento de un sujeto que padece una afección prurítica asociada con inflamación neurogénica de la piel, p. ej., prurigo nodular, dermatitis atópica, prurito por quemadura, cicatrización de herida, etc. En algunas otras realizaciones, los métodos de la presente invención se usan para el tratamiento de un sujeto que padece una afección prurítica asociada con inflamación neurogénica con un nivel elevado de sustancia P. Incluso en algunas otras realizaciones, los métodos de la presente invención se utilizan para el tratamiento de un sujeto que padece una afección prurítica asociada con nivel elevado de sustancia P.

30 En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención se utilizan para el tratamiento de un sujeto que padece una afección prurítica asociada con una o más afecciones relacionadas o no relacionadas. Por ejemplo, la afección prurítica se puede asociar con una afección dermatológica que incluye prurito acuagénico, dermatitis atópica, prurito idiopático, liquen simple crónico, prurigo nodular, psoriasis y sarna. En otro ejemplo, la afección prurítica se puede asociar con una enfermedad hematológica u oncológica, incluido prurito relacionado con cáncer, prurito inducido por quimioterapia, prurito inducido por el inhibidor de proteasa del VIH, policitemia vera, etc. En otro ejemplo, la afección prurítica se puede asociar con una enfermedad metabólica, incluido prurito colestático, prurito urémico, etc. Incluso en otro ejemplo, la afección prurítica se puede asociar con un cuadro de dolor o una enfermedad neurológica como prurito braquiorradial, prurito inducido por quemaduras, prurito neuropático, prurito inducido por morfina, prurito asociado con esclerosis múltiple, prurito post-herpético, prurito asociado con causas psiquiátricas, etc.

35 40 45 50 55 En una realización, los compuestos de la presente invención se usan para el tratamiento de prurito urémico. En otra realización, los compuestos de la presente invención se utilizan para el tratamiento de prurigo nodular. Incluso en otra realización, los compuestos de la presente invención se usan para tratar a seres humanos. Incluso en otra realización, los compuestos de la presente invención se usan para tratar animales que no son seres humanos.

Preparaciones

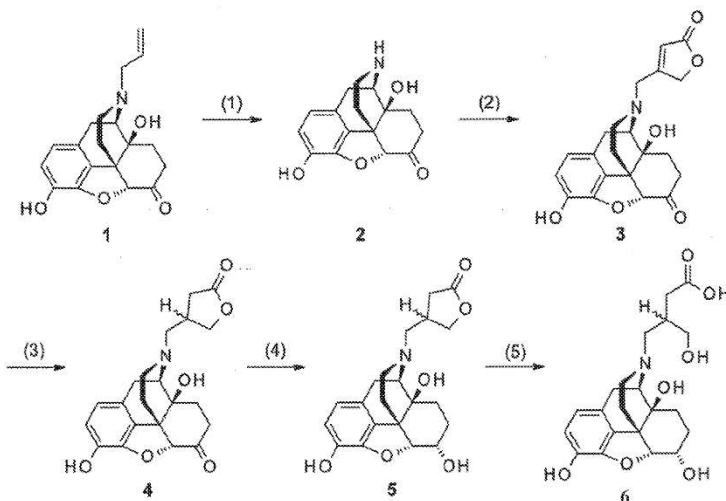
Los materiales de partida utilizados para preparar los compuestos de la invención, es decir las diversas clases y especies estructurales de los compuestos de los precursores sintéticos de los presentes compuestos de Fórmula (I), son a menudo compuestos conocidos, o se pueden sintetizar por métodos conocidos descritos en la bibliografía, o

5 son comercializados por distintas fuentes conocidas por el experto en la técnica, como por ejemplo, Sigma-Aldrich Corporation de St. Louis, Missouri EE. UU. y sus sustancias Fluka and Riedel-de Haen, en sus diversos centros del mundo, y otros proveedores químicos conocidos tales como Fisher Scientific, TCI America de Filadelfia, PA, ChemDiv de San Diego, CA, Chembridge de San Diego, CA, Asinex de Moscú, Rusia, SPECS/BIOSPECS de los Países Bajos, Maybridge de Cornwall, Inglaterra, Acros, TimTec de Rusia, Comgenex de South San Francisco, CA, y ASDI Biosciences de Newark, DE.

10 Se reconoce que el experto en la técnica de química orgánica puede llevar a cabo fácilmente la síntesis de muchos materiales de partida y posteriores manipulaciones sin instrucciones adicionales, es decir, está dentro del alcance y la práctica del experto en la técnica llevar a cabo muchas de las manipulaciones deseadas. Estas incluyen reducción de compuestos carbonilo a sus correspondientes alcoholes, oxidaciones, acilaciones, sustituciones aromáticas, tanto 15 electrófilas como nucleófilas, eterificaciones, esterificación, saponificación, nitraciones, hidrogenaciones, aminación reductora y similares. Estas manipulaciones se analizan en textos convencionales como March's Advanced Organic Chemistry (3<sup>a</sup> Edición, 1985, Wiley-Interscience, Nueva York), Feiser and Feiser's Reagents for Organic Synthesis, y los distintos volúmenes y ediciones o *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weil), y similares. Muchos 20 métodos generales para la preparación de materiales de partida que comprenden anillos heterocíclicos, heteroarilo y arilo sustituidos (los precursores de Ar, hAr<sup>1</sup> y/o hAr<sup>2</sup>) se pueden hallar en *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weil), cuyos volúmenes y ediciones varios están disponibles de Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

25 El experto en la técnica apreciará fácilmente que ciertas reacciones se llevan a cabo de manera óptima cuando se enmascara o protege otra funcionalidad en la molécula, evitando así cualquier reacción colateral indeseable y/o aumentando el rendimiento de la reacción. A menudo, el experto en la técnica utiliza grupos protectores para lograr dicho aumento del rendimiento o para evitar las reacciones indeseadas. Estas reacciones se hallan en la bibliografía y están también dentro del alcance del experto en la técnica. Los ejemplos de muchas de estas manipulaciones se 30 pueden hallar, por ejemplo, en T. Greene and P. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3<sup>a</sup> Ed., John Wiley & Sons (1999).

Un método sintético ilustrativo para preparar los presentes compuestos se ilustra en el Esquema 1 que sigue. El 30 Compuesto 1 se identifica como 6 y el Compuesto 2 se identifica como lactona 5 en el esquema.



Esquema 1: Síntesis del Compuesto 1

Síntesis de hidrocloruro de noroximorfona (2): Cinco recipientes de reacción CEM para microondas de 10 ml, equipados con barras agitadoras magnéticas, se cargaron con hidrocloruro de naloxona 1 (500 mg, 1,4 mmol) seguido de una mezcla 2:1 v/v de agua/1,4-dioxano (6,0 ml). Se añadió catalizador de Wilkinson (67 mg, 0,07 mmol) 35 a los recipientes y se burbujeó gas nitrógeno en las mezclas de reacción durante 10 minutos a temperatura ambiente. Los recipientes de reacción después se sellaron y calentaron secuencialmente con agitación hasta 150°C durante 1 hora en un reactor de microondas de mesa CEM Discover. Los recipientes luego se enfriaron hasta temperatura ambiente y el material insoluble se eliminó por filtración a través de un tapón corto de Celite. Los filtrados combinados luego se concentraron hasta un sólido usando un evaporador rotatorio para dar el producto,

noroximorfona (**2**, 3.25 g, 99% rendimiento), como una sal de hidrocloruro que se usó sin purificación adicional.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  ppm 1,36 - 1,52 (m, 2 H) 1,89 - 1,98 (m, 1 H) 2,05 - 2,15 (m, 1 H) 2,56 (dd,  $J$ =12,71, 4,27 Hz, 1 H) 2,88 - 3,11 (m, 3 H) 3,20 - 3,30 (m, 1 H) 3,68 (d,  $J$ =5,71 Hz, 1 H) 4,93 (s, 1 H) 6,46 (s, 1 H) 6,58 - 6,73 (m, 2 H) 9,45 (s, 1 H) MS (ESI) *m/z* 288 [M + H $^+$ ].

5 **Síntesis del intermedio de butenolida (3):** Un matraz RB de 250 ml, equipado con una varilla agitadora, se dispuso en una atmósfera de nitrógeno y se cargó con HCl de noroximorfona **2** (1,502 g, 4,65 mmol) seguido de N,N-dimetilformamida (150 ml). Se añadió luego bicarbonato de sodio sólido (1,95 g, 23,2 mmol) al matraz de reacción en una sola porción. A esta mezcla se le añadió 4-bromometil-2,5-dihidrofuran-2-ona (0,329 g, 1,86 mmol) gota a gota con jeringa. Tras completar la adición del bromuro, la reacción se calentó hasta 70°C y se agitó vigorosamente a esta temperatura. Durante el curso de 4 horas, se añadió más 4-bromometil-2,5-dihidrofuran-2-ona (0,329 g, 1,86 mmol) dos veces a la mezcla de reacción para dar un total de 5,58 mmol (1,2 equivalentes molares) del electrófilo de bromuro. Despues de un total de 4 horas de agitación a 70°C, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con cloroformo (250 ml). La disolución resultante se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso (500 ml). Los extractos orgánicos se lavaron luego secuencialmente con agua (250 ml) y cloruro de litio saturado acuoso (2 x 250 ml). El extracto orgánico se secó luego sobre sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad usando un evaporador rotatorio. El residuo resultante se purificó por cromatografía de fase normal usando una columna de gel de sílice de 120 gramos Isco. La columna se eluyó con diclorometano (A) y 95:5 v/v disolución de diclorometano/metanol (B) con un gradiente de 0 - 60% durante 45 minutos para dar un aceite ámbar (1,46 g) comprendido por el producto bruto (**3**) junto con algo de N,N-dimetilformamida residual. El material se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  ppm 1,21 - 1,32 (m, 1 H) 1,38 - 1,55 (m, 1 H) 1,71 - 1,83 (m, 1 H) 2,00 - 2,13 (m, 2 H) 2,35 - 2,48 (m, 2 H) 2,53 - 2,60 (m, 1 H) 2,88 - 2,99 (m, 2 H) 3,00 - 3,11 (m, 1 H) 3,29 (s, 2 H) 3,42 - 3,66 (m, 2 H) 4,75 (s, 1 H) 4,85 - 4,94 (m, 1 H) 4,96 - 4,98 (m, 1 H) 4,98 - 5,06 (m, 1 H) 6,25 (s ancho, 1 H) 6,55 (d,  $J$ =5,32 Hz, 2 H) MS (ESI) *m/z* 384 [M + H $^+$ ].

25 **Síntesis del intermedio de ceto-lactona (4):** Un matraz RB de 3 cuellos de 250 ml equipado con un agitador magnético, entrada de hidrógeno, entrada de nitrógeno y un adaptador de vacío se dispuso en una atmósfera de nitrógeno y luego se cargó con 5% paladio sobre carbono (500 mg). El reactor se cargó luego con una disolución del intermedio butenolida **3** (~1,5 g, 3,9 mmol) en 3:1 v/v etanol/tetrahidrofurano (100 ml). El recipiente de reacción se purgó al vacío y se llenó con nitrógeno tres veces. Luego el recipiente se purgó al vacío y se llenó con hidrógeno (1 atm) tres veces. La reacción se agitó luego vigorosamente durante 96 horas en una atmósfera de hidrógeno (presión con globo) momento en el cual se eliminó la fuente de hidrógeno y luego el recipiente de reacción se dispuso en una atmósfera de nitrógeno. Los contenidos de reacción luego se filtraron a través de un lecho corto de Celite y la torta del filtro se lavó brevemente con diclorometano. El filtrado se concentró hasta sequedad usando un evaporador rotatorio para proporcionar 512 mg (35% de rendimiento) del producto bruto. El espectro de  $^1\text{H}$  NMR bruto obtenido en d4-metanol fue cualitativamente consistente con la estructura asignada, observado como una mezcla de dos diastereómeros. La pérdida de un singlete ancho a 6,25 ppm, correspondiente al  $\alpha$ -metino del material de partida butenolida, fue una característica de NMR de diagnóstico utilizada para controlar el progreso de la reacción. MS (ESI) *m/z* 386 [M + H $^+$ ].

30 **Síntesis de lactona (5):** Un vial de centelleos de 40 ml, equipado con un agitador magnético, se dispuso en una atmósfera de nitrógeno y luego se cargó con una disolución de la ceto-lactona **4** (500 mg, 1,3 mmol) disuelta en ácido acético (6,0 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 10°C y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (820 mg, 3,9 mmol) como un sólido en cuatro porciones equivalentes. La reacción se agitó vigorosamente a 10°C durante 90 minutos. Se añadió luego acetona (6,0 ml) y se eliminó el baño de enfriamiento. Se siguió agitando durante otras dos horas, tiempo durante el cual la mezcla se dejó equilibrar hasta temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo resultante se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). El carbonato de sodio sólido se añadió luego a la mezcla bifásica agitando vigorosamente hasta que se observó un pH de 9 a 10. Las capas después se separaron, y la fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta un residuo bruto usando un evaporador rotatorio. El residuo resultante se purificó por cromatografía en fase normal usando una columna de gel de sílice de 120 gramos Isco Gold RediSep R<sub>f</sub>. La columna se eluyó con diclorometano (A) y una disolución 95:5 v/v de diclorometano/metanol (B) con un gradiente de 0-60% durante 30 minutos, y se mantuvo a 60% B durante 10 minutos más para dar la lactona **5** (182 mg, 35% de rendimiento) en la forma de un polvo blanco después de liofilizar a partir de acetonitrilo acuoso.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, METANOL-*d*4)  $\delta$  ppm 1,00 - 1,16 (m, 1 H) 1,38 - 1,56 (m, 2 H) 1,61 (d,  $J$ =2,83 Hz, 2 H) 2,19 - 2,30 (m, 1 H) 2,30 - 2,43 (m, 2 H) 2,49 - 2,75 (m, 5 H) 2,78 - 2,96 (m, 2 H) 3,04 - 3,17 (m, 1 H) 4,11 - 4,20 (m, 2 H) 4,40 - 4,51 (m, 1 H) 4,53 (d,  $J$ =4,34 Hz, 1 H) 6,51 (d,  $J$ =8,05 Hz, 1 H) 6,63 (d,  $J$ =8,10 Hz, 1 H) MS (ESI) *m/z* 388 [M + H $^+$ ].

35 55 **Síntesis del compuesto 1:** Un vial de centelleo de 40 ml, equipado con una varilla magnética, se cargó con lactona **5** (150 mg, 0,39 mmol) seguido de tetrahidrofurano (4,0 ml). A la mezcla en agitación se le añadió hidróxido de litio acuoso 1M (1,16 ml, 1,2 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Los extractos orgánicos volátiles se eliminaron luego al vacío y la disolución acuosa resultante se diluyó con agua adicional (2 ml). Se añadió luego un tampón acuoso de ácido acético/acetato de potasio 0,2M hasta que se obtuvo un pH de 5 – 6, y la disolución acuosa resultante se transfirió a un cartucho de carga que se pre-empaquetó con Celite. El cartucho que contenía el Compuesto 1 acuoso adsorbido se fijó luego a una columna de 100 gramos Isco Gold RediSep R<sub>f</sub> C18. La columna se eluyó con acetato de amonio acuoso 10 mM (A) y acetato de amonio 10 mM en metanol (B) con un

gradiente de 0 - 45% durante 22 minutos y se mantuvo a 45% B durante 5 minutos más para dar el Compuesto 1 (179 mg) en la forma de un semisólido oscuro, contaminado con acetato de amonio residual. Este material se redissolvió luego en un volumen mínimo de agua y se liofilizó varias veces. El proceso de liofilización se ensayó periódicamente por <sup>1</sup>H NMR y continuó hasta que la resonancia de acetato (s, 1,90 ppm) se integró para dar un valor <0,25, en relación a un protón del Compuesto 1. La liofilización requirió aproximadamente 7 días en total con el fin de satisfacer esta especificación. El Compuesto 1 exhaustivamente liofilizado se observó como un sólido blanquecino fluido y se obtuvo como una mezcla de dos diastereómeros. Se resolvió una muestra pequeña de la mezcla usando una columna Isco Gold RediSep R<sub>f</sub> C18 con el fin de obtener muestras analíticas de los diastereómeros individuales. Diastereómero del Compuesto 1 de primera elución: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1,12 - 1,28 (m, 1 H) 1,54 - 1,80 (m, 4 H) 2,09 - 2,23 (m, 1 H) 2,24 - 2,34 (m, 1 H) 2,35 - 2,46 (m, 1 H) 2,50 - 2,65 (m, 1 H) 2,74 - 2,91 (m, 1 H) 2,95 - 3,17 (m, 2 H) 3,20 - 3,30 (m, 3 H) 3,40 - 3,50 (m, 1 H) 3,53 - 3,64 (m, 1 H) 3,67 - 3,80 (m, 1 H) 4,15 - 4,31 (m, 1 H) 4,56 - 4,69 (m, 1 H) 6,55 - 6,66 (m, 1 H) 6,67 - 6,78 (m, 1 H) MS (ESI) m/z 406 [M + H<sup>+</sup>]. Diastereómero del Compuesto 1 de segunda elución: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1,12 - 1,28 (m, 1 H) 1,48 - 1,79 (m, 4 H) 2,13 - 2,26 (m, 1 H) 2,29 - 2,43 (m, 2 H) 2,48 - 2,74 (m, 2 H) 2,87 - 3,01 (m, 2 H) 3,07 - 3,17 (m, 1 H) 3,17 - 3,27 (m, 1 H) 3,38 - 3,50 (m, 2 H) 3,55 - 3,69 (m, 1 H) 4,08 - 4,29 (m, 1 H) 4,54 - 4,68 (m, 1 H) 6,54 - 6,64 (m, 1 H) 6,66 - 6,74 (m, 1 H) MS (ESI) m/z 406 [M + H<sup>+</sup>].

La presente invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos adicionales que no deben interpretarse como limitativos. Los expertos en la técnica apreciarán, en función de la presente descripción, que se pueden efectuar muchos cambios a las realizaciones específicas que se describen e incluso así obtener un resultado parecido o similar sin desviarse del alcance de la invención que se define mediante las reivindicaciones anexas.

**Ejemplo 1:**

Estudio de unión al receptor de abuso:

La unión de nalbufina y el Compuesto 1 de la presente invención y un metabolito de nalbufina conocido, nalbufina-3-beta-D-glucurónico (a veces denominado M5 en los siguientes estudios), a los receptores cerebrales asociados con abuso potencial se evaluó en un estudio de afinidad de unión *in vitro*. El estudio de adicción incluyó 44 dianas (receptores, transportadores, en sistemas de canales regulados) relacionadas con sistemas neurotransmisores de dopamina, norepinefrina, serotonina, ácido gama-aminobutírico (GABA), acetilcolina, N-metil-D-aspartato (NMDA) canabinoides y opioides según lo recomendado en los Lineamientos sobre abuso potencial de fármacos de la FDA (FDA Draft guidance on Assessment of Abuse Potential of Drugs), enero de 2010.

Los estudios se realizaron con 10.000 nM para nalbufina y 25.000 nM para el Compuesto 1 y M5 correspondiente a 43, 1,6 y 2,4 veces las concentraciones promedio de C<sub>máx</sub> observadas con la dosis clínica más alta ensayada en sujetos que necesitan hemodiálisis (HD).

Se calculó la unión del compuesto como un % de inhibición de la unión de un ligando etiquetado en forma radiactiva específico de cada diana.

La nalbufina demostró unión significativa a los receptores opioides μ, κ y δ (95-100% inhibición). El Compuesto 1 demostró afinidad hacia el receptor opioide μ (92%) solamente, mientras que el metabolito M5 tuvo afinidad hacia los receptores opioides μ y κ (94 y 78%). Ni el Compuesto 1 ni M5 se unen a los receptores opioides δ (<16%) (Tabla 1).

Tabla 1 Estudio de unión al receptor opioide

Sistema de células/tejido	ligando [ <sup>3</sup> H]	NAL		Compuesto 1		MS		Selectividad de NAL <sup>^</sup> en relación a	
		CI50 (nM)	Ki (nM)	CI50 (nM)	Ki (nM)	CI50 (nM)	Ki (nM)	Comp. 1	M5
HEK- $\mu$ <sup>2</sup>	DAMGO	3,5	1,4	3.200	1.300	1.800	750	929	536
CHO- $\kappa$ <sup>1</sup>	U 69593	5,4	3,6	74.000	49.000	8.300	5.500	13.611	1.528
CHO- $\delta$ <sup>1</sup>	DPDPE	500	300	11% @ 25.000 nM <sup>3</sup>	-	16% @ 25.000 nM <sup>3</sup>	-	NA	NA

<sup>1</sup>receptor opioide humano clonado expresado en CHO; <sup>2</sup> receptor opioide de rata expresado en células HEK;  
<sup>3</sup>[<sup>3</sup>H]DADLE; <sup>^</sup>Compuesto 1 o M5 Ki/NAL Ki @ receptor  $\mu$  o  $\kappa$

Radioligando agonista de opioides: DAMGO: ([D-Ala<sub>2</sub>, N-MePhe<sub>4</sub>, Gly-ol]-encefalina) y DPDPE: D-Penicilamina(2,5)-encefalina

Excepto por la unión a los receptores opioides, la nalbufina, su metabolito conocido M5 y el Compuesto 1 demostraron afinidad débil o ninguna afinidad (<34% de inhibición) a todos los otros receptores no opioides (Tabla 2).

- 5 Los resultados que muestran una inhibición o estimulación superior a 50% se considera que representan efectos significativos de los compuestos de ensayo.

Tabla 2

Compuesto	Conc. ensayo	% inhibición de unión específica del control		
		1°	2°	Promedio
<b><math>\alpha_{1A}</math> (<i>h</i>) (radioligando antagonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05 M	0,0	-11,0	-5,5
M5	2,5E-05 M	-0,1	3,4	1,6
Compuesto 1	2,5E-05 M	1,6	0,0	0,8
<b><math>\alpha_{2A}</math> (<i>h</i>) (radioligando agonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05 M	-2,1	-2,8	-2,5
M5	2,5E-05 M	-0,5	-5,7	-3,1
Compuesto 1	2,5E-05 M	-0,2	-11,1	-5,7
<b><math>\alpha_{2B}</math> (<i>h</i>) (radioligando agonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05 M	-3,8	5,5	0,8
M5	2,5E-05 M	15,3	2,1	8,7
Compuesto 1	2,5E-05 M	6,1	-1,0	2,5
<b><math>\alpha_{2C}</math> (<i>h</i>) (radioligando antagonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05 M	15,3	16,8	16,1
M5	2,5E-05 M	12,1	6,5	9,3
Compuesto 1	2,5E-05 M	-4,9	2,5	-1,2
<b><math>\beta_1</math> (<i>h</i>) (radioligando agonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05 M	-9,8	-13,1	-11,4
M5	2,5E-05 M	-5,4	4,8	-0,3
Compuesto 1	2,5E-05 M	-3,8	-8,4	-6,1
<b><math>B_2</math> (<i>h</i>) (radioligando agonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05 M	6,8	-6,3	0,3

M5	2,5E-05 M	-4,6	15,3	5,4
Compuesto 1	2,5E-05 M	3,3	16,1	9,7
<b>BZD (central) (radioligando agonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05 M	-16,7	3,4	-6,7
M5	2,5E-05 M	-13,2	2,1	-5,6
Compuesto 1	2,5E-05 M	3,4	3,0	3,2
<b>CB1 (<i>h</i>) (radioligando agonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05 M	-8,7	-5,1	-6,9
M5	2,5E-05 M	-2,9	12,9	5,0
Compuesto 1	2,5E-05 M	17,0	13,5	15,3
<b>CB2 (<i>h</i>) (radioligando agonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05 M	2,0	13,6	7,8
M5	2,5E-05 M	-13,1	-23,1	-18,1
Compuesto 1	2,5E-05 M	-14,6	-11,0	-12,8
<b>D<sub>1</sub> (<i>h</i>) (radioligando agonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05 M	-9,0	-4,0	-6,5
M5	2,5E-05 M	-12,1	2,2	-5,0
Compuesto 1	2,5E-05 M	-17,1	6,7	-5,2
<b>D<sub>2s</sub> (<i>h</i>) (radioligando agonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05 M	14,8	12,4	13,6
M5	2,5E-05 M	-1,6	7,2	2,8
Compuesto 1	2,5E-05 M	18,8	8,3	13,6
<b>GABA<sub>A</sub> (<i>h</i>)(α1,β2,γ<sup>2</sup>) (radioligando agonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05 M	-12,7	-11,1	-11,9
M5	2,5E-05 M	-1,4	-0,8	-1,1
Compuesto 1	2,5E-05 M	-8,2	-8,1	-8,1
<b>AMPA (radioligando agonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05 M	-1,0	-8,0	-4,5
M5	2,5E-05 M	-8,0	-11,1	-9,6
Compuesto 1	2,5E-05 M	0,9	-3,7	-1,4
<b>kainat (radioligando agonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05 M	-11,0	-37,0	-24,0
M5	2,5E-05 M	36,7	32,2	34,4
Compuesto 1	2,5E-05 M	6,3	34,1	20,2
<b>NMDA (radioligando antagonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05 M	-4,2	-13,4	-8,8
M5	2,5E-05 M	-15,9	-14,7	-15,3
Compuesto 1	2,5E-05 M	-12,5	-9,8	-11,1
<b>glicina (insensible a estricnina) (radioligando antagonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05M	-9,7	-9,9	-9,8
M5	2,5E-05 M	-7,7	-8,6	-8,1
Compuesto 1	2,5E-05 M	-13,5	-9,7	-11,6
<b>M<sub>1</sub> (<i>h</i>) (radioligando agonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05 M	-2,1	0,3	-0,9
M5	2,5E-05 M	1,5	9,3	5,4
Compuesto 1	2,5E-05 M	-8,0	7,8	-0,1
<b>M<sub>2</sub> (<i>h</i>) (radioligando antagonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05 M	-10,4	2,4	-4,0
M5	2,5E-05 M	-11,1	7,6	-1,8
Compuesto 1	2,5E-05 M	-7,9	5,4	-1,3
<b>M<sub>3</sub> (<i>h</i>) (radioligando agonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05 M	-8,6	0,8	-3,9
M5	2,5E-05 M	2,8	6,6	4,7
Compuesto 1	2,5E-05 M	10,6	13,6	12,1
<b>M<sub>4</sub> (<i>h</i>) (radioligando agonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05 M	-24,9	-2,7	-13,8
M5	2,5E-05 M	-7,9	16,6	4,4
Compuesto 1	2,5E-05 M	11,4	20,6	16,0
<b>M<sub>5</sub> (<i>h</i>) (radioligando agonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05 M	-13,2	6,7	-3,2
M5	2,5E-05 M	9,9	0,7	5,3
Compuesto 1	2,5E-05 M	0,6	3,9	2,3

<b>N neuronal α4β2 (h) (radioligando agonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05 M	-6,5	-4,6	-5,5
M5	2,5E-05 M	0,8	-2,0	-0,6
Compuesto 1	2,5E-05 M	-4,1	-1,5	-2,8
<b>N neuronal α7 (h) (radioligando antagonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05 M	9,9	13,9	11,9
M5	2,5E-05 M	-6,0	-0,4	-3,2
Compuesto 1	2,5E-05 M	-3,2	4,6	0,7
<b>δ<sub>2</sub> (DOP) (h) (radioligando agonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05 M	93,7	96,6	<b>95,2</b>
M5	2,5E-05 M	13,9	18,2	16,0
Compuesto 1	2,5E-05 M	8,5	13,5	11,0
<b>κ (KOP) (radioligando agonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05 M	99,9	100,3	<b>100,1</b>
M5	2,5E-05 M	77,4	77,6	<b>77,5</b>
Compuesto 1	2,5E-05 M	16,1	35,2	25,7
<b>μ MOP (h) (radioligando agonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05 M	99,9	108,0	<b>103,9</b>
M5	2,5E-05 M	94,2	94,0	<b>94,1</b>
Compuesto 1	2,5E-05 M	90,1	94,0	<b>92,0</b>
<b>OX<sub>1</sub> (h) (radioligando agonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05 M	-1,1	-4,1	-2,6
M5	2,5E-05 M	5,5	-1,5	2,0
Compuesto 1	2,5E-05 M	5,3	-5,9	-0,3
<b>OX<sub>2</sub> (h) (radioligando agonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05 M	-11,3	-7,4	-9,4
M5	2,5E-05 M	-3,5	-2,4	-2,9
Compuesto 1	2,5E-05 M	-9,6	-11,9	-10,7
<b>PCP (radioligando antagonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05 M	-4,3	12,0	3,9
M5	2,5E-05 M	-1,1	4,9	1,9
Compuesto 1	2,5E-05 M	-12,2	-1,4	-6,8
<b>5-HT<sub>1A</sub> (h) (radioligando agonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05 M	-8,8	-1,8	-5,3
M5	2,5E-05 M	-7,0	3,4	-1,8
Compuesto 1	2,5E-05 M	-5,6	3,5	-1,0
<b>5-HT<sub>2A</sub>(h) (radioligando agonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05 M	-7,5	3,2	-2,1
M5	2,5E-05 M	-4,4	6,5	1,1
Compuesto 1	2,5E-05 M	-2,5	-4,8	-3,7
<b>5-HT<sub>2B</sub> (h) (radioligando agonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05 M	-11,7	-8,9	-10,3
M5	2,5E-05 M	-3,4	3,9	0,2
Compuesto 1	2,5E-05 M	-15,6	-6,1	-10,8
<b>5-HT<sub>2B</sub> (h) (radioligando agonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05 M	1,7	0,4	1,1
M5	2,5E-05 M	-7,9	-8,2	-8,0
Compuesto 1	2,5E-05 M	-11,6	-6,6	-9,1
<b>5-HT<sub>3</sub> (h) (radioligando agonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05 M	2,7	20,7	11,7
M5	2,5E-05 M	3,2	10,9	7,0
Compuesto 1	2,5E-05 M	2,9	6,2	4,6
<b>GR (h) (radioligando agonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05 M	1,2	-10,5	-4,7
M5	2,5E-05 M	0,8	-5,4	-2,3
Compuesto 1	2,5E-05 M	-0,5	-21,5	-11,0
<b>ER (no selectivo) (h) (radioligando agonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05 M	0,5	-1,8	-0,6
M5	2,5E-05 M	9,0	10,6	9,8

Compuesto 1	2,5E-05 M	-8,0	4,3	-1,9
<b>AR(h) (radioligando agonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05 M	-1,2	-1,3	-1,2
M5	2,5E-05 M	4,9	-0,8	2,1
Compuesto 1	2,5E-05 M	-7,1	-0,4	-3,8
<b>Canal Ca<sup>2+</sup> (N) (radioligando agonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05 M	7,1	3,9	5,5
M5	2,5E-05 M	-10,9	2,5	-4,2
Compuesto 1	2,5E-05 M	-11,7	-3,8	-7,7
<b>canal Na<sup>+</sup> (sitio 2) (radioligando antagonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05 M	3,2	6,9	5,1
M5	2,5E-05 M	-2,1	24,8	11,4
Compuesto 1	2,5E-05 M	-4,4	21,0	8,3
<b>canal Cl<sup>-</sup> (regulado por GABA) (radioligando antagonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05 M	-15,7	-4,6	-10,2
M5	2,5E-05 M	3,3	-7,4	-2,1
Compuesto 1	2,5E-05 M	1,7	1,0	1,3
<b>Transportador norepinefrina (h) radioligando antagonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05 M	-0,4	2,3	0,9
M5	2,5E-05 M	-11,4	3,2	-4,1
Compuesto 1	2,5E-05 M	-18,2	8,1	-5,1
<b>Transportador dopamina (h) (radioligando antagonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05 M	3,1	10,0	6,6
M5	2,5E-05 M	-2,0	12,1	5,1
Compuesto 1	2,5E-05 M	0,0	10,6	5,3
<b>Transportador GABA (radioligando antagonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05 M	0,9	-3,0	-1,1
M5	2,5E-05 M	0,9	-2,8	-1,0
Compuesto 1	2,5E-05 M	7,4	-6,2	0,6
<b>Transportador 5-HT (h) (radioligando antagonista)</b>				
Nalbufina	1,0E-05 M	-17,0	-6,0	-11,5
M5	2,5E-05 M	-12,2	4,5	-3,9
Compuesto 1	2,5E-05 M	-11,9	1,9	-5,0
<b>Determinación Cl<sub>50</sub></b>				

**Tabla 3: Determinación de Cl<sub>50</sub> de nalbufina contra el ligando agonista del receptor opioide δ**

Compuesto I.D.	Cl <sub>50</sub> (M)	Ki (M)	nH	Conc. ensayo (M)	% Inhibición de unión		Insignias específica del control	
					1°	2°		
<b>δ2 (DOP) (h) (radioligando agonista)</b>								
Nalbufina	5,0E-07 M	3,0E-07 M	0,8	1,0E-09 M	8,6	1,3	5,0	
					1,0E-08 M	16,8	10,8	13,8
					3,0E-08 M	16,5	18,3	17,4

<b>Compuesto I.D.</b>	<b>CI<sub>50</sub> (M)</b>	<b>Ki (M) (M)</b>	<b>nH</b>	<b>Conc. ensayo</b>	<b>% Inhibición de unión</b>		<b>Insignias específica del control</b>	
					<b>1º</b>	<b>2º</b>		
<b>δ2</b> <b>(DOP) (h) (radioligando agonista)</b>								
					1,0E-07 M	25,9	30,2	28,0
					3,0E-07 M	50,4	38,0	44,2
					1,0E-06 M	64,5	69,1	66,8
					3,0E-06 M	82,9	88,1	85,5
					3,0E-05 M	97,5	99,0	98,3

**Tabla 4: Determinación de CI<sub>50</sub> de los compuestos de ensayo contra el ligando agonista del receptor opioide K**

<b>I.D. compuesto</b>	<b>CI<sub>50</sub> (M)</b>	<b>Ki (M) (M)</b>	<b>nH</b>	<b>Conc. ensayo</b>	<b>% Inhibición de unión</b>		<b>Insignias específica del control</b>	
					<b>1º</b>	<b>2º</b>		
<b>κ (KOP) (radioligando agonista)</b>								
Nalbufina	5,4E- 09 M	3,6E- 09 M	0,8	3,0E-10 M	2,3	-3,4	-0,5	
					3,0E-09 M	33,4	58,5	46,0
					1,0E-08 M	59,6	58,2	58,9
					3,0E-08 M	82,6	77,3	79,9
					1,0E-07 M	91,2	93,5	92,4
					3,0E-07 M	97,1	98,8	97,9
					1,0E-06 M	98,6	101,4	100,0

# ES 2 867 799 T3

I.D. compuesto	CI50 (M)	Ki (M) (M)	nH	Conc. ensayo	% Inhibición de unión		Insignias		
					1º	2º	Promedio	1º	2º
<b><math>\kappa</math> (KOP) (radioligando agonista)</b>									
					1,0E-05 M	99,4	101,9	100,7	
Nalbufina-3-beta-D-glucurónido	8,3E-06 M	5,5E-06 M	0,8	3,0E-08 M	-2,6	12,0	4,7		
					1,0E-07 M	8,1	10,5	9,3	
					3,0E-07 M	15,0	20,7	17,8	
					1,0E-06 M	14,6	10,0	12,3	
					3,0E-06 M	29,5	41,9	35,7	
					1,0E-05 M	55,6	63,7	59,6	
					3,0E-05 M	74,8	73,7	74,2	
					1,0E-04 M	87,5	87,6	87,5	
Compuesto 1	7,4E-05 M	4,9E-05 M	0,7	3,0E-08 M	5,5	-0,1	2,7		
					1,0E-07 M	4,1	-2,2	1,0	
					3,0E-07 M	16,1	1,6	8,9	
					1,0E-06 M	34,5	40,4	37,5	{}, ATÍPICO {}, ATÍPICO
					3,0E-06 M	5,7	11,5	8,6	
					1,0E-05 M	11,7	23,9	17,8	
					3,0E-05 M	36,8	42,8	39,8	
					1,0E-04 M	55,9	53,9	54,9	

I.D. compuesto	Cl <sub>50</sub> (M)	Ki (M) (M)	nH ensayo	Conc. ensayo	% Inhibición de unión		Insignias					
					1º	2º	Promedio	1º				
<b>κ (KOP) (radioligando agonista)</b>												
{: Esa réplica se excluyó del cálculo ATÍPICO: Los datos están fuera del intervalo de valores esperado para el conjunto de datos y se excluyeron del cálculo.												

**Tabla 5: Determinación de Cl<sub>50</sub> de los compuestos de ensayo contra el ligando agonista del receptor opioide μ**

I.D. compuesto	Cl <sub>50</sub> (M)	Ki (M) (M)	nH ensayo	Conc., ensayo	% Inhibición de unión		Insignias					
					1º	2º	Promedio	1º				
<b>μ (MOP)(h) (radioligando agonista)</b>												
Nalbufina												
	3,5E-09 M	1,4E-09 M	1,4	3,0E-10 M	-19,4	-4,2	-11,8					
				3,0E-09 M	41,1	50,6	45,8					
				1,0E-08 M	66,5	71,2	68,9					
				3,0E-08 M	80,5	88,1	84,3					
				1,0E-07 M	84,5	97,1	90,8					
				3,0E-07 M	85,5	95,0	90,2					
				1,0E-06 M	90,0	96,6	93,3					
				1,0E-05 M	86,9	96,6	91,8					
Nalbufina-3-beta-D-glucurónido												
	1,8E-06 M	7,5E-07M	0,7	3,0E-09 M	-17,7	-4,2	-11,0					
				3,0E-08 M	-7,3	2,9	-2,2					
				1,0E-07 M	3,1	9,1	6,1					

I.D. compuesto	CI50 (M)	Ki (M) (M)	nH	Conc, ensayo	% Inhibición de unión Insignias específica del control			
					1º	2º	Promedio	1º
<b>μ (MOP)(h) (radioligando agonista)</b>								
				3,0E-07 M	-4,0	18,6	7,3	
				1,0E-06 M	26,2	42,5	34,3	
				3,0E-06 M	49,6	64,1	56,9	
				1,0E-05 M	71,7	75,3	73,5	
				1,0E-04 M	88,6	91,4	90,0	
Compuesto 1	3,2E-06 M	1,3E-06 M	0,6	3,0E-09 M	-23,4	-13,5	-18,4	
				3,0E-08 M	-7,1	11,2	2,1	
				1,0E-07 M	-6,6	5,3	-0,7	
				3,0E-07 M	-6,8	12,2	2,7	
				1,0E-06 M	7,9	35,4	21,6	
				3,0E-06 M	36,1	55,6	45,8	
				1,0E-05 M	55,6	68,9	62,2	
				1,0E-04 M	82,9	94,2	88,6	

Estudios de interacción de los receptores opioides:

Además, se realizaron estudios de interacción de los receptores opioides funcionales y de unión *in vitro* para caracterizar la nalbufina conjuntamente, su metabolito conocido M5 y el Compuesto 1 en los receptores opioides μ clonados de ratón expresados en líneas celulares de riñón embrionario humano (HEK) y receptores opioides δ y κ humanos clonados expresados en células de ovario de hámster chino (CHO).

La nalbufina demostró selectividad para los subtipos de receptores opioides μ y κ en relación a los subtipos de receptores opioides δ (Tabla 1). La afinidad de unión (Ki) a los receptores opioides en estos sistemas de células aisladas demostró una selectividad prácticamente 100 a 200 veces superior para los opioides μ y κ en relación al receptor opioide δ. La afinidad hacia el receptor opioide μ fue 2,6 veces superior al opioide κ.

En los ensayos funcionales de células, la nalbufina fue un agonista kappa total ( $CI_{50}=8$  nM) alcanzando >90% a 300 nM (casi  $C_{máx}$  plasmática en sujetos HD), una inhibición máxima de  $\mu$ -agonista/antagonista parcial ( $CI_{50}=4$  nM) con una inhibición máxima de 71%, y un agonista parcial delta débil (28% a 10.000 nM aproximadamente 42 veces a  $C_{máx}$ ). La nalbufina no antagonizó ninguno de los receptores opioides hasta concentraciones de 30.000 nM.

- 5 El Compuesto 1 y el metabolito de nalbufina conocido M5 exhibieron afinidad de unión significativamente inferior a los receptores opioides en relación a nalbufina (aproximadamente 5 a 13.611 veces inferior) (Tabla 1). En los ensayos funcionales de las células, tanto el Compuesto 1 como M5 fueron agonistas  $\mu$  y/o  $\kappa$  parciales débiles (en el intervalo de 1.600 a 19.000 veces inferior a nalbufina) sin actividad en el receptor delta. El Compuesto 1 es un  $\mu$ -agonista parcial ( $CE_{50}=78.000$  nM, 61%) en concentraciones que exceden la  $C_{máx}$  en pacientes HD (~ 16.000 nM) por prácticamente 4 veces. M5 es también un  $\mu$ -agonista ( $CE_{50}=33.000$  nM, 60%) y un  $\kappa$ -agonista parcial débil ( $CE_{50}=13.000$  nM, 74%) en concentraciones 3 veces y 1,3 veces mayores, respectivamente, que su valor  $C_{máx}$  en pacientes HD (10.400 nM) (Tabla 6).
- 10
- 15 En conclusión, la nalbufina es un  $\kappa$ -agonista y un  $\mu$ -agonista/antagonista parcial con gran afinidad hacia los receptores  $\kappa$  y  $\mu$ , y un  $\delta$ -agonista parcial débil. Tanto el Compuesto 1 como M5 tienen baja unión y  $\mu$  y/o  $\kappa$  agonistas parciales débiles en concentraciones que exceden su  $C_{máx}$  plasmática.

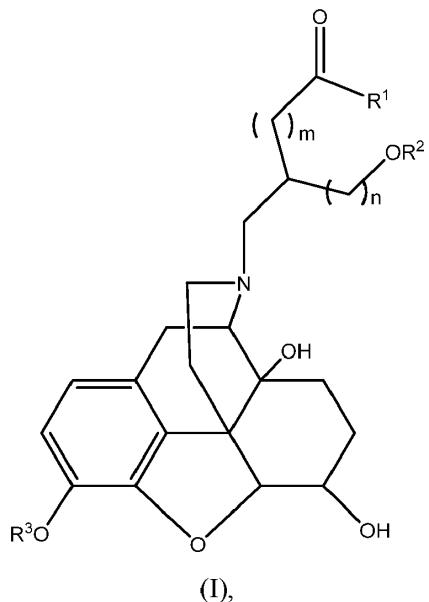
Tabla 6 Ensayo funcional de opioides en las células

Célula/ Sistema de tejido	Ligando [ $^3H$ ]	Nalbufina		Compuesto 1		M5	
		CE50 (nM)	Inh máx (%)	CE50 (nM)	Inh máx (%)	Inh CE50 Máx (nM) %	
<i>Ensayo de agonista de opioide</i>							
HEK- $\mu^2$	[ $^3H$ ]DAMGO	4,1	71%	78.000	61%	33.000	~60%
CHO- $\kappa^1$	[ $^3H$ ]U 69593	7,9	92%	>100.000 C	14%	13.000	74%
CHO- $\delta^1$	[ $^3H$ ] DPDPE	> 10.000	28%	ND	ND	ND	ND
<i>Ensayo de antagonista de opioide</i>							
HEK- $\mu^2$	CTOP	NC	24% @ 30.000 nM	NC	-1% @ 30.000 nM	NC	16% @ 300.000 nM
CHO- $\kappa^1$	Nor-BNI	NC	-20% @ 30.000 nM	NC	-10% @ 100.000 nM	NC	-2.8% @ 300.000 nM
CHO- $\delta^1$	Natroindol	NC-AGO*	68% @ 10.000 nM	ND	ND	ND	ND

receptor opioide humano clonado en CHO ; <sup>2</sup>receptor opioide de rata y ratón expresado en células HEK; ND: No determinado; NC: no se pudo calcular el valor  $CI_{50}$  como inhibición < 25% en la concentración ensayada más alta; NC-AGO (Agonista): no se pudo determinar el valor  $CI_{50}$  ya que el analito exhibió propiedades de tipo agonista que resultaron en una inhibición aparente; CTOP: análogo de somatostatina; DAMGO: ([D-Ala<sub>2</sub>, N-MePhe<sub>4</sub>, Gly-ol]-encefalina); DPDPE: D-Penicilamina(2,5)-encefalina; Nor-BNI NORbinaltorfimina

## REIVINDICACIONES

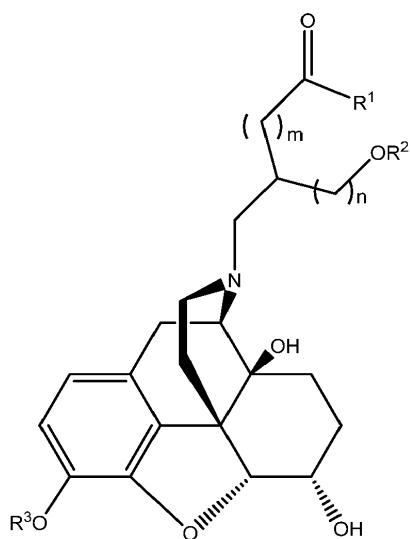
1. Un compuesto que tiene la fórmula estructural (I),



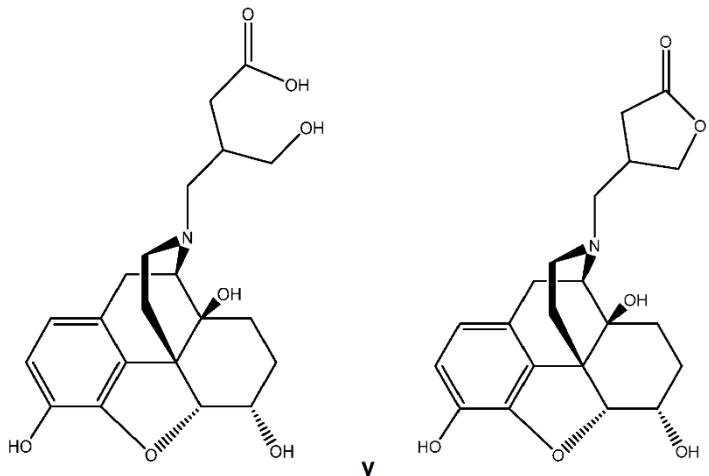
o su sal, solvato o éster, en donde

- 5    R<sup>1</sup> es alquilo, OR<sup>4</sup> o NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;
- R<sup>2</sup> es H o alquilo; o alternativamente, R<sup>1</sup> y OR<sup>2</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo lactona;
- m es 0 o 1;
- n es 1 o 2; y
- R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son en forma independiente hidrógeno o alquilo,
- 10    en donde el término alquilo se refiere a un radical hidrocarbonado saturado o insaturado, de cadena lineal o ramificado o cíclico monovalente derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono sencillo de un alcano, alqueno o alquino original, e incluye cicloalquilo, que se refiere a un radical alquilo cíclico saturado o insaturado que contiene entre 3 y 10 átomos del anillo (cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>).

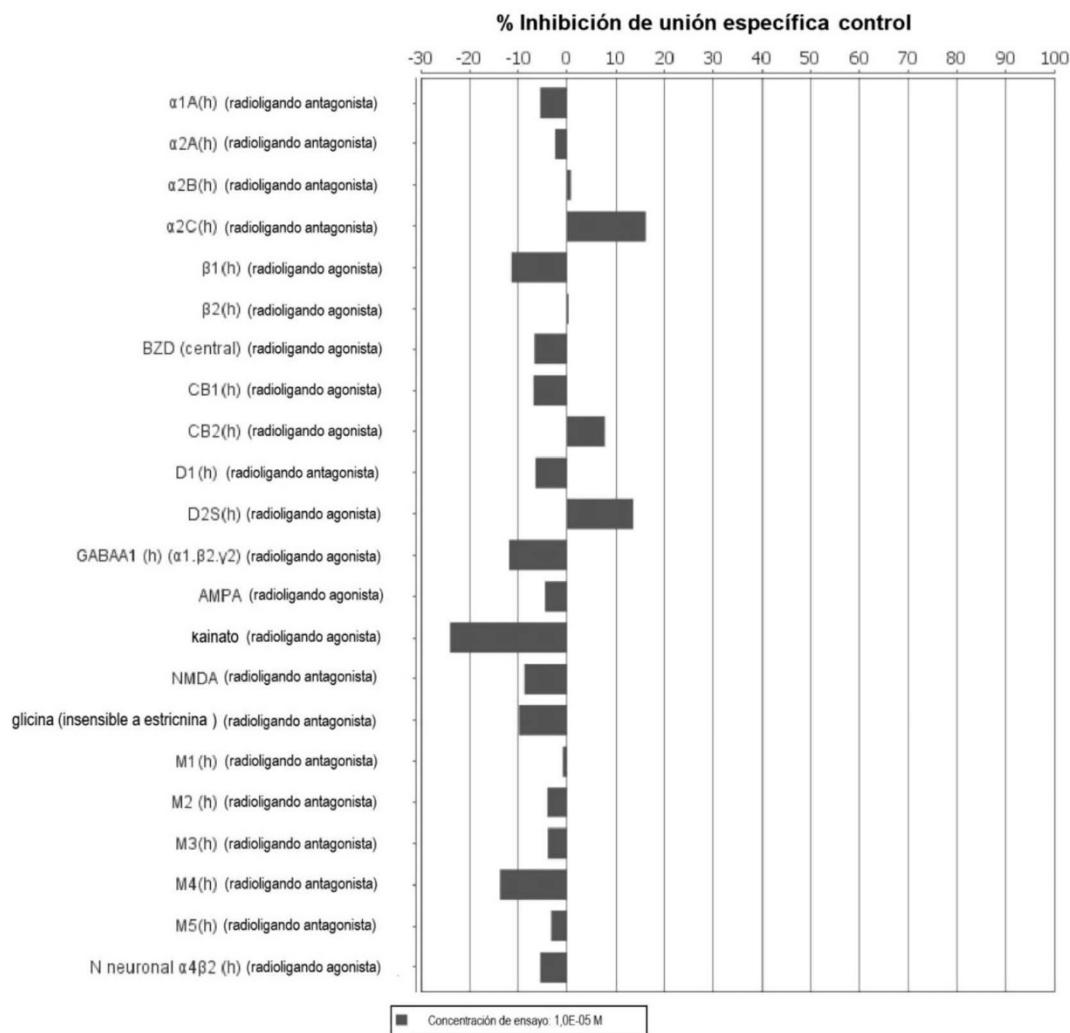
2. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula estructural (II),

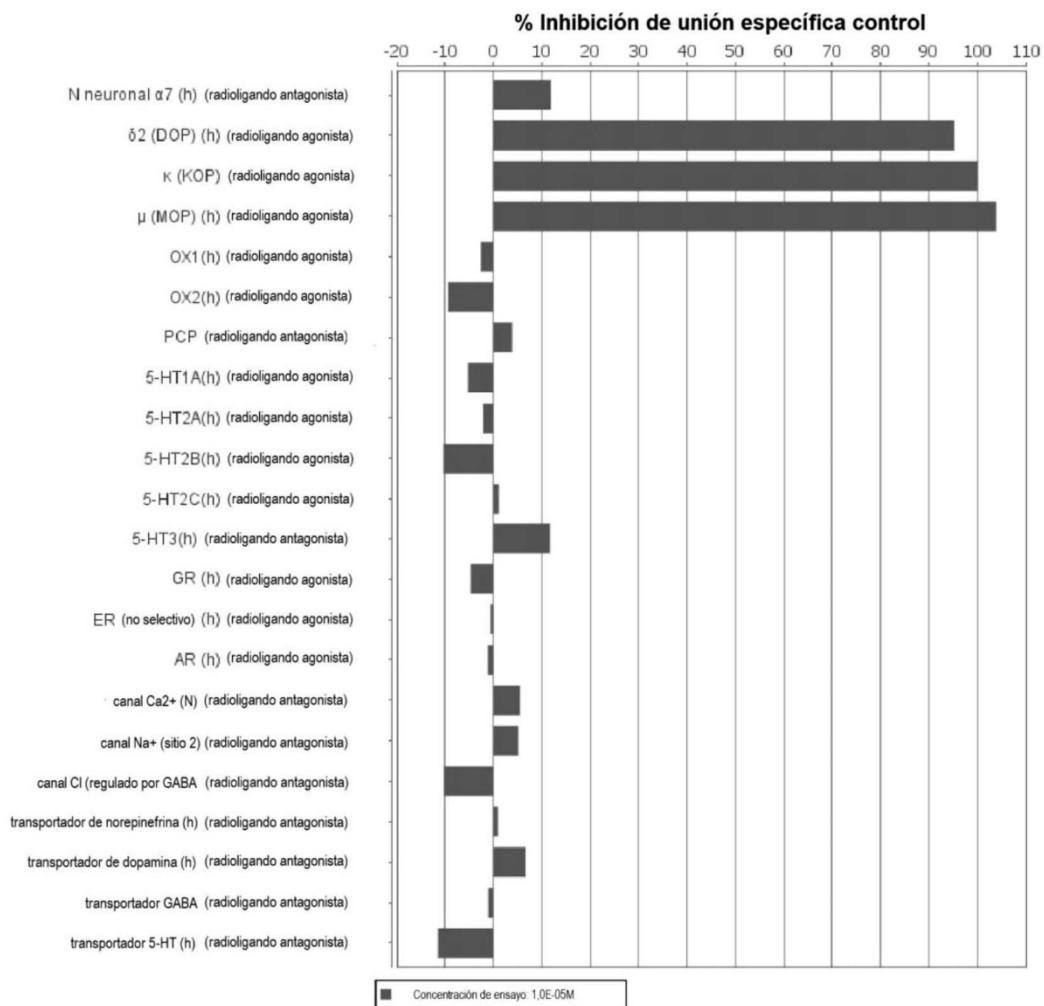


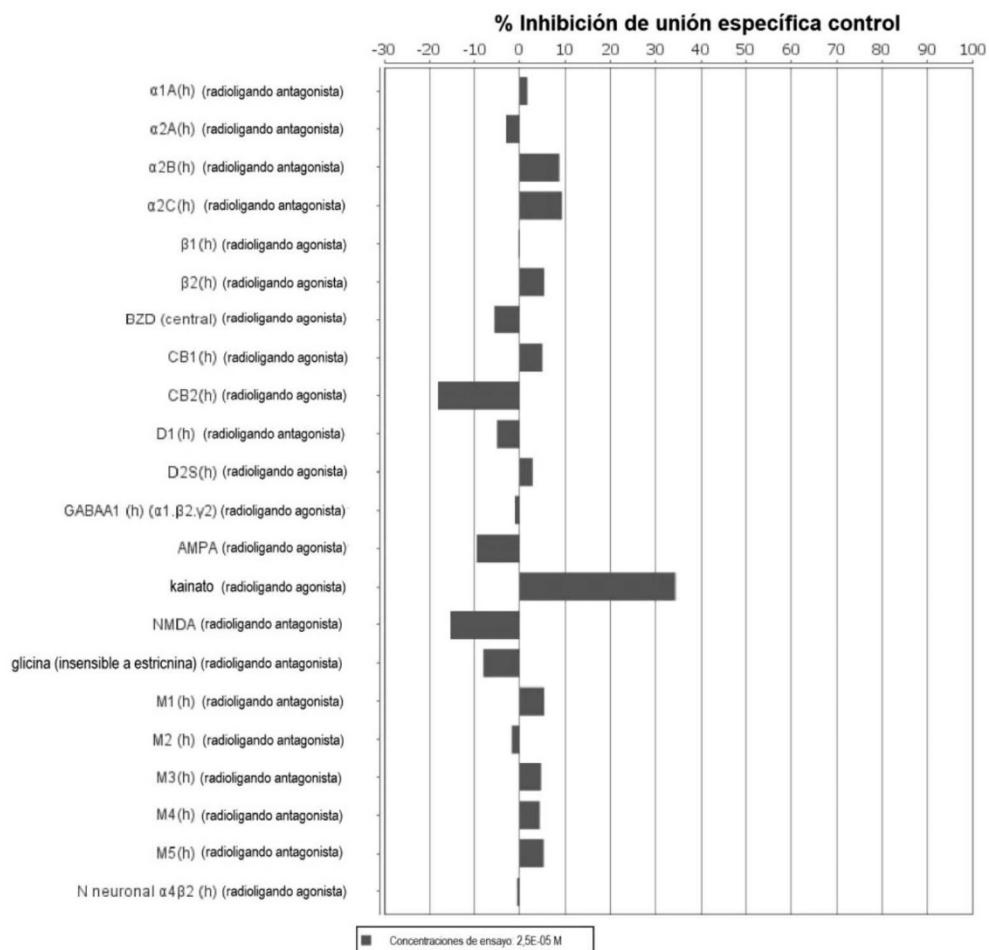
3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde R<sup>1</sup> es OH, R<sup>2</sup> es H y R<sup>3</sup> es H.
4. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde R<sup>1</sup> y OR<sup>2</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo lactona.
5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde m es 1, y n es 1.
- 5 6. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en

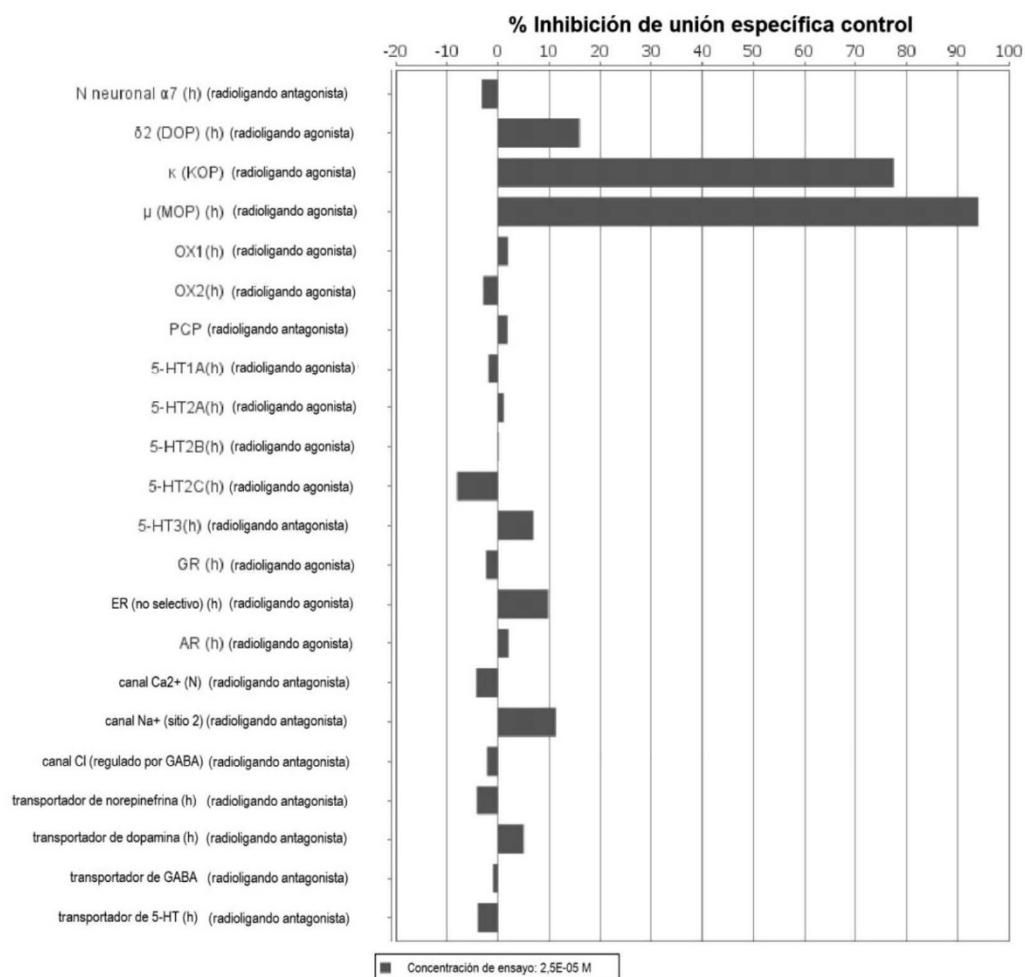


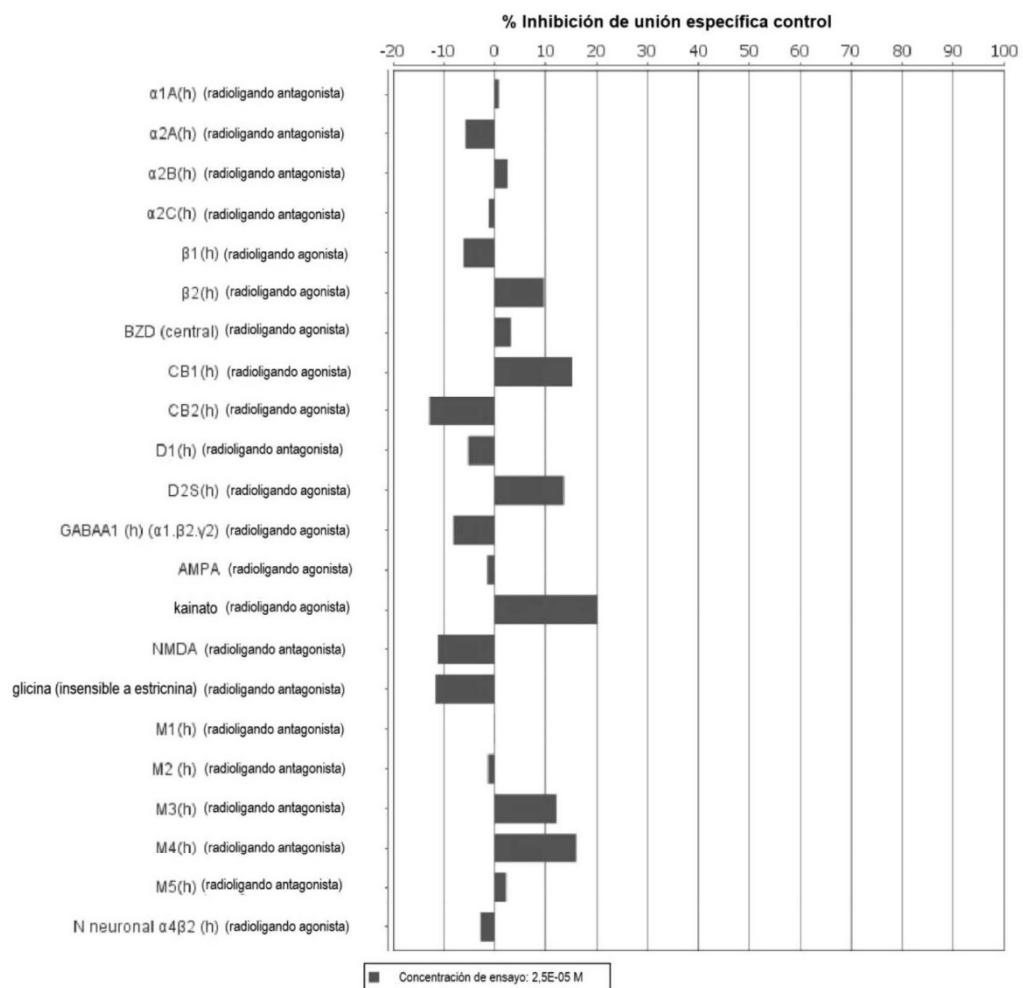
7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el compuesto se aísla.
8. El compuesto según la reivindicación 7, en donde el compuesto tiene una pureza de por lo menos 75%, opcionalmente por lo menos 90%.
- 10 9. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o su sal, solvato o éster, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
10. La composición farmacéutica según la reivindicación 9, en donde el compuesto, o su sal, solvato o éster, está presente en una cantidad de 0,1% p/p a 10% p/p, opcionalmente en una cantidad de 1% p/p a 10% p/p.
11. La composición farmacéutica según la reivindicación 9 o 10, en donde la composición es una composición tópica.
- 15 12. La composición farmacéutica según la reivindicación 9 o 10, en donde la composición es una forma farmacéutica unitaria.
13. La composición farmacéutica según la reivindicación 12, en donde la forma farmacéutica es una forma farmacéutica de liberación extendida.
- 20 14. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o su sal, solvato o éster, para uso en un método para tratar una afección prurítica, que comprende administrar la composición a un sujeto que lo necesita.
15. La composición para uso según la reivindicación 14, en donde la composición comprende 0,1% p/p a 10% p/p del compuesto o su sal, solvato o éster.
16. La composición para uso según la reivindicación 14, en donde la composición se administra en forma tópica.
- 25 17. Una composición que comprende una cantidad eficaz del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o su sal, solvato o éster, para uso en un método para tratar una afección gastrointestinal en un sujeto que lo necesita.
18. La composición para uso según la reivindicación 17, en donde la afección gastrointestinal se selecciona del grupo que consiste en diarrea, gastroenteritis, enfermedad intestinal inflamatoria y síndrome de intestino corto.
- 30 19. La composición para uso según la reivindicación 17, en donde la composición se administra en forma tópica al tubo digestivo.

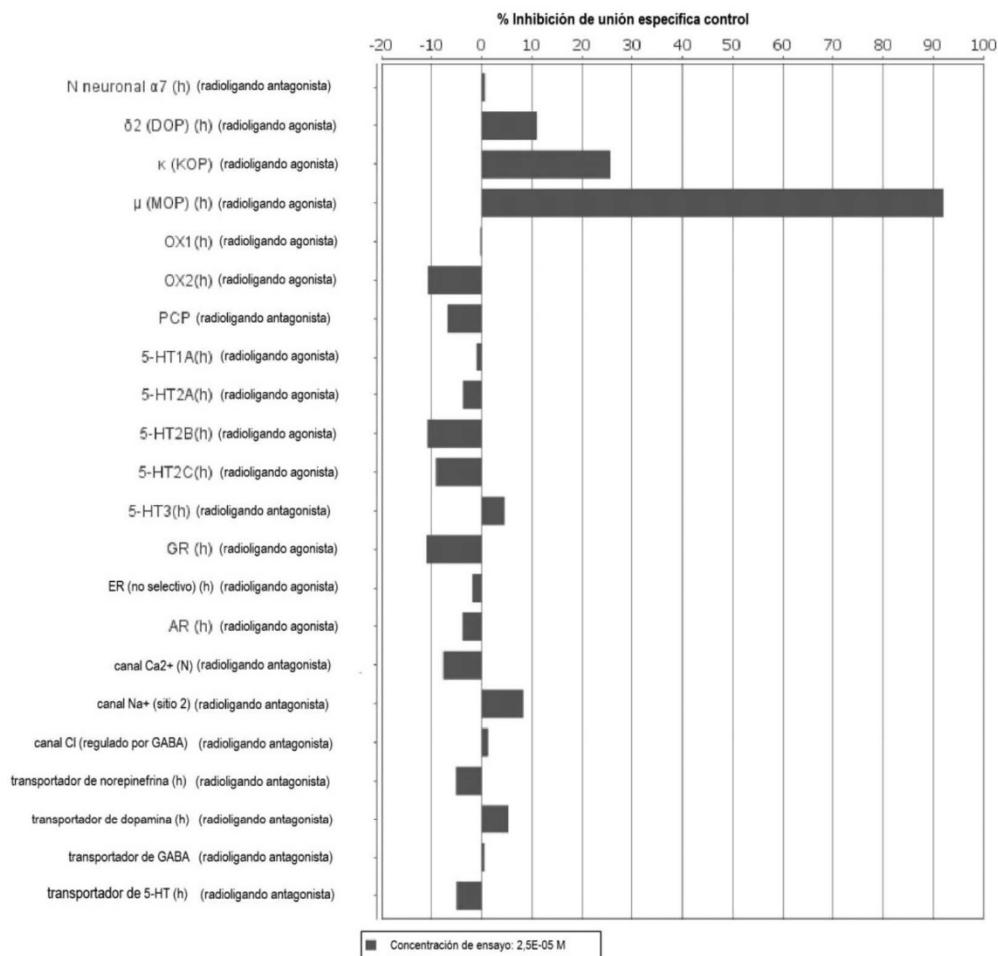
**FIG. 1**



**FIG. 3**

**FIG. 4**

**FIG. 5**

**FIG. 6**

# ES 2 867 799 T3

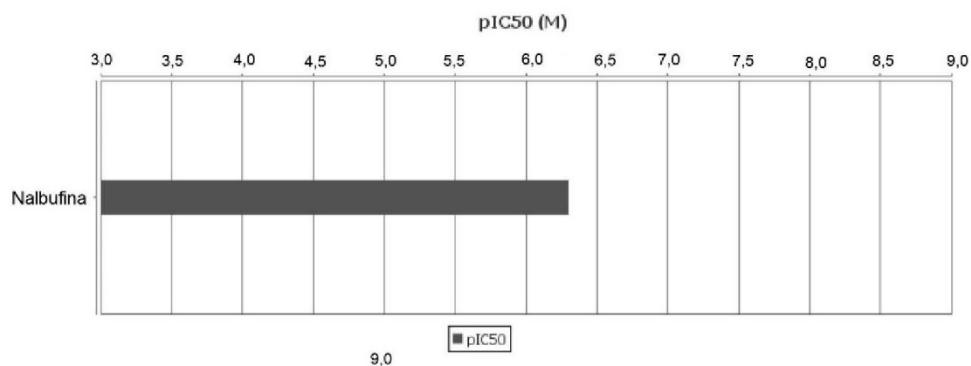


FIG. 7

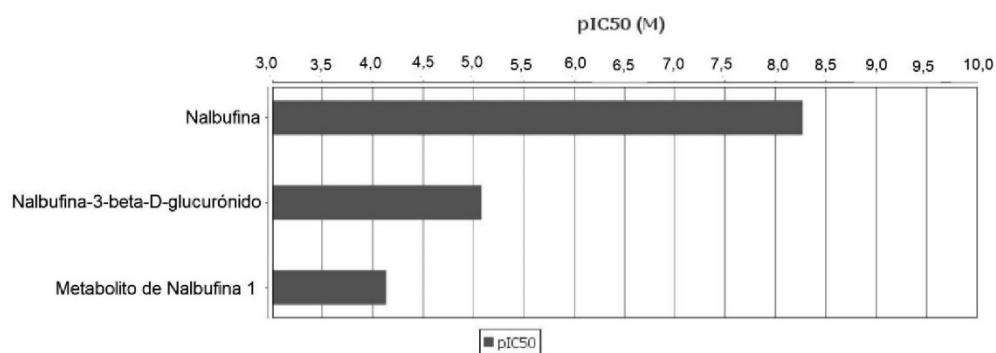


FIG. 8

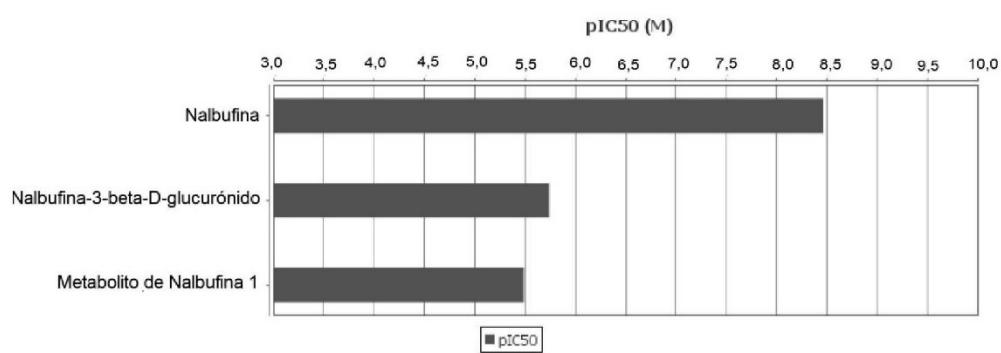


FIG. 9

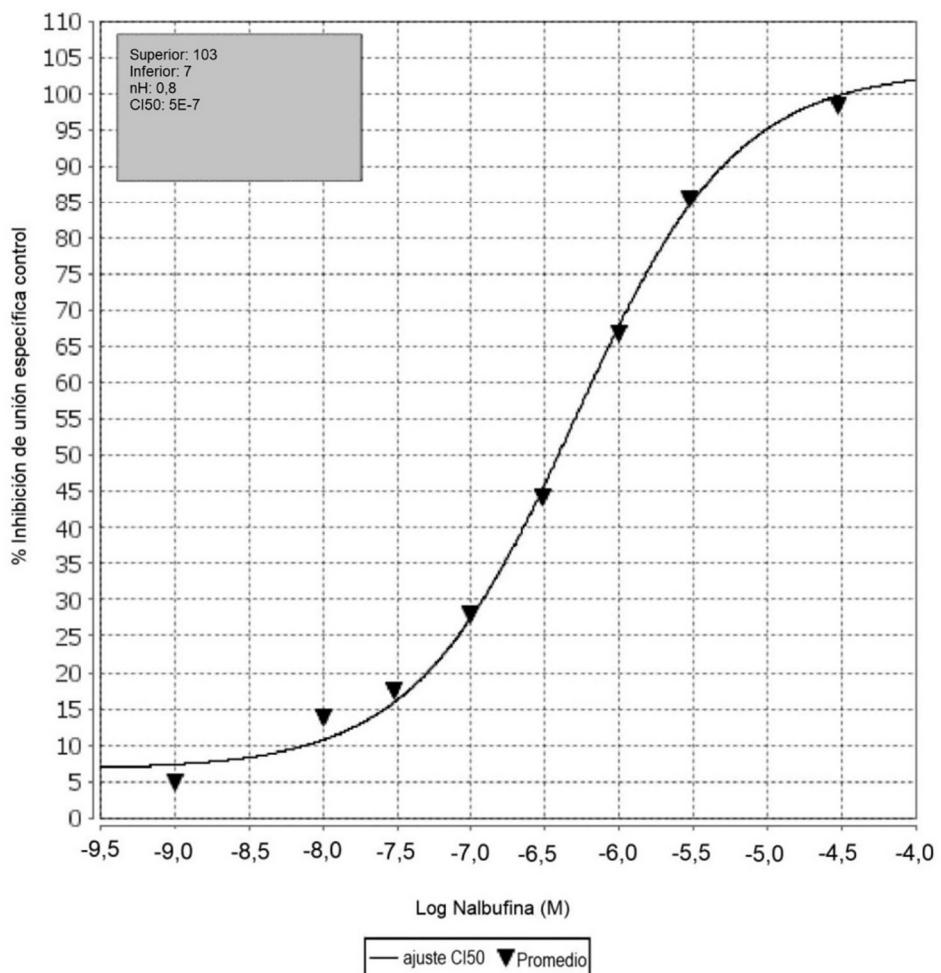


FIG. 10

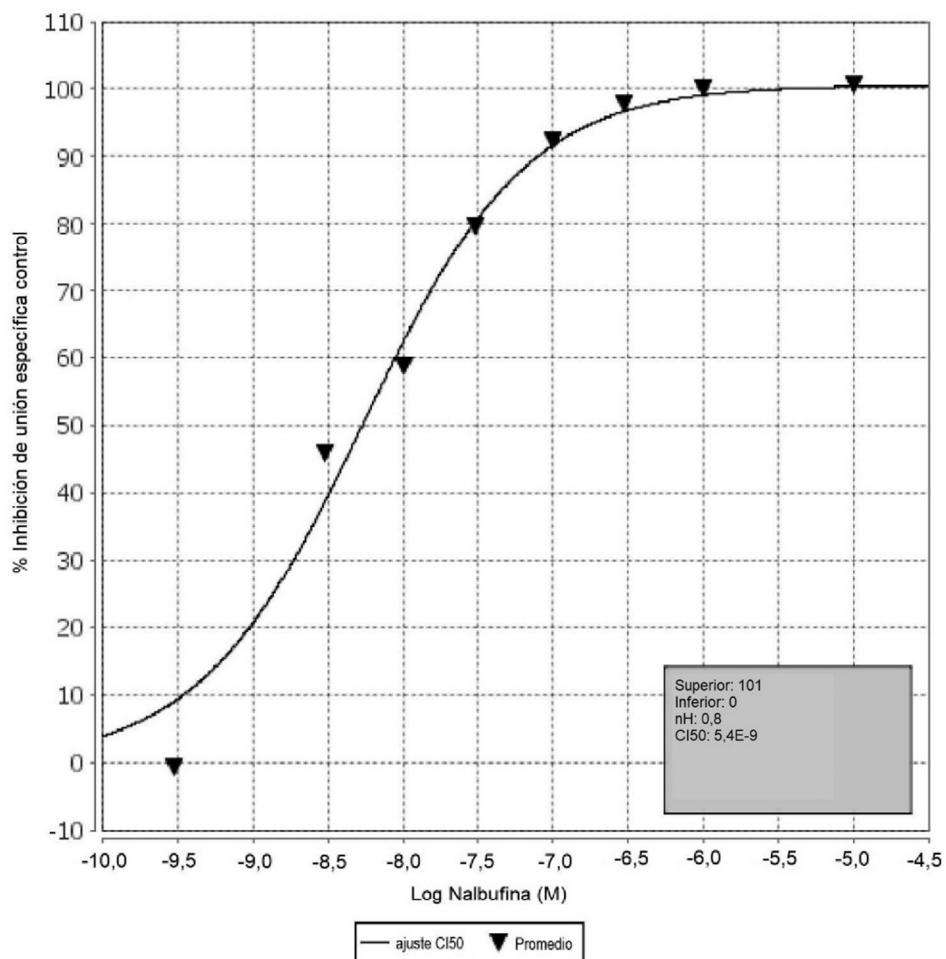


FIG. 11

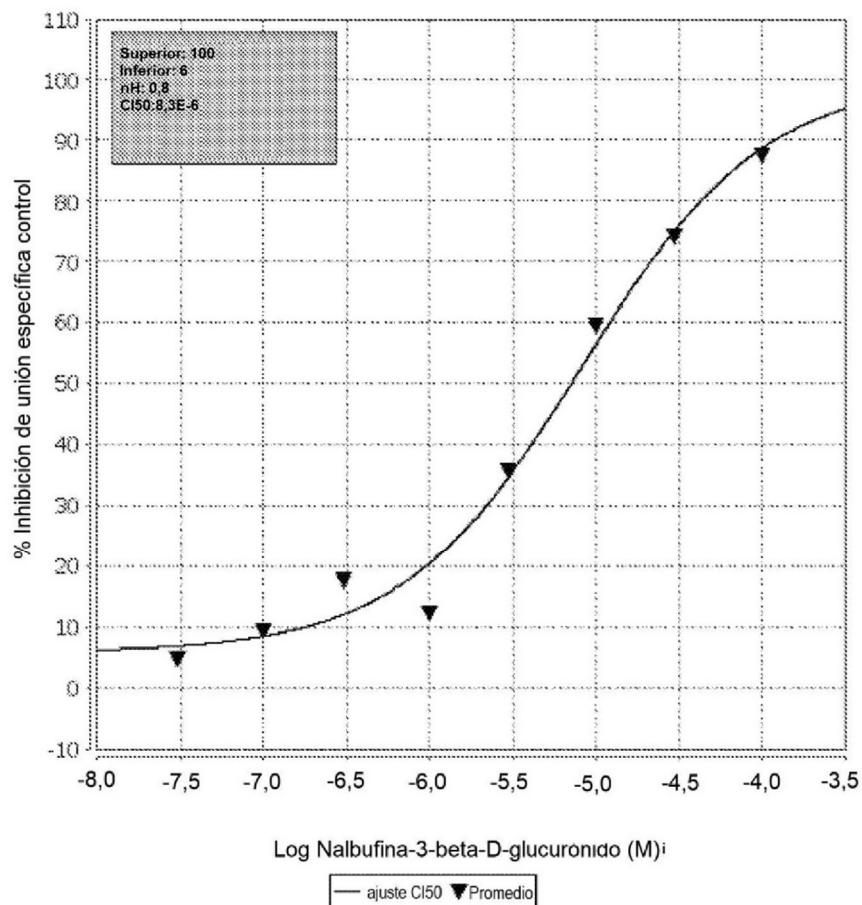


FIG. 12

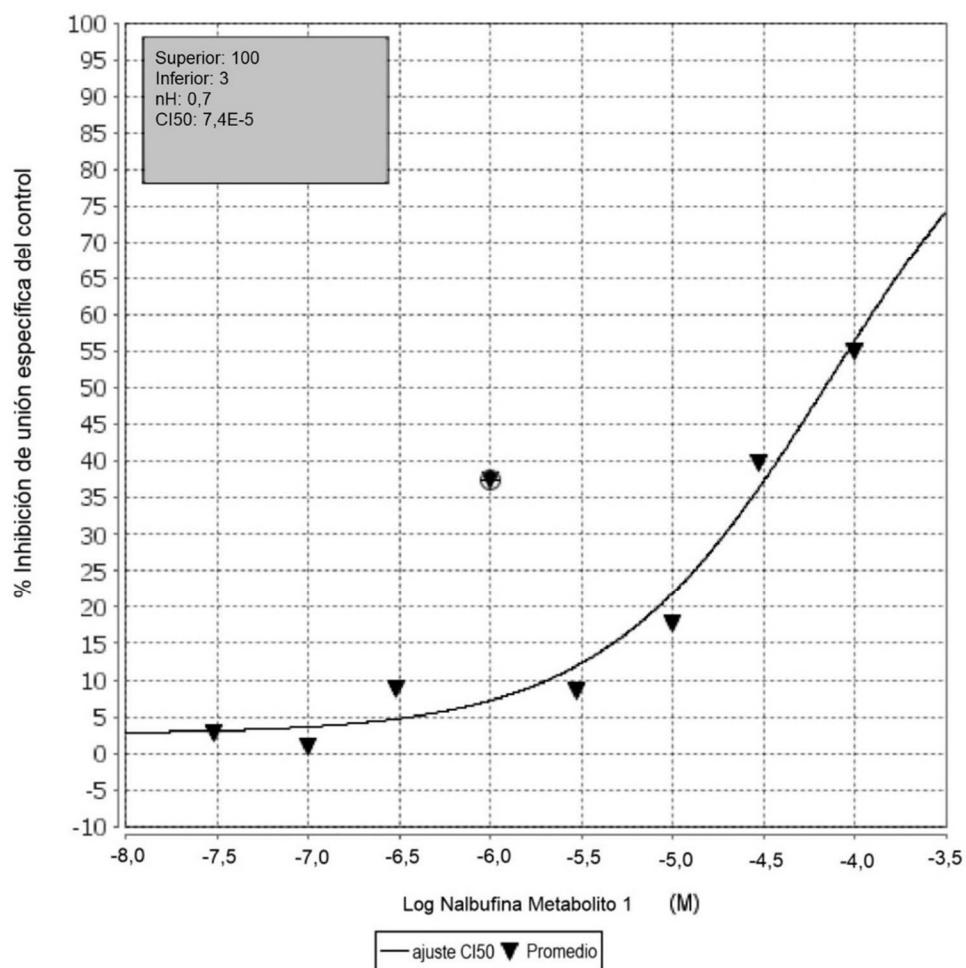


FIG. 13

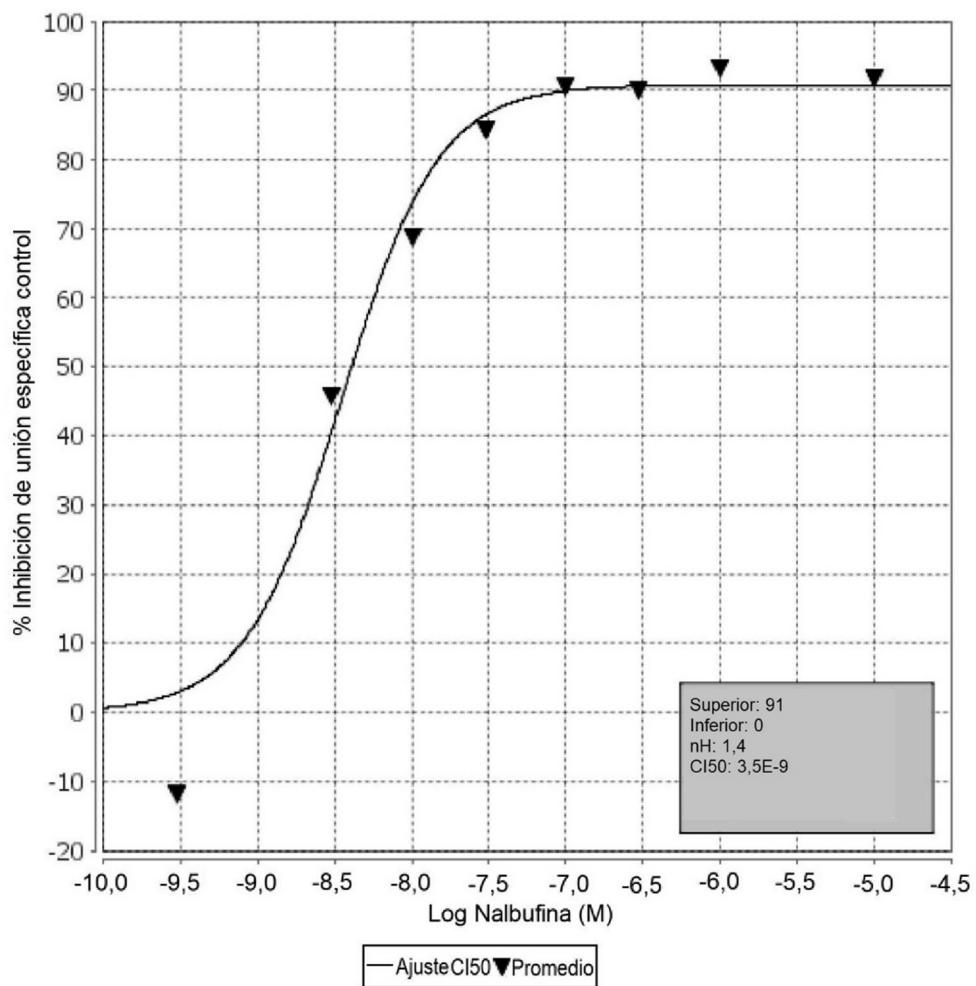


FIG. 14

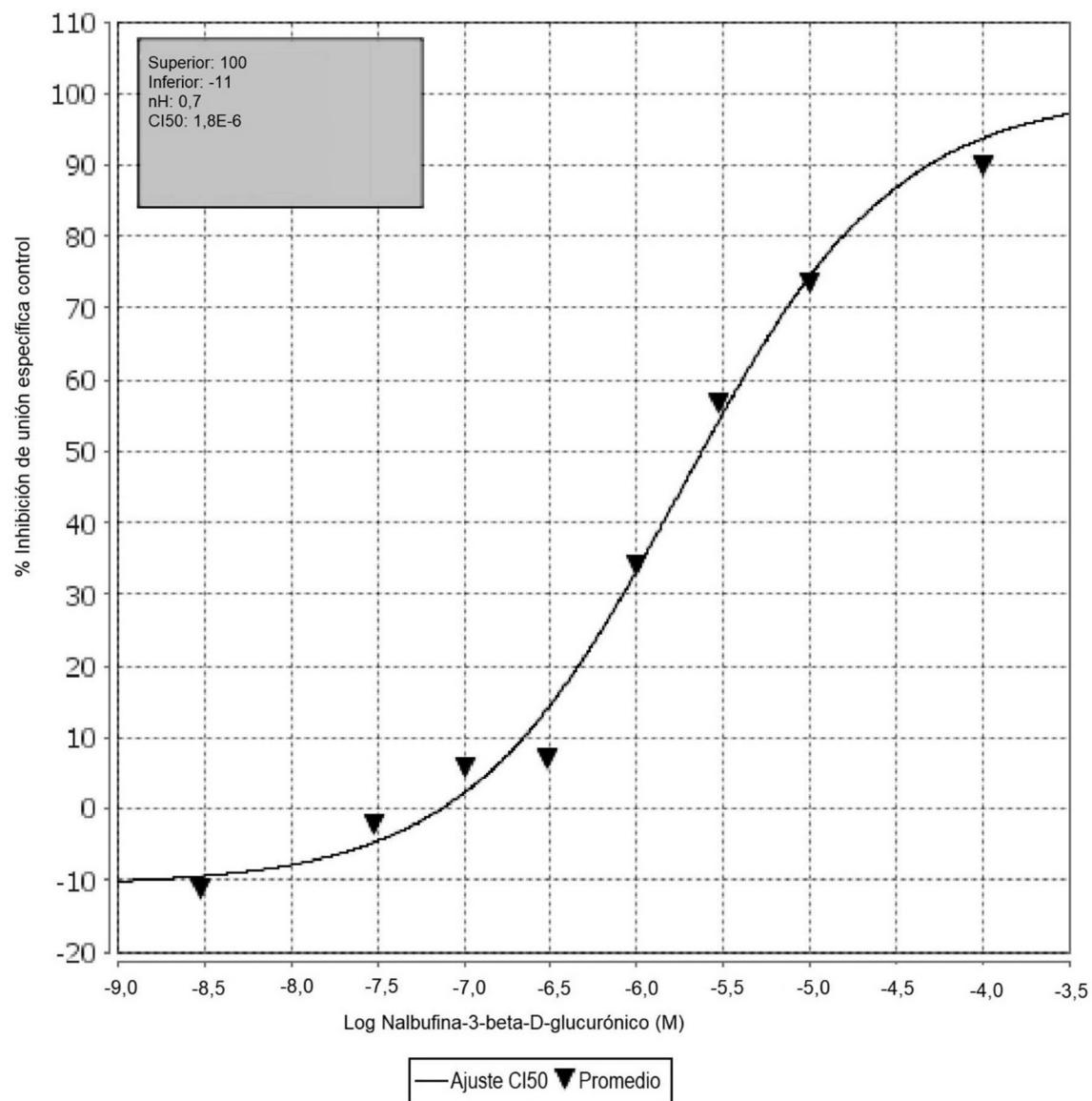


FIG. 15

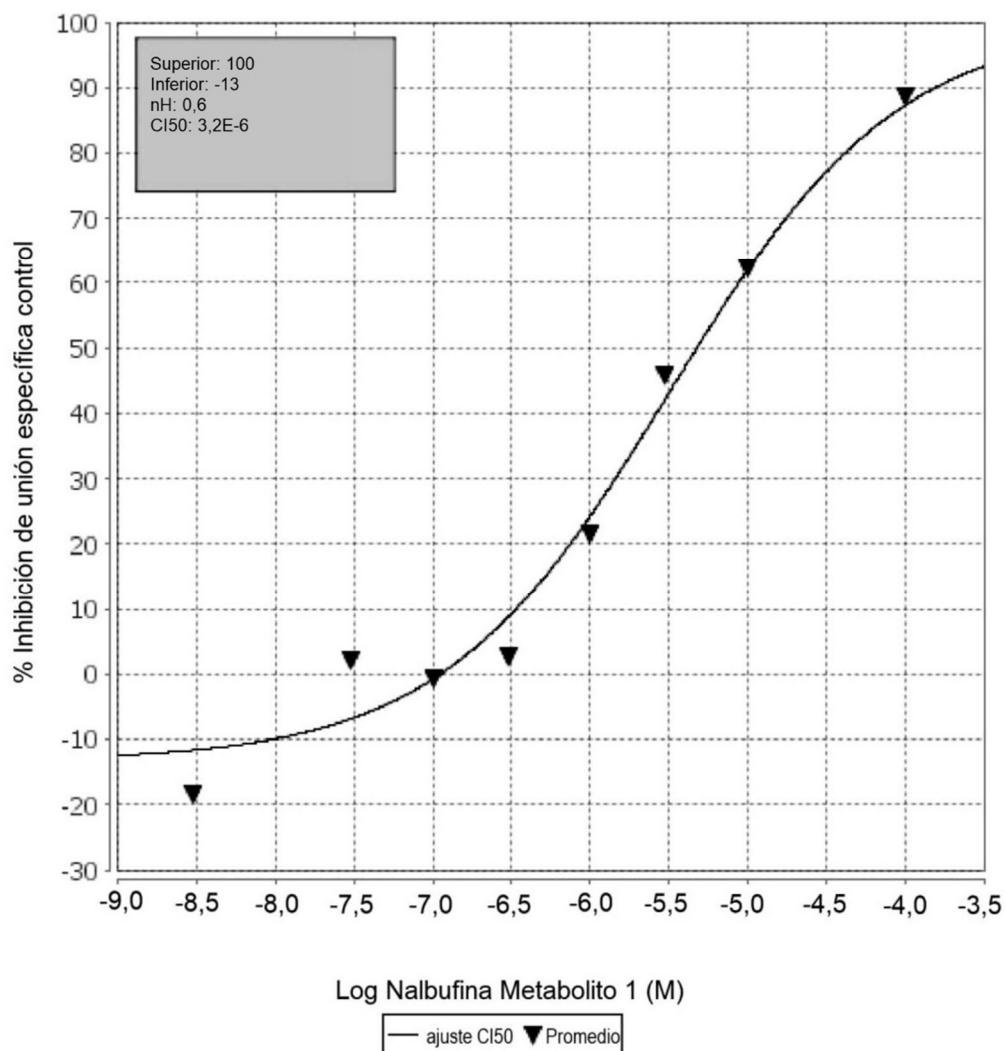


FIG. 16