



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) Número de Publicação: **PT 1244447 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 31/445 (2006.01) **A61K 31/485** (2006.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2000.11.29**

(30) Prioridade(s): **1999.11.29 US 0450806**

(43) Data de publicação do pedido: **2002.10.02**

(45) Data e BPI da concessão: **2007.01.10**
002/2007

(73) Titular(es):

ADOLOR CORPORATION
700 PENNSYLVANIA DRIVE EXTON, PA 19341-
1127 **US**

(72) Inventor(es):

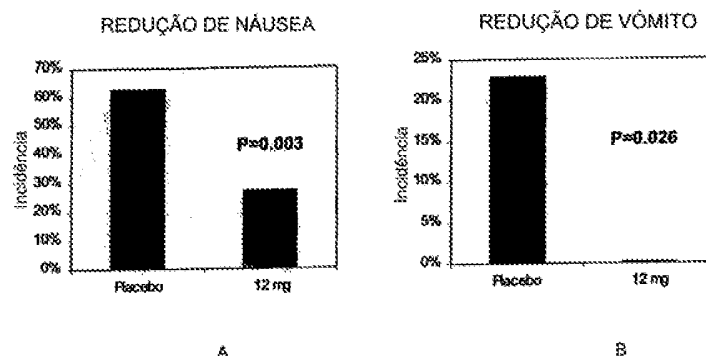
JOHN J. FARRAR **US**

(74) Mandatário:

ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA
R DAS FLORES 74 4 AND 1249-235 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **MÉTODOS E COMPOSIÇÕES INOVADORAS ENVOLVENDO OPIÓIDES E**
ANTAGONISTAS OPIÓIDES

(57) Resumo:

RESUMO**"Métodos e composições inovadoras envolvendo opióides e antagonistas opióides"**

O invento refere-se a métodos e composições inovadoras que compreendem opióides e antagonistas opióides. Em concretizações preferidas, os métodos e composições compreendem compostos opióides e antagonistas opióides mu periféricos. Os métodos e composições são particularmente adequados para o tratamento e/ou prevenção de efeitos secundários associados aos opióides incluindo, por exemplo, obstipação, vômito e/ou náusea. As Figuras A e B são representações gráficas de estudos sobre a inibição da náusea e vômitos empregando métodos de acordo com uma concretização do presente invento.

DESCRIÇÃO

"Métodos e composições inovadoras envolvendo opióides e antagonistas opióides"

Campo do invento

O presente invento refere-se a composições compreendendo opióides e antagonistas opióides. Mais particularmente, o presente invento refere-se a composições inovadoras compreendendo compostos opióides e antagonistas opióides mu periféricos.

Antecedentes do invento

É bem conhecido que as drogas opióides têm como alvo três tipos de receptores opióides endógenos (isto é, os receptores mu, delta e kappa) em sistemas biológicos. A maioria dos opióides, tais como a morfina, são agonistas opióides mu que são frequentemente utilizados como analgésicos para o tratamento da dor aguda devido à sua activação dos receptores opióides mu no cérebro e sistema nervoso central (SNC). Os receptores opióides não estão, contudo, limitados ao SNC e podem ser encontrados noutros tecidos em todo o corpo. Inúmeros efeitos secundários das drogas opióides podem ser provocados pela activação destes receptores periféricos. A administração de agonistas opióides mu resulta frequentemente em disfunção intestinal devido ao grande número de receptores nas paredes do intestino (Wittert, G., Hope, P. e Pyle, D., *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1996, 218, 877-881; Bagnol, D., Mansour, A., Akil, A. e Watson, S.J., *Neuroscience* 1997, 81, 579-591). Especificamente, os opióides são geralmente conhecidos por provocarem náusea e vômito bem como inibição da função gastrointestinal propulsiva normal em animais e no Homem (Reisine, T., e Pasternak, G., *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics Ninth Edition* 1996, 521-555), resultando em efeitos secundários tais como, por exemplo, obstipação. Tem sido relatado que pode ocorrer náusea ou vômito agudos em até cerca de 33% dos pacientes que recebem analgésicos narcóticos orais e em até cerca de 80% dos pacientes que recebem narcóticos injectáveis após cirurgia ou

trauma. Isto é devido, pelo menos em parte, aos efeitos directos dos narcóticos no tracto gastrointestinal (GI).

Os efeitos secundários induzidos por opióides, tais como náusea, vômito e actividade gastrointestinal propulsiva inibida, permanecem um problema sério para pacientes a quem são administrados analgésicos opióides para gestão da dor tanto a curto prazo como a longo prazo. Têm sido testados compostos antagonistas opióides que não atravessam facilmente a barreira hemato-encefálica (drogas de acção periférica) para utilização contra efeitos secundários induzidos por opióides de contenção. Por exemplo, o composto antagonista opióide mu periférico metilnaltrexona e compostos correlacionados têm sido sugeridos para utilização contra os efeitos secundários induzidos por opióides de contenção em pacientes. As Patentes U.S. N^{os} 5972954, 5102887, 4861781 e 4719215 divulgam a utilização de metilnaltrexona e compostos correlacionados para controlo de prurido, náusea e/ou vômito induzidos por opióides. Adicionalmente, tem sido demonstrado que a metilnaltrexona reduz eficazmente a incidência de náusea e prurido induzidos por opióides, conforme divulgado por Yuan, C.-S. *et al.*, *Drug and Alcohol Dependence* 1998, 52, 161. De modo semelhante, as Patentes U.S. N^{os} 5250542, 5434171, 5159081 e 5270328 divulgam antagonistas opióides N-alquilcarboxilato de piperidina periféricamente selectivos como sendo úteis no tratamento de obstipação, náusea ou vômito enquanto efeitos secundários do opióide, bem como da síndrome do intestino irritável ou obstipação idiopática.

É frequentemente o caso de as drogas terem efeitos secundários indesejáveis e, aos pacientes que tomam essas drogas, são frequentemente prescritas drogas adicionais para contrariar estes efeitos secundários. Desta forma, pode ser solicitado aos pacientes que tomem doses múltiplas de drogas diferentes, provocando inconveniência e a possível administração de doses incorrectas. Pode, portanto, ser desejável que múltiplas drogas sejam combinadas numa única dose numa proporção fixa para facilidade de administração. Dado que náusea, vômito e actividade gastrointestinal propulsiva inibida são efeitos secundários comuns dos analgésicos opióides e que contribuem para o desconforto de um paciente que recebe tal terapia, está presente uma

necessidade para um remédio específico e que alivie eficazmente os efeitos secundários. Como não é rapidamente evidente a combinação de duas ou mais drogas para administração simultânea, devido à complexa natureza das interacções das drogas que são muitas vezes indesejáveis e mesmo fatais para o paciente, é desejável identificar formulações de drogas que contenham compostos que, quando tomados simultaneamente em formas de dosagem fixa e previamente medidas, resultem em meios alternativos seguros para a administração de múltiplas drogas. No presente invento, determinou-se que os analgésicos opióides, com os seus efeitos secundários indesejáveis comuns, são candidatos óptimos para tais formulações em combinação com compostos antagonistas opióides mu periféricos específicos.

"Adolor targets pain/itch", em World Pharmaceutical News, publicado em 12.02.99, nº 2412, divulga a utilização de ADL8-2698 (também conhecido como alvimopan) para co-administração com analgésicos opióides, para prevenir a obstipação sem interferir com a actividade analgésica.

Resumo do invento

Em conformidade, o presente invento refere-se a composições farmacêuticas orais que compreendem 15 a 200 mg de um opióide, 0,1 a 4 mg de um antagonista opióide mu periférico, e um suporte farmacêuticamente aceitável, em que o referido composto antagonista opióide é um composto de fórmula (II), como aqui se define.

Este e outros aspectos do invento tornar-se-ão mais evidentes a partir da descrição detalhada que se segue.

Breve descrição das Figuras

A Figura 1 é uma representação gráfica dos estudos sobre a inibição do abrandamento da motilidade do intestino empregando composições de acordo com uma concretização do presente invento.

As Figuras 2A e 2B são representações gráficas dos estudos sobre a inibição da náusea e do vômito empregando

composições de acordo com uma concretização do presente invento.

Descrição detalhada do invento

“Efeito secundário” refere-se a uma consequência diferente da(s) para a qual é utilizado um agente ou uma medida, tais como os efeitos adversos produzidos por uma droga, especialmente num tecido ou sistema orgânico diferente do que se procura beneficiar através da sua administração. No caso, por exemplo, dos opióides, o termo “efeito secundário” pode referir-se preferivelmente a condições tais como, por exemplo, obstipação, náusea e/ou vômito.

“Quantidade eficaz” refere-se a uma quantidade de um composto como aqui descrito que pode ser terapeuticamente eficaz para inibir, prevenir ou tratar os sintomas da doença, desordem ou efeito secundário particular. Tais doenças, desordens e efeitos secundários incluem, mas não se encontram limitados a, aquelas condições patológicas associadas à administração de opióides (por exemplo, em conjunto com o tratamento e/ou prevenção da dor), em que o tratamento ou prevenção compreende, por exemplo, a inibição da actividade destes por contacto das células, tecidos ou receptores com os compostos do presente invento. Desta forma, por exemplo, o termo “quantidade eficaz”, quando utilizado em conjunto com opióides, por exemplo, para o tratamento da dor, diz respeito ao tratamento e/ou prevenção da condição dolorosa. O termo “quantidade eficaz”, quando utilizado em conjunto com compostos antagonistas opióides mu periféricos, diz respeito ao tratamento e/ou prevenção dos efeitos secundários tipicamente associados aos opióides incluindo, por exemplo, efeitos secundários tais como obstipação, náusea e/ou vômito.

“Em combinação com”, “terapia de combinação” e “produtos de combinação” referem-se, em certas concretizações, à administração simultânea a um paciente de opióides e antagonistas opióides mu periféricos incluindo, por exemplo, os compostos de fórmula (II). Quando administrados em combinação, cada componente pode ser administrado ao mesmo tempo ou sequencialmente, por qualquer ordem e em pontos diferentes no tempo. Assim, cada componente pode ser

administrado separadamente mas suficientemente próximo em tempo de modo a proporcionar o efeito terapêutico desejado.

“Unidade de dosagem” refere-se a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias para os indivíduos particulares a serem tratados. Cada unidade pode conter uma quantidade pré-determinada de composto(s) activo calculada para produzir o(s) efeito terapêutico desejado em associação com o suporte farmacêutico requerido. A especificação para as formas das unidades de dosagem do invento podem ser ditadas por (a) as características únicas do(s) composto activo e o(s) efeito terapêutico particular a ser alcançado, e (b) as limitações inerentes na arte de misturar tal composto(s) activo.

“Farmaceuticamente aceitável” refere-se àqueles compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem que são, dentro do âmbito do bom julgamento médico, adequadas para contacto com os tecidos de seres humanos e animais sem excessiva toxicidade, irritação, resposta alérgica ou outras complicações problemáticas comensuráveis com uma relação risco/benefício razoável.

“Sais farmaceuticamente aceitáveis” refere-se a derivados dos compostos divulgados em que o composto de origem é modificado fazendo dele sais de ácido ou base. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, sais de ácidos minerais ou orgânicos de resíduos básicos tais como aminas; sais de álcali ou orgânicos de resíduos ácidos tais como ácidos carboxílicos; e similares. Os sais farmaceuticamente aceitáveis incluem os sais não tóxicos convencionais ou os sais de amónia quaternária do composto de origem formados, por exemplo, a partir dos ácidos inorgânicos ou orgânicos não tóxicos. Por exemplo, tais sais não tóxicos convencionais incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos tais como o clorídrico, bromídrico, sulfúrico, sulfâmico, fosfórico, nítrico e similares; e os sais preparados a partir de ácidos orgânicos tais como o acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamóico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutâmico, benzóico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzóico,

fumárico, toluenossulfónico, metanossulfónico, etanodissulfónico, oxálico, isetiónico, e similares.

Certos compostos ácidos ou básicos do presente invento podem existir como zwitteriões. Todas as formas dos compostos, incluindo ácido livre, base livre e zwitteriões, estão contemplados como encontrando-se dentro do âmbito do presente invento.

"Paciente" refere-se a animais, incluindo mamíferos, preferivelmente humanos.

O presente invento refere-se a composições farmacêuticas envolvendo compostos opióides. Como acima discutido, tais compostos opióides podem ser úteis, por exemplo, no tratamento e/ou prevenção da dor. Contudo, também como acima discutido, podem frequentemente ocorrer efeitos secundários indesejáveis incluindo, por exemplo, obstipação, náusea e vômito, bem como outros efeitos secundários, em pacientes a receberem compostos opióides. Devido às composições do presente invento, a inibição eficaz e desejável dos efeitos secundários indesejáveis, que podem estar associados aos compostos opióides, pode ser alcançada com vantagem. Em conformidade, as composições de combinação onde os opióides são combinados ou co-administrados com compostos antagonistas opióides mu periféricos adequados, podem proporcionar uma vantagem relativamente à eficácia sobre os compostos e agentes isolados.

Neste contexto, como acima discutido, aos pacientes são muitas vezes administrados opióides para o tratamento, por exemplo, de condições dolorosas. Contudo, como acima se referiu, podem resultar efeitos secundários indesejáveis tais como, por exemplo, obstipação, náusea e/ou vômito, da administração de opióides. Estes efeitos secundários indesejáveis podem actuar como um factor limitante no que refere à quantidade de opióide que pode ser administrada ao paciente. Isto é, a quantidade de opióide passível de ser administrada ao paciente pode estar limitada devido à ocorrência indesejada dos efeitos secundários acima mencionados. As quantidades limitadas de opióide que podem ser administradas a um paciente podem por sua vez resultar, sem

vantagem, num grau reduzido do alívio da dor. As presentes composições de combinação podem ser utilizadas para aumentar, com vantagem, a quantidade de opióide administrada a um paciente, obtendo dessa forma um reforçado alívio da dor reduzindo, minimizando e/ou evitando, ao mesmo tempo, efeitos secundários indesejáveis que podem estar associados ao opióide. O antagonista opióide mu periférico empregue nas composições do presente invento não tem substancialmente nenhuma actividade no sistema nervoso central e, de acordo com isto, não afecta a eficácia do opióide na eliminação da dor.

Não pretendendo quaisquer limitações relacionadas com teoria ou teorias de operação, está contemplado que os efeitos secundários do opióide, tais como obstipação, vômito e náusea, podem resultar da interacção indesejável do opióide com os receptores mu periféricos. A administração de um antagonista opióide mu de acordo com o presente invento pode bloquear a interacção dos compostos opióides com os receptores mu, prevenindo e/ou inibindo desta forma os efeitos secundários.

Encontra-se disponível uma grande variedade de opióides que podem ser adequados para utilização nas presentes composições do invento. De uma forma geral, é apenas necessário que o opióide proporcione o efeito desejado (por exemplo, alívio da dor), e seja capaz de ser incorporado nos presentes produtos de combinação (discutidos em detalhe mais abaixo). Em concretizações preferidas, as presentes composições podem envolver um opióide o qual é seleccionado entre alfentanilo, buprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, di-hidrocodeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, meperidina (petidina), metadona, morfina, nalbufina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propiram, propoxifeno, sufentanilo e/ou tramadol. Mais preferivelmente, o opióide é seleccionado entre morfina, codeína, oxicodona, hidrocodona, di-hidrocodeína, propoxifeno, fentanilo e/ou tramadol.

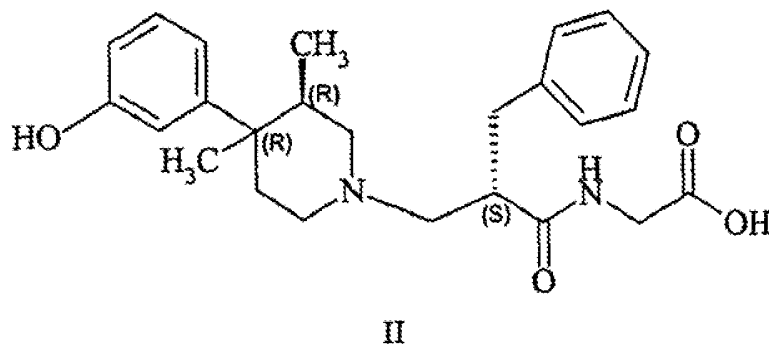
O componente opióide das presentes composições pode ainda incluir um ou mais de entre outros ingredientes activos que podem ser convencionalmente empregues em analgésicos e/ou produtos de combinação tosse-constipação-antitússico. Tais

ingredientes convencionais incluem, por exemplo, aspirina, acetaminofeno, fenilpropanolamina, fenilefrina, clorofeniramina, cafeína e/ou guaifenesina. Ingredientes típicos ou convencionais que podem ser incluídos no componente opióide são descritos, por exemplo, em *Physician's Desk Reference*, 1999.

Em adição, o componente opióide pode ainda incluir um ou mais compostos que possam ter sido concebidos para promover a potência analgésica do opióide e/ou reduzir o desenvolvimento da tolerância ao analgésico. Tais compostos incluem, por exemplo, dextrometorfano ou outros antagonistas NMDA (Mao, M.J. et al., *Pain* 1996, 67, 361), L-364.718 e outros antagonistas CCK (Dourish, C.T. et al., *Eur. J. Pharmacol.* 1998, 147, 469), inibidores NOS (Bhargava, H.N. et al., *Neuropeptides* 1996, 30, 219), inibidores PKC (Bilsky, E.J. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1996, 277, 484), e antagonistas dinorfina ou anti-soros (Nichols, M.L. et al., *Pain* 1997, 69, 317).

Outros opióides, componentes opióides convencionais opcionais, e compostos opcionais para promover a potência analgésica do opióide e/ou para reduzir o desenvolvimento da tolerância ao analgésico, que podem ser empregues nas composições do presente invento, em adição àqueles exemplificados acima, serão rapidamente evidentes para alguém de perícia normal na arte, uma vez na posse dos ensinamentos da presente divulgação.

Os compostos de fórmula (II) para utilização no presente invento têm a seguinte fórmula:



O composto de fórmula (II) tem fraca solubilidade em água excepto em condições de pH baixo ou elevado. O carácter zwitteriónico pode ser inerente ao composto e pode conferir as propriedades desejáveis, tais como fraca absorção sistémica e efeito local prolongado no intestino após a administração oral.

Os compostos empregues no presente invento podem ser preparados de várias formas bem conhecidas daqueles peritos na arte. Os compostos podem ser sintetizados, por exemplo, através dos métodos abaixo descritos, ou de variações destes conforme apreciado pelo artesão perito. Todos os processos divulgados em associação com o presente invento estão contemplados para a prática em qualquer escala, incluindo miligrama, grama, multigrama, quilograma, multiquilograma ou escala industrial comercial.

Como será facilmente compreendido, os grupos funcionais presentes podem conter grupos protectores durante o decurso da síntese. Os grupos protectores são conhecidos *per se* como grupos funcionais químicos que podem ser selectivamente ligados a, e removidos de, funcionalidades tais como os grupos hidroxilo e os grupos carboxilo. Estes grupos estão presentes num composto químico para tornar essa tal funcionalidade inerte às condições da reacção química às quais o composto é exposto. Qualquer um, de entre uma variedade de grupos protectores, pode ser empregue com o presente invento. Grupos protectores preferidos incluem o grupo benziloxycarbonilo e o grupo terc-butiloxycarbonilo. Outros grupos protectores preferidos que podem ser empregues de acordo com o presente invento podem ser descritos em Greene, T.W. e Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2^a ed., Wiley & Sons, 1991.

Os compostos N-alkilcarboxilato de piperidina, de acordo com o presente invento, podem ser sintetizados empregando métodos ensinados, por exemplo, nas Patentes U.S. N^{os} 5250542, 5434171, 5159081 e 5270328.

Por exemplo, os derivados de 4-metil-4-(3-hidroxi- ou alkiloxifenil)-piperidina 3-substituídos, empregues como materiais de partida na síntese dos presentes compostos,

podem ser preparados através do procedimento genérico ensinado na Patente U.S. N° 4115400 e na Patente U.S. N° 4891379.

O material de partida para a síntese dos compostos aqui descritos, (3R,4R)-4-(3-hidroxifenil)-3,4-dimetilpiperidina, pode ser preparado através dos procedimentos descritos na Patente U.S. N° 4581456, mas ajustados conforme descrito de tal modo que seja preferida a β -estereoquímica.

O primeiro passo do processo pode envolver a formação do reagente 3-alcoxifenil-lítio fazendo reagir 3-alcoxibromobenzeno com um reagente alquil-lítio. Esta reacção pode ser executada em condições inertes e na presença de um solvente não reactivo adequado, tal como dietiléter seco ou, preferivelmente, tetra-hidrofurano seco. Reagentes alquil-lítio preferidos utilizados neste processo são n-butil-lítio, e especialmente sec-butil-lítio. Geralmente, pode ser adicionado desde aproximadamente um equimolar a um pequeno excesso de reagente alquil-lítio à mistura reaccional. A reacção pode ser conduzida a uma temperatura de desde cerca de -20°C a cerca de -100°C, mais preferivelmente de cerca de -50°C a cerca de -55°C.

Uma vez que o reagente 3-alcoxifenil-lítio se tenha formado, pode ser adicionada uma quantidade aproximadamente equimolar de um 1-alquil-4-piperidona à mistura mantendo, ao mesmo tempo, a temperatura entre -20°C e -100°C. A reacção está tipicamente completa após cerca de 1 a 24 horas. Neste ponto, a mistura reaccional pode ser deixada a aquecer gradualmente até à temperatura ambiente. O produto pode ser isolado através da adição de uma solução saturada de cloreto de sódio à mistura reaccional, para extinguir qualquer resíduo de reagente de lítio. A camada orgânica pode ser separada e posteriormente purificada, se assim for desejado, para proporcionar o derivado de 1-alquil-4-(3-alcoxifenil)-piperidinol apropriado.

A desidratação do 4-fenilpiperidinol acima preparado pode ser alcançada com um ácido forte de acordo com procedimentos bem conhecidos. Enquanto a desidratação ocorre em várias quantidades com qualquer um dos vários ácidos

fortes tais como o ácido clorídrico, ácido bromídrico, e similares, a desidratação é preferivelmente conduzida com ácido fosfórico, ou especialmente ácido p-toluenossulfónico em tolueno ou benzeno. Esta reacção pode ser tipicamente conduzida sob condições de refluxo, mais geralmente de cerca de 50°C a 150°C. O produto assim formado pode ser isolado tornando básica uma solução aquosa ácida da forma salina do produto e extraíndo a solução aquosa com um solvente imiscível em água adequado. O resíduo resultante, após a evaporação, pode ser ainda purificado se assim for desejado.

Os derivados 1-alquil-4-metil-4-(3-alcoxifenil)tetra-hidropiridina podem ser preparados por uma alquilação da metalo-enamina. Esta reacção é preferivelmente conduzida com n-butil-lítio em tetra-hidrofurano (THF) em atmosfera inerte, tal como azoto ou árgon. Geralmente, pode ser adicionado um pequeno excesso de n-butil-lítio a uma solução com agitação de 1-alquil-4-(3-alcoxifenil)tetra-hidropiridina em THF arrefecida a uma temperatura na gama de cerca de -50°C a cerca de 0°C, mais preferivelmente de cerca de -20°C a -10°C. Esta mistura pode ser agitada durante aproximadamente 10 a 30 minutos seguindo-se a adição de aproximadamente desde 1,0 a 1,5 equivalentes de halogeneto de metilo à solução mantendo, ao mesmo tempo, a temperatura da mistura reaccional abaixo de 0°C. Após cerca de 5 a 60 minutos, pode ser adicionada água à mistura reaccional e a fase orgânica pode ser recolhida. O produto pode ser purificado de acordo com procedimentos normalizados, mas o produto bruto é preferivelmente purificado quer por destilação com vácuo quer suspendendo-o numa mistura de hexano:acetato de etilo (65:35 v/v) e sílica gel durante cerca de duas horas. De acordo com este último procedimento, o produto pode então ser isolado por filtração seguida de evaporação do filtrado sob pressão reduzida.

O passo seguinte no processo pode envolver a aplicação da reacção de Mannich de aminometilação a enaminas endocíclicas não conjugadas. Esta reacção é preferivelmente levada a cabo combinando cerca de 1,2 a 2,0 equivalentes de formaldeído aquoso e cerca de 1,3 a 2,0 equivalentes de uma amina secundária adequada num solvente adequado. Ao passo que a água pode ser o solvente preferido, podem também ser empregues nesta reacção outros solventes não nucleófilos, tais como a

acetona e o acetonitrilo. O pH desta solução pode ser ajustado a aproximadamente 3,0 a 4,0 com um ácido que proporcione um anião não nucleófilo. Exemplos de tais ácidos incluem ácido sulfúrico, os ácidos sulfônicos tais como o ácido metanossulfônico e o ácido p-toluenossulfônico, ácido fosfórico e ácido tetrafluorbórico, sendo preferido o ácido sulfúrico. A esta solução pode ser adicionado um equivalente de uma 1-alkuil-4-metil-4-(3-alcóxifenil)tetra-hidropiridina, tipicamente dissolvida em ácido sulfúrico aquoso, e o pH da solução pode ser reajustado com o ácido não nucleófilo ou uma amina secundária adequada. O pH é preferivelmente mantido na gama de cerca de 1,0 a 5,0, sendo mais preferido um pH de cerca de 3,0 a 3,5 durante a reacção. A reacção está substancialmente completa após cerca de 1 a 4 horas, mais tipicamente cerca de 2 horas, quando conduzida a uma temperatura na gama de cerca de 50°C a cerca de 80°C, mais preferivelmente cerca de 70°C. A reacção pode então ser arrefecida até aproximadamente 30°C, e adicionada a uma solução de hidróxido de sódio. Esta solução pode então ser extraída com um solvente orgânico imiscível em água, tal como hexano ou acetato de etilo, e a fase orgânica, após lavagem exaustiva com água para remover qualquer formaldeído residual, pode ser evaporada até à secura sob pressão reduzida.

O passo seguinte do processo pode envolver a hidrogenação catalítica da 1-alkuil-4-metil-4-(3-alcóxifenil)-3-tetra-hidropiridinametanamina preparada para obter a trans-1-alkuil-3,4-dimetil-4-(3-alcóxifenil)-piperidina correspondente. Esta reacção ocorre, na verdade, em dois passos. O primeiro passo é a reacção de hidrogenólise, em que a ligação exo C-N é dissociada por redução para originar a 3-metiltetra-hidropiridina. No segundo passo, a ligação dupla 2,3 no anel da tetra-hidropiridina é reduzida para proporcionar o anel de piperidina desejado.

A redução da dupla ligação da enamina introduziu a estequiometria relativa crucial nos átomos de carbono 3 e 4 do anel de piperidina. A redução geralmente não ocorre com estereo-selectividade completa. Os catalisadores empregues no processo podem ser escolhidos entre os vários catalisadores de paládio e preferivelmente platina.

O passo de hidrogenação catalítica do processo é preferivelmente conduzido num meio reaccional ácido. Solventes adequados para utilização no processo incluem os álcoois, tais como metanol ou etanol, bem como acetato de etilo, tetra-hidrofurano, tolueno, hexano, e similares.

O resultado estequiométrico apropriado pode depender da quantidade de catalisador empregue. A quantidade de catalisador necessária para produzir o resultado estereoquímico desejado pode depender da pureza dos materiais de partida no que refere à presença ou ausência de vários venenos dos catalisadores.

A pressão de hidrogénio no reactor pode não ser crítica mas pode encontrar-se na gama de cerca de 5 a 200 psi. A concentração do material de partida por volume encontra-se preferivelmente à volta de 20 ml de líquido por grama de material de partida, apesar de poder também ser empregue uma concentração aumentada ou reduzida do material de partida. Nas condições aqui especificadas, o período de tempo para a hidrogenação catalítica pode não ser crítico devido à incapacidade de sobre-redução da molécula. Enquanto a reacção pode continuar até 24 horas ou mais, pode não ser necessário continuar as condições de redução após o consumo das duas moles teóricas de hidrogénio. O produto pode então ser isolado por filtração da mistura reaccional por exemplo, através de terra de diatomáceas, e evaporação do filtrado até à secura sob pressão reduzida. Pode não ser necessária a posterior purificação do produto assim isolado e a mistura diastereomérica pode, preferivelmente, ser conduzida directamente para a reacção seguinte.

O substituinte alquilo pode ser removido da posição 1 do anel de piperidina, através de procedimentos normalizados de desalquilação. Preferivelmente, pode ser empregue um derivado de cloroformato, especialmente os derivados vinilo ou fenilo, e removido com ácido. Em seguida, o composto alcóxi preparado pode ser desalquilado para obter o fenol correspondente. Esta reacção pode geralmente ser executada fazendo reagir o composto numa solução aquosa de ácido bromídrico a 48%. Esta reacção pode estar substancialmente completa após cerca de 30 minutos a 24 horas, quando conduzida a uma temperatura de

cerca de 50°C a cerca de 150°C, mais preferivelmente à temperatura de refluxo da mistura reaccional. A mistura pode então ser processada arrefecendo a solução, seguindo-se neutralização com base até um pH de aproximadamente 8. Esta solução aquosa pode ser extraída com um solvente orgânico imiscível em água. O resíduo após evaporação da fase orgânica pode então ser utilizado directamente no passo seguinte.

Os compostos empregues como materiais de partida para os compostos do invento podem também ser preparados por bromação da 1-alquil-4-metil-4-(3-alcoxifenil)-3-tetra-hidropiridina-metanamina na posição 3, litiando o composto de bromo assim preparado, e fazendo reagir o intermediário litiado com um halogeneto de metilo, tal como brometo de metilo, para proporcionar a 1-alquil-3,4-dimetil-4-(3-alcoxifenil)tetra-hidropiridinametanamina correspondente. Este composto pode então ser reduzido e convertido no material de partida conforme acima indicado.

Podem ser preparados intermediários fazendo reagir uma 4-(3-hidroxifenil)piperidina 3,4-alquil-substituída com um composto de fórmula $LCH_2(CH_2)_{n-1}CHR^3C(O)E$ em que L é um grupo rejeitado tal como cloro, bromo ou iodo, E é um ácido carboxílico, éster ou amida, e R^3 e n são como acima definidos. Preferivelmente, L pode ser cloro e a reacção é executada na presença de uma base para alquilar o azoto da piperidina. Por exemplo, o éster etílico do ácido 4-cloro-2-ciclohexilbutanóico, pode entrar em contacto com (3R,4R)-4-(3-hidroxifenil)-3,4-dimetilpiperidina para proporcionar o éster etílico do ácido 4-[(3R,4R)-4-(3-hidroxifenil)-3,4-dimetil-1-piperidina]butanóico. Apesar de poder ser preferido o éster do ácido carboxílico, pode ser utilizado o próprio ácido livre ou uma amida do ácido carboxílico.

Em sínteses alternativas, a piperidina substituída pode entrar em contacto com um éster metileno-alquílico para alquilar o azoto da piperidina. Por exemplo, o éster etílico do ácido 2-metileno-3-fenilpropiónico pode entrar em contacto com uma piperidina desejada para proporcionar o éster etílico do ácido 2-benzil-3-piperidinapropanóico.

Outra via de síntese pode envolver a reacção de uma piperidina substituída com um halogeno-alquilnitrilo. O grupo nitrilo da alquilnitrilpiperidina resultante pode ser hidrolisado para dar origem ao ácido carboxílico correspondente.

Com cada uma das vias de síntese, o éster ou ácido carboxílico resultantes podem reagir com uma amina ou álcool para proporcionar estruturas químicas modificadas. Na preparação de amidas, o ácido piperidinocarboxílico ou o éster do ácido piperidinocarboxílico pode reagir com uma amina na presença de um agente ligante tal como diciclohexilcarbodiimida, ácido bórico, trimetilaminaboro, e similares. Podem ser preparados ésteres fazendo entrar em contacto o ácido piperidinocarboxílico com o álcool apropriado na presença de um agente de ligante tal como ácido p-toluenossulfónico, eterato de trifluoreto de boro ou N,N'-carbonildiimidazol. Em alternativa, o cloreto do ácido piperidinocarboxílico pode ser preparado utilizando um reagente tal como cloreto de tionilo, tricloreto de fósforo, pentacloreto de fósforo e similares. Este cloreto de acilo pode reagir com a amina ou álcool apropriados para proporcionar a amida ou éster correspondente.

Os compostos empregues no presente invento incluindo, por exemplo, compostos opióides e antagonistas opióides mu periféricos, podem ser administrados oralmente. Os compostos podem ser administrados através de quaisquer meios convencionais disponíveis para utilização em conjunto com medicamentos, quer como agentes terapêuticos individuais quer numa combinação de agentes terapêuticos. Por exemplo, eles podem ser administrados como os únicos agentes activos numa composição farmacêutica, ou podem ser utilizados em combinação com outros ingredientes terapeuticamente activos.

Os compostos são combinados com um suporte farmacêutico seleccionado com base na via de administração escolhida e na prática farmacêutica corrente conforme descrito, por exemplo, em *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Pub. Co., Easton, PA, 1980).

Os compostos activos podem ser administrados oralmente, com um diluente inerte ou com um suporte comestível e assimilável, ou podem ser incorporados em cápsulas de gelatina dura ou mole, ou podem ser prensados em comprimidos, ou podem ser incorporados directamente na alimentação. Para administração terapêutica oral, o composto activo pode ser incorporado com excipiente e utilizado na forma de comprimidos ingeríveis, comprimidos bucais, trociscos, cápsulas, elixires, suspensões, xaropes, hóstias e similares.

Os comprimidos, trociscos, pastilhas, cápsulas e similares podem também conter um ou mais dos seguintes: um aglutinante, tal como goma adragante, goma arábica, amido de milho ou gelatina; um excipiente, tal como fosfato dicálcico; um agente desintegrante, tal como amido de milho, amido de batata, ácido algínico e similares; um lubrificante, tal como estearato de magnésio; um agente adoçante tal como sacarose, lactose ou sacarina; um agente aromatizante, tal como hortelã-pimenta, óleo de gaultéria ou aroma de cereja. Quando a forma da unidade de dosagem é uma cápsula, esta pode conter, em adição aos materiais do género acima referido, um suporte líquido. Vários outros materiais podem estar presentes como revestimento ou para, por outro lado, modificar a forma física da unidade de dosagem. Por exemplo, os comprimidos, pastilhas, ou cápsulas podem ser revestidos com goma laca, açúcar ou ambos. Um xarope ou elixir pode conter o composto activo, sacarose como um agente adoçante, metil- e propil-parabenos como conservantes, um corante e um aromatizante, tal como aroma de cereja ou laranja. Claro está, qualquer material utilizado na preparação de qualquer forma da unidade de dosagem é preferivelmente farmacêuticamente puro e substancialmente não tóxico nas quantidades empregues. Adicionalmente, o composto activo pode ser incorporado em preparações e formulações de libertação prolongada.

Os produtos de combinação deste invento, tais como composições farmacêuticas compreendendo opióides em combinação com um composto antagonista opióide mu periférico de fórmula (II), podem encontrar-se em qualquer forma de dosagem oral, tal como aquelas aqui descritas.

Os produtos de combinação do invento são formulados em conjunto, numa forma de dosagem única (ou seja, combinados juntamente numa cápsula, comprimido, pó ou líquido, etc.). No que se refere a uma forma de dosagem típica deste tipo de produtos de combinação, tais como um comprimido, os compostos opióides (e.g. morfina) encontram-se geralmente presentes numa quantidade de 15 a 200 miligramas, e os antagonistas opióides mu periféricos numa quantidade de 0,1 a 4 miligramas.

Quando proporcionados como uma forma de dosagem única, existe o potencial para uma interacção química entre os ingredientes activos combinados (por exemplo, um opióide e um composto antagonista opióide mu periférico). Por esta razão, as formas de dosagem preferidas dos produtos de combinação deste invento são formulados de tal forma que, apesar de os ingredientes activos se encontrarem combinados numa forma de dosagem única, o contacto físico entre os ingredientes activos é minimizado (isto é, reduzido).

De modo a minimizar o contacto, uma concretização deste invento, em que o produto é administrado oralmente, proporciona um produto de combinação em que um ingrediente activo é revestido entericamente. Com o revestimento entérico de um ou mais dos ingredientes activos, é possível não apenas minimizar o contacto entre os ingredientes activos combinados mas é, também, possível controlar a libertação de um destes componentes no tracto gastrointestinal de forma a que um destes componentes não seja libertado no estômago mas seja antes libertado nos intestinos. Uma outra concretização deste invento, em que a administração oral é desejada, proporciona um produto de combinação em que um dos ingredientes activos é revestido com um material de libertação prolongada que proporciona uma libertação prolongada ao longo do tracto gastrointestinal e serve também para minimizar o contacto físico entre os ingredientes activos combinados. Além disso, o componente de libertação prolongada pode ser adicionalmente revestido entericamente de tal forma que a libertação deste componente ocorra apenas no intestino. Ainda uma outra abordagem pode envolver a formulação de um produto de combinação, em que um componente é revestido com um polímero de libertação prolongada e/ou entérica, e o outro componente é também revestido com um polímero, tal como uma hidroxí-

propilmetilcelulose (HPMC) com um baixo grau de viscosidade, ou outros materiais apropriados conhecidos na arte, de modo a separar ainda mais os componentes activos. O revestimento com polímero serve para formar uma barreira adicional à interacção com o outro componente.

As formas de dosagem dos produtos de combinação do presente invento, em que um ingrediente activo é revestido entericamente, podem encontrar-se sob a forma de comprimidos tais que o componente revestido entericamente e o outro ingrediente activo são misturados em conjunto e então prensados na forma de um comprimido, ou tais que o componente revestido entericamente é prensado formando uma camada do comprimido e o outro ingrediente activo é prensado formando uma camada adicional. Opcionalmente, de modo a separar ainda mais as duas camadas, podem estar presentes uma ou mais camadas de placebo de tal forma que a camada de placebo se encontre entre as camadas de ingredientes activos. Em adição, as formas de dosagem do presente invento podem encontrar-se sob a forma de cápsulas, em que um ingrediente activo é prensado na forma de um comprimido ou na forma de uma pluralidade de microcomprimidos, partículas, grânulos ou confeitos, os quais são então revestidos entericamente. Estes microcomprimidos, partículas, grânulos ou confeitos revestidos entericamente são então colocados dentro de uma cápsula ou comprimidos numa cápsula juntamente com uma granulação do outro ingrediente activo.

Estas, bem como outras formas de minimizar o contacto entre os componentes dos produtos de combinação do presente invento, quer administradas numa forma de dosagem única quer administradas em formas separadas mas ao mesmo tempo e do mesmo modo, serão rapidamente evidentes para aqueles peritos na arte, uma vez munidos da presente divulgação.

Exemplos de suporte

O invento é ainda demonstrado nos seguintes exemplos de suporte. Todos os exemplos de suporte são exemplos reais. Os exemplos têm como objectivo ilustrar e não se destinam a limitar o âmbito do presente invento.

Exemplo de suporte 1

Este exemplo é direccionado para experiências *in vivo* em ratinhos e que demonstram a eficácia dos produtos de combinação do presente invento.

Num ratinho modelo da obstipação induzida por opióides (medida através do tempo de trânsito da pasta de carvão), o composto de fórmula (II), administrado oralmente, preveniu a obstipação aguda induzida pela morfina. Uma dose oral de 3 mg/kg teve uma duração da acção entre 8 e 24 horas. Estudos adicionais revelaram que o composto de fórmula (II) era ainda mais potente na reversão da obstipação induzida pela morfina em ratinhos crónicos tratados com morfina. Isto estabelece que o composto de fórmula (II) é um composto antagonista mu selectivo dos intestinos e selectivo perifericamente. Em adição, é oralmente eficaz na prevenção ou reversão da obstipação induzida pela morfina em ratinhos.

Os exemplos seguintes são direccionados para experiências *in vivo* em humanos e que demonstram a eficácia dos métodos e produtos de combinação do presente invento.

Exemplo de suporte 2

Um estudo clínico no Homem foi um estudo com cruzamento múltiplo com 8 sujeitos, relativamente aos efeitos do pré-tratamento oral com placebo, 2,4 mg ou 24 mg t.i.d. do composto de fórmula (II), no abrandamento da motilidade intestinal induzida com 8 mg de b.i.d. de loperamida oral (um agonista opióide mu periférico). Ambas a doses do composto de fórmula (II) preveniram o abrandamento da motilidade intestinal induzida pela loperamida, conforme se mostra no gráfico ilustrado na Figura 1. O gráfico apresenta os efeitos de 2,4 ou 24 mg do composto de fórmula (II) no tempo de trânsito cólico (em horas) após a administração de loperamida. A dose de loperamida foi constante nos três grupos de tratamento. Uma vez que ambas as doses do composto de fórmula (II) preveniram completamente o aumentado tempo de trânsito cólico induzido pela loperamida, a gama de dosagem eficaz para o composto de fórmula (II) pode encontrar-se bem abaixo da dose mais baixa (2,4 mg t.i.d.) avaliada no estudo.

Exemplo de suporte 3

Um estudo Fase I em 20 voluntários saudáveis demonstrou que uma dose oral de 4 mg do composto de fórmula (II) bloqueou o efeito do sulfato de morfina intravenoso na motilidade gastrointestinal superior ($P < 0,01$). O composto de fórmula (II) revelou também uma tendência para antagonizar a náusea induzida pela morfina ($P = 0,07$), indicando que o composto de fórmula (II) pode proporcionar benefícios adicionais a pacientes sentindo os efeitos secundários adversos comuns da morfina ou outros opióides.

Exemplo de suporte 4

Um estudo Fase I em 11 voluntários demonstrou que uma dose oral de 3 mg do composto de fórmula (II), administrado três vezes ao dia durante 4 dias, bloqueou a inibição do trânsito gastrointestinal produzida pela morfina oral de libertação prolongada (MS Contin®, 30 mg duas vezes ao dia) sem antagonizar os efeitos da MS Contin® no tamanho da pupila. O tamanho da pupila foi utilizado como uma medida alternativa da actividade analgésica da morfina.

Exemplo de suporte 5

Um estudo clínico duplamente cego Fase II em 24 pacientes jovens e saudáveis submetidos a cirurgia dentária para extracção do terceiro molar, revelou que o composto de fórmula (II) (dose oral total 4 mg) não antagonizou a analgesia ou constrição da pupila produzidas pelo sulfato de morfina intravenoso. Não foram retirados pacientes devido a efeitos adversos.

Exemplo de suporte 6

Um estudo clínico Fase II em 78 pacientes foi conduzido comparando duas doses (2 mg e 12 mg) do composto de fórmula (II) contra placebo, em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos de colectomia parcial ou de histerectomia simples ou radical. Todos os pacientes neste estudo clínico receberam infusões de morfina ou meperidina para tratar a dor pós-operativa. Foram administradas doses orais de composto (II)

ou placebo para bloquear os efeitos pós-cirúrgicos dos opióides, incluindo a náusea e o vômito pós-operativos. Os resultados deste estudo, comparando pacientes que receberam 12 mg de composto (II) e placebo, encontram-se representados graficamente nas Figuras 2A e 2B.

A intensidade da náusea foi avaliada por pacientes com uma escala analógica visual (VAS) com 100 pontos sendo VAS=0 sem náusea e sendo VAS=100 a pior náusea que um paciente pode imaginar. O valor de náusea VAS mais elevado (a pior náusea) registado para cada paciente foi processado e as distribuições destes valores máximos foram comparadas entre os grupos de tratamento. Quase 40% dos pacientes que receberam 12 mg por dia do composto de fórmula (II) evidenciaram ausência de náusea (valor VAS mais elevado = 0), comparando com aproximadamente 25% do grupo com 2 mg por dia e pouco mais de 10% do grupo com placebo. As diferenças globais de tratamento nas distribuições foram significativas, quando comparadas utilizando um teste de Kruskal-Wallis ($P=0,0184$). Os resultados melhorados observados no grupo com uma dose de 12 mg por dia são evidentes nas comparações por pares com base nos testes de soma de postos de Wilcoxon. O grupo com uma dose de 12 mg por dia obteve resultados que foram estatística e significativamente melhorados, quando comparados com a dose de placebo ($P=0,0072$). Estes resultados são ainda mais sustentados fazendo notar que apenas 27% do grupo com uma dose de 12 mg por dia relatou valores VAS superiores a 20, comparando com 63% do grupo com placebo e 67% do grupo com uma dose de 2 mg ($P=0,003$ utilizando o teste de Mantel-Haenszel para uma tendência linear). Nenhum paciente sentiu efeitos secundários adversos nesta experiência, que fossem avaliados pelo investigador clínico como estando relacionados com a actividade do composto de fórmula (II). Nenhum dos pacientes que receberam o composto de fórmula (II) sentiram uma redução no controlo da dor pós-operativa, indicando a selectividade do composto de fórmula (II) para bloquear a náusea e o vômito opióides sem bloquear a analgesia.

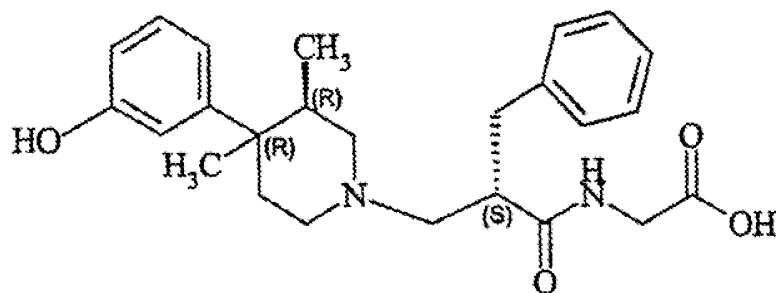
Estes resultados demonstram que o composto de fórmula (II) bloqueia os efeitos gastrointestinais adversos da

morfina ou outros analgésicos narcóticos que foram utilizados para alívio da dor pós-cirúrgica.

Lisboa,

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica oral que compreende 15 a 200 mg de um opióide, 0,1 a 4 mg de um composto antagonista opióide mu periférico; e um suporte farmacêuticamente aceitável, em que o referido composto antagonista opióide é um composto de fórmula (II):



II

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o referido opióide é seleccionado entre alfentanilo, buprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, di-hidrocodeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, meperidina (petidina), metadona, morfina, nalbufina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propiram, propoxifeno, sufentanilo ou tramadol.

3. Composição de acordo com a reivindicação 2, em que o referido opióide é seleccionado entre morfina ou meperidina.

4. Composição de acordo com qualquer reivindicação precedente, a qual se encontra numa forma única de unidade de dosagem.

5. Composição de acordo com a reivindicação 1, a qual é um comprimido.

Lisboa,

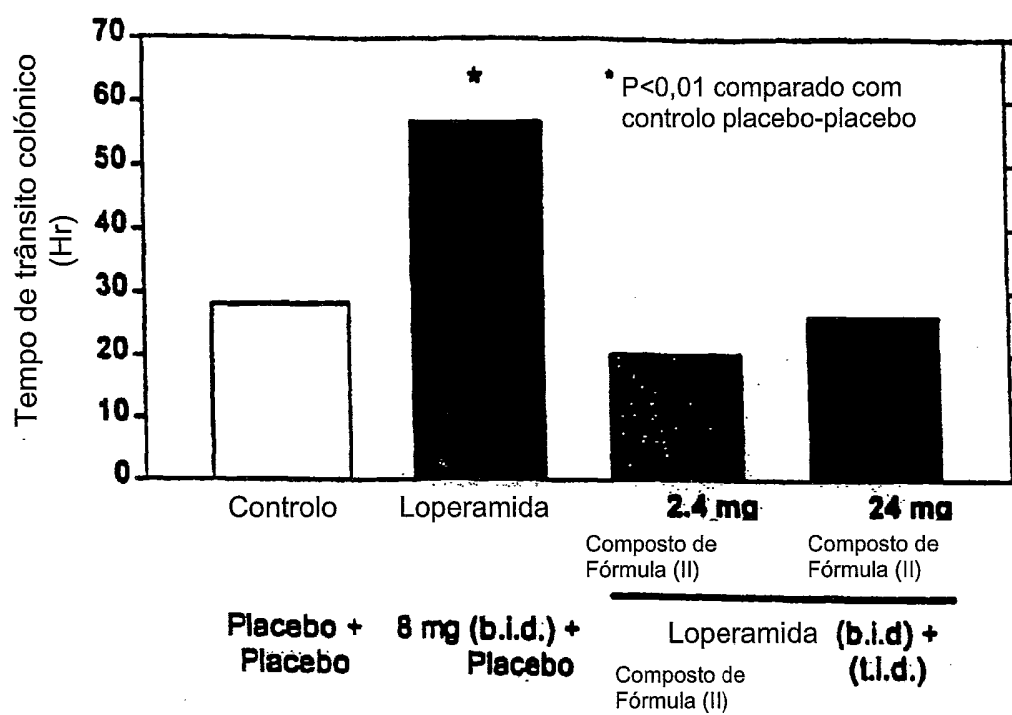


Figura 1

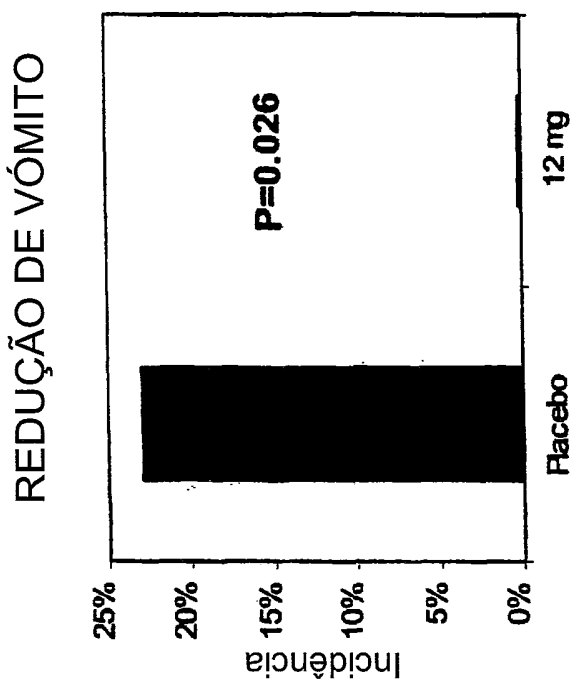


Figura 2B

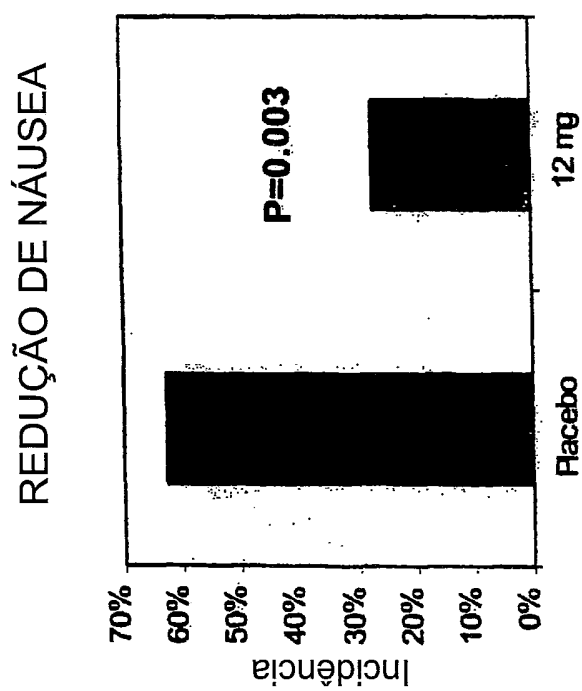


Figura 2A