



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2139890 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/08 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61P 25/36 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.11.03
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.06.25
(86)	Europeisk søknadsnr	08744659.7
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.03.28
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.01.06
(30)	Prioritet	2007.03.29, US, 920722 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Wyeth LLC, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940, US-USA
(72)	Oppfinner	MELUCCI, Charles, K., 37 Liberty Drive, Highland Mills, NY 10930, USA LOKHNAUTH, John, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940, USA
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	PERIFERE OPIOID-RESEPTOR-ANTAGONISTER OG ANVENDELSER DERAU
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-2006/127899 WO-A-2008/019115 M. P. WENTLAND ET. AL.: "Synthesis and opioid receptor binding properties of a highly potent 4-hydroxy analogue of naltrexone" BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 15, 2005, pages 2107-2110, XP002487457

PERIFERE OPIOID-RESEPTOR-ANTAGONISTER OG ANVENDELSER DERAU

Beskrivelse

5 **[0001]** Opioider er mye brukt hos pasienter med fremskreden kreft og andre terminale sykdommer for å redusere lidelse. Opioider er narkotiske medisiner som aktiverer opioide reseptorer lokalisert i sentralnervesystemet for å lindre smerte. Opioider kan også reagere med reseptorer utenfor sentralnervesystemet og resultere i bivirkninger inkludert forstoppelse, kvalme, oppkast, urinretensjon og alvorlig kløe. De mest kjente er virkningene i mage-tarmkanalen (GI) hvor opioider
10 inhiberer gastrisk tømning og den drivende aktiviteten i tarmen, for derved å redusere frekvensen på intestinal transit og produsering av forstoppelse. Effektiviteten av opioider for smerte er ofte begrenset på grunn av resulterende bivirkninger, som kan være svekkende og ofte forårsake pasienter å avslutte bruken av opioid analgetika.

15 **[0002]** I tillegg til smertestillende opioidinduserte bivirkninger, har studier antydnet at endogene opioide forbindelser og reseptorer også kan påvirke aktiviteten av gastrointestinal (GI)-tarmkanalen, og kan være involvert i normal regulering av intestinal motilitet og slimhinnetransport av væsker i både dyr og mennesker. (Koch, T. R, et al, Digestive Diseases and Sciences 1991, 36, 712-728; Schuller, A.G.P., et al., Society of Neuroscience Abstracts 1998, 24, 524, Reisine, T., and
20 Pasternak, G., Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics Ninth Edition 1996, 521-555 and Bagnol, D., et al., Regul. Pept. 1993, 47, 259-273). Således kan et unormal fysiologisk nivå av endogene forbindelser og/eller reseptoraktivitet føre til dysfunksjon i tarmen.

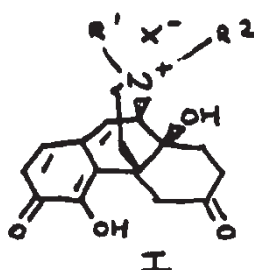
[0003] For eksempel lider ofte pasienter som har gjennomgått kirurgiske prosedyrer, spesielt
25 kirurgi i magen, av en bestemt tarmdysfunksjon, kalt postoperativ (eller post-kirurgisk) ileus, som kan være forårsaket av svingninger i naturlige opioidenivåer. Tilsvarende lider ofte kvinner som nylig har født av post-partum ileus, som antas å være forårsaket av liknende naturlige opioide svingninger som følge av fødselsstress. Gastrointestinal dysfunksjon assosiert med postoperativ eller post partum ileus kan vanligvis vare i 3 til 5 dager, med noen alvorlige tilfeller som varer
30 lenger enn en uke. Bruk av opioidanalgetika til en pasient etter operasjonen, som nå er en nesten universell praksis, kan forverre tarmdysfunksjon, og dermed forsinke gjenoppretting av normal tarmfunksjon, forlenge sykehusopphold, og øke medisinske pleiekostnader.

[0004] Opioid reseptorantagonister slik som nalokson, naltrexon, og nalmefene, har blitt studert
35 som et middel for å støte fra uønskede perifere effekter av opioider. Men disse midlene virker ikke bare på perifere opioidreseptorer, men også på sentralnervesystem-områder, slik at de av og til reverserer de gunstige analgetiske effektene av opioider eller forårsaker symptomer på opioidabstinenser. Foretrukne metoder for bruk ved styring av opioid-induserte bivirkninger,

inkluderer administrering av perifere opioidreseptor antagonistforbindelser som ikke krysser blod-hjerne-barrieren lett. For eksempel har den perifere μ opioid reseptor antagonist sammensatte metylnaltrekson og relaterte forbindelser blitt synlig for bruk i hindring av opioidinduserte bivirkninger hos pasienter (for eksempel forstoppelse, kløe, kvalme og / eller oppkast). Se f.eks., U.S. Pat. Nos. 5,972,954, 5,102,887, 4,861,781, and 4,719,215; and Yuan, C. -S. et al. Drug and Alcohol Dependence 1998, 52, 161. Affinitet for μ opioide reseptorer er blitt observert for en nalbexone analog, karakterisert ved at den har en 4-OH-gruppe. Se smp. Wentland et. al., Bioorganic and medicinal chemistry letters, vol. 15,p 2107-10(2005). Tilsvarende, har periferisk selektive piperidin-N-alkylkarboksylat og 3,4-dimetyl-4-aryl-piperidin-opioid-reseptor-antagonister blitt beskrevet som å være nyttige for behandling av opioid-induserte bivirkninger, forstoppelse, kvalme eller oppkast, samt irritabel tarm-syndrom og idiopatisk forstoppelse. Se f.eks., U.S. Pat. Nos. 5,250,542, 5,434,171, 5,159,081, and 5,270,328.

[0005] Det ville være ønskelig å tilveiebringe μ perifere opioidreseptor antagonistforbindelser for bruk til en pasient med behov for behandling for en hvilken som helst av de ovennevnte lidelser.

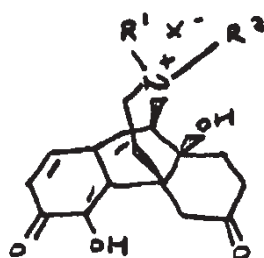
[0006] I et første aspekt av oppfinnelsen er det tilveiebrakt et farmasøytisk preparat som omfatter en forbindelse bestående av formel I:



hvor:

R^1 and R^2 er begge uavhengig C_{1-6} alifatisk; og X^- er et egnet anion; og en farmasøytisk akseptabel bærer, adjuvans, eller bærer.

[0007] I et andre aspekt av oppfinnelsen er det tilveiebrakt en forbindelse med formel I:

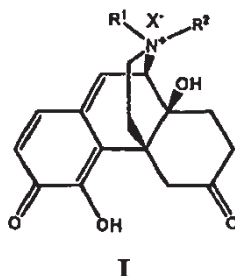


hvor:

R^1 and R^2 er begge uavhengig C_{1-6} alifatisk; og-

X^- er et egnet anion; hvor sammensetningen er for bruk i behandling.

5 **[0008]** En sammensetning av formel I:



hvor X^- , R^1 , and R^2 er som definert og beskrevet her, og at forbindelsen er i (R)-konfigurasjonen med hensyn til nitrogenatomet er gitt. Farmasøytiske sammensetninger og formuleringer som består av en forbindelse av formel I er også tilveiebrakt. De angitte forbindelser er perifert μ opioid-reseptor-antagonister og er derfor anvendelige for behandling, forebygging, lindring, forsinkelse eller reduksjon av alvorlighetsgraden og / eller forekomst av bivirkninger forbundet med administrering av opioider, som for eksempel gastrointestinal dysfunksjon (f.eks hemming av intestinal motilitet, forstoppelse, magelukkemuskelinnsnevring, kvalme, brekninger (oppkast), galle krampe, opioid tarmdysfunksjon, kolikk), dysfori, kløe, urinretensjon, senking av respirasjon, papillær innsnevring, kardiovaskulære effekter, brystveggen stivhet og hoste undertrykkelse, senket stressrespons, og immunsuppresjon forbundet med administrering av narkotiske analgesia, etc, eller kombinasjoner derav. Andre bruk av gitte forbindelser er angitt *nedenfor*.

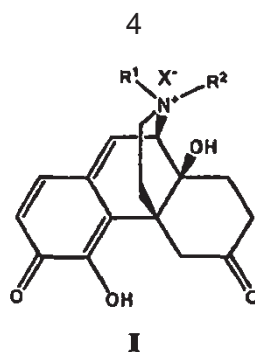
Figur 1 viser HPLC-kromatogram av forbindelse II-1.

Figur 2 viser UV-spektrum av forbindelse II-1.

Figur 3 viser 1H NMR-spektrum av forbindelse II-1.

25 **Forbindelser og Definisjoner**

[0009] I et første aspekt av oppfinnelsen er det tilveiebrakt et farmasøytisk preparat som omfatter en forbindelse bestående av formel I:

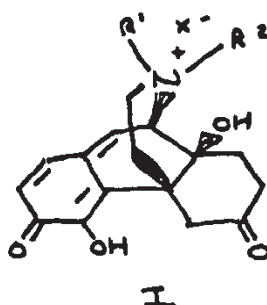


hvor:

R^1 and R^2 er begge uavhengig C_{1-6} alifatisk; og-

X^- er en farmasøytisk akseptabel bærer, adjuvans, eller bærer.

[0010] I et andre aspekt av oppfinnelsen er det tilveiebrakt en forbindelse med formel I:



hvor:

R^1 and R^2 er begge uavhengig C_{1-6} alifatisk; og-

X^- er et egnet anion; hvor sammensetningen er for bruk i behandling.

- [0011]** Betegnelsen "alifatisk" eller "alifatisk gruppe", som anvendt her, betyr en rettkjedet (dvs. uforgrenede) eller forgrenet hydrokarbonkjede som er fullstendig mettet eller som inneholder en eller flere enheter av umettethet, eller en monosyklisk hydrokarbon som er fullstendig mettet eller som inneholder en eller flere enheter med umettethet, men som ikke er aromatisk (også referert til heri som "karbocykel" "cykloalifatisk" eller "cykloalkyl"), som har et enkelt punktfeste til resten av molekylet. I visse utførelsesformer inneholder en alifatisk gruppe 1-4 alifatiske karbonatomer, og i ytterligere andre utførelsesformer inneholder en alifatisk gruppe 1-3 alifatiske karbonatomer. I noen utførelsesformer "cykloalifatisk" (eller "karbocyklus") refereres det til en monosyklisk C_3 - C_6 hydrokarbon som er fullstendig mettet eller som inneholder en eller flere enheter med umettethet, men som ikke er aromatiske, som har et enkelt festepunkt til resten av molekylet. Slike cykloalifatiske grupper omfatter cykloalkyl, cykloalkenyl, og cycloalkynylgrupper. Egnede alifatiske grupper inkluderer, men er ikke begrenset til, lineære eller forgrenede alkyl-, alkenyl-, alkynylgrupper og hybrider derav slik som (cykloalkyl) alkyl, (cykloalkenyl) alkyl eller (cykloalkyl) alkenyl. Eksempler på alifatiske grupper omfatter allyl, vinyl, cyklopropyl-metyl, metyl, etyl,

isopropyl, og lignende.

[0012] Uttrykket "umettet", som anvendt her, betyr at en divisjon har en eller flere enheter med umettethet.

5

[0013] Uttrykket "lavere alkyl", som anvendt her, refererer til en hydrokarbonkjede som har opptil 4 karbonatomer, fortrinnsvis 1 til 3 karbonatomer, og mer foretrukket 1 til 2 karbonatomer.

Betegnelsen "alkyl" innbefatter, men er ikke begrenset til, rettkjedede og forgrenede kjeder, så som metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sek-butyl eller t-butyl.

10

[0014] Som anvendt her, kan en "effektiv mengde" av en forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt preparat oppnå en ønsket terapeutisk og / eller profylaktisk effekt. I noen utførelsesformer er en "effektiv mengde" i det minste en minimal mengde av en forbindelse eller sammensetning som inneholder en forbindelse, som er tilstrekkelig for å behandle ett eller flere symptomer på en sykdom eller tilstand assosiert med modulering av perifere μ opioide reseptorer, for eksempel bivirkninger forbundet med opioid analgetisk terapi (for eksempel gastrointestinal dysfunksjon (f.eks. dysmotilitet, forstoppelse, etc.), kvalme, emesis, (for eksempel kvalme), etc.). I visse utførelsesformer, kan en "effektiv mengde" av en forbindelse eller sammensetning som inneholder en forbindelse, være tilstrekkelig for å behandle ett eller flere symptomer forbundet med en sykdom forbundet med avvikende endogen perifer opioid eller μ opioid-reseptor-aktivitet (for eksempel idiopatisk konstriksjon, ileus, etc.).

15

20

[0015] Begrepet "subjekt" som anvendt heri, betyr et pattedyr og inkluderer humane og animalske subjekter, slik som husdyr (f.eks. hester, hunder, katter, etc.).

25

[0016] Begrepene "lide" eller "lidelse" som anvendt her refererer til en eller flere tilstander som en pasient er blitt diagnostisert med eller er mistenkt for å ha.

[0017] Begrepene "behandle" eller "behandling", som anvendt heri, refererer til helt eller delvis å lette, inhibere, forsinke inntreden av, forebygge, lindre og / eller lindring av en sykdom eller tilstand, eller ett eller flere symptomer på sykdommen eller tilstanden.

30

[0018] "Terapeutisk aktivt middel" eller "aktivt middel" refererer til en substans, inkludert en biologisk aktiv substans, som er nyttig for terapi (for eksempel menneskelig terapi, veterinær terapi), inkludert profylaktisk og terapeutisk behandling. Terapeutisk aktive midler innbefatter organiske molekyler som er medikamentforbindelser, peptider, proteiner, karbohydrater, monosakkarider, oligosakkarider, polysakkarider, nukleoprotein, mucoprotein, lipoprotein, syntetiske polypeptid eller protein, små molekyler bundet til et protein, glykoprotein, steroid,

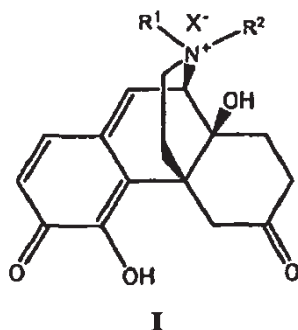
35

nukleinsyre, DNA , RNA, nukleotid, nukleosid, oligonukleotider, antisense oligonukleotider, lipider, hormon, og vitamin. Terapeutisk aktive midler inkluderer enhver substans som brukes som en medisin for behandling, forebygging, forsinkelse, reduksjon eller lindring av en sykdom, tilstand, eller lidelse. Blant terapeutisk aktive midler som er anvendelige i formuleringene ifølge foreliggende oppfinnelse er opioid-reseptorantagonist-forbindelser, opioide analgetiske forbindelser, og lignende. Ytterligere detaljert beskrivelse av forbindelser som er nyttige som terapeutisk aktive midler er gitt nedenfor. Et terapeutisk aktivt middel inneholder en forbindelse som øker virkningen eller effektiviteten av en andre forbindelse, for eksempel, ved å forbedre potens, eller redusere uønskede virkninger av en andre forbindelse.

[0019] Uttrykket "enhetsdoseringsform" som anvendt her refererer til en fysisk diskret enhet av oppfinnelsens formulering, hensiktsmessig for det individ som skal behandles. Det skal imidlertid forstås at den totale daglige bruk av blandingene ifølge foreliggende oppfinnelse vil bli avgjort av den behandelende lege innenfor rammen av sunn medisinsk bedømmelse. Det spesifikke effektive doseringsnivå for hvert bestemt individ eller organisme vil være avhengig av en rekke faktorer inklusivt forstyrrelsen som behandles, og alvorlighetsgraden av lidelsen, aktiviteten av det spesifikke aktive middel som anvendes; spesifikk sammensetning anvendt; alder, kroppsvekt, generell helse, kjønn og individets kosthold; tidspunkt for administrering, utskilleleshastighet av det spesifikke aktive middel som anvendes; varigheten av behandlingen; stoffer og / eller ytterligere behandlinger som benyttes i kombinasjon eller er sammenfallende med de(n) spesifikke forbindelsen (e) som anvendes, og lignende faktorer velkjente i de medisinske kunster.

Beskrivelse av Eksemplariske Forbindelser:

[0020] Som beskrevet generelt ovenfor, tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse bestående av formel I:



hvor:

R^1 and R^2 er begge uavhengig C_{1-6} alifatisk; og-

X^- er en farmasøytisk akseptabel bærer, adjuvans, eller bærer.

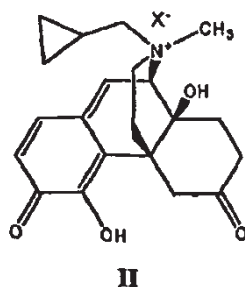
[0021] En med vanlige kunnskaper innen teknikken vil forstå at nitrogenatomet avbildet i formel I er et kiralt senter og kan derfor eksistere i enten (R) eller (S) konfigurasjon. Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer en forbindelse med formel I karakterisert ved at forbindelsen er i (R)-konfigurasjonen med hensyn til nitrogen. I visse utførelsesformer av den foreliggende oppfinnelsen, er minst omtrent 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,85%, 99,9% eller 99,95% av en forbindelse med formel I i (R) konfigurasjon med hensyn til nitrogen.

[0022] Som generelt beskrevet ovenfor, er X^- gruppen av formel I et egnet anion. I visse utførelsesformer, X^- er anionen av en passende Brønsted syre. Eksempler på Brønsted-syrer innbefatter hydrogenhalogenider, karboksylsyrer, sulfonsyrer, svovelsyre og fosforsyre. I visse utførelsesformer, X^- er klorid, bromid, jodid, fluorid, sulfat, bisulfat, tartrat, nitrat, citrat, bitartrat, karbonat, fosfat, malat, maleat, fumarat sulfonat, metylsulfonate formiat, karboksylat, sulfat, metylsulfat eller succinat-salt. I henhold til en utførelsesform av oppfinnelsen, X^- er bromid

[0023] Det kommer tydelig fram at en forbindelse av formel I både inneholder en kvaternisert nitrogengruppe, og en fenolisk hydroksylgruppe. En med vanlige kunnskaper innen teknikken vil forstå at den fenoliske hydroksylgruppen i en forbindelse med formel I kan danne et salt med det kvaterniserte nitrogen av en forbindelse med formel I. Slike salter kan dannes mellom to molekyler av en forbindelse med formel I via en intermolekylær interaksjon, eller kan dannes mellom de grupper av den samme forbindelsen via en intramolekylær interaksjon. Den foreliggende oppfinnelsen vedrører begge slike saltformer.

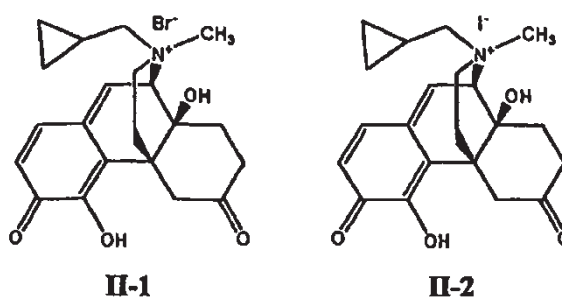
[0024] I visse utførelsesformer tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen en forbindelse med formel I hvori R^1 er C_{1-4} alifatiske og R^2 er lavere alkyl. I andre utførelsesformer, er R^1 gruppen en (cykloalkyl)-alkylgruppe eller alkenylgruppe. I henhold til visse utførelsesformer, R^1 er cyklopropyl metyl eller allyl. I andre utførelsesformer, R^1 er cyklopropyl metyl eller allyl og R^2 er metyl.

[0025] I henhold til en utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en forbindelse med formel II:

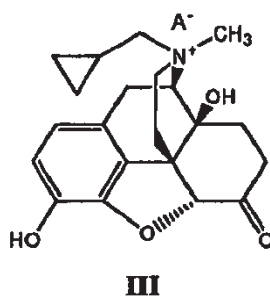


hvor X^- er et egnet anion som beskrevet her.

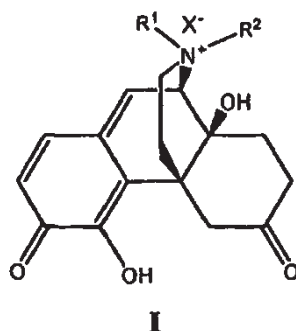
[0026] Eksempler på forbindelse av formel II inkluderer sammensetning II-1 og II-2:



- 5 **[0027]** I henhold til et annet aspekt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en sammensetning som omfatter en forbindelse bestående av formel III:



- 10 hvor A^- er et egnet anion,
og minst en sammensetning av formel I:



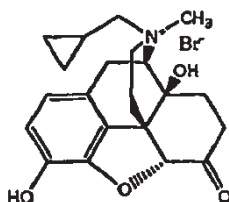
- 15 hvori:
 R^1 and R^2 er begge uavhengig C_{1-6} alifatisk; og-
 X^- er et egnet anion.

- [0028]** Som generelt beskrevet ovenfor, er A^- gruppen av formler III et egnet anion. I visse utførselsformer, A^- er anionen av en passende Brønsted syre. Eksempler på Brønsted-syrer innbefatter hydrogenhalogenider, karboksylsyrer, sulfonsyrer, svovelsyre og fosforsyre. I visse utførselsformer, A^- er klorid, bromid, jodid, fluorid, sulfat, bisulfat, tartrat, nitrat, citrat, bitartrat,
- 20

karbonat, fosfat, malat, maleat, fumarat sulfonat, methylsulfonate formiat, karboksylat, sulfat , metylsulfat eller succinat-salt. I henhold til en utførelsesform av oppfinnelsen, X^- er bromid

[0029] Det kommer tydelig fram at en forbindelse av formel **III** både inneholder en kvaternisert nitrogengruppe, og en fenolisk hydroksylgruppe. En med vanlige kunnskaper innen teknikken vil forstå at den fenoliske hydroksylgruppen i en forbindelse med formel **III** kan danne et salt med det kvaternisert nitrogen av en forbindelse med formel **III**. Slike salter kan dannes mellom to molekyler av en forbindelse med formel **III** via en intermolekylær interaksjon, eller kan dannes mellom de grupper av den samme forbindelse via en intramolekylær interaksjon. Den foreliggende oppfinnelsen vedrører begge slike saltformer.

[0030] Internasjonal patentsøknad publikasjonsnummer WO2006/127899 beskriver forbindelse **III-1**, (R)-N-methylnaltrexone bromide, som har følgende struktur:



III-1

hvor forbindelsen er i (R)-konfigurasjonen med hensyn til nitrogen. I visse utførelsesformer av den foreliggende oppfinnelsen , er minst omtrent 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,85%, 99,9% eller 99,95% av en forbindelse **III-1** i (R) konfigurasjon med hensyn til nitrogen. Metoder for å bestemme mengden av (R)-N-methylnaltrexone bromide, foreliggende i en prøve i forhold til mengden av (S)-N-methylnaltrexone bromide foreliggende i den samme prøven er beskrevet i detalj i WO2006/127899. I andre utførselsformer, Forbindelse **III-1** inneholder 0.15% eller mindre (S)-N-methylnaltrexone bromide.

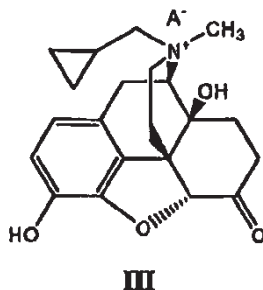
[0031] I visse utførelsesformer er forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse anvendelige for studium av perifere mu opioidantagonister i biologiske og patologiske fenomener og sammenlignende evaluering av perifere mu opioidantagonister.

[0032] I visse utførelsesformer tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse i isolert form. Som anvendt her refererer betegnelsen "isolert" til at en forbindelse tilveiebringes i en form som er separert fra andre komponenter som kan være tilstede i den forbindelsens vanlige miljø. I visse utførelsesformer er en isolert forbindelse i fast form. I noen utførelsesformer er en isolert forbindelse i det minste omtrent 50% ren som bestemt ved egnet HPLC-metode. I visse utførelsesformer er en isolert forbindelse i det minste omtrent 60%, 70%,

80%, 90%, 95%, 98%, eller 99% som bestemt ved egnet HPLC-metode.

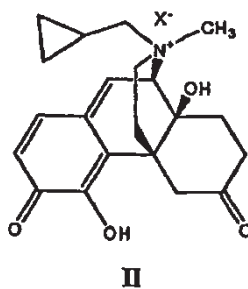
[0033] I visse utførelsesformer gir den foreliggende oppfinnelsen en sammensetning som omfatter en forbindelse bestående av formel **III**:

5



hvor A^- er et egnet anion,
og minst en forbindelse av formel **II**:

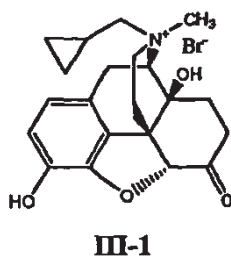
10



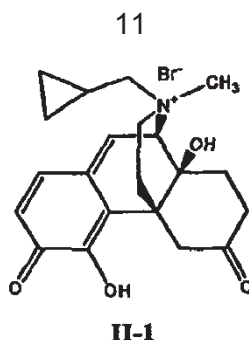
hvor X^- er et egnet anion som beskrevet her.

[0033] I andre utførelsesformer gir den foreliggende oppfinnelsen en sammensetning som omfatter en forbindelse bestående av formel **III-1**:

15



og sammensetning **II-1**:



Bruksområder, Preparater og Bruk

5 **[0035]** Som drøftet ovenfor, tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en forbindelse med preparat I nyttig som en perifer mu opioid-reseptorantagonist. Ifølge et annet aspekt av den foreliggende oppfinnelsen, er farmasøytisk akseptable sammensetninger gitt, bestående av en forbindelse med formel I, som beskrevet heri, og består av en farmasøytisk akseptabel bærer, adjuvans, eller vehikkel. I visse utførelsesformer av den foreliggende oppfinnelsen, omfatter videre

10 eventuelt farmasøytisk akseptable sammensetninger ett eller flere ytterligere terapeutiske midler. Som beskrevet ovenfor, er de farmasøytisk akseptable sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse ytterligere omfattet av en farmasøytisk akseptabel bærer, adjuvans, eller vehikkel, som, som anvendt heri, omfatter hvilke som helst og alle løsningsmidler, fortynningsmidler eller annen væskeformig bærer, dispersjon eller suspensjon hjelpemidler, overflateaktive midler,

15 isotoniske midler, fortykningsmidler eller emulgeringsmidler, konserveringsmidler, faste bindemidler, smøremidler og lignende, som passer til den bestemte doseringsform er ønskelig. Remingtons Pharmaceutical Sciences, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985) beskriver forskjellige bærere anvendt ved formulering av farmasøytisk akseptable sammensetninger og kjente teknikker for fremstilling derav. Bortsett fra i

20 den grad ethvert konvensjonelt bærermedium ikke er forenlig med saltet av den foreliggende oppfinnelsen, for eksempel ved å produsere en hvilken som helst uønsket biologisk virkning eller på annen måte å kommunisere på en skadelig måte med noen andre komponent(er) av den farmasøytisk akseptable sammensetning, er dens bruk påtenkt å bli innenfor rammen av denne oppfinnelsen. Noen eksempler på materialene som kan tjene som farmasøytisk akseptable bærere

25 omfatter, men er ikke begrenset til, ionebyttere, alumina, aluminiumstearat, lecitin, serumproteiner, slik som humant serumalbumin, buffersubstanser slik som fosfater, glysin, sorbinsyre, eller kaliumsorbat, partielle glyceridsulfater blandinger av mettede vegetabiliske fettsyrer, vann, salter eller elektrolytter, så som protamin-sulfat, dinatriumhydrogenfosfat, kaliumhydrogenfosfat , natriumklorid, sinksalter, kolloidal silika, magnesiumtrisilikat, polyvinylpyrrolidon, polyakrylater, vokser , polyetylen-polyoksypropylen-blokkpolymerer, ullfett, sukkere slik som laktose, glukose og

30 sukrose; stivelser slik som maisstivelse og potetstivelse; cellulose og dens derivater slik som natriumkarboksymetylcellulose, etylcellulose og celluloseacetat; pulverisert tragant; malt; gelatin; talkum; eksipienser slik som kakaosmør og stikkpillevokser; oljer slik som peanøttolje,

- bomullsfrøolje; safflower olje; sesamolje; olivenolje; maisolje og soyaolje; glykoler; en slik propylenglykol eller polyetylenglykol; estere slik som etyloleat og etyl-laurat; agar; buffermidler slik som magnesiumhydroksid og aluminiumhydroksid; alginsyre; pyrogenfritt vann; isotonisk saltløsning; Ringers oppløsning; etylalkohol, og fosfatbufferløsninger, samt andre ikke-toksiske
- 5 kompatible smøremidler slik som natriumlaurylsulfat og magnesiumstearat, samt farvestoffer, slippmidler, belegningsmidler, søtningsstoffer, smaksstoffer og parfymere midler, konserveringsmidler og antioksidanter kan også være tilstede foreliggende i blandingen, i henhold til bedømmelsen av den tilvirker.
- 10 **[0036]** I visse utførelsesformer angår foreliggende oppfinnelse sammensetninger omfattende bestående i det minste en forbindelse med formel I og en eller flere farmasøytisk akseptable bærere, eksipienser eller fortynningsmidler. Slike preparater fremstilles i overensstemmelse med akseptable farmasøytiske prosedyrer, slik som, for eksempel, de som er beskrevet
- 15 i *Remingtons*, som er innlemmet her i sin helhet. Farmasøytisk akseptable bærere er de bærerne som er kompatible med de andre ingrediensene i formuleringen, og er biologisk akseptable. Preparatene av foreliggende oppfinnelse er brukt oralt eller intravanøst, ublandet eller i kombinasjon med konvensjonelle farmasøytiske bærere. Anvendbare faste bærere kan omfatte én eller flere substanser som også kan virke som smaksmidler, smøremidler, solubilisatorer, suspensjonsmidler, fyllstoffer, glidemidler, kompresjonshjelpemidler, bindemidler, tablett-
- 20 desintegreringsmidler, eller innkapslende materialer. I pulvere, er bæreren et fint oppdelt fast stoff som er i blandingen med den fint oppdelte aktive ingrediensen. I tabletter er den aktive ingrediensen blandet med en bærer som har de nødvendige kompresjonsegenskapene i passende forhold, og komprimeres i fasong og størrelse som ønskes. Egnede faste bærere inkluderer for eksempel kalsiumfosfat, magnesiumstearat, talk, sukkere, laktose, dekstrin, stivelse, gelatin,
- 25 cellulose, metylcellulose, natrium-karboksymetylcellulose, polyvinylpyrrolidin, lavtsmeltende vokser og ionebytter-harpikser. Flytende bærere kan anvendes for fremstilling av løsninger, suspensjoner, emulsjoner, siruper og eliksirer. Den aktive ingrediensen kan oppløses eller suspenderes i en farmasøytisk akseptabel flytende bærer slik so vann, et organisk løsningsmiddel, en blanding av begge, eller en farmasøytisk akseptabel olje eller fett. Den flytende bæreren kan inneholde andre
- 30 egnede farmasøytiske additiver, slik som, for eksempel, solubilisatorer, emulgeringsmidler, buffere, konserveringsmidler, søtningsmidler, smaksmidler, suspensjonsmidler, fortykningsmidler, farver, viskositetsregulatorer, stabilisatorer eller osmo-regulatorer. Egnede eksempler på flytende bærere for oral og intravanøs bruk inkluderer vann (spesielt inneholdende additiver som ovenfor, for eksempel cellulosederivater, fortrinnsvis natriumkarboksymetylcellulose-løsning), alkoholer
- 35 (innbefattet enverdige alkoholer og flerverdige alkoholer for eksempel glykoler) og deres derivater, og oljer (f.eks fraksjonert kokosnøttolje og arakisolje). For intravanøs bruk kan bæreren også være en oljeaktig ester så som etyl-oleat og isopropyl-myristat. Sterile, flytende bærere anvendes i sterile blandinger i flytende form for intravanøs bruk. Den flytende bæreren for blandinger under

trykk kan være halogenert hydrokarbon eller annet farmasøytisk akseptabelt drivmiddel. Flytende farmasøytiske blandinger som er sterile løsninger eller suspensjoner kan brukes ved for eksempel intramuskulær, intraperitonealt eller ved subkutan injeksjon. Sterile løsninger kan også brukes intravanøst. Blandinger for oralt bruk kan være i enten flytende eller fast form.

5

[0037] visse utførelsesformer, er preparatene ifølge den foreliggende oppfinnelsen brukt rektalt eller vaginalt i form av en konvensjonell stikkpille. For bruk ved intranasal eller intrabronkial inhalasjon eller insufflasjon, kan blandingene ifølge den foreliggende oppfinnelsen formuleres til en vandig eller delvis vandig løsning, som deretter kan anvendes i form av en aerosol. Blandingene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan også brukes transdermalt ved anvendelse av et transdermalt plaster inneholdende den aktive forbindelse og en bærer som er inert for den aktive forbindelse, er ikke-toksisk for huden, og tillater levering av middel for systemisk absorpsjon til blodet via huden. Bæreren kan ta hvilket som helst antall former såsom kremer og salver, smøremasser, geler og okklusive anordninger. De Kremene og salvene kan være viskøse flytende eller halvfaste emulsjoner av enten olje-i-vann eller vann-i-olje-type. Smøremasser bestående av absorberende pulvere spredt i petroleum eller hydrofil petroleum inneholdende den aktive bestanddel kan også være egnet. Flere forskjellige tilsluttende anordninger kan anvendes til å frigi den aktive bestanddelen til blodstrømmen såsom en semipermeabel membran som dekker et reservoar inneholdende den aktive bestanddelen med eller uten en bærer, eller en matriks inneholdende den aktive bestanddelen. Andre tilsluttende anordninger er kjent i litteraturen.

[0038] Fortrinnsvis er det farmasøytiske preparatet i enhetsdoseform, f.eks som tabletter, kapsler, pulvere, løsninger, suspensjoner, emulsjoner, granuler eller stikkpiller. I slik form blir preparatet underoppdelt i enhets-doser inneholdende passende mengder av den aktive bestanddelen; enhets-doseringsformene kan være emballerte blandinger, for eksempel innpakkede pulvere, medisinglass, ampuller, på forhånd fylte sprøyter eller puter inneholdende væsker. Enhetsdoseformen kan være, for eksempel, en kapsel eller tablett i seg selv, eller den kan være det passende antall av slike preparater i pakket form.

[0039] Mengden av blanding ifølge foreliggende oppfinnelse som gis til en pasient vil variere avhengig av hva som brukes, formålet med bruken, slik som profylakse eller terapi, tilstanden til pasienten, bruksmåten og lignende. I terapeutisk anvendelse, blir sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse gitt til en pasient som lider av en sykdom i en mengde tilstrekkelig til å behandle eller i det minste delvis å behandle symptomene av tilstanden og dens komplikasjoner. En mengde tilstrekkelig til å oppnå dette er en "terapeutisk effektiv mengde" slik det er beskrevet tidligere her. Den dosering som skal benyttes i behandlingen av et bestemt tilfelle må bestemmes subjektivt av den behandlende lege. Aktuelle variabler omfatter den bestemte tilstand og størrelse, alder og responsmønster til pasienten. Behandling av rusmiddelmisbruk følger samme metode for

subjektivt individ stoffbruk under veiledning av behandlende lege. Vanligvis er en startdose omtrent 5 mg per dag med gradvis økning i den daglige dosen til rundt 150 mg per dag, for å gi det ønskede doseringsnivå til pasienten.

5 **[0040]** I andre utførselsformer av foreliggende oppfinnelse, inneholder sammensetningen en forbindelse av hvilken som helst av formlene I or II, i en mengde på minst omtrent 97, 97,5, 98, 98,5, 99, 99,5, 99,8 vektprosent, hvor prosentandelene er basert på den frie basen av den nevnte forbindelse, og på den totale vekt av blandingen. I andre utførselsformer, inneholder sammensetningen som består av hvilken som helst av formlene I or II ikke mer enn omtrent 2,0 HPLC arealprosent av de totale organiske forurensninger, og mer foretrukket ikke mer enn omtrent 1,5 område prosent HPLC totale organiske urenheter i forhold til det totale området av HPLC kromatogrammet.

15 **[0041]** I andre utførselsformer av foreliggende oppfinnelse, er en sammensetning gitt bestående av sammensetning av formel III, minst en sammensetning av formel I eller II, og minst en farmasøytisk akseptabel bærer. I noen utførselsformer, inneholder sammensetningen en forbindelse med formel I eller II i en mengde på omtrent 1 vektprosent til omtrent 99 vektprosent, hvor prosentandelene er basert på den frie basen av nevnte forbindelse, og på den totale vekt av blandingen. I andre utførselsformer, inneholder sammensetningen som består av formel I or II ikke mer enn omtrent 2,0 HPLC arealprosent av de totale organiske forurensninger, og mer foretrukket ikke mer enn omtrent 1,5 område prosent HPLC totale organiske urenheter i forhold til det totale området av HPLC kromatogrammet.

25 **[0042]** I visse utførelsesformer er den foreliggende oppfinnelse rettet mot en sammensetning som, som beskrevet her, omfatter et prodrug av en forbindelse med formell. Uttrykket "prodrug", slik det er brukt her, betyr en forbindelse som er konvertibel *in vivo* av metabolske anordninger (for eksempel ved hydrolyse) til en forbindelse med formel I. Forskjellige former av promedikamenter er kjent innenfor fagområdet slik som de som er diskutert i, for eksempel Bundgaard, (ed.), Design of Prodrugs, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.), Methods in Enzymology, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al., (ed). "Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, Chapter 5, 113-191 (1991), Bundgaard, et al., Journal of Drug Delivery Reviews, 8:1-38(1992), Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 et seq. (1988); and Higuchi and Stella (eds.) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975).

35

Kombinasjonsprodukter og Kombindert bruk

[0043] I visse utførelsesformer ifølge oppfinnsomme preparater og formuleringer derav, kan

brukes alene til å behandle en eller flere av lidelser som er beskrevet her, eller kan brukes alternativt i kombinasjon med (enten samtidig eller i rekkefølge) en eller flere andre aktive midler som er nyttige for å behandle en eller flere av lidelser som beskrevet heri. Således, kan en sammensetning ifølge oppfinnelsen, eller preparater derav, brukes samtidig med, forut for, eller
 5 etter, en eller flere aktive midler.

[0044] I visse utførelsesformer ifølge oppfinnelsen inkluderer sammensetninger én eller flere andre aktive midler i tillegg til en forbindelse med formel I som ikke er en forbindelse med formel I. I enkelte utførelsesformer gir foreliggende oppfinnelse en formulering som gir en forbindelse med
 10 formel I og minst et ytterligere aktivt middel.

[0045] I noen utførelsesformer, består oppfinnsomme formuleringer av både en opioid og en sammensetning av formel I. Slike kombinasjonspreparater, som inneholder både et opioid og en forbindelse med formel I ville tillate legering samtidig lindring av smerte og minimering av opioid-assosierte bivirkninger (f.eks, gastrointestinale effekter (f.eks, forsinket ventrikkeltømming, endret
 15 mage-tarmkanal motilitet), etc.).

[0046] Opioider nyttige i behandling av analgesi er kjent innen teknikken. For eksempel inkluderer opioidforbindelser, men er ikke begrenset til, alfentanil, anileridine, asimadoline, bremazocine, burprenorphine, butorphanol, kodein, dezocine, diacetylmorphine (heroin), dihydrokodein, diphenoxylate, ethylmorphine, fedotozine, fentanyl, funaltrexamine, hydrokodon, hydromorfon, levallorphan, levomethadyl acetate, levorfanol, loperamid, meperidin (petidin), metadon, morfin, morfin-6-glukoronide, nalbufin, nalorphine, nikomorfin, opium, oksykodon, oksymorfon, papaveretum, pentazocin, propiram, propoksyfen, remifentanyl, sufentanil, tilidin, trimebutine, og
 20 tramadol. I noen utførelsesformer er opioidet minst et opioid valgt fra alfentanil, buprenorfin, butorfanol, kodein, dezocine, dihydrokodein, fentanyl, hydrokodon, hydromorfon, levorfanol, meperidin (petidin), metadon, morfin, nalbufin, nikomorfin, oksykodon, oksymorfon, papaveretum, pentazocin, propiram, propoksyfen, sufentanil og / eller tramadol. I visse utførelsesformer av den foreliggende oppfinnelse foreliggende, blir opioid valgt blant morfin, kodein, oksykodon, tramadol, og blandinger derav. I en spesiell utførelsesform, er opioidet loperamid. I andre utførelsesformer er opioidet en blandet agonist som butorfanol. I noen utførelsesformer, blir Subjektene gitt mer enn en opioid, for eksempel morfin og heroin eller metadon og heroin.
 30

[0047] Mengden av ytterligere aktivt middel (er) tilstede i kombinasjonspreparater ifølge oppfinnelsen vil typisk ikke være mer enn den mengde som normalt ville bli administrert i en sammensetning som omfatter som aktivt middel bestående som eneste terapeutiske middel. I visse utførelsesformer av den foreliggende oppfinnelse foreliggende, vil mengden av ytterligere
 35

aktive middel variere fra ca 50% til 100% av mengden normalt til stede i en sammensetning bestående den forbindelsen som det eneste terapeutiske middel.

[0048] I visse utførelsesformer kan formuleringene ifølge oppfinnelsen også brukes i forbindelse med og / eller i kombinasjon med konvensjonelle behandlinger for gastrointestinal dysfunksjon å hjelpe til med lindring av forstoppelse og tarm-dysfunksjon, for eksempel konvensjonelle terapier omfatter, men kan ikke være begrenset til funksjonell stimulering av tarmkanalen, krakk tøyemykner, avføringsmidler (f.eks diphelymethane avføringsmidler, rensende avføringsmidler, osmotiske avføringsmidler, saltløsning avføringsmidler, etc), massedannende midler og avføringsmidler, smøremidler, intravenøs hydrering, og nasogastric dekompresjon.

Bruk og Utstyr for Oppfinnsomme Formuleringer

[0049] Som diskutert ovenfor, tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en forbindelse med formel I og farmasøytisk akseptable sammensetninger og preparater derav, anvendelige ved antagonisering av uønskede bivirkninger av opioid analgetisk terapi (f.eks, gastrointestinale effekter (f.eks, forsinket gastrisk tømning, endret motilitet mage-tarmkanalen), etc.). Videre kan en forbindelse med formel I, og farmasøytisk akseptable sammensetninger og formuleringer derav, anvendes for å behandle subjekter som har sykdomstilstander som lindres ved å binde lindrende μ opioidreseptorer, eller i en hvilken som helst behandling, karakterisert ved at midlertidig undertrykkelse av μ opioidreseptoren system er ønsket (f.eks, ileus, etc.). I visse utførelsesformer av den foreliggende oppfinnelsen, for fremgangsmåter for anvendelse av formuleringene er hos menneskelige subjekter.

[0050] Følgelig administrering av en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt preparat eller formulering derav, kan være fordelaktig for behandling, forebygging, lindring, forsinkelse eller reduksjon av bivirkninger av opioidbruk, slik som for eksempel gastrointestinal dysfunksjon (f.eks, inhibering av intestinal motilitet, forstoppelse, GI sphincter innsnevring, kvalme, emesis (oppkast), biliær spasme, opioid tarmen dysfunksjon, kolikk, dysfori, pruritus, urinretensjon, depresjon av respirasjon, papillær innsnevring, kardiovaskulære effekter, brystveggen stivhet og hosteundertrykkelse, depresjon stressrespons, og immun-suppresjon i forbindelse med bruk av narkotiske analgetika, etc., eller kombinasjoner derav. Anvendelse av en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt preparat eller formulering derav, kan således være fordelaktig fra et livskvalitet standpunkt for subjekter får opioider, samt for å redusere komplikasjoner som oppstår fra kronisk forstoppelse, slik som hemorroider, appetitt undertrykkelse, slimhinne sammenbrudd, sepsis, tykktarmskreft risiko, og hjerteinfarkt.

[0051] I noen utførelsesformer er en forbindelse med formel I, og farmasøytisk akseptable

sammensetninger og formuleringer derav, er anvendbare for administrering til et subjekt mottar akutt administrering av opioider. I noen utførelsesformer, forutsatt at formuleringer er nyttige for bruk til pasienter som lider av postoperativ gastrointestinal dysfunksjon.

5 **[0052]** I andre utførelsesformer fremstilles en forbindelse med formel I, og farmasøytisk akseptable sammensetninger og formuleringer derav, er også nyttige for bruk til subjekter som mottar kronisk administrering av opioider (f.eks terminalt syke pasienter som får opioider slik som en AIDS pasient, en kreftpasient, en hjerte-pasient, subjekter som mottar kronisk opioid terapi for smertebehandling; subjekter som mottar opioider for vedlikehold av opioidavvenning). I noen
10 utførelsesformer er subjektet et subjekt som bruker opioider for kroniske smertebehandling. I noen utførelsesformer er subjektet en terminalt syk pasient. I andre utførelsesformer er individet en person som mottar opioidavvenning vedlikeholdsterapi.

[0053] Alternative eller ytterligere bruksområder for en forbindelse med formel I, og farmasøytisk
15 akseptable sammensetninger og formuleringer derav, er beskrevet her, kan være for å behandle, redusere, inhibere eller forhindre virkninger av opioidbruk inkludert, for eksempel, avvikende migrasjon eller spredning av endotelceller (f.eks vaskulære endotelceller), økt angiogenese, og økning i dødelig faktor produksjon fra opportunistiske smittestoffer (f.eks *Pseudomonas aeniginosa*). Ytterligere fordelaktige anvendelser av en forbindelse med formel I, og farmasøytisk
20 akseptable sammensetninger og formuleringer derav, omfatter behandling av opioid-indusert immun-suppresjon, inhibering av angiogenese, inhibering av vaskulær proliferasjon, behandling av smerte, behandling av inflammatoriske tilstander slik som inflammatorisk tarmsyndrom, behandling av infeksjonssykdommer og sykdommer i muskulokeletal system slik som osteoporose, artritt, osteitis, periostitt, myopatii, og behandling av autoimmune sykdommer.

25 **[0054]** I visse utførelsesformer er en forbindelse med formel I, og farmasøytisk akseptable sammensetninger og formuleringer derav, i henhold til oppfinnelsen kan bli brukt i fremgangsmåter for å forebygge, hemme, redusere, forsinke, avtagende eller behandling av gastrointestinal dysfunksjon, inkludert, men ikke begrenset til, irritabel tarm syndrom, opioid-indusert tarmen
30 dysfunksjon, kolitt, post-operativ ileus, eller postpartum, kvalme og / eller oppkast, redusert gastrisk motilitet og tømning, inhibering av mage og små og / eller store tarm fremdrift, økt amplitude av ikke-propulsive segment sammentrekninger, innsnevring av sphincter av Oddi, økt anal sfinkter tone, svekket refleks avslapping med rektal oppblåsthet, redusert mage, galle, bukspyttkjertelen eller tarm sekreter, økt absorpsjon av vann fra tarminnholdet, gastro-esophageal
35 reflux, gastroparese, kramper, oppblåsthet, mage eller magesekkenes smerte og ubehag, forstoppelse, idiopatisk forstoppelse, postoperativ gastrointestinal dysfunksjon etter abdominal kirurgi (f.eks kolektomi (f.eks høyre hemicolectomy, venstre hemicolectomy, tverr hemicolectomy, kolektomi fjerning, lav fremre reseksjon)), og forsinket absorpsjon av oralt administrerte medisiner

eller næringsverdi stoffer.

[0055] Gitte former av en sammensetning av formel I, og farmasøytisk akseptable

sammensetninger og formuleringer derav, er også anvendelige ved behandling av tilstander

5 inkludert kreft som involverer angiogenese, immun-suppresjon, sigdcelleanemi, vaskulære sår, og retinopati, behandling av inflammasjon forbundet lidelser (for eksempel irritabelt tarmsyndrom), immun-suppresjon, kronisk inflammasjon.

[0056] I enda ytterligere utførelser, veterinær programmer (for eksempel behandling av husdyr,

10 f.eks hest, hunder, katter, etc.) ved bruk av sammensetning av formel I, og farmasøytisk akseptable komposisjoner og formuleringer derav er gitt. Dermed er bruken av tilgjengelig

formuleringer i veterinær-applikasjoner som er analoge med de som er diskutert ovenfor for humane subjekter omfattet. For eksempel, hemming av equine gastrointestinal motilitet, slik som kolikk og forstoppelse, kan være dødelig for en hest. Resulterende smerte påført av hest med

15 kolikk kan resultere i en dødsinduserende sjokk, mens et langsiktig tilfelle av forstoppelse kan også føre til en hests død. Behandling av hester med perifere opioid-reseptor-antagonister er blitt beskrevet, f.eks i U.S. Patent Publication No. 20050124657 published January 20, 2005.

[0057] Det vil også bli forstått at en forbindelse med formel I, og farmasøytisk akseptable

20 sammensetninger og formuleringer derav, kan anvendes i kombinasjonsterapier, det vil si en forbindelse med formel I, og farmasøytisk akseptable sammensetninger og formuleringer derav, kan administreres samtidig med, forut for, eller etter, en eller flere andre ønskede terapeutiske midler eller medisinske prosedyrer. Særlige kombinasjonsterapier (terapeutika eller prosedyrer) som anvendes i et kombinasjonsregime vil ta hensyn til kompatibiliteten av de ønskede

25 terapeutiske og / eller prosedyrer og den ønskede terapeutiske effekter som skal oppnås. Det vil også forstås at terapier som anvendes, kan oppnå en ønsket virkning for den samme lidelse (for eksempel kan en formulering bli administrert sammen med en annen forbindelse som brukes for å behandle den samme lidelse), eller de kan oppnå forskjellige effekter (for eksempel styring av en hvilken som helst bivirkninger). Som anvendt her, er ytterligere terapeutiske forbindelser som
30 normalt administreres for å behandle eller forebygge en bestemt sykdom eller tilstand, kjent som "egnet for sykdommen eller tilstanden som behandles".

[0058] I andre utførelsesformer fremstilles en forbindelse med formel I, og farmasøytisk

akseptable sammensetninger og formuleringer derav, og enhetsdoseformer er anvendelige i

35 fremstilling av medikamenter, inkludert, men ikke begrenset til medikamenter som er nyttige ved behandling av bivirkninger av bruk av opioider (f.eks gastrointestinale bivirkninger (for eksempel, hemming av intestinal motilitet, GI sphincter innsnevring, forstoppelse) kvalme, emesis, (oppkast), dysfori, pruritus, etc.) eller en kombinasjon av disse. Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse,

og farmasøytisk akseptable sammensetninger og formuleringer derav, er anvendelige for preparater av medikamenter som er nyttige ved behandling av pasienter som mottar akutt opioidterapi (f.eks, pasienter som lider av postoperativ gastrointestinal dysfunksjon som fikk akutt bruk av opioider) eller subjekter som bruker opioider kronisk (f.eks, dødssyke pasienter som får opioider som en AIDS pasient, en kreftpasient, en hjerte-pasient, subjekter som får kronisk opioidbehandling for smertebehandling, eller subjekter som mottar opioider for vedlikehold av opioidavvenning) . Enda videre, fremstilling av medikamenter anvendelige ved behandling av smerte, behandling av inflammatoriske tilstander slik som inflammatorisk tarmsyndrom, behandling av infeksjonssykdommer, behandling av sykdommer i muskulokeletal system slik som osteoporose, artritt, osteitis, periostitt, myopatii, behandling av autoimmune sykdommer og immunsuppresjon, behandling av postoperativ gastrointestinal dysfunksjon etter abdominal kirurgi (f.eks kolektomi (f.eks høyre hemicolectomy, venstre hemicolectomy, tverr hemicolectomy, kolektomi Takedown, lav fremre reseksjon), idiopatisk forstoppelse, og ileus (f.eks, postoperativ ileus, post-partum ileus), og behandling av forstyrrelser slik som kreft som involverer angiogenesiss, kronisk inflammasjon og / eller kronisk smerte, sigdcelleanemi, vaskulære sår, og retinopati.

[0059] Farmasøytiske pakker og / eller sett som består av en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt preparat eller formulering derav, og en beholder (f.eks, en folie eller plastpakke, eller en annen egnet beholder), er også tilveiebrakt. Alternative instruksjoner for bruk er i tillegg gitt i slike utstyrspakker.

[0060] For at oppfinnelsen beskrevet her, kan forstås, er de følgende eksempler angitt. Det bør forstås at disse eksemplebe kun er ment som illustrasjon.

[0061] Alle funksjonene til hver av de aspektene av oppfinnelsen gjelder for alle andre aspekter *tilsvarende anvendelse*.

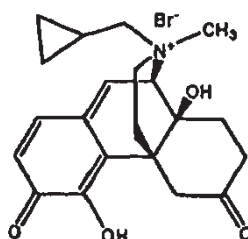
Generelle Prosedyrer

[0062] Preparat **III-1** er fremstilt i henhold til metodene beskrevet i detalj i internasjonal patentsøknad publikasjonsnummer WO2006/127899.

Eksempel 1

Fremstilling av forbindelse II-1:

[0063]

**II-1**

- 5 **[0064]** En oppløsning av forbinder III-1 ble utsatt for lys i en soltest (UV-stråling instrument) i 48 timer ved 500 watt / time for å gi forbindelse II-1. Det kinone produktet ble isolert via preparativ HPLC, og det resulterende faststoff rensede materiale ble beholdt via lyofilisering av HPLC isolat. HPLC-kromatogrammet av forbindelse II-1 er vist i **Figur 1**.
- 10 **[0065]** Preparativ HPLC ble utført ved hjelp av følgende metode:
 Kolonne spesifikasjon: Prodigy ODS-3, 15cm x 2,0 mm, 3 mikrometer størrelse partikler, fra Phenomenex eller tilsvarende
 Mobil Fasestyrke (isokratisk): 75:25 (v / v) 0,1% TFA i vann / metanol
 mobil fase A = 95: 5 (v / v) 0,1% TFA i vann / metanol
 15 Mobil fase B = 35:65 (v / v) 0,1% TFA i vann / metanol

Forløpningsprogram:	Tid (min)	%A
	0	100
	45	50
	45.1	100
	60	100

Kolonne Temperatur: 50 °C

Flyt 0.25mL/minutt

- 20 Påvisning: UV, 280 nm

- [0066]** Identifikasjon / strukturell klargjøring av forbindelse II-1 ble oppnådd ved å bruke analysedata fra HPLC-UV (PDA), HPLC-MS og NMR av det isolerte materialet. HPLC-UV (PDA) gitt et UV-spekter som skiller seg fra modersubstansen (startermateriale) via et skifte i absorbans (λ-max) fra 280 nm (sammensetning III-1) til ca 320 nm (sammensetning II-1). UV-spekteret av sammensatte II-1 er avbildet i **Figur 2**. Dette skiftet indikerer tilstedeværelse av ytterligere bindekonjugering og støtter obligasjonsstruktur presentert. HPLC-MS viser at toppen observert i HPLC
- 25

har am / z på 356 (ESI-positiv) som er den samme som den opprinnelige forbindelsen (forbindelse **III-1**) og støtter også den tilordnede strukturen.

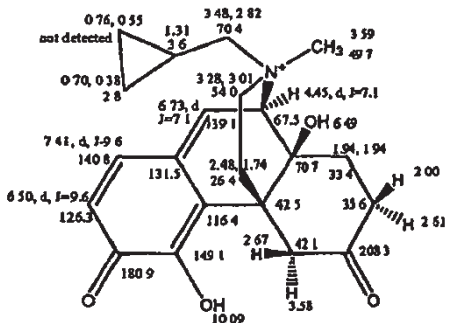
[0067] NMR av det isolerte materialet ble utført ved hjelp av en DRX-400 spektrometer.

- 5 NMRspekteret ¹ er avbildet i **Figur 3**. Proton-proton homonucleus og proton-karbon heteronucleus langtrekkende korrelasjoner støtter oppbyggingen av sammensatte **II-1**. {ut6 } de data som tas fra de teknikker som er beskrevet i sin helhet tillater strukturen av forbindelsen fremstilt etter eksponering for lysenergi (UV) fra forbindelse **III-1**- som forbindelsen **II-1**.

10

[0068] Kjemisk skiftoppdrag for den isolerte forbindelsen er angitt i tabell 1 nedenfor, hvor kjemiske skift er referert til TMS ($\delta^1\text{H} = 0.0$ ppm) og DMSO-d₆ ($\delta^{13}\text{C} = 39.5$ ppm).

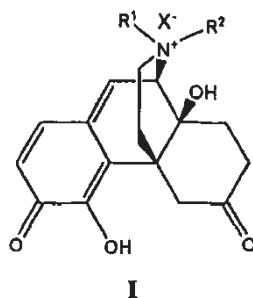
Tabell 1: Kjemisk skiftoppdrag i DMSO-d₆

					
C#	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	Koplinger (Hz)	COSY H-H korrelasjon	HMBC H-C korrelasjon
1	140.8	7,41,d	9.6	2	2 (w), 3, 10, (w), 11
2	126.3	6,50, d	9.6	1	4, 10
3	180.9				
4	149.1				
4-OH		10.09			12
5	42.1	3,58, proR			6, 14, 16
		2,67, proS			6, 12, 13
6	208.3				
7	35.6	2,61, proS		8	6,13

		2,00, proR			
8	33.4	1.94		7	
		1.94			
9	67.5	4,45, d	7.1	10	10, 11, 13, 14
10	139.1	6.73	7.1	10	1,9 (w), 12,14,
11	131.5				
12	116.4				
13	42.5				
14	70.7				
14-OH		6.49			
15	26.4	2.84		16	
		1.74			
16	54.0	3.28		15	
		3.01			
17	70.4	3.48		18	
		2.82			
18	3.6	1.31		17, 19, 20	
19	Ikke påvist	0.76		18, 20	
		0.55			
20	2.8	0.70		18, 20	
		0.38			
21	49.7	3.59			

Patentkrav

1. Et farmasøytisk preparat bestående av forbindelse av formel I:

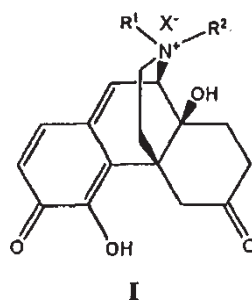


hvor:

R^1 and R^2 er begge uavhengig C_{1-6} alifatisk; og-
 X^- er et egnet anion.

og en farmasøytisk akseptabel bærer, adjuvans, eller bærer.

2. En forbindelse med formel I:



hvor:

R^1 and R^2 er begge uavhengig C_{1-6} alifatisk; og-
 X^- er et egnet anion; hvor sammensetningen er for bruk i behandling.

3. En farmasøytisk sammensetning i henhold til krav 1, eller en forbindelse for bruk i henhold til krav 2, hvor X^- er anionet av en passende Brønstedsyre.
4. En farmasøytisk sammensetning eller en forbindelse for anvendelse ifølge krav 3, karakterisert ved at Brønsted-syren er et hydrogenhalogenid, en karboksylsyre, en sulfonsyre, en svovelsyre eller en fosforsyre.
5. En farmasøytisk sammensetning eller en forbindelse for anvendelse i følge krav 3 er klorid, bromid, jodid, fluorid, sulfat, bisulfat, tartrat, nitrat, citrat, bitartrat, karbonat, fosfat, malat, maleat, fumarat sulfonat, metylsulfonate formiat, karboksylat, sulfat, metylsulfat eller

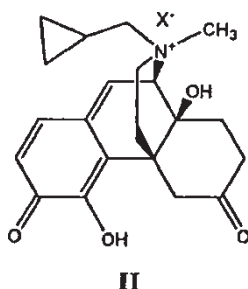
succinat.

5

10

15

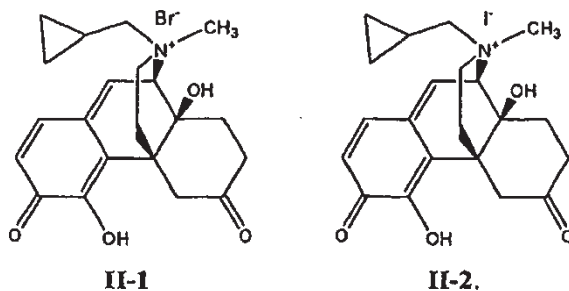
6. En farmasøytisk sammensetning eller en forbindelse for bruk i henhold til krav 5, hvori X^- er bromid.
7. En farmasøytisk sammensetning i henhold til krav 1, eller en forbindelse for bruk i henhold til krav 2, hvori R^1 er C_{1-4} alifatisk og R^2 er lavere alkyl.
8. En farmasøytisk sammensetning eller en forbindelse for bruk i henhold til krav 7, hvori R^1 er en (cykloalkyl)-alkylgruppe eller alkenylgruppe.
9. En farmasøytisk sammensetning eller en forbindelse for bruk i henhold til krav 8, hvori R^1 er cyclopropyl metyl eller allyl og R er metyl.
10. En farmasøytisk sammensetning i henhold til krav 1, eller en forbindelse for bruk i henhold til krav 2, hvori forbindelsen er av formel II:.



og X^- er et egnet anion.

20

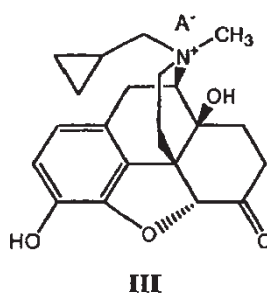
11. En farmasøytisk sammensetning eller en forbindelse for bruk i henhold til krav 10, hvori nevnte forbindelse er forbindelse II-1 eller II-2:



25

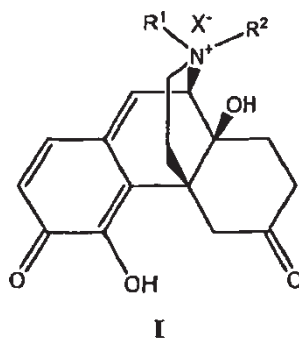
12. Et sammensetning bestående av forbindelse av formel III:

25



hvor A^- er et egnet anion,
og minst en forbindelse av formel I:

5

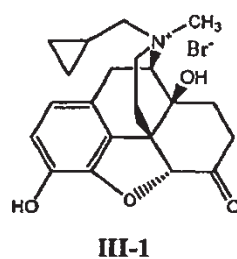


hvor:

R^1 and R^2 er begge uavhengig C_{1-6} alifatisk; og-
 X^- er et egnet anion.

10

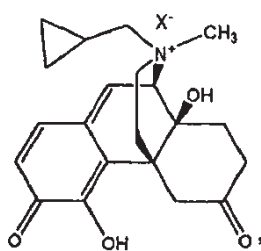
13. Sammensetningen ifølge krav 12, hvor forbindelsen med formel **III** er forbindelsen **III-1**:



15

og forbindelsen med formel I er sammensetning **II-1**:

26



II-1.

14. En farmasøytisk sammensetning bestående av en sammensetning ifølge krav 12 eller 13, og en farmasøytisk akseptabel bærer eller adjuvans.

5

15. En farmasøytisk sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1, 3-11, 14 og 15, videre bestående et ytterligere terapeutisk middel.

16. En farmasøytisk sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1, 3-11, 14 og 15, for anvendelse i terapi

10

17. En farmasøytisk sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1, 3-11, 14 og 15, for bruk i å redusere i det minste en bivirkning av opioider hos et subjekt som mottar opioid-behandling.

15

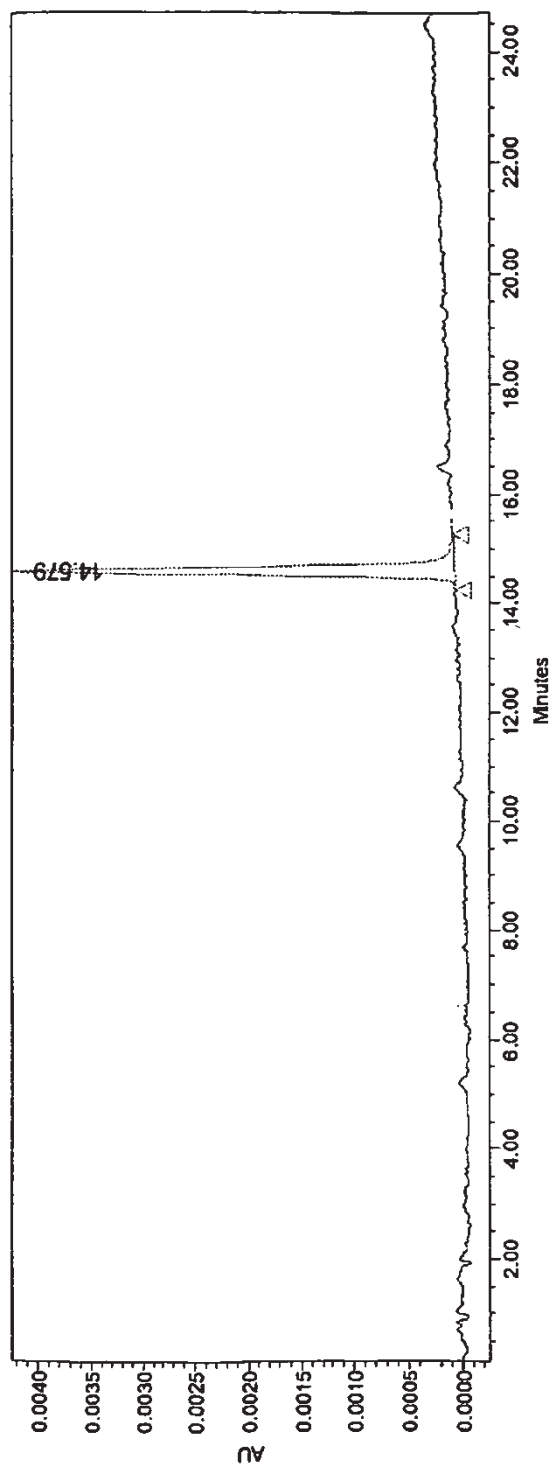
18. Farmasøytisk preparat ifølge krav 17, karakterisert ved at subjektet lider av en lidelse forårsaket, mediert eller forverret av opioid reseptor-aktivitet.

19. Farmasøytisk preparat ifølge krav 17, karakterisert ved at den bivirkningen påvirket av behandlingen består av minst en effekt valgt blant inhibering av intestinal motilitet, gastrointestinal dysfunksjon, konstipasjon, tarm hypomotilitet, else, gastrisk hypomotilitet, GI sphincter innsnevring, økt sphincter tone, hemming av gastrointestinal motilitet, hemming av magetømmingen, forsinket ventrikkeltømming, ufullstendig evakuering, kvalme, oppkast, kutan flushing, oppblåsthet, oppblåst mage, svetting, dysfori, kløe, og urinretensjon.

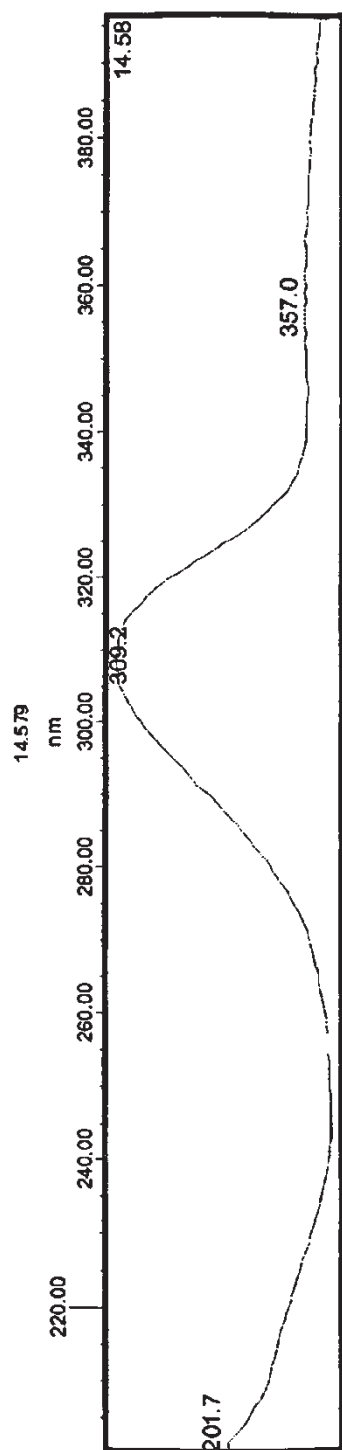
20

20. Farmasøytisk preparat ifølge krav 19, karakterisert ved at subjektet er en pasient som mottar kortvarig opioidadministrering eller en pasient som mottar kronisk administrering av opioider

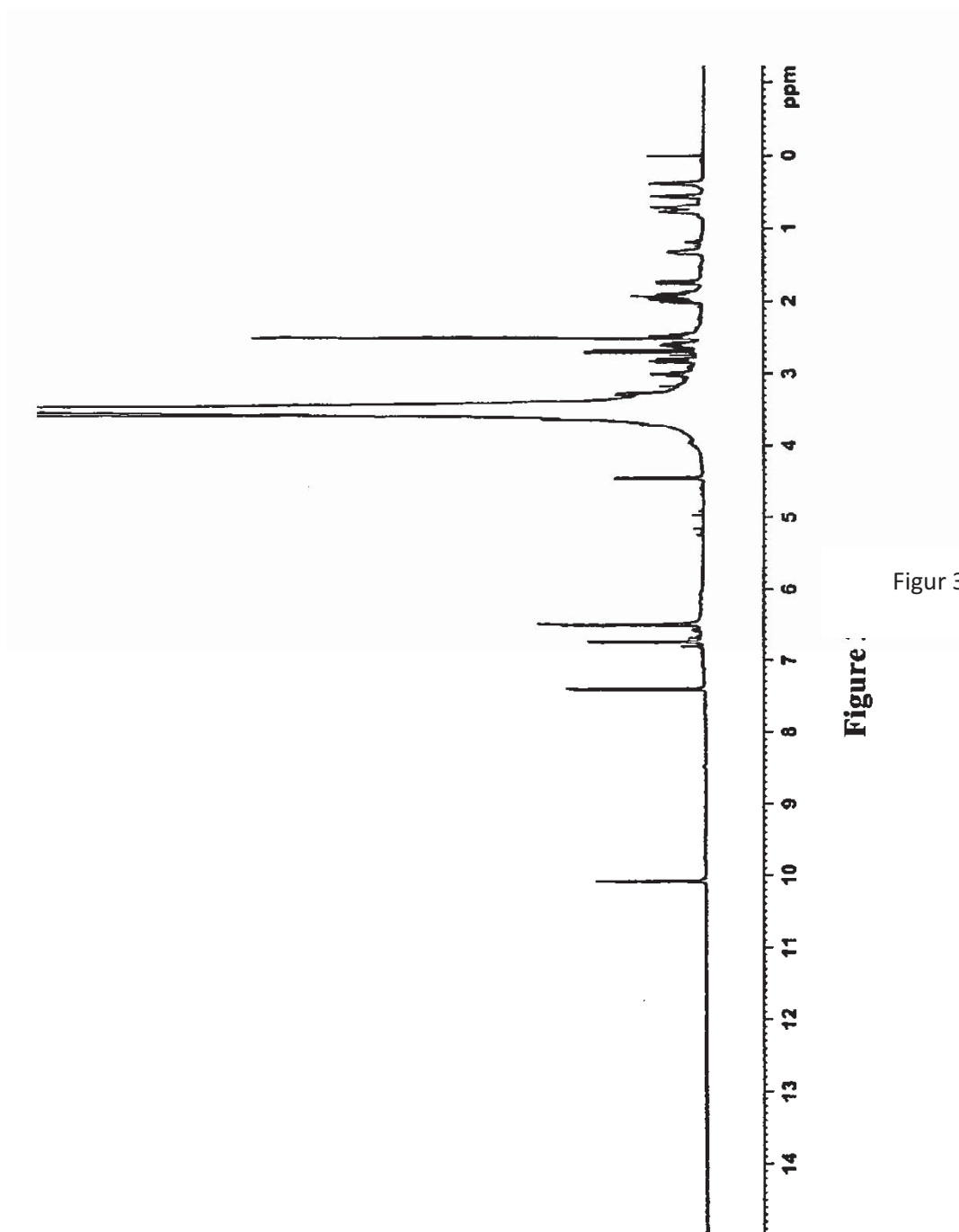
25

**Figure 1**

Figur 1 av 3

**Figure 2**

Figur 2 av 3



Figur 3 av 3

Figure: