

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 384**

51 Int. Cl.:
A61K 31/40 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05016750 .1**
96 Fecha de presentación: **16.04.1999**
97 Número de publicación de la solicitud: **1607090**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.12.2005**

54 Título: **ASIMADOLINA PARA EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE COLON IRRITABLE (IRRITABLE BOWEL SYNDROES).**

30 Prioridad:
20.04.1998 DE 19817393
20.06.1998 DE 19827633

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.02.2012

73 Titular/es:
TIOGA PHARMACEUTICALS, INC.
C/O FORWARD VENTURES 9393 TOWNE
CENTRE DR. SUITE 200
SAN DIEGO, CA 92121, US

72 Inventor/es:
Bathe, Andreas;
Helfert, Bernd;
Ackermann, Karl-August;
Gottschlich, Rudolf;
Stein, Ingeborg y
Budak, Jens

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 375 384 T3

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

DESCRIPCIÓN

Asimadolina para el tratamiento del síndrome de colon irritable (*Irritable Bowel Syndroes*)

La invención se refiere al uso de N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenilacetamida y/o de una sal fisiológicamente compatible de la misma para la preparación de un medicamento para el tratamiento de *Irritable Bowel Syndrome* (IBS) o síndrome de colon irritable.

Tal como se ha descrito por Barber et al. (B. J. Pharmacol. (1994), **113**, 1317-1327), tanto el compuesto N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenilacetamida, así como también sus sales fisiológicamente compatibles tienen valiosas propiedades farmacológicas tales como un efecto analgésico, antiinflamatorio o acuarético, de manera que son adecuados especialmente para la fabricación de medicamentos.

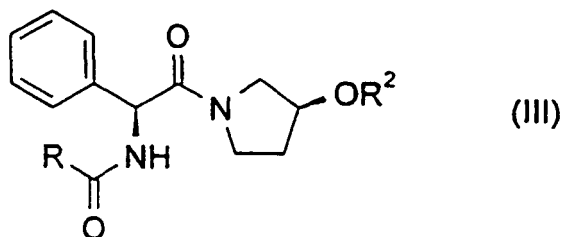
Se ha encontrado, tal como se ha descrito en la solicitud de patente DE 1 95 23 502 o bien en la publicación EP 752 246, que este compuesto es un compuesto especialmente activo, que es adecuado de una manera muy especial como medicamento para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias del intestino. Especialmente puede emplearse y es activo este compuesto para esta indicación dado que alivia al mismo tiempo los dolores relacionados con esta enfermedad y normaliza de nuevo la motilidad del intestino en el caso agudo de una obstrucción intestinal posible o bien provocada por la enfermedad inflamatoria del intestino o la vuelve a poner en marcha sin provocar efectos secundarios detectables. Además el compuesto puede emplearse en el caso de enfermedades del intestino no inflamatorias tal como el IBS (*Irritable Bowel Syndrome* o síndrome de intestino irritable).

En las solicitudes de patente DE 40 34 785 A1 y DE 42 15 213 A1 o bien EP 0 569 802 A1 se ha descrito la preparación de la N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenilacetamida mediante reacción de (2S)-2-N-Carboxietil-2-fenilglicina-N,N-[(3S)-3-hidroxi-tetrametilamida con cloruro de difenilacetilo. Tal como se ha descrito en la publicación DE 42 15 213, el compuesto de partida, constituido por el (2S)-2-N-carboxietil-2-fenilglicin-N,N-[(3S)-3-hidroxitetrametilenamida, también nombrado como (1 S)-[1-N-metil-amino-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidino)etano, puede prepararse si se hace reaccionar el (1S)-1-amino-1-fenil-2-cloroetano con la (3S)-3-hidroxi-pirrolidina y, a continuación, se metila con yoduro de metilo. Sin embargo, se plantean problemas en este método de obtención debido a la solubilidad de los productos de partida y debido a que, después de la síntesis, tiene que separarse, de manera costosa, la mezcla de productos racémica obtenida, impurificada con productos secundarios. El procedimiento, conocido hasta ahora, para la preparación de la N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenilacetamida es, por lo tanto, complicado y caro y conduce a bajos rendimientos con relación a los compuestos de partida empleados.

Aquí se describe un método económico y realizable de una manera sencilla para la preparación de N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenilacetamida, o al emplear reactantes enantioméricos de N-metil-N-[(1 R)-1-fenil-2-((3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenilacetamida, se basa en productos de partida económicos, bien solubles, los cuales conducen a un producto en lo posible puro en enantiómeros, el cual puede luego aislarse y purificarse de manera sencilla.

El método comprende, o bien el compuesto N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3- hidroxi-pirrolidin-1-il)-etano], no conocido hasta ahora como nuevo producto intermediario para la preparación de N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin- 1-il)etil]-2,2-difenilacetamida, o bien N-metil-N-[(1R)-1-fenil-2-((3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1- il)-etano] como nuevo producto intermedio para la preparación de N-metil-N-[(1 R)-1-fenil-2-((3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il) etil]-2,2-difenilacetamida.

Se ha encontrado que pueden obtenerse los compuestos de la fórmula (III)



en la que R y R² tienen los significados siguientes,

R significa H, OR¹ o SR¹,

R¹ significa A, arilo, heteroarilo, Si(R³)₃ o COR³,

R² significa H, A, arilo, heteroarilo así como Si(R³)₃ o COR³,

R³ significa H, A, arilo o heteroarilo,

A significa un resto alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada con 1 hasta 6 átomos de carbono,

5 con elevados rendimientos y de manera enantiómeramente pura, si se copulan, de manera amídica, según el producto final deseado, la (3S)-3-hidroxipirrolidina o la (3R)-3-hidroxipirrolidina de la fórmula (II)



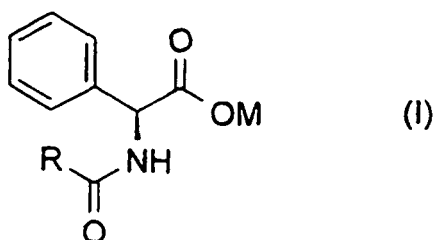
en la que

R² significa H, A, arilo, heteroarilo así como Si(R³)₃ o COR³ y

10 R³ significa H, A, arilo o heteroarilo,

o sus sales, formadas con HCl, HBr, HI, H₂SO₄, H₃PO₄ o con ácidos orgánicos adecuados,

con las formas enantiómeras (S) o (R), correspondientes, de fenilglicinas N-sustituidas de la fórmula (I)



en la que

15 R significa H, OR¹ o SR¹,

R¹ significa A, arilo, heteroarilo, Si(R³)₃ o COR³,

R³ significa H, A, arilo o heteroarilo,

M significa H o un catión del grupo formado por los álcalis, los alcalinotérreos, el amonio o el alquilamonio.

20 Alquilo tiene de 1 hasta 6, preferentemente 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono. Alquilo significa, preferentemente, metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo o terc.-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo.

Preferentemente, arilo significa fenilo insustituído o fenilo sustituido una o dos veces por Hal, OA o por alquilo, además significa por ejemplo bifenilo o naftilo.

25 Preferentemente, heteroarilo significa, por ejemplo, furanilo, tiofenilo, piridinilo, pirrolilo o tiazolilo.

Preferentemente, $\text{Si}(\text{R}^3)_3$ significa, por ejemplo, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$.

Preferentemente, COR^3 significa, por ejemplo, acetilo o benzoilo.

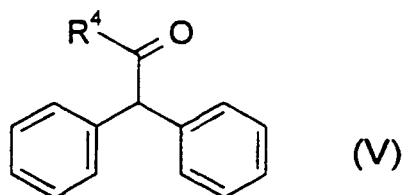
De forma especialmente preferente, R significa, por ejemplo, metoxi o etoxi.

Especialmente, R^1 significa, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, fenilo, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ o acetilo.

- 5 Especialmente, R^2 significa, por ejemplo, H, terc.-butilo, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, acetilo, bencilo o benzoilo, de forma muy especialmente preferente significa H.

Las amidas obtenidas, de la fórmula (III), pueden transformarse de manera sencilla por reducción, en caso dado mediante disociación del grupo protector del grupo hidroxilo de la pirrolidina en N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-etano] o en N-metil-N-[(1R)-1-fenil-2-((3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-etano] de la fórmula (IV).

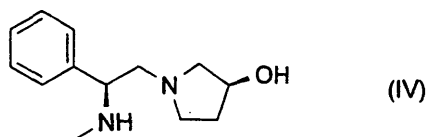
- 10 Mediante reacción con ácidos carboxílicos activos de la fórmula (V)



en la que

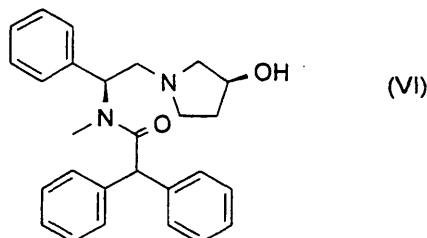
R^4 significa F, Cl, Br, I, OA o O-CO-A,

pueden prepararse en forma pura a partir de las bases libres de los compuestos de la fórmula (IV)



15

o a partir de sus sales, formadas con HCl, HBr, HI, H_2SO_4 , H_3PO_4 o con ácidos orgánicos adecuados, los compuestos enantiómeros de la fórmula (VI)



20

Preferentemente se preparan estos compuestos en forma de hidroclouros, estando constituido el compuesto N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenilacetamida por la forma conocida EMD 61753; no obstante pueden prepararse también, de manera análoga, las sales correspondientes con los restantes ácidos anteriormente citados.

Especialmente, puede prepararse de este modo, la N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenilacetamida, por medio de la última reacción, con cloruro del ácido difenilacético.

Los compuestos de la fórmula (IV), sintetizados como productos intermedios, pueden obtenerse, en general, mediante reacción de compuestos de la fórmula (I) con aquellos de la fórmula (II). Preferentemente se emplean en esta reacción compuestos de la fórmula (I), en los cuales R tiene el significado de OR^1 y R^1 significa A, arilo, heteroarilo, $Si(R^3)_3$ o COR^2 , y R^2 significa H, alquilo, arilo o heteroarilo, con los significados preferentes, anteriormente indicados. Sorprendentemente, se obtienen productos de reacción enantiómeramente puros de la fórmula (III) en contra de lo que ocurre cuando se emplea el correspondiente compuesto de formilo. De este modo puede eliminarse, ventajosamente, la separación del racemato.

La reacción de los compuestos (I) y (II) puede llevarse a cabo en un disolvente aprótico arbitrario. Son especialmente adecuados los disolventes apróticos polares del grupo constituido por el dietiléter, el éter de petróleo, la acetona, el nitrobenzono, la dimetilformamida, el dimetilsulfóxido u otros disolventes correspondientes. En este caso se recogen los eductos en una cantidad de disolvente tal que se obtiene una solución del 10 al 30 %. La reacción se lleva a cabo, preferentemente, en tetrahidrofurano como disolvente.

Las reacciones de los compuestos (I) y (II) se llevan a cabo bajo condiciones adecuadas y a temperaturas comprendidas entre 0 y 50°C. Sin embargo se consiguen resultados especialmente buenos a temperaturas ambiente comprendidas entre 20 y 30°C y a presión normal.

Para la activación de los eductos se requiere la presencia de un reactivo auxiliar. Éste puede ser un agente auxiliar que se utiliza también como reactivo para la copulación de péptidos. Son adecuados compuestos tales como por ejemplo el oxitricloruro de fósforo, los halogenuros de fósforo con la valencia III y V, el fosgeno, la dicitohexilcarbodiimida, la sal de tributilamonio de la piridina, el diclorofosfato de fenilo, el 2-cloro-1,2,3-trinitrobenzono, los ésteres del ácido fosfórico, el isocianato de clorosulfonilo, $CH_3SO_2Cl-(C_2H_5)_3N$, $(C_6H_5)_3P-CCl_4$, $(C_2H_5)_3N$, el N,N'-carbonildiimidazol, los N-(alquilcarbonil)-imidazoles, los anhídridos de ácido o los cloruros ácidos y, especialmente, los cloroformatos de alquilo, tal como el cloroformiato de etilo. Otros reactivos auxiliares adecuados han sido descritos en diversos libros de la especialidad, tal como por ejemplo en C. Ferri "Reaktionen der organischen Synthese"; R. C. Larock "Comprehensive Organic Transformations; A Guide to Functional Group Preparations", Verlag Chemie, 1989.

Además, se requiere la presencia de una base. Del mismo modo pueden tomarse las que son adecuadas de los libros de la especialidad anteriormente citados. Tales bases son, por ejemplo, aminas terciarias tal como por ejemplo la trietilamina. Sin embargo pueden añadirse también bases inorgánicas. Como bases inorgánicas son adecuados especialmente los carbonatos. Cuando se utilicen los hidróxidos alcalinos, tales como el NaOH o el KOH debe respetarse especialmente una dosificación exacta puesto que en otro caso se producirán reacciones secundarias indeseables. Para la simplificación de la elaboración es posible sin embargo también emplear en exceso la hidroxipirrolidina, de tal manera que ésta misma actúe como base.

La elaboración del producto de la reacción obtenido (III) puede llevarse a cabo a partir del material filtrado, tras la separación por filtración del precipitado formado, con métodos usuales en el laboratorio. De manera ejemplificativa, un método usual y adecuado consiste en eliminar el disolvente por destilación, recogiendo de nuevo el producto en bruto en un disolvente orgánico, extrayendo varias veces con agua la solución obtenida, eliminándose de nuevo el disolvente por destilación y recristalizándose el producto obtenido mediante recristalización en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo metanol. Sin embargo son posibles también otras variantes de elaboración, conocidas por el técnico en la materia, tales como por ejemplo aquellas que abarcan una purificación cromatográfica.

De acuerdo con las condiciones de la reacción, se obtiene el producto de la reacción (III) como base libre o como sal de adición de ácido, de los ácidos HCl, HBr, HI, H_2SO_4 o de un ácido carboxílico orgánico, a partir de una mezcla acuosa de disolventes. En el último de los casos puede llevarse a cabo el aislamiento tras la separación de las fases, según métodos usuales en el laboratorio.

Como ácidos carboxílicos orgánicos, adecuados, pueden emplearse, especialmente, ácidos carboxílicos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, mono- o polibásicos, sulfónicos o sulfúricos, por ejemplo el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido piválico, el ácido dietilacético, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido pimélico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido láctico, el ácido tartárico, el ácido málico, el ácido cítrico, el ácido glucónico, el ácido ascórbico, el ácido nicotínico, el ácido isonicotínico, el ácido metanosulfónico o el ácido etanosulfónico, el ácido etanodisulfónico, el ácido 2-hidroxietanosulfónico, el ácido benzenosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido naftalín-monosulfónico y naftalín-disulfónico, el ácido laurilsulfúrico.

La reducción de los compuestos de la fórmula (III) se lleva a cabo bajo atmósfera de gas protector, por ejemplo bajo atmósfera de nitrógeno, en presencia de un reactivo de transferencia de hidruro. Los reactivos de transferencia de hidruro adecuados son aquellos del grupo formado por los hidruros metálicos de aluminio, preferentemente el hidruro de litio y de aluminio, los hidruros de alcoxi-aluminio metálicos, tal como por ejemplo el hidruro de

trietoxialuminio y de litio, los borohidruros metálicos, preferentemente el NaBH₄, o el borano, siendo necesaria, además, la presencia de un ácido de Lewis, tal como por ejemplo el trifluoruro de boro.

5 La reducción se lleva a cabo, preferentemente, en un disolvente polar, aprótico e inerte frente a los hidruros. Son adecuados los mismos que ya han sido indicados anteriormente. De manera ejemplificativa son especialmente adecuados el dietiléter o el tetrahidrofurano.

10 Para la realización de la hidrogenación se disuelve un compuesto de la fórmula (III) en un disolvente adecuado y se añade, bajo calentamiento, a una solución, que contiene el reactivo de transferencia de hidruro en cantidades equimolares o bien en un pequeño exceso. No obstante es posible también disponer de antemano el compuesto de partida a ser hidrogenado, y añadir el reactivo para la hidrogenación en cantidad correspondiente, de manera adecuada, de manera que se obtiene una mezcla de la reacción en la que el educto tiene una concentración desde un 10 hasta un 25 % en peso, referido al disolvente. Para finalizar la reacción se agita la mezcla de la reacción durante varias horas bajo condiciones de reflujo. La solución de la reacción se elabora a continuación según los métodos conocidos por el técnico en la materia, y se descompone, entre otras cosas, el exceso del reactivo de transferencia de hidruro mediante la adición de una mezcla de disolventes, constituida por un disolvente suministrador de protones y por un disolvente aprótico y se libera del producto de la reacción. Como disolventes suministradores de protones son adecuados, por ejemplo, el agua o los alcoholes tales como el etanol o el metanol. Como disolventes apróticos son adecuados todos los disolventes apróticos polares que ya han sido citados, especialmente el tetrahidrofurano. Este último se emplea preferentemente puesto que puede adquirirse industrialmente como producto anhidro.

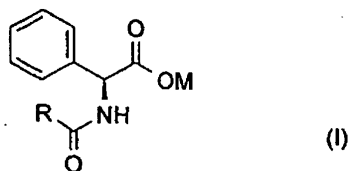
20 La elaboración del producto puede llevarse a cabo según los métodos usuales en el laboratorio, tras la separación de las fases. El producto en bruto obtenido puede elaborarse mediante métodos de cristalización o se recoge para la elaboración, por ejemplo, en un disolvente orgánico no miscible con agua y se combina con un exceso de un ácido inorgánico, preferentemente ácido clorhídrico. La sal, formada de este modo, puede separarse a continuación en estado cristalino.

25 La reacción ulterior de la N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-etano] o de su dihidrocloruro con un derivado adecuado del ácido difenilacético, preferentemente con el cloruro de acilo, para dar el producto final deseado, constituido por la N-metil-N-1(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenilacetamida (fórmula VI, EMD 61753), se lleva a cabo según métodos como los que han sido descritos en las publicaciones DE-A1-40 34 785 y DE-A1-42 15 213 o bien EP 0 569 802 A1.

30 La presente invención se refiere al uso de N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenilacetamida y/o de una de sus sales compatibles fisiológicamente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de Irritable Bowel Syndrome (IBS) o síndrome de colon irritable.

35 Además, se revela un método para preparar opcionalmente N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida o N-metil-N-[(1R)-1-fenil-2-((3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida que se caracteriza porque

a) un derivado N-sustituido de fenilglicina de la fórmula I



donde

R significa H, OR¹ o SR¹,

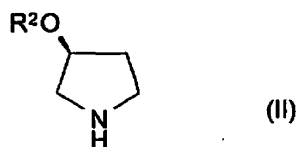
40 R¹ significa A, arilo, heteroarilo, Si(R³)₃ o COR³,

R³ significa H, A, arilo o heteroarilo,

A significa un residuo de alquilo, de cadena recta o ramificada, con 1 a 6 átomos de C,

M significa H o un catión del grupo de álcalis, alcalino-térreos, amonio o alquilamonio,

reacciona con un compuesto de la fórmula II



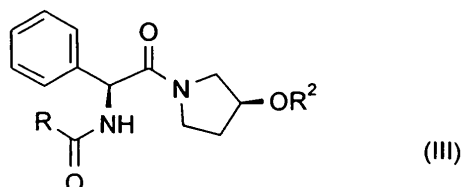
donde

R² significa H, A, arilo, heteroarilo, Si(R³)₃ o COR³

5 y

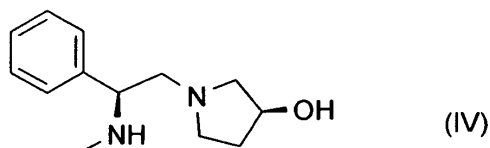
R³ significa H, A, arilo o heteroarilo

o con una sal de adición de ácido del compuesto de la fórmula de la fórmula (II), de los ácidos HCl, HBr, HI, H₂SO₄, H₃PO₄ o un ácido carboxílico orgánico, para producir un compuesto de la fórmula III



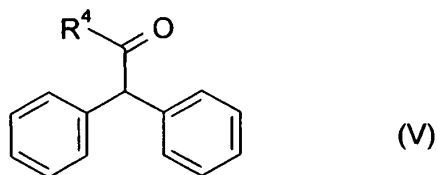
10 donde R y R² tienen los significados arriba indicados,

b) a continuación se convierte en un compuesto de la fórmula (IV)



mediante reducción, el cual se transforma opcionalmente en una sal correspondiente de adición de ácido de los ácidos HCl, HBr, HI, H₂SO₄, H₃PO₄ o en una sal de un ácido carboxílico orgánico, y

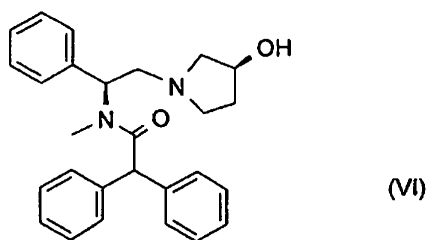
15 c) el compuesto de la fórmula (IV), obtenido de esta manera, reacciona con un ácido carboxílico activado de la fórmula (V)



donde

R⁴ significa F, Cl, Br, I, OA o O-CO-A,

20 Para producir un compuesto de la fórmula (VI)



5 el cual opcionalmente se transfiere a la sal de adición de ácido correspondiente con un ácido inorgánico del grupo de HCl, HBr, HI, ácido sulfúrico, ácido sulfamínico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido ortofosfórico o con ácido orgánico, en cuyo caso en la etapa a) se emplean eductos dependiendo de los enantiómeros deseados como producto final.

El método divulgado aquí también se refiere a los compuestos N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etano] y/o N-metil-N-[(1R)-1-fenil-2-((3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etano].

10 El método divulgado aquí también se refiere al compuesto N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etano] como producto intermedio para la preparación de N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida.

El método divulgado aquí también se refiere al compuesto N-metil-N-[(1R)-1-fenil-2-((3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etano] como producto intermedio para la preparación de N-metil-N-[(1R)-1-fenil-2-((3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida.

15 De esta manera también se divulga un método como se describió previamente que se caracteriza porque se usan compuestos de la fórmula (I), en los que R tiene el significado OR^1 y R^1 significa A, arilo, heteroarilo, $Si(R^3)_3$ o COR^3 y R^3 significa H, A, arilo o heteroalquilo.

20 De esta manera, por lo tanto, también se divulga un método como se describió previamente que se caracteriza porque la reacción de los compuestos (I) y (II) se efectúa en un solvente aprótico, preferentemente a una temperatura de 0 a 50 °C, preferentemente a temperaturas entre 20 y 30 °C.

De esta manera también se divulga un método como se describió previamente que se caracteriza porque la reacción de los compuestos (I) y (II) en un solvente del grupo de éter dietílico, éter de petróleo, acetona, nitrobenzono, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, en cuyo caso los eductos están presentes en el solvente en una concentración de 10 a 30 %.

25 De esta manera también se divulga un método como se describió previamente que se caracteriza porque la reacción de los compuestos (I) y (II) se efectúa en presencia de un reactivo auxiliar del grupo de oxitricloruro de fósforo, haluros de fósforo con valencia III y V, fosgeno, dicitlohexilcarbodiimida, sal de tributilamonio de la piridina, diclorofosfato de fenilo, 2-cloro-1,2,3-trinitrobenzono, ésteres de ácido fosfórico, isocianato de clorosulfonilo, $CH_3SO_2Cl-(C_2H_5)_3N$, $(C_6H_5)_3P-CCl_4-(C_2H_5)_3N$, N,N'-carbonildiimidazol, N-(alquilcarbonil)-imidazol, anhídrido acético, cloruro de ácido acético y éster etílico de ácido clorofórmico así como de una base inorgánica.

En un aspecto, el método divulgado tal como se describió previamente se caracteriza porque la reacción de los compuestos (I) y (II) se efectúa en presencia de una base del grupo de trietilamina, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, NaOH, KOH.

35 En un aspecto, el método divulgado tal como se describió previamente se caracteriza porque la reducción de los compuestos de la fórmula (III) se efectúa en presencia de un reactivo de transferencia de hidruro del grupo de los hidruros metálicos de aluminio, preferentemente hidruro de aluminio litio, de los hidruros metálicos de alcoxialuminio, preferentemente hidruro trialcóxialuminio de Li, los hidruros metálicos de boro, preferentemente $NaBH_4$, o borano, así como opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis como trifluoruro de boro, en un solvente aprótico polar del grupo de éter dietílico, éter de petróleo, acetona, nitrobenzono dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano.

40

En un aspecto el método divulgado tal como se describió previamente se caracteriza porque un compuesto de la fórmula (III) se disuelve como educto en un solvente en una concentración de 10 a 25 % y el producto de hidrogenación se libera adicionando un solvente que suministra protones en la mezcla con un solvente aprótico.

5 Los ejemplos, dados a continuación, han sido indicados para explicar la presente invención, sin embargo no pueden servir para limitar a éstos la invención reivindicada.

Ejemplos

(2S)-2-fenilglicin-N,N-[(3S)-3-hidroxi-tetrametilenamida] N-substituida de la fórmula III a partir de (2S)-2-fenilglicinas de la fórmula I

Ejemplo 1

10 (2S)-N-formil-2-fenilglicin-N,N-[(3S)-3-hidroxi-tetrametilenamida]

A partir de la (2S)-N-formil-2-fenilglicina (que puede obtenerse a partir del ácido (S)-(+)-alfa-aminofenilacético y anhídrido acético / ácido fórmico, por ejemplo según Huszti, Peter: Oue, Masatoshi; Bradshaw, Jerald S.; Zhu, Cheng Y.; Wang, Tingmin; et al., J. Org. Chem., EN, 57 (20) [1992] 5383-5394) y de la (3S)-3-hidroxi-pirrolidina (que puede obtenerse a partir del (S)-1-bencil-3-pirrolidinol comercial por ejemplo según Bhat, Krishna L.; Flanagan, Denise M.; Joullie, Madeleine M., Synth.Comm., EN, 15 (7) [1985] 587-598 o Naylor, Alan: Judd, Duncan B.; Scopes, David I. C.; Hayes, Ann G.; Birch, Philip J., J.Med.Chem., EN, 37 (14) [1994] 2138-2144); se añaden, bajo agitación, bajo atmósfera de nitrógeno, 9 g de la (2S)-N-formil-2-fenilglicina y 5,5 ml de la N-metilmorfolina en 250 ml de THF a -15°C, 4,8 ml de cloroformiato de etilo en 10 ml de tetrahidrofurano y al cabo de un tiempo de espera de 10 min se añade una solución de 6,2 g del hidrocloreuro de la (3S)-3-hidroxi-pirrolidina y 7ml de trietilamina en 50 ml de dimetilformamida. Al cabo de 18 horas de agitación se separa el precipitado formado y se aísla del filtrado la (2S)-N-formil-2-fenilglicin-N,N-[(3S)-3-hidroxi-tetrametilenamida, formada, con métodos usuales en el laboratorio mediante concentración y subsiguiente purificación cromatográfica.

¹H-NMR: D₆-DMSO; 3,0-3,8 (m), 4,25 (d), 5,0 (s,br), 5,7 (dd), 7,4 (ArH), 8,0 (ArH), 8,8 (CHO):

MS-FAB: (M+1)⁺ 221, 205;

25 Cristales, punto de fusión: 97-101°C;

[α]_D²⁰ = +208, c=1 en metanol.

Ejemplo 2

(2S)-N-carboxibencil-2-fenilglicin-N,N-[(3S)-3-hidroxi-tetrametilenamida]

30 A partir de la (2S)-N-carboxibencil-2-fenilglicina (procedente del ácido (S)-(+)-alfa-aminofenilacético y clorocarbonato de bencilo por ejemplo según Jones, Raymond CF; Turner, Ian; Howard, Kevin J., Tetrahedron Lett., 34 (39) [1993] 6329-6332) y de la (3S)-3-hidroxi-pirrolidina (que puede obtenerse a partir del (S)-1-bencil-3-pirrolidinol comercial por ejemplo según Bhat, Krishna L.; Flanagan, Denise M.; Joullie, Madeleine M., Synth.Comm., EN, 15 (7) [1985] 587-598 o Naylor, Alan; Judd, Duncan B.; Scopes, David I. C.; Hayes, Ann G.; Birch, Philip J., J.Med.Chem., EN, 37 (14) [1994] 2138-2144):

35 se combinan, bajo atmósfera de nitrógeno, 14,3 g de la (2S)-N-carboxi-bencil-2-fenilglicina en 100 ml de tetrahidrofurano, en frío, con 5,5 ml de la 4-metilmorfolina y una solución formada por 4,8 ml de cloroformiato de etilo y 10 ml de tetrahidrofurano y a continuación se agita durante 30 min. A continuación se añade una solución formada por 4,36 g de la (3S)-3-hidroxi-pirrolidina y 10 ml de tetrahidrofurano. Al cabo de 18 horas de agitación se separa el precipitado formado y se aísla del filtrado la (2S)-N-carboxibencil-2-fenilglicin-N,N-[(3S)-3-hidroxi-tetrametilenamida, formada, con métodos usuales en el laboratorio mediante concentración, recogida con un disolvente orgánico, lavado con una fase acuosa, nueva concentración y cristalización.

¹H-NMR: D₆-DMSO+TFA; 5,1 (s), PhCH₂R;

FAB-MS: 355 (M+1)⁺, 311, 196, 176;

Consistencia: aceite;

45 [α]_D²⁰ = + 108, c=1 en metanol.

Ejemplo 3(2S)-N-carboxietil-2-fenilglicin-N,N-[(3S)-3-hidroxi-tetrametilenamida]

3.a)

5 A partir de la (2S)-N-carboxietil-2-fenilglicina (procedente del ácido (S)-(+)-alfa-aminofenilacético y clorocarbonato de etilo, por ejemplo según Bodurow, C. C.; Boyer, B. D.; Brennan, J.; Bunnell, C. A.; Burks, J. E.; et al., Tetrahedron Lett., EN, 30 (18) [1989] 2321-2324) y de la (3S)-3-hidroxi-pirrolidina (que puede obtenerse a partir del (S)-1-bencil-3-pirrolidinol comercial por ejemplo según Bhat, Krishna L.; Flanagan, Denise M.; Joulle, Madeleine M., Synth.Comm., EN, 15 (7) [1985] 587-598 o Naylor, Alan; Judd, Duncan B.; Scopes, David I. C.; Hayes, Ann G.; Birch, Philip J., J.Med.Chem., EN, 37 (14) [1994] 2138-2144):

10 se combinan, bajo atmósfera de nitrógeno, 16,7 g de la (2S)-N-carboxietil-2-fenilglicina en 100 ml de tetrahidrofurano, en frío, con 8,3 ml de 4-metilmorfolina y con una solución formada con 7,1 ml de cloroformiato de etilo y 20 ml de tetrahidrofurano y a continuación se agita durante 60 min. A continuación se añade una solución formada por 6,5 g de la (3S)-3-hidroxi-pirrolidina y 30 ml de tetrahidrofurano. Al cabo de 18 horas de agitación se separa el precipitado formado y se aísla del filtrado la (2S)-N-carboxietil-2-fenilglicin-N,N-[(3S)-3-hidroxi-tetrametilenamida con métodos usuales en el laboratorio mediante concentración, recogida con un disolvente orgánico, lavado con una fase acuosa, nueva concentración y cristalización.

3.b)

20 A partir de la (2S)-N-carboxietil-2-fenilglicina (véase más arriba) y del hidrocloreuro de la (3S)-3-hidroxi-pirrolidina (que puede ser adquirido comercialmente): a 11 g de cloroformiato de etilo en 100 ml de THF, aproximadamente a -10°C se dosifica una mezcla de 24 g de la (2S)-N-carboxietil-2-fenilglicina con 10 g de metilmorfolina en 100 ml de THF. A continuación, después de una fase de agitación final, una mezcla de 12 g del hidrocloreuro de la (3S)-3-hidroxi-pirrolidina en 10 ml de agua completamente desalinizada así como una mezcla de 10 g de metilmorfolina en 20 ml de THF. Al cabo de una agitación final durante varias horas y la separación de las fases se aísla la (2S)-N-carboxietil-2-fenilglicin-N,N-[(3S)-3-hidroxi-tetrametilenamida con métodos usuales en el laboratorio mediante concentración, recogida con un disolvente orgánico, lavado con una fase acuosa, nueva concentración y cristalización.

Los datos analíticos relativos a las variantes 3a y 3b son correspondientes:

¹H-NMR: D₆-DMSO; 1,2 (t), 3 - 3,8 (m, br), 4,05 (q), 4,25 (s, br), 7,25-7,45 (m);

MS: 293 (M+1)⁺, 247, 178, 106;

30 Cristales, punto de fusión: 124-126°C;

$[\alpha]_D^{20} = +137$ C = 1 en metanol.

N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etano] de la fórmula IV**Ejemplo 4**

35 N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etano] = 1-[(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-(2S)-2-metilamino-2-feniletano

40 Se calientan ligeramente, bajo nitrógeno, 2.200 ml de una solución 1,08 molar de hidruro de litio y de aluminio-tetrahidrofurano y se dosifica, bajo agitación, una solución formada por 264 g de la (2S)-N-carboxietil-2-fenilglicin-N,N-[(3S)-3-hidroxi-tetrametilenamida] y 1.400 ml de tetrahidrofurano. Una vez finalizada la dosificación se refluye durante 3 horas y la solución de la reacción, enfriada, se hidroliza por medio de una mezcla de agua/tetrahidrofurano. Después de tratamiento con carbonato de sodio y separación de los componentes inorgánicos se aísla del filtrado el producto con métodos usuales en el laboratorio. El producto en bruto oleaginoso forma un producto sólido tras purificación por medio de cristalización o de cromatografía.

¹H-NMR: D₆-DMSO; 2,1-3,1(m), 3,6(dd), 4,3(m), 7,15-7,35 (m);

MS: 220 (M⁺), 205, 120, 100, 91;

45 Aspecto: aceite amarillento, que cristaliza en función de la carga;

$[\alpha]_D^{20} = + 66,8$; c = 0,0938 g en 10 ml de metanol.

Ejemplo 5

Dihidrocloruro de la N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-etano] = dihidrocloruro del 1-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-(2S)-2-metil-amino-2-feniletano

- 5 Se calientan ligeramente, bajo nitrógeno, 2.200 ml de una solución 1,08 molar de hidruro de litio y de aluminio-tetrahidrofurano y se dosifica, bajo agitación, una solución formada por 264 g de la (2S)-N-carboxietil-2-fenilglicin-N,N-[(3S)-3-hidroxi-tetrametilenamida] y 1.400 ml de tetrahidrofurano. Una vez finalizada la dosificación se refluye durante otras 3 horas, a continuación se refrigera y la solución de la reacción se hidroliza por una mezcla formada por 80 ml de agua y 400 ml de tetrahidrofurano. Después de tratamiento con carbonato de sodio y separación de los
- 10 componentes inorgánicos se aísla del filtrado el producto con métodos usuales en el laboratorio. El producto en bruto oleaginoso se recoge en un disolvente orgánico, no miscible con agua y se combina con exceso de ácido clorhídrico. El producto cristalino se aísla y se seca.

$^1\text{H-NMR}$: $\text{D}_6\text{-DMSO}$; 3,4(m), 3,8(m), 4,2(m), 4,4(m), 4,9(m), 7,5 u. 7,8 (ArH);

Punto de fusión: 240-242°C;

- 15 $[\alpha]_D^{20} = -22.4$; c=1 en agua.

REIVINDICACIONES

- 1.- Utilización de la N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida y/o de una sal fisiológicamente compatible de la misma para preparar un medicamento para el tratamiento de *Irritable Bowel Syndrome* (IBS) o Síndrome del colon irritable.
- 5 2.- Utilización según la reivindicación 1 donde la sal fisiológicamente compatible de N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenilacetamida es la sal de hidrocioruro.