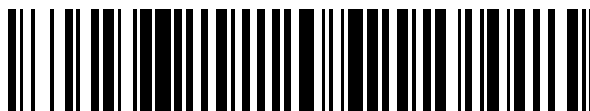


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 876**

51 Int. Cl.:

C07D 207/12 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.11.2003** **E 03780043 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2012** **EP 1572640**

54 Título: **Derivados de asimadolina con ácidos unidos covalentemente**

30 Prioridad:

17.12.2002 DE 10259245

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

25.04.2013

73 Titular/es:

**TIOGA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
C/O FORWARD VENTURES 9393 TOWNE
CENTRE DR. SUITE 200
SAN DIEGO, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**WIESNER, MATTHIAS y
SEYFRIED, CHRISTOPH**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 401 876 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

Derivados de asimadolina con ácidos unidos covalentemente

La presente invención se refiere a derivados de N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenil-acetamida con ácidos unidos covalentemente, a éstos derivados como fármacos, al uso de estos derivados para la preparación de un fármaco, al uso de estos derivados para la preparación de una composición farmacéutica, a un procedimiento para la preparación de dichas composiciones farmacéuticas, a composiciones farmacéuticas que pueden obtenerse mediante este procedimiento.

El compuesto N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenil-acetamida y particularmente el clorhidrato (EMD 61753) se conoce, por ejemplo con el nombre asimadolina o asimadolinas, y se describió ya en el documento EP-A-0 569 802 (US 5.532.226), el documento EP-A-0 752 246 (US 5.776.972 y US 5.977.161), los documentos DE-A-198 49 650, EP-A-0 761 650 (US 6.060.504) y el documento EP-A-1 073 634 (US 6.344.566). El clorhidrato de este compuesto puede usarse como principio activo farmacológico y muestra una serie de propiedades ventajosas en distintas indicaciones.

La invención se basó en el objetivo de encontrar nuevos derivados estables de N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenil-acetamida, que presentaran una mejor solubilidad, mejor reabsorción, mayor estabilidad, higroscopia más baja y/o propiedades farmacocinéticas mejoradas.

Sorprendentemente se encontraron ahora nuevos derivados de N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenil-acetamida que en comparación con formas farmacéuticas conocidas, particularmente en comparación con N-metil-N-[(9S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenil-acetamida, clorhidrato, muestran propiedades ventajosas como principio activo farmacológico para una pluralidad de indicaciones. A las propiedades ventajosas de los derivados según la invención pertenecen preferentemente un comportamiento de solubilidad mejorado, un comportamiento farmacocinético modificado, particularmente mejorado, un perfil de compatibilidad modificado y/o una vida media modificada, preferentemente una vida media prolongada.

Sorprendentemente, los derivados según la invención interaccionan de manera intensiva con la circulación enterohepática. Así, los derivados según la invención pueden dividirse, derivatizarse y/o adicionalmente metabolizarse mediante interacciones con la circulación enterohepática o pueden formarse a partir de N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenil-acetamida libre. Además, un derivado según la invención puede transformarse mediante interacciones con la circulación enterohepática en otro derivado según la invención. Se supone que se llega a realizar al menos una parte de las propiedades ventajosas de los derivados según la invención mediante las interacciones entre el derivado según la invención y la circulación enterohepática.

Por tanto son objeto de la presente invención derivados de N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenil-acetamida con al menos un ácido unido covalentemente, seleccionándose los ácidos de ácidos carboxílicos dibásicos, ácidos hidroxicarboxílicos monobásicos y oxiácidos inorgánicos al menos dibásicos. Igualmente son objeto de esta invención las sales, solvatos y profármacos de los derivados de N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenil-acetamida con al menos un ácido unido covalentemente. En el sentido de la invención, ácido unido covalentemente significa que el derivado de N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenil-acetamida presenta al menos un ácido o un resto derivado de un ácido que está unido con la N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenil-acetamida no mediante interacción iónica, particularmente no mediante formación de sal. Preferentemente, el derivado según la invención comprende al menos un ácido o un resto derivado de un ácido que está unido con la N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenil-acetamida mediante esterificación o eterificación.

El ácido o el resto derivado de un ácido está unido a la N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenil-acetamida a través del grupo 3-hidroxi-pirrolidino de la N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenil-acetamida.

Por tanto, en los derivados según la invención, el ácido o el resto derivado de un ácido está unido covalentemente a la N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenil-acetamida mediante esterificación o eterificación con el grupo 3-hidroxi-pirrolidino. La N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenil-acetamida presenta una función hidroxilo libre en la posición 3 del grupo pirrolidino y es por tanto un alcohol. Por tanto se prefieren como derivados según la invención los ésteres o éteres de la N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenil-acetamida, y de manera muy especialmente preferente los ésteres o éteres de la N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenil-acetamida con uno de los ácidos mencionados.

Los oxiácidos inorgánicos incluyen ácido sulfuroso, ácido sulfúrico y ácidos fosfóricos, preferentemente ácido ortofosfórico. Los ácidos carboxílicos dibásicos y los ácidos hidroxicarboxílicos monobásicos incluyen: ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido galacturónico y ácido ascórbico.

Preferentemente, el ácido se selecciona entre ácidos fisiológicamente compatibles, particularmente entre los ácidos fisiológicamente compatibles de los ácidos mencionados anteriormente.

Preferentemente, los ácidos carboxílicos se seleccionan entre ácidos carboxílicos dibásicos, con 1 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono, tales como los ácidos dicarboxílicos ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico y ácido maleico.

5 Preferentemente, los ácidos hidroxicarboxílicos se seleccionan entre ácidos monohidroximonocarboxílicos, tales como ácido láctico, y ácido polihidroximonocarboxílicos, tales como azúcares ácidos, particularmente ácido ascórbico, ácido glucurónico y ácido galacturónico.

Preferentemente, los oxiácidos inorgánicos se seleccionan entre ácido sulfúrico y ácido ortofosfórico y particularmente ácido sulfúrico.

10 Se prefieren especialmente derivados según la invención que presentan al menos un grupo ácido libre, es decir una función ácido capacitada para la formación de sal o una función ácido que se encuentra como sal.

Por tanto, la presente invención se refiere a derivados según la invención, en los que el ácido se selecciona entre ácidos carboxílicos dibásicos, ácidos hidroxicarboxílicos monobásicos y oxiácidos inorgánicos al menos dibásicos, particularmente entre los ácidos carboxílicos dibásicos, ácidos hidroxicarboxílicos monobásicos y oxiácidos inorgánicos al menos dibásicos mencionados anteriormente como preferentes.

15 Una forma de realización especialmente preferente de la presente invención se refiere a derivados según la invención, en los que el ácido hidroxicarboxílico monobásico se selecciona entre azúcares ácidos y particularmente ácido glucurónico.

Otra forma de realización especialmente preferente de la presente invención se refiere a derivados según la invención, en los que el oxiácido inorgánico dibásico es ácido sulfúrico.

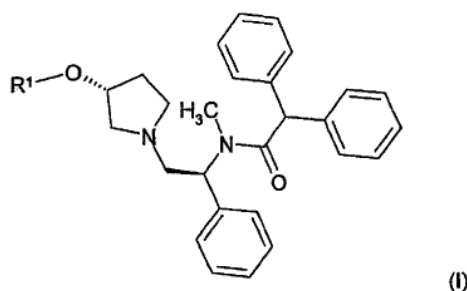
20 Una forma de realización especialmente preferente de la presente invención se refiere a derivados según la invención, en los que el ácido se selecciona entre ácido glucurónico y ácido sulfúrico.

Preferentemente, los derivados según la invención se seleccionan entre los ésteres de los ácidos monocarboxílicos mencionados anteriormente con N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenil-acetamida como componente alcohol, los ésteres de los oxiácidos inorgánicos mencionados anteriormente con N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenil-acetamida como componente alcohol y los éteres de los ácidos hidroxicarboxílicos mencionados anteriormente con N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenilacetamida como segundo componente alcohol.

Entre los ésteres según la invención de ácidos polibásicos se prefieren por regla general los monoésteres. Entre los éteres según la invención de ácidos polihidroxicarboxílicos se prefieren por regla general los monoésteres. Por regla general, los derivados según la invención de N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenilacetamida y ácidos hidroxicarboxílicos no se encuentran esencialmente ni como ésteres y éteres mixtos de un ácido hidroxicarboxílico, ni como mezcla de dos derivados, en los que una parte de la N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenil-acetamida está unida con el ácido hidroxicarboxílico en forma de un éter y una parte de la N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenil-acetamida está unida con el ácido hidroxicarboxílico en forma de un éster.

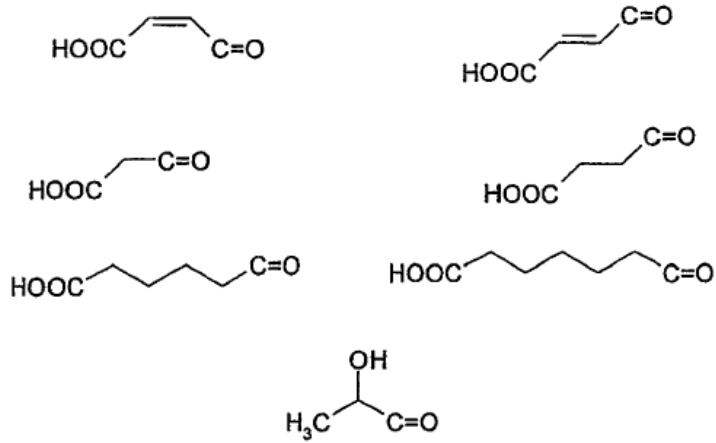
Por tanto, se prefieren especialmente derivados según la invención que están compuestos en al menos el 40 % en peso, preferentemente en al menos el 60 % en peso, de manera especialmente preferente en al menos el 70 % en peso, de manera muy especialmente preferente en al menos el 80 % en peso o al menos el 90 % en peso, como máximo en un 100 % en peso, sin embargo en muchos casos en menos del 100 % en peso, por ejemplo en del 60 % al 90 % en peso, del 70 % al 95 % en peso, del 80 % al 99,9 % en peso o del 90 % al 100 % en peso, de un compuesto individual, definido, que comprenden preferentemente sólo una molécula o una unidad de N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenil-acetamida como componente alcohol y que contienen una molécula o una unidad de un ácido, preferentemente de un ácido mencionado anteriormente, unida covalentemente.

Los ejemplos de derivados según la invención preferentes son compuestos de fórmula I

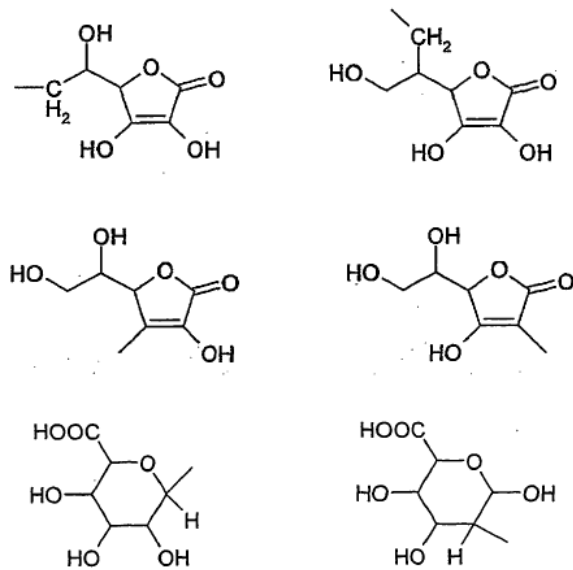


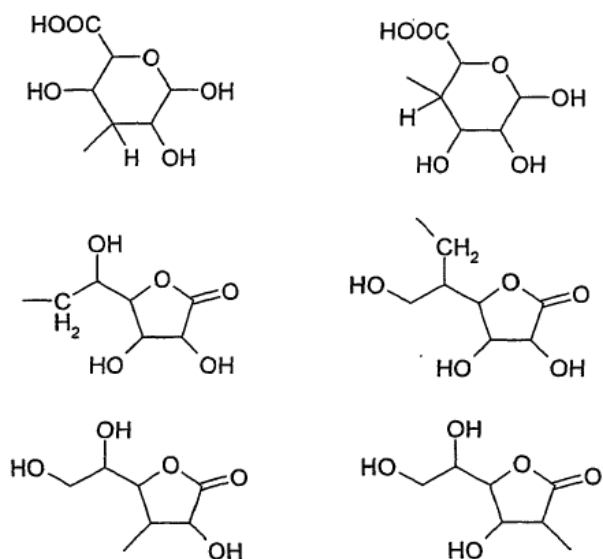
en la que R¹ se selecciona entre

a) restos acilo con 1 a 12, preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono, que presentan un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo, y de manera especialmente preferente seleccionados entre

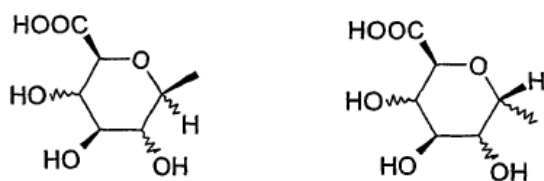


5 b) restos alquilo, que se derivan de ácidos polihidroximonocarboxílicos mediante la eliminación de un grupo hidroxilo, preferentemente de ácido ascórbico, ácido glucurónico y ácido galacturónico, de manera especialmente preferente

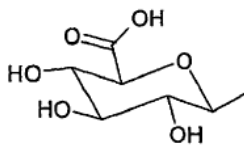




de manera muy especialmente preferente



y particularmente

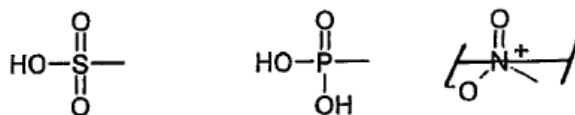


5

y/o las formas de cadena abierta de los mismos;

así como entre

c) grupos ácido sulfónico que se derivan de ácido sulfúrico mediante la eliminación de un grupo hidroxilo y grupos ácido fosfónico que se derivan de ácido ortofosfórico mediante la eliminación de un grupo hidroxilo, particularmente



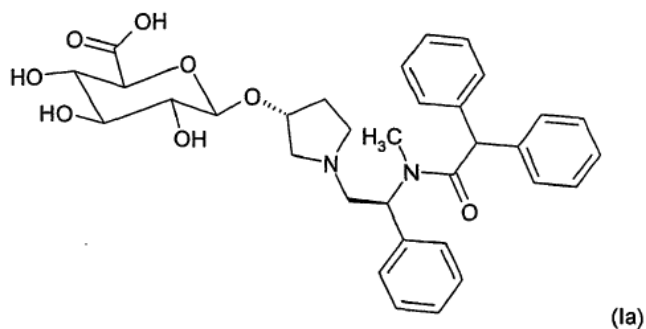
10

así como las sales y los solvatos de los mismos.

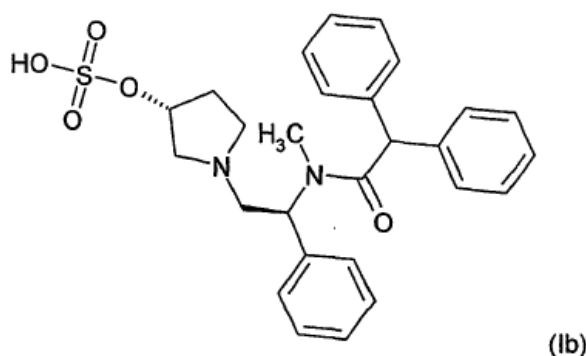
En los restos R¹ reproducidos en b) y c), el enlace libre o el guión de valencia libre simboliza por motivos de claridad preferentemente el sitio con el que R¹ se une en la fórmula I al átomo de oxígeno. En los restos R¹ reproducidos en b), la cuña rellena simboliza preferentemente un enlace que señala hacia arriba con respecto al plano del papel. En los restos R¹ reproducidos en b), la cuña sombreada simboliza preferentemente un enlace que señala hacia abajo con respecto al plano del papel.

15

Los derivados según la invención especialmente preferentes se seleccionan entre compuestos de fórmula Ia



(ácido 6-((1S)-1-[[2,2-difenil-etanoil)-metil-amino]-fenil-etil)-(3S)-pirrolidin-3-iloxi)-D-glucurónico) y compuestos de fórmula Ib



5 (éster mono-((1S)-1-[[2,2-difenil-etanoil)-metil-amino]-fenil-etil)-(3S)-pirrolidin-3-ílico) del ácido sulfúrico)

así como las sales y los solvatos de los mismos.

El objeto de la invención son también derivados farmacéuticamente compatibles de los compuestos según la invención, particularmente profármacos o derivados de profármacos, sales y solvatos de los compuestos según la invención, particularmente de los compuestos de fórmula I y sus subfórmulas.

10 El objeto de la invención son también las formas ópticamente activas (estereoisómeros), preferentemente los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros así como los hidratos y solvatos de los compuestos según la invención. Por solvatos de los compuestos según la invención se entiende uniones de moléculas de disolvente inertes a los compuestos según la invención, que se forman debido a sus fuerzas de atracción recíprocas. Los solvatos son por ejemplo monohidratos o dihidratos o alcoholatos.

15 Por profármacos de compuestos según la invención se entiende los ésteres alquílicos de derivados según la invención que presentan al menos un grupo ácido libre, o los ésteres de derivados según la invención que presentan al menos un grupo hidroxilo libre.

20 El objeto de la invención son también mezclas de los compuestos según la invención de fórmula I, por ejemplo mezclas de dos diastereómeros por ejemplo en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ó 1:1000. De manera especialmente preferente se trata, a este respecto, de mezclas de compuestos estereoisoméricos.

Entre los derivados farmacéuticamente compatibles se prefieren las sales y los solvatos de derivados según la invención, particularmente los derivados según la invención de fórmula I, y particularmente las sales y los solvatos de los mismos fisiológicamente compatibles.

25 Un derivado según la invención y particularmente un compuesto de fórmula I puede transformarse mediante la acción de un ácido o de una base en una sal. Así, un derivado según la invención, particularmente un derivado según la invención básico, puede transformarse con un ácido en la correspondiente sal de adición de ácido, por ejemplo mediante reacción de cantidades equivalentes de la base y del ácido en un disolvente inerte, tal como etanol, y evaporación posterior. Para esta reacción se tienen en cuenta particularmente ácidos que proporcionan sales fisiológicamente inocuas. Así pueden usarse ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácidos hidrácidos tales como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos tales como ácido ortofosfórico, ácido sulfámico, además ácidos orgánicos, particularmente ácidos carboxílicos, sulfónicos o sulfúricos mono o polibásicos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, por ejemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido piválico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido

nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metanosulfónico o ácido etanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos naftaleno-mono- y disulfónicos, ácido laurilsulfúrico. Las sales con ácidos fisiológicamente no inocuos, por ejemplo picratos, pueden usarse para el aislamiento y/o purificación de los derivados según la invención.

5 El ácido usado para la formación de la sal de adición de ácido puede ser igual o distinto del ácido unido covalentemente en el derivado según la invención, sin embargo el ácido usado para la formación de la sal de adición de ácido no se encuentra unido covalentemente en la sal (sal de adición de ácido), sino asociado mediante interacciones iónicas. Sin embargo, preferentemente, el ácido unido covalentemente en el derivado según la invención es distinto del ácido usado para la formación de la sal de adición de ácido. Siempre que un derivado según la invención se encuentre como sal y particularmente como sal fisiológicamente compatible, se trata a este respecto por regla general de sal de adición de ácido y particularmente de una sal de adición de ácido fisiológicamente compatible.

10 Cuando el ácido unido covalentemente en el derivado según la invención presenta uno o varios grupos ácido libre, el derivado según la invención puede encontrarse como la denominada sal interna en forma de sal también sin la adición de un ácido o una base mediante formación de sal interna.

15 Cuando el ácido unido covalentemente en el derivado según la invención es un ácido fisiológicamente compatible y presenta uno o varios grupos ácido libres, el derivado según la invención puede encontrarse como sal fisiológicamente compatible también sin la adición de un ácido o una base mediante la formación de sal interna.

20 Como alternativa, un derivado según la invención, particularmente un derivado según la invención ácido, puede transformarse con una base en la sal de adición de base, por ejemplo mediante reacción de cantidades equivalentes de un derivado según la invención y de una base en un disolvente inerte, tal como etanol, y evaporación posterior. Para esta reacción se tienen en cuenta particularmente bases que proporcionan sales fisiológicamente inocuas. El experto conoce bases adecuadas. Por ejemplo pueden transformarse derivados según la invención con bases, tales como aminas, hidróxidos de metal alcalino, hidróxidos de metal alcalinotérreo, carbonatos de metal alcalino y carbonatos de metal alcalinotérreo, preferentemente hidróxido de sodio o potasio, carbonato de sodio o potasio, en las correspondientes sales de metal, particularmente de metal alcalino o alcalinotérreo, o en las correspondientes sales de amonio. También pueden usarse bases orgánicas fisiológicamente inocuas, tales como por ejemplo etanolamina.

25 El objeto preferente de la presente invención son los derivados según la invención en forma aislada y/o esencialmente pura. Esencialmente pura significa preferentemente que los derivados según la invención presentan una pureza superior al 60 % en peso, preferentemente superior al 80 % en peso, de manera especialmente preferente superior al 90 % en peso y particularmente superior al 95 % en peso, tal como por ejemplo superior al 97 % en peso, superior al 99 % en peso, superior al 99,9 % en peso, superior al 99,99 % en peso, o una pureza de hasta el 100 % en peso. En mezclas de derivados según la invención, las indicaciones de pureza se refieren preferentemente al respectivo derivado y particularmente a los derivados según la invención contenidos como componentes principales. Por componentes principales en este contexto se designan preferentemente los derivados según la invención contenidos en la mezcla, que están contenidos en la mayor proporción, ascendiendo la proporción de un componente principal en la mezcla preferentemente al menos al 10 % en peso, preferentemente al menos al 30 % en peso, de manera especialmente preferente al menos al 60 % en peso y particularmente al menos al 80 % peso, sin embargo a menos del 100 % en peso, con respecto al peso total de los derivados según la invención contenidos.

30 Los derivados según la invención y/o las sales y los solvatos de los mismos muestran una serie de propiedades farmacológicas valiosas. Así muestran preferentemente acciones analgésicas, neuroprotectoras, antiinflamatorias, antiasmáticas, diuréticas, anticonvulsivas y/o antitúxicas, hiperalgesia antagonista, particularmente hiperalgesia condicionada por la inflamación, protegen frente a y son adecuados para el tratamiento de estados de dolor, edemas cerebrales, estados de déficit del sistema nervioso central y particularmente hipoxia, y para el tratamiento y la reducción de daños secundarios tras isquemias, tal como se describen por ejemplo en el documento EP-A-0 569 802. Así, ciertos ensayos han mostrado que los compuestos según la invención actúan en la "prueba de contorsión" en ratones o ratas (véase el procedimiento en Siegmund *et. al.*, Proc. Soc. Exp. Biol. 95, (1957), 729-731). La acción analgésica como tal puede determinarse además en la "prueba de la sacudida de la cola" en ratones o ratas (véase procedimiento en d'Amour and Smith, J. Pharmacol. Exp. Ther. 72, (1941), 74-79), además en la "prueba de la placa caliente" (véase Schmauss y Yaksh, J. Pharmacol. Exp. Ther. 228, (1984), 1-12 y la bibliografía allí citada). Ciertas acciones especialmente fuertes pueden observarse en ratas en el modelo de la hiperalgesia inducida por carragenano (véase Bartoszyk y Wild, Neuroscience Letters 101 (1989) 95). A este respecto, los compuestos no muestran o muestran sólo una baja tendencia a la dependencia física. Además se determinaron las acciones destacadas antiinflamatorias, diuréticas, anticonvulsivas, neuroprotectoras mediante ensayos correspondientes realizados según procedimientos habituales. Los derivados según la invención muestran una alta afinidad con respecto al comportamiento de unión a receptores kappa.

35 Un aspecto especial de la presente invención se refiere a la actividad de los derivados según la invención para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades gastrointestinales funcionales, a continuación denominadas también

enfermedades gástricas y/o intestinales funcionales o de manera abreviada enfermedades gastrointestinales funcionales. El grupo de las enfermedades gastrointestinales funcionales se describe detalladamente y se clasifica en GUT: Rome II: A Multinational consensus Document on Functional Gastrointestinal Disorders, suplemento 11, vol. 45, 1999.

- 5 Preferentemente, las enfermedades gastrointestinales funcionales se seleccionan entre enfermedades gastroduodenales funcionales, entre las cuales preferentemente vómito funcional y de manera especialmente preferente dispepsias, particularmente dispepsias no unidas con una úlcera; enfermedades intestinales funcionales, entre las cuales preferentemente dolores abdominales funcionales, preferentemente gases o flatulencia funcionales, de manera especialmente preferente estreñimiento, estreñimiento tenaz o astringencia funcionales, igualmente de manera especialmente preferente diarrea funcional, y particularmente intestino irritable, colon irritable o IBS (*Irritable Bowel Syndrome*, síndrome de intestino irritable); y trastornos de la motilidad crónicos.

15 La actividad de los derivados según la invención en las indicaciones o los cuadros clínicos mencionados puede determinarse con procedimientos conocidos por el estado de la técnica habituales o procedimientos análogos a éstos. Las indicaciones y procedimientos para la determinación de la actividad en estas indicaciones se describen por ejemplo en N. J. Talley, V. Stanghellini, R. C. Heading, K. L. Koch, J. R. Malagelada, G. N. J. Tytgat; Gut 1999; 45 (supl. 2):II37-II42; W. G. Thompson, G. F. Longstreth, D. A. Drossman, K. W. Heaton, E. J. Irvine, S. A. Müller-Lissner; Gut 1999;45 (supl. 2): II43-II47; S. J. O. Veldhuyzen van Zanten, N. J. Talley, P. Bytzer, K. B. Klein, P. J. Whorwell, A. R. Zinsmeister; Gut 1999; 45 (supl. 2):II169-II177; M. Dapoigny, M. Homerin, B. Scherrer, B. Fraitag; Gut (34, supl. 3, pág 30, 1993); J.-L. Abitbol, B. Scherrer, C. de Meynard, G. Meric, B. Fraitag, Gut (39, supl. 3, A229-A230, 1996); y N. J. Talley, S. V. Van Zanten, L. R. Saez, G. Dukes, T. Perschy, M. Heath, C. Kleoudis, A. W. Mangel; Alimentary Pharmacology and Therapeutics 15: 4, 525-537.

Por tanto, la presente invención se refiere también a los derivados según la invención para el diagnóstico, la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades gastrointestinales funcionales.

- 25 Por tanto, la presente invención se refiere preferentemente también al uso de los derivados según la invención para la preparación de un fármaco para el diagnóstico, la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades gastrointestinales funcionales.

30 Particularmente, los derivados según la invención, a diferencia de otros compuestos con espectro de acción similar, son especialmente adecuados para el tratamiento de enfermedades intestinales inflamatorias y para su uso en preparaciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades intestinales inflamatorias, dado que además de la acción analgésica y antiinflamatoria son adecuados para normalizar trastornos de la motilidad intestinal producidos mediante la enfermedad. Particularmente son adecuados para iniciar de nuevo los movimientos intestinales, cuando mediante la enfermedad intestinal inflamatoria es inminente una oclusión intestinal o ya se ha producido. También puede usarse esta acción para el tratamiento de un íleo posoperatorio y de los dolores asociados a ello. Las enfermedades intestinales inflamatorias conducen frecuentemente a dolores del intestino grueso, trastornos de la digestión y en el peor caso a una oclusión intestinal. Particularmente, esto último está asociado frecuentemente a dolores a modo de cólico como consecuencia de un estímulo de contracción intenso, estreñimientos y meteorismos, vómitos y, con duración creciente del estado, deshidratación, defensa muscular del abdomen y finalmente a un fallo cardiovascular. Para el tratamiento y el alivio de las enfermedades o los síntomas mencionados previamente pueden usarse ventajosamente los derivados según la invención. Particularmente, en enfermedades intestinales inflamatorias, éstos alivian los dolores asociados a ello y pueden normalizar de nuevo o iniciar de nuevo la movilidad del intestino en caso agudo de una oclusión intestinal producida o que es inminente mediante la enfermedad intestinal inflamatoria, sin que se produzcan efectos secundarios notables, tal como se describe por ejemplo en el documento EP-A-0752 246.

- 45 Por tanto, los derivados según la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades intestinales inflamatorias y particularmente el uso de los derivados según la invención para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades intestinales inflamatorias son un aspecto preferente de la presente invención.

50 La presente invención se refiere también al uso de los derivados según la invención para la preparación de un fármaco para el diagnóstico, la profilaxis y/o el tratamiento de neuropatía, de los cuadros clínicos y síntomas asociados a ello así como de las enfermedades relacionadas con ello.

La neuropatía, o neuropatía periférica, es un término conocido general que se refiere a enfermedades de los nervios periféricos, habitualmente una lesión nerviosa.

- 55 El sistema nervioso periférico está constituido por nervios que se ramifican desde la médula espinal a toda las partes del organismo. Una lesión nerviosa que se produce en solo una parte del organismo se denomina una mononeuropatía, una lesión nerviosa en varias zonas se denomina polineuropatía. Con radiculitis se designa una neuropatía que afecta a las raíces nerviosas. Cuando la enfermedad se produce simétricamente en ambos lados del organismo, el estado se denomina neuropatía simétrica. Una neuropatía periférica puede producirse como consecuencia de diabetes, hipovitaminosis, VIH, cáncer, enfermedades víricas, abuso de alcohol o como efecto

secundario de productos farmacéuticos. Por tanto puede categorizarse también según el origen, tal como por ejemplo como neuropatía diabética, neuropatía condicionada por la alimentación o neuropatía inducida por el alcohol. Cuanto no puede determinarse un origen, se denomina el estado neuropatía idiopática. Las neuropatías periféricas están ampliamente extendidas, alteran con frecuencia el estado de salud de la persona afectada considerablemente y conducen con relativa frecuencia a discapacidades. La etiología, el cuadro clínico, la aparición y/o las interacciones con otras enfermedades se han tratado en detalle en la bibliografía, por ejemplo en Boulton, Diabetes Metab 1998; 24 (supl. 3): 55-65; Illa, Eur Neurol 1999; 41 (supl. 1): 3-7; Lagueny, Rev Prat 2000; 50: 731-735; Peltier and Russell, Curr Opin Neurol 2002; 15: 633-638; Simpson, J Neurovirol 2002; 8 (supl. 2): 33-41; Sweeney, Clin J Oncol Nurs 2002; 6: 163-166; y Wulff y Simpson, Semin Neurol 1999; 19: 157-164).

La complicación más extendida de la diabetes es una neuropatía. Se estima que hasta un 60 por ciento de los pacientes con diabetes desarrollan una neuropatía como consecuencia de la diabetes. La neuropatía está asociada habitualmente a una amplia variedad de síntomas, entre otros entumecimientos u hormigueos, pinchazos muy desagradables (*pins and needles sensation*), a la sensación que se obtendría por una serie de estímulos eléctricos, y dolores de distinto tipo e intensidad. Estos síntomas pueden aparecer individualmente o en combinación.

Los síntomas de la neuropatía diabética y particularmente del dolor asociado a ello afectan en la mayoría de los casos a los pies y a los tobillos así como en una proporción más baja a las piernas por encima de las rodillas y a los brazos. Un ajuste insuficiente del nivel de glucosa en sangre conduce regularmente a una lesión nerviosa, que a su vez conduce con bastante seguridad al desarrollo del cuadro clínico de una neuropatía diabética. Para la neuropatía diabética se conoce la causa desencadenante, concretamente diabetes mellitus, y se parte de la base de que está relacionada con un ajuste insuficiente del nivel de glucosa en sangre y la hiperglucemia que acompaña a esto. Cuanto más alto sea el nivel de glucosa en sangre y cuanto más tiempo permanezca por encima del valor normal, tanto más grave será la enfermedad generalmente. El mecanismo exacto de cómo los valores de glucemia elevados conducen a una lesión nerviosa, ha de investigarse aún; otros factores, tales como por ejemplo anomalías de los factores de crecimiento del nervio o la influencia de enfermedades cardiovasculares (isquemias, hipoxias) se han postulado factores igualmente importantes que contribuyen al desarrollo de una neuropatía diabética (véase por ejemplo Jude y Boulton, Diabetes Reviews 1999; 7: 395-410; Dworkin, Clin J Pain 2002; 18: 343-349; Simmons and Feldman, Curr Opin Neurol 2002; 15: 595-603; Barbano *et al.*, Curr Pain Headache Rep 2003; 7: 169-177; Spruce *et al.*, Diabet Med 2003; 20: 88-98).

Sorprendentemente se encontró que los derivados según la invención pueden usarse de manera eficaz en el diagnóstico, la profilaxis y/o el tratamiento de neuropatía, los cuadros clínicos y síntomas asociados a ello así como enfermedades relacionadas.

Además, los derivados según la invención aceleran, tal como se describe en el presente documento, preferentemente la regeneración de nervios y aceleran o inducen por tanto de manera especialmente preferente la curación de los estados patológicos o enfermedades descritos en el presente documento, tal como por ejemplo una curación parcial o completa de la neuropatía. Además, los derivados según la invención muestran, tal como se describe en el presente documento, preferentemente menos efectos secundarios que los productos farmacéuticos del estado de la técnica.

Por tanto es igualmente objetivo preferente de la presente invención el uso de los derivados según la invención para la preparación de un fármaco para el diagnóstico, la profilaxis y/o el tratamiento de neuropatías, de los cuadros clínicos y síntomas asociados a ello así como de enfermedades relacionadas.

En el sentido de la invención, la neuropatía se selecciona preferentemente entre neuropatía inducida por diabetes, neuropatía condicionada por la alimentación, neuropatía inducida por hipovitaminosis, neuropatía inducida por VIH, neuropatía inducida por cáncer, neuropatías inducidas por virus, neuropatía inducida por abuso de alcohol y neuropatía inducida por fármacos, de manera especialmente preferente neuropatía inducida por diabetes, neuropatía condicionada por la alimentación y neuropatía inducida por abuso de alcohol, y neuropatías inducidas por diabetes.

Los derivados según la invención muestran además una alta actividad en neuropatías de otra etiología, y enfermedades relacionadas, cuadros clínicos o indicaciones, tales como por ejemplo neuralgias tras infecciones por herpes, neuropatía inducida por quimioterapia, vulvovaginitis; y/o lupus eritematoso. La actividad o eficacia de los derivados según la invención en la profilaxis y/o el tratamiento de las enfermedades mencionadas puede mostrarse según procedimientos conocidos por el estado de la técnica o en analogía a éstos, por ejemplo tal como se describe en Backonja y Glanzman, Clin Ther 2003; 25: 81-104; Bates y Timmins, Int J STD AIDS 2002; 13:210-212; Carrazana y Mikoshiba, J Pain Symptom Manage 2003; 25(5 supl.): página 31-35; Harel *et al.*, Pediatr Neurol 2002; 27: 53-56; Jensen, Eur J Pain 2002; 6 (supl. A): 61-68; LaSpina *et al.* Eur J Neurol 2001; 8: 71-75; Lersch *et al.*, Clin Colorectal Cancer 2002; 2: 54-58; y/o Mellegers *et al.*, Clin J Pain 2001; 17: 284-295), o de manera análoga a éstos.

La actividad o eficacia de los derivados según la invención puede determinarse según procedimientos o métodos conocidos por el estado de la técnica, o de manera análoga a éstos. Los procedimientos adecuados comprenden procedimientos experimentales no clínicos, tales como por ejemplo ensayos in vitro, ensayos in vivo, ensayos celulares y modelos animales, y procedimientos clínicos o estudios clínicos, sin embargo no estando limitados a

éstos. Los procedimientos adecuados se describen por ejemplo en Field *et al.*, Pain 1999; 80: 391-398; Miki *et al.*, Eur J Pharmacol 2001; 430: 229-234; Wallin *et al.*, Eur J Pain 2002; 6: 261-272); Backonja, Epilepsia 1999; 40 (supl. 6): página 57-59; Gorson *et al.*, J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 66: 251-252; Dalocchio *et al.*, J Pain Symptom Manage 2000; 20: 280-285; Hemstreet y Lapointe, Clin Ther 2001; 23: 520-531; Brooks-Rock, Nurse Pract 2001; 26: 59-61; Backonja y Glanzman, Clin Ther 2003; 25:81-104; Kaul *et al.*, Arch Int Pharmacodyn Ther 1978; 234: 139-44; y Calcutt *et al.*, Anesthesiology 2000; 93:1271-1278).

Por ejemplo, la diabetes inducida por estreptozotocina en la rata se considera como modelo animal adecuado para el estudio de la diabetes tipo 1 (diabetes insulino dependiente) y/o de las enfermedades secundarias y de los síntomas que pertenecen a ello, particularmente de las enfermedades secundarias descritas en el presente documento y de los síntomas que pertenecen a ello (véase por ejemplo: Kaul *et al.*, Arch Int Pharmacodyn Ther 1978; 234: 139-44; Calcutt *et al.*, Anesthesiology 2000; 93:1271-1278). En este modelo, la diabetes a corto plazo inducida por estreptozotocina conduce ya en ratas a trastornos sensoriales, de hipoalgesia térmica hasta obtener respuestas de comportamiento excesivas a otros estímulos sensoriales. Una mala alimentación puede reforzar las lesiones nerviosas sensoriales durante la diabetes.

En relación con el diagnóstico, la profilaxis y/o el tratamiento de la neuropatía, de los cuadros clínicos y síntomas asociados a ellos así como de las enfermedades relacionadas con ello y particularmente del uso de los derivados según la invención para la preparación de un fármaco para su uso en el diagnóstico, la profilaxis y/o el tratamiento de la neuropatía, de los cuadros clínicos y síntomas asociados a ello así como de las enfermedades relacionadas con ello se remite a la solicitud de patente europea del mismo solicitante del 30.10.2003 con el número de solicitud europea EP 03024781.1 y sus solicitudes posteriores internacionales o europeas.

Además, los derivados según la invención son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de dolores e hipersensibilidades al dolor, particularmente aquéllos que se producen en dolores de espalda, lesiones por quemadura, quemaduras solares y enfermedades reumáticas, así como las reacciones inflamatorias que se producen a este respecto. Particularmente pueden prevenirse conjuntamente procesos inflamatorios en estas indicaciones mediante la administración de preparaciones farmacéuticas adecuadas que contienen los derivados según la invención, además de los propios dolores y reacciones de hipersensibilidad al dolor. También puede prevenirse o tratarse el íleo reflejo que se produce en las quemaduras más graves. El uso de los derivados según la invención para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades y/o síntomas mencionados anteriormente es igualmente objetivo de la presente invención.

Además se encontró que los derivados según la invención indican una acción ventajosa en el tratamiento de alergias, particularmente alergias solares, dado que con la influencia de los derivados según la invención se reducen rápidamente las reacciones alérgicas de la piel y remite rápidamente el escozor asociado a ello. Igualmente se observan resultados positivos en el tratamiento de neurodermitis y particularmente prurito (escozor, en inglés: *itching*). Particularmente, en estas enfermedades con la acción de los derivados según la invención, el escozor de la piel puede influir favorablemente en reacciones inflamatorias de la piel fomentadas o que se producen tras y mediante la enfermedad. El uso de los derivados según la invención para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades y/o síntomas mencionados anteriormente es igualmente objetivo de la presente invención. Por tanto se prefiere especialmente el uso de los derivados según la invención para la profilaxis y/o el tratamiento de neurodermitis, escozor y particularmente prurito, y particularmente el uso para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de neurodermitis, escozor y particularmente prurito. También en este contexto se hace referencia expresamente a la descripción del documento EP-A 0 752 246.

Además, los derivados según la invención son adecuados para el tratamiento de dolores post-operatorios y reacciones de hipersensibilidad al dolor, así como íleo que se produce con frecuencia tras operaciones abdominales. Los derivados según la invención para el tratamiento y/o para la preparación de un fármaco para el tratamiento de las enfermedades y/o síntomas mencionados anteriormente son igualmente objeto de la presente invención.

Los derivados según la invención pueden usarse y son eficaces además para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades no inflamatorias del tracto gastrointestinal, preferentemente enfermedades intestinales no inflamatorias y particularmente para el tratamiento y/o la profilaxis del intestino irritable, también denominado síndrome del intestino irritable (SII), dado que simultáneamente pueden aliviar los dolores asociados con esta enfermedad y pueden curar la enfermedad. A este respecto es ventajoso que los derivados según la invención no tienen efectos sobre un peristaltismo intestinal normal, sin embargo causan conjuntamente la curación del síndrome del intestino irritable. Por consiguiente pueden usarse los derivados según la invención ventajosamente para la profilaxis del intestino irritable. Los derivados según la invención y particularmente los derivados de fórmula I son adecuados a diferencia de otros compuestos con espectro de acción similar especialmente para su uso en preparaciones farmacéuticas para el tratamiento del intestino irritable, dado que además de la acción analgésica y antiinflamatoria son adecuados para normalizar trastornos de la movilidad intestinal producidos mediante la enfermedad. En este contexto se remite al documento DE 198 49 650. La actividad de los derivados según la invención en estas indicaciones puede determinarse según procedimientos conocidos por el estado de la técnica, por ejemplo tal como en Delgado-Aros *et al.*, Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol. 284: G558-G566, 2003, o en analogía con ello.

Por tanto, los derivados según la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades no inflamatorias del tracto gastrointestinal, preferentemente enfermedades intestinales no inflamatorias y de manera especialmente preferente intestino irritable, son un aspecto preferente de la presente invención. El uso de los derivados según la invención para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades no inflamatorias del tracto gastrointestinal, preferentemente enfermedades intestinales no inflamatorias y de manera especialmente preferente intestino irritable, es por tanto un aspecto especialmente preferente de la presente invención.

Los derivados según la invención muestran además en la administración a pacientes al menos una de las siguientes propiedades:

- los derivados según la invención son eficaces como moduladores del tono del tracto gastrointestinal; particularmente son adecuados para provocar una relajación o activación del tono del tracto gastrointestinal; generalmente la acción moduladora de los derivados según la invención es dependiente de la dosis;
- los derivados según la invención son adecuados para influir en la sensación de saciedad y/o los denominados síntomas postprandiales, por ejemplo la cantidad y/o la intensidad de las flatulencias, la sensación de pesadez, las náuseas y/o los dolores tras la ingestión de alimentos;
- los efectos de los derivados según la invención sobre la saciedad y/o los síntomas postprandiales depende preferentemente de la dosis; generalmente bajas dosis conducen a una reducción de los síntomas, mientras que dosis más altas pueden conducir a un aumento de los síntomas;
- los derivados según la invención pueden influir en el volumen, particularmente el volumen de absorción, y/o la tolerancia, por ejemplo con respecto a estímulos mecánicos, del tracto gastrointestinal y particularmente del colon; por ejemplo puede aumentarse claramente el volumen mediante la administración de dosis más bajas a medias en comparación con el estado sin administración de un derivado según la invención;
- generalmente la administración de los derivados según la invención no muestra o muestra bajos efectos negativos sobre parámetros funcionales del tracto gastrointestinal, tal como por ejemplo el tiempo de paso a través del tracto gastrointestinal, la evacuación gástrica, la evacuación intestinal y la colónica; este efecto preferentemente no es dependiente o sólo poco de la dosis; por consiguiente, la administración de los derivados según la invención muestra efectos bajos sobre la función natural del tracto gastrointestinal y por consiguiente una baja tendencia a efectos secundarios indeseados;
- preferentemente, la administración de los derivados según la invención en dosis más altas conduce a un aumento/refuerzo de los síntomas en cuanto a la sensación de pesadez; por ejemplo los pacientes tienen anticipadamente la sensación de pesadez de estómago, aunque hayan tomado poco alimento y por tanto comen menos; pos consiguiente pueden usarse los derivados según la invención para la corrección de la falta de sensación de pesadez en pacientes obesos y por tanto para el tratamiento de la obesidad;
- Los derivados según la invención pueden usarse y son eficaces además para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos alimentarios y/o trastornos de digestión, particularmente trastornos alimentarios psicogénicos y/o trastornos de digestión psicogénicos, dado que son adecuados para modular o influir ventajosamente en el tono del tracto gastrointestinal.

Los derivados según la invención son adecuados, por tanto, para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos de digestión y alimentarios, particularmente trastornos de digestión y alimentarios psicogénicos, tales como apetito patológicamente modificado, particularmente pérdida del apetito o apetito reducido, tal como por ejemplo en el embarazo, en cáncer, en enfermedades infecciosas, por ejemplo gripe o VIH, como efecto secundario postoperatorio, como consecuencia de catabolismo, caquexia, anorexia, particularmente anorexia nerviosa, disorexia, disponderosis, adiposis poliamina, obesidad, gastroparesia, particularmente gastroparesia neurogénica, gastroparesia diabética, gastroparesia miogénica o gastroparesia inducida por drogas, gastroatonia, disoluciones de gastroparesia o enteroparesia, particularmente tras operaciones gastrointestinales, y estenosis del tracto gastrointestinal, particularmente estenosis del píloro.

Además, los derivados según la invención son adecuados para la administración como inhibidores del apetito, individualmente o en combinación con otros inhibidores del apetito, preferentemente con uno o varios compuestos simpatomiméticos. El experto conoce otros inhibidores del apetito o compuestos simpatomiméticos adecuados. Son adecuados como inhibidores del apetito o compuestos simpatomiméticos particularmente fenilpropanolamina, catina, sibutramina, amfepramona, efedrina y norpseudoefedrina. En este contexto se remite al documento EP 0 201 1047.4, cuya descripción se toma como referencia por el presente documento en su totalidad.

Por tanto, el objetivo de la presente invención es el uso de los derivados según la invención para la preparación de un fármaco para la administración de distintos inhibidores del apetito junto con los derivados según la invención. Por tanto, el objetivo de la presente invención es también el uso de los derivados según la invención para la preparación de un fármaco de combinación, que contiene al menos otro inhibidor del apetito.

La dependencia de la dosis de los efectos ventajosos de los derivados según la invención sobre el tracto gastrointestinal puede determinarse de manera sencilla según procedimientos habituales, por ejemplo tal como se describe en el documento EP 02011047.4, o en analogía a ello. Las dosis más bajas (en mg de principio activo calculado como asimadolina, por kg de peso corporal) en el sentido de esta invención se encuentran preferentemente en el intervalo de 0,001 mg/kg a 0,5 mg/kg diariamente, de manera especialmente preferente de 0,01 mg/kg a 1,0 mg/kg diariamente y particularmente de 0,1 a 2,0 mg/kg diariamente, por ejemplo en

aproximadamente 0,3 mg/kg diariamente, aproximadamente 0,75 mg/kg diariamente o aproximadamente 1,0 mg/kg diariamente, mientras que las dosis más altas en el sentido de la invención se encuentran por regla general por encima de 2,0 mg/kg diariamente y preferentemente en el intervalo de 2,25 mg/kg a 5 mg/kg diariamente y particularmente en el intervalo de 2,5 mg/kg a 10 mg/kg diariamente, por ejemplo en aproximadamente 3 mg/kg diariamente, aproximadamente 5 mg/kg diariamente o aproximadamente 8 mg/kg diariamente.

Además existen indicios de que los derivados según la invención pueden usarse ventajosamente para el tratamiento de dolores de ojo, particularmente para el tratamiento tópico de dolores de ojo, independientemente de la génesis de los dolores de ojo. De manera especialmente ventajosa pueden usarse los derivados según la invención para el tratamiento tópico de dolores de ojo postoperatorios, tal como pueden producirse por ejemplo tras operaciones por medio de láseres y particularmente tras las denominadas operaciones de PRK. A este respecto PRK representa queratotomía fotorrefractiva.

Además existen indicios de que los derivados según la invención pueden usarse ventajosamente para el tratamiento de dolores de oído, particularmente para el tratamiento tópico o intranasal de dolores de oído, independientemente de la génesis de los dolores de oído. De manera especialmente ventajosa pueden usarse los derivados según la invención para el tratamiento de dolores de oído, tal como pueden producirse por ejemplo en otitis, infecciones, inflamaciones, particularmente inflamación del oído medio, edemas, traumatismos por accidente, operaciones y de manera postoperatoria.

Preferentemente pueden usarse los derivados según la invención ventajosamente para el tratamiento y/o la profilaxis de dispepsias, particularmente de dispepsias no asociadas con una úlcera (dispepsia no ulcerosa o NUD).

Preferentemente pueden usarse los derivados según la invención además ventajosamente para el tratamiento y/o la profilaxis de neuropatías, particularmente neuropatías diabéticas (*diabetic neuropathy*).

Por tanto, enfermedades o indicaciones en el sentido de la invención se seleccionan preferentemente entre dolores, estados de dolor, dolores de oído, dolores de ojo, inflamaciones, íleo, enfermedades intestinales inflamatorias, intestino irritable, vejiga irritable, dispepsia, neuropatías, adiposidad, bulimia, obesidad, caquexia, anorexia, disorexia, disponderosis, gastroparesia y estenosis del tracto gastrointestinal.

Por tanto, el objeto de la presente invención son los derivados según la invención y/o una sal o un solvato de los mismos, para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades, particularmente de una o varias de las enfermedades o indicaciones mencionadas en el presente documento.

Por tanto, objetivo preferente de la presente invención es el uso de un derivado según la invención y/o de una sal o un solvato del mismo, para la preparación de un fármaco para la prevención y/o el control de enfermedades, particularmente de una o varias de las enfermedades o indicaciones mencionadas en el presente documento.

Ha resultado especialmente ventajoso además en los derivados según la invención que éstos evidentemente no pueden pasar la barrera hematoencefálica a pesar de su perfil de propiedades modificado ventajosamente tal como se describió anteriormente, y por tanto no presentan ningún potencial de dependencia. Tampoco se encontraron hasta ahora acciones que limitaran el uso de las acciones ventajosas para las indicaciones reivindicadas de alguna manera. Por tanto, esto es particularmente sorprendente, dado que los derivados según la invención presentan por regla general una polaridad y/o hidrofiliya más alta, preferentemente incluso una polaridad y/o hidrofiliya muy elevada, que regularmente aumenta mucho la capacidad para superar la barrera hematoencefálica.

Por tanto, objetivo de la presente invención es el uso de los derivados según la invención para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente.

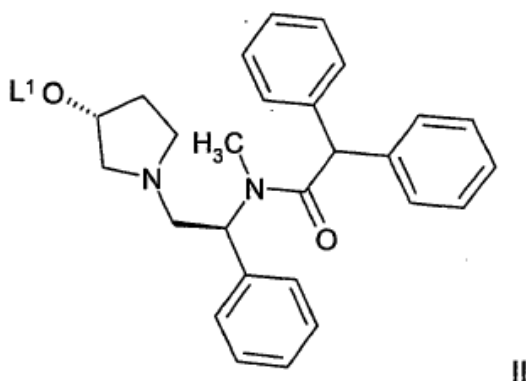
Por tanto, objeto de la presente invención es también una preparación farmacéutica que contiene al menos uno de los derivados según la invención y/o un solvato o una sal de los mismos. Preferentemente, las preparaciones farmacéuticas según la invención contienen, con respecto al peso total de la preparación farmacéutica, al menos un 0,001 % en peso, de manera especialmente preferente al menos un 0,01 % en peso, de manera muy especialmente preferente al menos un 0,1 % en peso y particularmente al menos un 1,0 % en peso al menos de un derivado según la invención y/o de un solvato o una sal del mismo. Por regla general, las preparaciones según la invención contienen como máximo un 100 % en peso y preferentemente como máximo un 98 % en peso o como máximo un 95 % en peso de derivados según la invención. Por regla general, las preparaciones farmacéuticas según la invención contienen al menos un 5 % en peso, por ejemplo al menos un 15 % en peso o al menos un 30 % en peso de otros componentes distintos de los derivados según la invención y las sales y los solvatos de los mismos, preferentemente seleccionados entre otros principios activos y los componentes habituales distintos de los principios activos, que por regla general comprenden las preparaciones farmacéuticas. En el presente documento se describen ejemplos de tales otros componentes distintos de principios activos. En el presente documento se describen ejemplos de tales otros principios activos distintos de los derivados según la invención y las sales y los solvatos de los mismos.

Los derivados según la invención se preparan preferentemente de manera completa o parcial según procedimientos de síntesis químicos convencionales, procedimientos biotecnológicos o procedimientos de ingeniería genética. En la

preparación de los derivados según la invención se realiza preferentemente al menos el enlace covalente entre la N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida y el ácido unido covalentemente por medio de procedimientos de síntesis químicos convencionales. A continuación se describe un procedimiento de síntesis químico convencional.

5 El objetivo de la invención es además un procedimiento para la preparación de los derivados según la invención así como sus sales fisiológicamente inocuas, caracterizado porque

a) un compuesto de fórmula II

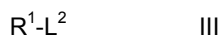


en la que

10 L^1 significa H o un ion metálico;

se hace reaccionar

b) con un compuesto de fórmula III,



en la que

15 L^2 representa un grupo saliente, preferentemente seleccionado entre Cl, Br, I, OH, SR^3 , un grupo OH esterificado con capacidad de reacción, un grupo imidazolido, un grupo carboxilato y un grupo diazonio, R^3 significa alquilo, aralquilo o arilo, y R^1 tiene los significados indicados anterior y
 20 presenta uno o varios grupos funcionales, preferentemente uno o varios grupos funcionales, seleccionados entre grupos hidroxilo y grupos carboxilo, un derivado dotado total o parcialmente de grupos protectores de R^1 ,

c) dado el caso se separan uno o varios grupos protectores de R^1 , siempre que el producto de reacción de a) y b) comprenda uno o varios de los grupos protectores; dado el caso se aísla el compuesto de fórmula I,

25 d) se transforma el compuesto obtenido de fórmula I mediante tratamiento con un ácido o una base en una de sus sales y dado el caso se aísla la sal.

En los compuestos de fórmula II, L^1 significa preferentemente H o un ion metálico. Los iones metálicos adecuados son particularmente iones de metal alcalino, metal alcalinotérreo o de aluminio. Como iones metálicos se prefieren iones de metal alcalino, particularmente Li, Na o K. De manera especialmente preferente, L^1 representa H.

En los compuestos de fórmula III, R^1 se selecciona preferentemente entre

- 30 a) restos acilo tal como se describieron anteriormente para los compuestos de fórmula I
 b) restos acilo que presentan un grupo hidroxilo y/o uno o varios grupos carboxilo tal como se describieron anteriormente para los compuestos de fórmula I,
 c) restos alquilo que se derivan de ácidos polihidroximonocarboxílicos tal como se describieron anteriormente para los compuestos de fórmula I, y
 35 d) grupos ácido sulfónico, grupos ácido fosfónico y grupos nitro tal como se describieron anteriormente para los compuestos de fórmula I.

En los compuestos de fórmula III, L^2 representa un grupo saliente adecuado. El experto conoce grupos salientes adecuados, por ejemplo por Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Thieme-Verlag, Stuttgart. Los ejemplos de grupos salientes adecuados son además de los haluros F, Cl, Br y I y grupos OH esterificados con

capacidad de reacción ante todo imidazolidas, aniones de ácido derivados de anhídridos de ácido, tal como se generan por ejemplo cuando se usa como compuesto de fórmula III un anhídrido de ácido mixto o no simétrico o un anhídrido de ácido simétrico, y grupos diazonio, tales como pueden obtenerse por ejemplo mediante diazotización de aminas según procedimientos habituales.

- 5 Los grupos OH esterificados con capacidad de reacción en el sentido de la invención son preferentemente grupos alquilsulfoniloxilo con 1-6 átomos de C (preferentemente metilsulfoniloxilo) o grupos arilsulfoniloxilo con 6-10 átomos de C (preferentemente fenil o p-tolilsulfoniloxilo).

En muchos casos se usa en el procedimiento según la invención ventajosamente como compuesto de fórmula III un haluro de ácido, preferentemente un haluro de ácido que se deriva de los ácidos mencionados anteriormente. El experto conoce haluros de ácido adecuados de los ácidos mencionados anteriormente y procedimientos para su preparación. Se prefiere como haluro de ácido ácido clorosulfónico.

En muchos casos se usa en el procedimiento según la invención ventajosamente como compuesto de fórmula III un anhídrido de ácido, preferentemente un anhídrido de ácido que se deriva de los ácidos mencionados anteriormente o contiene al menos uno de los ácidos mencionados anterior/posteriormente para la preparación de los derivados según la invención. El experto conoce anhídridos de ácido adecuados para la preparación de los derivados según la invención según el procedimiento según la invención. Se prefiere como anhídrido de ácido anhídrido de ácido acético.

En los compuestos de fórmula III, L^2 se selecciona preferentemente entre Cl, Br y SR^3 y es particularmente Br.

En los compuestos de fórmula III, L^2 es preferentemente distinto de OH y/o de grupos diazonio.

- 20 En los compuestos de fórmula III, en los que L^2 representa SR^3 , R^3 se selecciona preferentemente entre restos alquilo ramificados o no ramificados con 1 a 10 átomos de carbono, tales como preferentemente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, particularmente etilo, restos aralquilo con 6 a 10 átomos de carbono, tales como bencilo, y restos arilo con 6 a 10 átomos de carbono, tales como fenilo, p-nitrofenilo y p-toluenilo. Se prefieren especialmente metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, fenilo y bencilo. Los grupos SR^3 preferentes se seleccionan entre $S-C_2H_5$, $S-CH(CH_3)_2$, $S-C_6H_5$ y $S-CH_2-C_6H_5$.

El procedimiento según la invención puede realizarse en ausencia o presencia, preferentemente en presencia de un disolvente inerte, preferentemente en las condiciones de reacción, adecuado. El experto conoce disolventes adecuados. Los disolventes preferentes, particularmente para las etapas de reacción a) y b), son disolventes polares no próticos, tales como acetonitrilo, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano y diclorometano. Los disolventes especialmente adecuados para las etapas de reacción c) y/o d) son los disolventes que se proponen para la separación de los respectivos grupos protectores.

Los tiempos de reacción para el procedimiento según la invención se encuentran por regla general entre algunos minutos y pocos días, preferentemente entre 30 minutos y 48 horas y particularmente entre una hora y 24 horas.

35 Las temperaturas de reacción para el procedimiento según la invención se encuentran por regla general entre $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y $100\text{ }^\circ\text{C}$, preferentemente entre $-10\text{ }^\circ\text{C}$ y $60\text{ }^\circ\text{C}$, de manera especialmente preferente entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y $40\text{ }^\circ\text{C}$, por ejemplo aproximadamente a temperatura ambiente ($25\text{ }^\circ\text{C}$).

El procedimiento según la invención puede realizarse en presencia de coadyuvantes que influyen positivamente en la velocidad de reacción, la selectividad y/o el rendimiento del procedimiento según la invención. Los ejemplos de tales coadyuvantes son bases auxiliares, catalizadores y sustancias que eliminan del procedimiento al menos uno de los productos y o productos secundarios que se generan. El experto conoce coadyuvantes adecuados de este tipo, por ejemplo por Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie.

45 Cuando se usa un compuesto de fórmula III, en la que L^2 representa halógeno y particularmente representa cloro o bromo, puede ser ventajoso usar una sal de plata en la realización del procedimiento según la invención, que elimina del procedimiento el haluro que se libera en la reacción según la invención del compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III como precipitado difícilmente soluble. El experto conoce sales de plata adecuadas, por ejemplo nitrato de plata, carbonato de plata, perclorato de plata. Se prefiere preclorato de plata como sal de plata.

Cuando se usa un compuesto de fórmula III, en la que L^2 representa SR^3 , puede ser ventajoso añadir, en la realización del procedimiento según la invención, una N-halosuccinimida, particularmente N-yodosuccinimida, y/o un ácido halocarboxílico, particularmente ácido trifluoroacético.

50 Cuando el resto R^1 del compuesto de fórmula III (a excepción del grupo L^2) presenta otros grupos funcionales, particularmente otros grupos hidroxilo y/o grupos ácido, es conveniente en muchos casos usar un denominado derivado protegido, es decir un derivado dotado de uno o varios grupos protectores, de un resto R^1 tal como se describió anteriormente en el procedimiento según la invención. A este respecto se protegen los otros grupos funcionales de manera conveniente con los grupos protectores habituales para el respectivo grupo funcional. El experto conoce grupos protectores adecuados y procedimientos para la preparación de tales derivados protegidos.

55

Los grupos hidroxilo se protegen preferentemente con denominados grupos protectores de hidroxilo, los grupos ácido preferentemente con denominados grupos protectores de ácido.

5 La expresión "grupo protector de hidroxilo" se conoce generalmente y se refiere a los grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxilo frente a reacciones químicas, que sin embargo pueden eliminarse fácilmente después de que se haya realizado la reacción química deseada en otros sitios de la molécula. Son típicos de tales grupos los grupos arilo, aralquilo o acilo sustituidos o no sustituidos mencionados anteriormente, además también grupos alquilo. La naturaleza y el tamaño de los grupos protectores de hidroxilo no son críticos, dado que por regla general tras la reacción química deseada o secuencia de reacciones se eliminan de nuevo; se prefieren grupos con 10 1-20, particularmente 1-10 átomos de C. Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo son entre otros bencilo, p-nitrobenzoílo, p-toluensulfonilo, terc-butilo y acetilo, prefiriéndose especialmente acetilo, bencilo y terc-butilo y particularmente acetilo. Por consiguiente, los grupos hidroxilo protegidos se encuentran por regla general en forma de grupos éter y/o grupos éster.

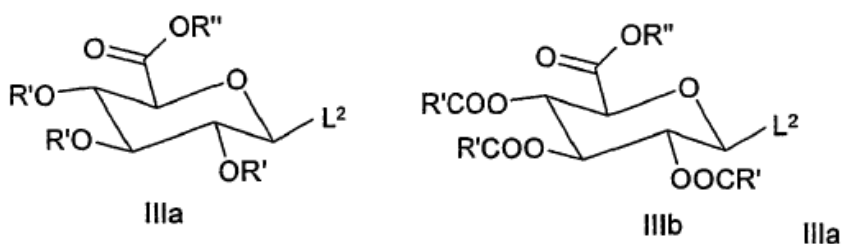
15 La expresión "grupo protector de ácido" igualmente se conoce generalmente y se refiere a los grupos que son adecuados para proteger un grupo ácido, preferentemente un grupo ácido carboxílico o un grupo ácido de un oxiácido inorgánico, particularmente los grupos ácido de ácidos mencionados anteriormente, frente a reacciones químicas, que sin embargo pueden eliminarse fácilmente después de que se haya realizado la reacción química deseada en otros sitios de la molécula. Son típicos de tales grupos los grupos arilo, aralquilo o alquilo no sustituidos o sustituidos, preferentemente no sustituidos. Por consiguiente, los grupos ácido protegidos se encuentra preferentemente en forma de los ésteres arílicos, aralquílicos o alquílicos, de manera especialmente preferente 20 ésteres aralquílicos o alquílicos, de los grupos ácido mencionados. Se prefieren como grupo protector de ácido el grupo metilo, el grupo terc-butilo y el grupo bencilo, prefiriéndose especialmente el grupo metilo. Los ésteres pueden saponificarse por ejemplo con ácido acético o con NaOH o KOH en agua, agua-THF o agua-dioxano a temperaturas entre 0 °C y 100 °C.

25 La liberación de los derivados según la invención protegidos y particularmente compuestos protegidos de fórmula I se logra (según en cada caso el grupo protector usado) o bien con ácidos, preferentemente ácidos fuertes, de manera conveniente con TFA o ácido perclórico, sin embargo también con otros ácidos inorgánicos fuertes tales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes tales como ácido tricloroacético o ácidos sulfónicos tales como ácido bencenosulfónico o p-toluenosulfónico, o bases, preferentemente bases fuertes, tales como aminas, hidróxidos de metal alcalino, hidróxidos de metal alcalinotérreo, carbonatos de metal alcalino y 30 carbonatos de metal alcalinotérreo, preferentemente hidróxido de sodio o potasio, carbonato de sodio o potasio. Se prefiere como base hidróxido de sodio, por ejemplo una disolución acuosa de hidróxido de sodio. Es posible la presencia de un disolvente inerte adicional, sin embargo no es siempre necesario. Como disolventes inertes son adecuados preferentemente disolventes orgánicos, por ejemplo ácidos carboxílicos tales como ácido acético, éteres tales como tetrahidrofurano o dioxano, amidas tales como DMF, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, además también alcoholes tales como metano, etanol o isopropanol, así como agua. Además se tienen en cuenta mezclas de los disolventes mencionados anteriormente. Se usa TFA preferentemente en exceso sin la adición de otro disolvente, el ácido perclórico en forma de una mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70 % en la proporción 9:1. Las temperaturas de reacción para la división se encuentra de manera conveniente entre 35 aproximadamente 0 °C y aproximadamente 50 °C, preferentemente se trabaja entre 15 °C y 30 °C, por ejemplo a temperatura ambiente.

40 Los ésteres y/o éteres pueden saponificarse por ejemplo ventajosamente con ácido acético o particularmente con NaOH o KOH en agua, agua-THF o agua-dioxano a temperaturas entre 0 °C y 100 °C, preferentemente a aproximadamente temperatura ambiente (25 °C).

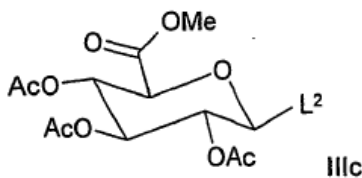
45 Los grupos protectores que pueden eliminarse de manera hidrogenolítica (por ejemplo bencilo) pueden disociarse por ejemplo mediante tratamiento con hidrógeno o un compuesto que libera hidrógeno, por ejemplo formiato de amonio, en presencia de un catalizador (por ejemplo de un catalizador de metal noble tal como paladio, convenientemente sobre un soporte tal como carbón). A este respecto como disolventes son adecuados disolventes tales como se usan habitualmente en la hidrogenación, particularmente por ejemplo alcoholes tales como metanol o etanol, éteres, tales como dietiléter, tetrahidrofurano (THF) y 1,4-dioxano, o amidas tales como DMF. La hidrogenólisis se realiza por regla general a temperaturas entre aproximadamente 0 °C y 100 °C y presiones entre 50 aproximadamente 100 kPa y 20000 kPa, preferentemente a 20-30 °C y 100-1000 kPa.

De manera especialmente preferente se usa como compuesto protegido de fórmula III, es decir como compuesto de fórmula III dotado de uno o varios grupos protectores, un compuesto de fórmula IIIa o IIIb



5 en las que cada resto R' y R'' independientemente entre sí se selecciona entre H, restos alquilo ramificados o no ramificados con 1 a 10 átomos de carbono, restos aralquilo con 6 a 10 átomos de carbono y restos arilo con 6 a 10 átomos de carbono, preferentemente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, bencilo, p-nitrofenilo, p-toluenilo, de manera especialmente preferente metilo, bencilo y terc-butilo y particularmente metilo, con la condición de que al menos uno de los restos R' y R'' sea distinto de H. Preferentemente, varios de los restos R' y R'' y particularmente todos los restos R' y R'' son distintos de H. Se prefieren muy especialmente compuestos de fórmula IIIb, en la que R' y R'' representan metilo.

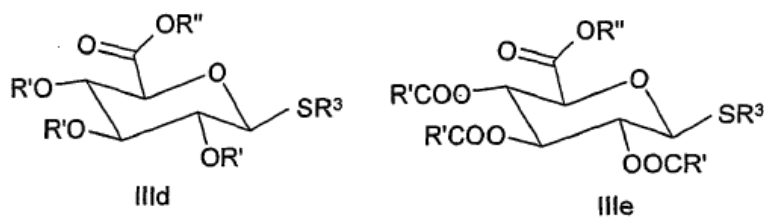
10 De manera especialmente preferente se usa como compuesto protegido de fórmula III, es decir como compuesto de fórmula III dotado de uno o varios grupos protectores, por tanto un compuesto de fórmula IIIc



en la que la abreviatura Ac representa un resto acetilo y Me representa un grupo metilo. En las fórmulas IIIa, IIIb y IIIc, L² representa preferentemente Br.

15 Los compuestos de fórmula III, en la que L² representa SR³ o S-C(O)-R³, pueden obtenerse según procedimientos conocidos. Por ejemplo pueden prepararse según el procedimiento descrito por Arie L. Gutman *et al.*, *Synthesis* 2000, 1241-1246, o en analogía a ello.

Igualmente de manera preferente se usa como compuesto protegido de fórmula III, es decir como compuesto de fórmula III dotado de uno o varios grupos protectores, por tanto un compuesto de fórmula III d o III e



20 en las que R' y R³ son tal como se definieron anteriormente y particularmente representando R' en la fórmula III d bencilo y representando R' en la fórmula III e isopropilo. R³ representa preferentemente etilo o fenilo. Los compuestos de fórmula III d o III e pueden obtenerse por ejemplo partiendo de los compuestos de fórmula IIIa o IIIb y particularmente de compuestos de fórmula IIIc, particularmente aquéllos en los que L² representa halógeno, transformándose en una primera etapa un resto L² diferente de SR³ en un resto L² igual a SR³, por ejemplo mediante sustitución y particularmente mediante sustitución nucleófila.

25 El procedimiento según la invención puede realizarse en el sentido de una reacción en un solo recipiente, es decir se prescinde de la etapa de aislamiento y/o de purificación en la medida de lo posible y sólo se purifica y/o aísla el producto final deseado, es decir por regla general un derivado según la invención o un derivado protegido del mismo, preferentemente un derivado según la invención y particularmente un compuesto de fórmula I. Como alternativa puede realizarse tras cada una de las etapas de reacción mencionadas una etapa de purificación y/o aislamiento. También son concebibles formas mixtas de los modos de procedimiento descritos anteriormente.

El experto conoce etapas de purificación y aislamiento adecuadas, por ejemplo por Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie*.

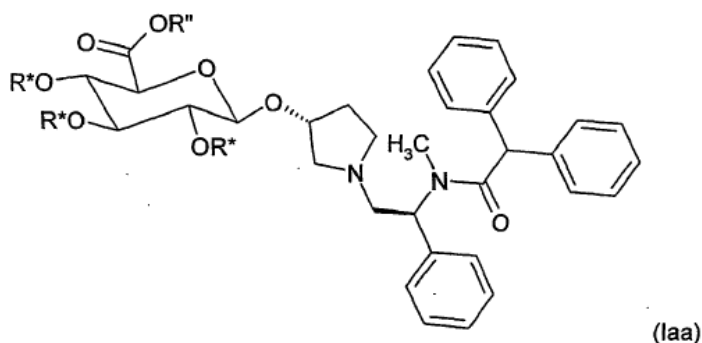
35 Cuando en el procedimiento según la invención tal como se describió anteriormente se usa según la etapa de procedimiento b) un compuesto de fórmula III, en la que R₁ se encuentra como derivado total o parcialmente

con grupos protectores, sin embargo se usa la opción en la etapa de procedimiento c) y los grupos protectores de R1 no se disocian o no se disocian completamente, se obtiene un derivado según la invención que comprende uno o más grupos protectores. Como alternativa puede obtenerse también un derivado según la invención que comprende uno o varios grupos protectores debido a que en un derivado según la invención que presenta al menos otro grupo funcional, preferentemente seleccionado entre grupos hidroxilo, funciones de ácido capacitadas para la formación de sal y funciones de ácido que se encuentran como sal, se dota uno o varios de estos grupos funcionales de un grupo protector. Los derivados según la invención tal como se describieron anteriormente que presentan al menos un grupo protector o un grupo funcional dotado de un grupo protector, se denominan a continuación derivados protegidos.

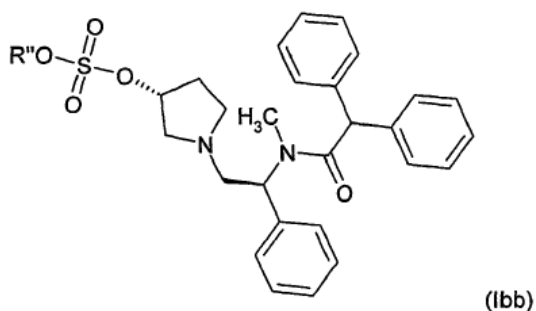
Por derivados protegidos se entiende en el sentido de esta invención por tanto particularmente aquellos derivados según la invención en los que el ácido unido covalentemente presenta uno o varios otros grupos funcionales, particularmente grupos hidroxilo y/o ácido, en los que uno o varios de los otros grupos funcionales están protegidos tal como se describió anteriormente, es decir están dotados de un grupo protector. Otros grupos funcionales en el sentido de esta invención son los grupos funcionales y particularmente los grupos hidroxilo y/o ácido de los ácidos unidos covalentemente según la invención, que no provocan el enlace covalente en el resto N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenil-acetamida.

Ejemplos de derivados protegidos preferentes son derivados según la invención, en los que como otros grupos funcionales se encuentran uno o varios grupos hidroxilo y/o uno o varios grupos ácido, acetilándose los grupos hidroxilo total o parcialmente y/o encontrándose los grupos ácido total o parcialmente en formas de los ésteres alquílicos y particularmente de los ésteres metílicos.

Derivados protegidos preferentes, es decir derivados dotados de uno o varios grupos protectores, son compuestos de fórmula laa



y compuestos de fórmula Ibb,



en las que todos los restos R* independientemente entre sí se seleccionan entre H y R'CO, y los restos R' y R'' son tal como se definieron anteriormente, con la condición de que en el compuesto de fórmula laa y el compuesto de fórmula Ibb respectivamente al menos uno de los restos R*, R' y R'' sea distinto de H, así como las sales y los solvatos de los mismos.

Derivados protegidos muy especialmente preferentes son los compuestos de fórmula laa así como las sales y los solvatos de los mismos.

Derivados protegidos en el sentido de esta invención son preferentemente aquéllos en los que todos los restos R*, R' y R'' son distintos de H o, cuando están contenidos dos o más restos seleccionados entre R*, R' y R'', aquéllos en los que sólo uno o dos de los restos R*, R' y R'' son iguales a H, y preferentemente aquéllos en los que sólo uno de los restos R*, R' y R'' es igual a H.

- Los derivados según la invención interactúan, tal como se describió anteriormente, de manera intensiva con el organismo, particularmente la circulación enterohepática. Ciertos estudios han mostrado que también derivados protegidos tal como se describieron anteriormente en condiciones fisiológicas, por ejemplo mediante interacciones tal como se describieron anteriormente, pueden modificarse total o parcialmente para dar derivados según la invención y pueden transformarse en éstos. Por consiguiente, los derivados protegidos pueden considerarse como que tienen el mismo efecto con los derivados según la invención. Por consiguiente, los derivados protegidos son también objeto de la presente invención y pueden usarse, tal como se describió anteriormente, como principio activo para el tratamiento de enfermedades y particularmente para la preparación de fármacos y/o preparaciones farmacéuticas.
- Se prefieren como profármacos derivados en los que el ácido unido covalentemente se selecciona entre ácido carboxílico dibásicos, ácidos hidroxicarboxílicos monobásicos. Los ácidos hidroxicarboxílicos monobásicos preferentes en este sentido son azúcares ácidos.
- Se prefieren especialmente como profármacos derivados según la invención, en los que el ácido unido covalentemente se selecciona entre azúcares ácidos y en los que uno o varios de los otros grupos funcionales tal como se describieron anteriormente presentan un grupo protector tal como se describió anteriormente. Se prefieren especialmente como profármacos derivados según la invención, en los que los grupos hidroxilo están acetilados total o parcialmente y/o en los que los grupos ácido se encuentran total o parcialmente en formas de los ésteres alquílicos y particularmente de los ésteres metílicos.
- Los compuestos de fórmula general I y sus sales fisiológicamente inocuas pueden usarse por tanto para la preparación de preparados farmacéuticos, llevándose éstos junto con al menos un vehículo o coadyuvante y, en caso deseado, con uno o varios otros principios activos a la forma de dosificación adecuada. Por tanto, el objetivo de la presente invención es un procedimiento para la preparación de preparaciones farmacéuticas tal como se describieron anteriormente, y particularmente un procedimiento para la preparación de preparaciones farmacéuticas, en el que al menos un derivado según la invención y al menos otro compuesto seleccionado entre vehículos, excipientes, coadyuvantes y principios activos farmacéuticos distintos de derivados según la invención se transforman usando una o varias etapas de procedimiento mecánicas en una composición farmacéutica que es adecuada como formas de dosificación para la administración a pacientes. El experto conoce etapas de procedimiento mecánicas adecuadas y éstas comprenden, entre otras, procesos de mezclado, procesos de molienda, procesos de disolución, procesos de tamizado, homogeneización, secado, prensado, compresión para dar comprimidos, recubrimientos y/o recubrimiento con azúcar.
- Por tanto, objeto de la presente invención son también las composiciones farmacéuticas que pueden obtenerse según este procedimiento.
- Las formas de dosificación adecuadas en el sentido de la invención son preferentemente comprimidos, grajeas, cápsulas, jarabes, zumos, gotas, supositorios, apósitos, disoluciones, particularmente disoluciones parenterales, suspensiones, cremas, pomadas, emulsiones o implantes que contienen al menos un derivado según la invención y/o una sal o un solvato del mismo.
- Por tanto, objeto de la invención es también una preparación farmacéutica, caracterizada por un contenido en al menos un derivado según la invención y/o una de sus sales, particularmente sales fisiológicamente inocuas, tal como se describieron anteriormente, y particularmente preparaciones farmacéuticas tal como se describieron anteriormente para el tratamiento y/o la profilaxis de una o varias de las enfermedades descritas anteriormente.
- El objeto de la presente invención es también una preparación farmacéutica que contiene al menos un derivado según la invención y/o una sal o un solvato del mismo, y al menos otro principio activo distinto de los derivados según la invención y preferentemente también de N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-piperidin-1-il)-etil]-2,2-difenil-acetamida.
- El objeto de la presente invención es también una preparación farmacéutica que contiene al menos un derivado según la invención y/o una sal o un solvato del mismo, y al menos otro principio activo, preferentemente un principio activo que actúa como inhibidor del apetito.
- Las preparaciones así obtenida pueden usarse como fármacos en la medicina humana o veterinaria. Como sustancias de vehículo se tienen en cuenta sustancias orgánicas o inorgánicas que son adecuadas para la administración enteral (por ejemplo oral o rectal) o parenteral y no reaccionan con los nuevos compuestos, por ejemplo agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, triacetato de glicerol y otros glicéridos de ácidos grasos, gelatinas, lecitina de soja, hidratos de carbono tales como lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco o celulosa.
- Para la administración oral sirven particularmente comprimidos, grajeas, cápsulas, jarabes, zumos o gotas. De interés son especialmente comprimidos recubiertos y cápsulas con recubrimientos o envolturas de cápsulas resistentes a los jugos gástricos. Para la administración rectal sirven supositorios, para la administración parenteral disoluciones, preferentemente disoluciones aceitosas o acuosas, además suspensiones, emulsiones o implantes.

Los principios activos reivindicados según la invención pueden liofilizarse también y los liofilizados obtenidos pueden usarse por ejemplo para la preparación de preparados para inyección.

5 Las preparaciones indicadas pueden estar esterilizadas y/o pueden contener coadyuvantes tales como conservantes, estabilizadores y/o agentes humectantes, emulsionantes, sales para la influencia de la presión osmótica, sustancias de tamponamiento, colorantes y/o aromas. También pueden contener, en caso deseado, uno o varios otros principios activos, por ejemplo una o varias vitaminas, diuréticos, antiflogísticos.

10 Los derivados según la invención se administran por regla general en analogía con otros preparados conocidos, que pueden obtenerse comercialmente para las indicaciones reivindicadas, preferentemente en dosificaciones entre aproximadamente 1 mg y 70 mg, particularmente entre 5 mg y 50 mg por unidad de dosificación. La dosificación diaria se encuentra preferentemente entre aproximadamente 0,02 mg/kg y 30 mg/kg, particularmente 0,2 mg/kg y 0,6 mg/kg de peso corporal.

15 La dosis especial para cada paciente individual depende sin embargo de los más diversos factores, por ejemplo de la actividad del compuesto especial usado, de la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, de la alimentación, del momento y vía de seguimiento, de la velocidad de excreción, combinación de fármacos y gravedad de la respectiva enfermedad a la que se aplica la terapia. Se prefiere la administración oral.

Ejemplos:

Preparación de ácido 6-(1-[[2,2-difenil-etanoil]-metil-amino]-feniletil)-pirrolidin-3-iloxi-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-carboxílico (compuesto la)

20 a) Se disponen en 50 ml de acetonitrilo una mezcla de 2,0 g (4,434 mmol) de N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenil-acetamida y 1,76 g (4,430 mmol) de haluro de glicosilo A, se añade un exceso de una sal de plata, por ejemplo perclorato de plata o carbonato de plata y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Tras la filtración a través de tierra de diatomeas se elimina el disolvente a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía (cromatografía ultra-rápida en SI-60 con tolueno/metanol = 9:1 → 4:1 como eluyentes; $R_f = 0,54$, tolueno/MeOH 4:1). Se obtienen 190 mg del compuesto B.

25 b) Se disuelven 110 mg (0,151 mmol) del compuesto B en 4 ml de 1,4-dioxano, se mezclan con 0,755 ml de disolución de hidróxido de sodio 1 N y se agitan a temperatura ambiente. El control de reacción con HPLC muestra que tras agitar durante aproximadamente tres horas se finaliza la reacción. A continuación se neutraliza la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 1 N y se concentra hasta sequedad. El residuo obtenido puede purificarse mediante HPLC preparativa en RP-18. Se obtienen 65 mg de compuesto (Ia) ($R_t = 31,65$ min. (Lichrospher 1000, RP-18, 5 μm , elución de gradiente (A:B de 99:1 a 1:99 en 1 h; A: H₂O + TFA al 0,3 % (= ácido trifluoroacético); B: CH₃CN/H₂O (80:20) + TFA al 0,3 %).

35 Como alternativa puede realizarse la síntesis como reacción en un solo recipiente, en la que se prescinde de la purificación cromatográfica del producto de reacción de la etapa a). En este caso se filtra la mezcla de reacción tras finalizar la reacción y se elimina el disolvente a vacío.

40 El residuo obtenido puede mezclarse con disolución de hidróxido de sodio a continuación, dado el caso tras la suspensión en agua y la extracción con diclorometano o acetato de metilo, tal como se describe en la etapa b) y puede agitarse a temperatura ambiente. El procesamiento del producto bruto así obtenido en ácido 6-(1-[[2,2-difenil-etanoil]-metil-amino]-fenil-etil)-pirrolidin-3-iloxi-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-carboxílico puede realizarse tal como se describe en la etapa b).

Preparación de éster mono-{1-[2-(difenilacetil-metil-amino)-2-fenil-etil]-pirrolidin-3-ilico} del ácido sulfúrico (Ib)

45 Se disponen 0,9 gramos (2,0 mmol) de N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenil-acetamida en 10 ml de diclorometano y se mezclan con 150 ml (2,0 mmol) de ácido clorosulfónico. Tras un tiempo de reacción de dos días se separa el disolvente por destilación, se dispersa el residuo obtenido varias veces con acetona y se separa la cetona sobrenadante por decantación, se separan por filtración los cristales así obtenidos a vacío y se secan al aire. Tras el secado al aire se obtienen 740 mg (74,3 % del teórico) de sólido cristalino del compuesto (Ib) con un punto de fusión de 268 °C.

Preparación de N-{2-[(3S)-3-acetoxi-1-pirrolidinil]-1-feniletil}-2,2-difenil-N-metilacetamida (compuesto Ic)

50 Se mezclan 5,0 gramos (11,0 mmol) de N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenil-acetamida, clorhidrato, con 30 ml de anhídrido de ácido acético y 15 ml de trietilamina y se calientan durante dos horas en el baño de vapor. A continuación se evapora la mezcla de reacción hasta obtener el residuo, se suspende el residuo en éter y se lava con disolución de bicarbonato. La fase orgánica se seca a continuación y se separa el disolvente por destilación. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice con dietiléter/metanol (99:1) como eluyentes. El producto bruto así obtenido de N-{2-[(3S)-3-acetoxi-1-pirrolidinil]-1-fenil-etil}-2,2-difenil-N-metilacetamida puede purificarse posteriormente mediante suspensión en dietiléter, precipitación mediante mezclado con HCl etérico, separación por filtración de los cristales obtenidos en vacío, lavado

de los cristales con éter y secado al aire ($R_f = 0,6$ (DC en gel de sílice 6 F254 con diclorometano/metanol (8:2) como eluyentes)).

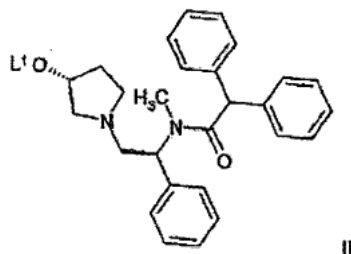
REIVINDICACIONES

1. Derivados de N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenil-acetamida con al menos un ácido unido, y las sales, los solvatos y profármacos de los mismos, **caracterizados porque** el ácido se selecciona entre ácidos carboxílicos dibásicos, ácidos hidroxicarboxílicos monobásicos y al menos oxiácidos inorgánicos dibásicos y está unido covalentemente a través del grupo 3-hidroxi-pirrolidino de la N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-2,2-difenil-acetamida, tratándose en el caso de los profármacos de ésteres alquílicos de derivados que presentan al menos un grupo ácido libre, o ésteres de derivados que presentan al menos un grupo hidroxilo libre.
2. Derivado según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el ácido se selecciona entre ácidos fisiológicamente compatibles.
3. Derivado según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado porque** el derivado presenta al menos una función ácido capacitada para la formación de sal o una función ácido que se encuentra como sal.
4. Derivado según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** el ácido hidroxicarboxílico monobásico se selecciona entre azúcares ácidos.
5. Derivado según la reivindicación 4, **caracterizado porque** el azúcar ácido es ácido glucurónico.
6. Derivado según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** el oxiácido inorgánico dibásico es ácido sulfúrico.
7. Derivado según una de las reivindicaciones 1 a 6, seleccionado entre ácido 6-(1-[(2,2-difenil-etanoil)-metil-amino]-feniletíl)-pirrolidin-3-iloxi)-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-carboxílico y éster mono-{1-[2-(difenilacetil-metil-amino)-2-fenil-etil]-pirrolidin-3-ílico} del ácido sulfúrico.
8. Derivado según una de las reivindicaciones 1 a 7 y/o una sal, un solvato o profármaco del mismo para su uso como fármaco, tratándose en el caso del profármaco de un éster alquílico de un derivado que presenta al menos un grupo ácido libre, o un éster de un derivado que presenta al menos un grupo hidroxilo libre.
9. Derivado según una de las reivindicaciones 1 a 7 y/o una sal o un solvato del mismo para su uso como agonista de receptores opioides.
10. Derivado según una de las reivindicaciones 1 a 7 y/o una sal o un solvato del mismo para su uso como agonista de receptores opioides para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades.
11. Derivado según la reivindicación 10, **caracterizado porque** las enfermedades se seleccionan entre enfermedades gastrointestinales funcionales, enfermedades inflamatorias y no inflamatorias del tracto gastrointestinal, enfermedades inflamatorias y no inflamatorias de las vías urinarias, trastornos de la digestión y alimentarios y enfermedades que están asociadas a dolores o estados de dolor fuertes.
12. Derivado según una de las reivindicaciones 1 a 7 y/o una sal o un solvato del mismo para su uso como fármaco para la profilaxis y/o el control de enfermedades.
13. Derivado según la reivindicación 12, **caracterizado porque** las enfermedades se seleccionan entre las enfermedades mencionadas en la reivindicación 11.
14. Derivado según una de las reivindicaciones 1 a 7 y/o una sal o un solvato del mismo para su uso como fármaco para la profilaxis y/o el tratamiento de dolores, estados de dolor, dolores de oído, dolores de ojos, inflamaciones, íleo, enfermedades gastrointestinales funcionales, enfermedades intestinales funcionales, enfermedades intestinales inflamatorias, intestino irritable, vejiga irritable, trastornos de la motilidad crónicos, dispepsia, neuropatía, adiposidad, bulimia, obesidad, caquexia, anorexia, disorexia, disponderosis, gastroparesia y estenosis del tracto gastrointestinal.
15. Derivado según una de las reivindicaciones 1 a 7 y/o una sal o un solvato del mismo para su uso como fármaco en combinación con uno o varios productos farmacéuticos que actúan como inhibidores del apetito.
16. Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica, **caracterizado porque** al menos un derivado según una de las reivindicaciones 1 a 7 y al menos otro compuesto, seleccionado entre vehículos, excipientes, coadyuvantes y principios activos farmacéuticos distintos de los derivados según una de las reivindicaciones 1 a 7, se convierten usando una o varias etapas de procedimiento mecánicas en una composición farmacéutica que es adecuada como forma de dosificación para la administración a pacientes.
17. Composición farmacéutica, **caracterizada porque** contiene al menos un derivado según una de las reivindicaciones 1 a 7.
18. Composición farmacéutica según la reivindicación 17, **caracterizada porque** contiene al menos otro principio activo farmacéutico.

19. Composición farmacéutica según la reivindicación 18, **caracterizada porque** el otro principio activo adicional se selecciona entre fenilpropanolamina, catina, sibutramina, amfepramona, efedrina y norpseudoefedrina.

20. Procedimiento para la preparación de un derivado según una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que

a) un compuesto de fórmula II



5

en la que

L¹ significa H o un ion metálico;

se hace reaccionar

b) con un compuesto de fórmula III,

10



en la que

L² representa un grupo saliente, y

R¹ se selecciona entre restos acilo sustituidos o no sustituidos con 1 a 12 átomos de carbono, restos alquilo que se derivan de ácidos polihidroximonocarboxílicos mediante la eliminación de un grupo hidroxilo, grupos ácido sulfónico, grupos ácido fosfónico y grupos nitro, o, cuando R¹ presenta adicionalmente al grupo L² uno o varios grupos funcionales, un derivado de R¹ dotado total o parcialmente de grupos protectores,

15

c) se separan dado el caso grupos protectores contenidos, se aísla dado el caso el compuesto de fórmula I, y dado el caso

20

d) se transforma el compuesto obtenido de fórmula I mediante tratamiento con un ácido o una base dando una de sus sales y dado el caso se aísla la sal.