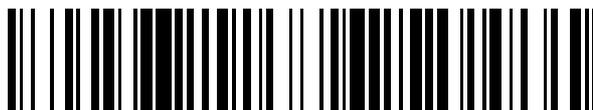


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 470 684**

51 Int. Cl.:

C07H 15/24 (2006.01) **C07D 239/18** (2006.01)

C07H 17/00 (2006.01) **A61K 31/7064** (2006.01)

C07H 7/06 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/7042 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

C07D 489/02 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 249/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2009 E 09801747 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 2376511**

54 Título: **Derivados bicíclicos de morfina-6-glucurónido, su preparación y su aplicación en terapéutica**

30 Prioridad:

11.12.2008 FR 0806974

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

24.06.2014

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**DLUBALA, ALAIN;
RIPOCHE, ISABELLE y
TRECANT, CLAIRE**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 470 684 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).

DESCRIPCION

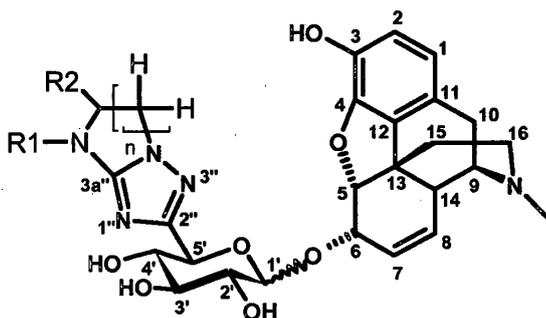
Derivados bicíclicos de morfina-6-glucurónido, su preparación y su aplicación en terapéutica

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La presente invención se refiere a derivados bicíclicos de morfina-6-glucurónido, a su preparación y a su utilización para el tratamiento y la prevención del dolor.

Los derivados de morfina-6-glucurónido y los derivados de morfina-6-glucuronamida se describen en las solicitudes de patente WO 98/44618 y FR 2 864 082 como analgésicos.

La presente invención tiene por objeto los compuestos que responden a la fórmula (I):



(I)

10 en la que:

R1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄).

R2 representa un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo alquilo(C₁-C₄) o un grupo tioalquilo(C₁-C₄), y

n es un número entero igual a 1 ó 2,

en forma de base o de sal de adición a un ácido así como en el estado de hidrato o de solvato.

15 Los compuestos de fórmula (I) pueden contener un carbono asimétrico. Pueden existir, por lo tanto, en forma de dos enantiómeros. Estos enantiómeros así como sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) contienen un carbono anomérico. Pueden existir en el estado de anómeros α o β. Los anómeros α, β y su mezcla forman parte de la invención.

20 Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en el estado de bases o de sales de adición de ácidos. Tales sales de adición forman parte de la invención.

Estas sales pueden prepararse con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo, para la purificación o el aislamiento de los compuestos de fórmula (I) forman parte igualmente de la invención.

25 Los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en forma de hidratos o de solvatos, es decir, en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Dichos hidratos y solvatos también forman parte de la invención.

En el marco de la presente invención, se entiende por:

30 • un grupo alquilo (C₁-C₄): un grupo alifático saturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono; a título de ejemplos, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y tercbutilo;

• un grupo hidroxilo: un grupo -OH;

• un grupo tiol: un grupo -SH;

35 • un grupo alquilo(C₁-C₄): un grupo O-alquilo(C₁-C₄) en el que el grupo alquilo (C₁-C₄) es tal como se ha definido anteriormente; a título de ejemplos, se pueden citar los grupos metoxi, etoxi, propoxi y butiloxi; y

- un grupo tioalquilo(C₁-C₄) : un grupo -S-alquilo(C₁-C₄) en el que el grupo alquilo(C₁-C₄) es tal como se ha definido anteriormente ; a título de ejemplos, se pueden citar los grupos tiometilo, tioetilo, tiopropilo y tiobutilo.

Entre los compuestos de fórmula (I) según la invención, un primer grupo de compuestos presenta una o varias de las características siguientes :

- 5
- R1 es un átomo de hidrógeno,
 - R2 es un grupo hidroxilo, y
 - n es igual a 2.

Entre los compuestos de fórmula (I) según la invención, se puede citar en particular el compuesto siguiente :

- - morfina-6-il 5-C-(5-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)- β-D-xilopiranosido.

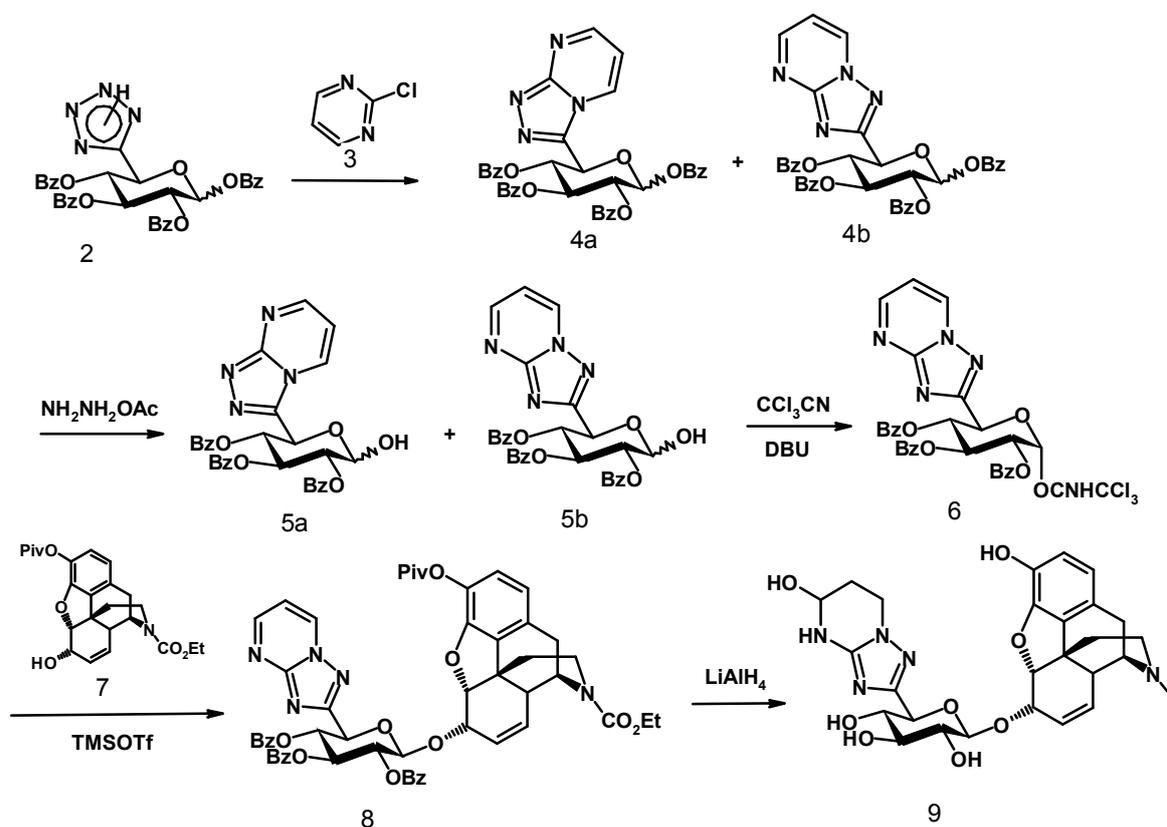
10 PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN

En el texto que sigue, se entiende por grupo protector, un grupo que permite, por una parte, proteger una función reactiva tal como un hidroxilo o una amina durante una síntesis y, por otra parte, regenerar la función reactiva intacta al final de la síntesis. Ejemplos de grupos protectores así como de métodos de protección y de desprotección se proporcionan en « Protective Groups in Organic Synthesis », Green et al., 2ª Edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York).

15 Se entiende por grupo saliente, en el texto que sigue, un grupo que puede ser escindido fácilmente de una molécula por ruptura de un enlace heterolítico, con salida de un par electrónico. Por ejemplo, este grupo puede ser así reemplazado fácilmente por otro grupo durante una reacción de sustitución. Dichos grupos salientes son, por ejemplo, los halógenos o un grupo hidroxilo activado tal como un metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, triflato, acetato, etc. Ejemplos de grupos salientes así como referencias para su preparación se proporcionan en «Advances in Organic Chemistry», J. March, 3ª Edición, Wiley Interscience, p. 310-316.

20 El esquema de reacción 1 siguiente ilustra la reacción para el ejemplo particular del morfina-6-il 5-C-(5-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)- β-D-xilopiranosido.

Esquema de reacción 1



En una primera etapa, el compuesto (7), que contiene un grupo protector en posición 3 del ciclo morfínico por ejemplo un grupo pivaloilo y en posición 17 por un grupo carboxilato de etilo puede acoplarse al compuesto (6) previamente protegido por ejemplo por un grupo benzoilo y cuya función hidroxilo del carbono anomérico se activa por ejemplo por un grupo tricloroacetimidato $-\text{CNHCCl}_3$, para obtener el compuesto (8).

- 5 La reacción de acoplamiento puede efectuarse por ejemplo en presencia de un ácido de Lewis, tal como trifluorometanosulfonilo de trimetilsilano (TMSOTf), en un disolvente tal como diclorometano, a una temperatura comprendida entre 0°C y 25°C .

El compuesto (7) puede prepararse por ejemplo según el método descrito en Portoghese et al. J. Med. Chem. 1972, 15, 208-210.

- 10 El compuesto (6) puede obtenerse por activación de la función hidroxilo del compuesto (5). En el caso en el que el grupo activador es un grupo tricloroacetimidato $-\text{CNHCCl}_3$, la reacción puede hacerse en presencia de tricloroacetnitrilo y de una base fuerte tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, en un disolvente tal como diclorometano.

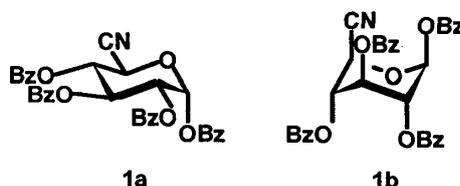
- 15 El compuesto (5) puede obtenerse previamente por desprotección anomérica del compuesto (4). Por ejemplo, cuando el grupo protector es un grupo benzoilo, la desprotección del grupo hidroxilo puede hacerse en presencia de acetato de hidrazina (NH_2NH_2 , CH_3COOH).

- 20 En una segunda etapa, el compuesto (8) se reduce y desprotege simultáneamente, por ejemplo en presencia de hidruro de litio y de aluminio, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, a la temperatura de reflujo del medio de reacción, y se aísla en presencia de un ácido mineral tal como ácido clorhídrico. Se obtiene así el compuesto (9) que es un ejemplo de compuesto de fórmula general (I).

La invención se ilustra de manera no limitativa por los ejemplos siguientes.

Ejemplo

1.1. 1,2,3,4-tetra-O-benzoil- α/β -D-glucurononitrilo



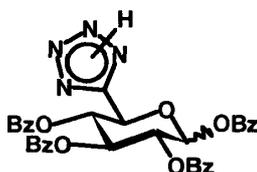
- 25 A una suspensión de D-glucuronamida (25,0 g, 0,129 moles) en piridina (100 mL) a temperatura ambiente, se añade en 30 min una disolución de cloruro de benzoilo (102 mL, 0,878 moles) en diclorometano (90 mL). El medio de reacción se agita una noche a temperatura ambiente y se añaden diclorometano (200 mL) y agua (200 mL). La fase orgánica se lava con una disolución de ácido clorhídrico 1N (200 mL), una disolución saturada de hidrógenocarbonato de sodio (3 x 200 mL) y una disolución saturada de cloruro de sodio (200 mL). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se elimina bajo presión reducida. El resto (aceite amarillo) se tritura en etanol (200 mL) para proporcionar una mezcla de anómeros (43,4 g, 57%) en forma de cristales de color amarillo claro. El espectro de RMN de protón en deuteriocloroformo, CDCl_3 , muestra una relación $\alpha:\beta$ de 2:1.

Punto de fusión : $209-212^\circ\text{C}$.

- 35 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 8,10-7,30 (m, $20\text{H}\alpha+20\text{H}\beta$, H-aro), 6,88 (d, $1\text{H}\alpha$, J 3,5 Hz, H-1 α), 6,57 (d, $1\text{H}\beta$, J 3,0 Hz, H-1 β), 6,21 (t, $1\text{H}\alpha$, J 9,5 Hz, H-3 α), 5,93 (t, $1\text{H}\alpha$, J 9,5 Hz, H-4 α), 5,84 (t, $1\text{H}\beta$, J 4,0 Hz, H-3 β), 5,71-5,65 (m, $1\text{H}\alpha+1\text{H}\beta$, H-2 α , H-4 β), 5,64 (m, $1\text{H}\beta$, H-2 β), 5,16 (d, $1\text{H}\beta$, J 4,0 Hz, H-5 β), 5,11 (d, $1\text{H}\alpha$, J 9,5 Hz, H-5).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 165,5, 165,1, 164,8, 164,6, 164,3, 163,8 (C=O), 134,4-128,0 (C-aro), 115,3 (C-6 β), 114,1 (C-6 α), 90,9 (C-1 β), 89,4 (C-1 α), 69,3, 69,2, 69,0 (C-2 α , C-3 α , C-4 α), 67,4 (C-4 β), 66,7, 66,5 (C-2 β , C-3 β), 61,9 (C-5 α), 60,8 (C-5 β). Masa calculada para $\text{C}_{34}\text{H}_{25}\text{NO}_9\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 614,1427, encontrada 614,1422.

- 40 1.2. 1,2,3,4-tetra-O-benzoil-5-C-(tetrazol-5-il)- α/β -D-xilopiranosas



5 A una disolución de 1,2,3,4-tetra-O-benzoil- α/β -D-glucuronitrilo preparada anteriormente (43,0 g, 72,8 mmoles) en tolueno (500 mL) se añaden óxido de bis-(tributylestaño) (3,70 mL, 7,26 mmoles) y aziduro de trimetilsililo (28,7 mL, 216 mmoles). El medio de reacción se agita una noche a reflujo. El disolvente se elimina bajo presión reducida y el resto se purifica por cromatografía en gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 1:1 a 0:1) para proporcionar 1,2,3,4-tetra-O-benzoil-5-C-(tetrazol-5-il)- α/β -D-xilopiranososa (27,0 g, 59%) en forma de cristales marrones. El espectro de RMN de protón en CDCl_3 muestra una relación α : β de 2:1.

Punto de fusión 144-147°C.

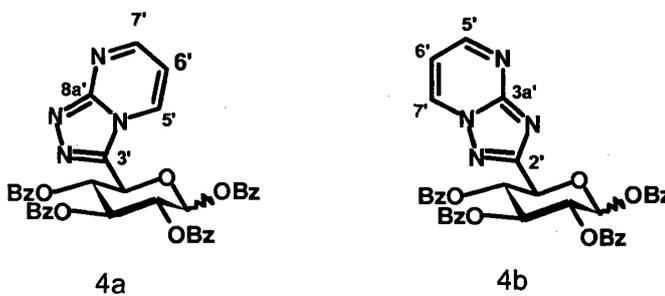
10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 8,19-7,28 (m, 20H α +20H β , H-aro), 7,06 (d, 1H α , J 3,5 Hz, H-1 α), 6,50-6,44 (m, 1 H β +1H α , H-1 β . H-3 α), 6,21 (t, 1 H β , J 9,0 Hz, H-3 β), 6,13-6,01 (m, 2H β). +1H α , H-4 β , H-4 α . H-2 β), 5,90-5,85 (m, 2H α , H-2 α , .H-5 α), 5,66 (d, 1 H β , J 9,0 Hz, H-5 β).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 165,79, 165,2, 164,7 (C=O, C=N), 134,4-128,1 (C-aro), 93,0 (C-1 β), 89,9 (C-1 α), 72,0, 70,5, 70,4, 70,3, 69,5 (C-2 α , C-2 β , C-3 α , C-3 β , C-4 α , C-4 β), 68,9 (C-5 β), 67,0 (C-5 α).

Masa calculada para $\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_9\text{Na}$ [M+Na] $^+$ 657,1597, encontrada 657,1595.

1.3. 1,2,3,4-tetra-O-benzoil-5-C-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-3-il)- α/β -D-xilopiranososa (4a)

15 1,2,3,4-tetra-O-benzoil-5-C-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)- α/β -D-xilopiranososa (4b)



Una disolución de 1,2,3,4-tetra-O-benzoil-5-C-(tetrazol-5-il)- α/β -D-xilopiranososa (2) (3,0 g, 4,73 mmoles) y de 2-cloropirimidina (813 mg, 7,10 mmoles) en piridina (38 mL) se mantiene a reflujo con agitación durante una noche.

20 El disolvente se elimina bajo presión reducida y el resto se purifica por cromatografía en gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 3:7) para proporcionar la mezcla de isómeros 1,2,3,4-tetra-O-benzoil-5-C-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-3-il)- α/β -D-xilopiranososa (4a) (1,8 g) y 1,2,3,4-tetra-O-benzoil-5-C-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)- α/β -D-xilopiranososa (4b) (0,6 g) en forma de cristales amarillo claro. El espectro de RMN del protón en CDCl_3 muestra una relación α : β de 2:1 para el isómero 1,2,3,4-tetra-O-benzoil-5-C-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-3-il)- α/β -D-xilopiranososa (4a) y de 7:3 para 1,2,3,4-tetra-O-benzoil-5-C-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)- α/β -D-xilopiranososa (4b).

25 El rendimiento global de la reacción es de 74%.

Análisis de 1,2,3,4-tetra-O-benzoil-5-C-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-3-il)- α/β -D-xilopiranososa 4a

Rf = 0,55 (ciclohexano-acetato de etilo 1:4)

Punto de fusión : 175-179°C

30 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 8,93 (m, 1H α , H-5' α ou H-7' α), 8,87 (m, 1H β , H-5' β o H-7' β), 8,73 (m, 1H α , H-5' α o H-7' α), 8,64 (m, 1H β , H-5' β ou H-7' β), 8,22-7,25 (m, 20H α +20H β , H-aro), 7,04 (d, 1H α , J 3,5 Hz, H-1 α), 7,00 (dd, 1H α , J 4,0 Hz, J 7,0 Hz, H-6' α), 6,93 (dd, 1H β , J 3,5 Hz, J 6,5 Hz, H-6' β), 6,57 (t, 1H α , J 9,5 Hz, H-3 α), 6,52 (d, 1H β , J 7,5 Hz, H-1 β), 6,29 (m, 2H β , H-3 β , H-4 β), 6,11-6,01 (m, 2H α +1H β , H-4 α , H-5 α , H-4 β), 5,93 (dd, 1H α , J 3,5 Hz, J 10,0 Hz, H-2 α), 5,90-5,86 (m, 1H β , H-5 β).

35 RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 165,5, 165,2, 165,1, (C=O), 164,6 (C-3' β), 164,4 (C-3' α), 155,1 (C-8a' α , C-8a' β), 154,2 (C-5' α o C-7' α), 154,0 (C-5' β o C-7' β), 140,3 (C-5' β o C-7' β), 140,1 (C-5' α o C-7' α), 134,4, 134,2, 133,8, 133,7, 133,5, 132,5, 132,4, 130,2-128,3 (C-aro), 110,4 (C-6' α , C-6' β), 93,0 (C-1 β), 89,7 (C-1 α), 71,5 (C-2 β o C-3 β o C-4 β o C-5 β) 70,6 (C-2 β o C-3 β o C-4 β o C-5 β), 70,4 (C-2 α), 70,0 (C-2 β o C-3 β o C-4 β o C-5 β), 69,5 (C-3 α o C-4 α), 69,1 (C-3 α o C-4 α), 68,7 (C-5 β).

Masa calculada para $\text{C}_{38}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_9$ [M+H] $^+$: 685,1935, encontrada 685,1953

40

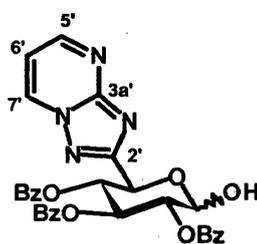
Análisis de 1,2,3,4-tetra-O-benzoil-5-C-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)- α/β -D-xilopiranosas 4b

Rf = 0,65 (ciclohexano-acetato de etilo 1:4)

Punto de fusión : 188-190 °C

5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 8,80-8,71 (m, 2H α + 2H β , H-5' α , H-7' α , H-5' β , H-7' β), 8,22-7,30 (m, 20H α + 20H β , H-aro), 7,10 (dd, 1H α , J 6,5 Hz, J 4,5 Hz, H-6' α), 7,07-7,02 (m, 1H α + 1H β , H-6' β , H-1 α), 6,47 (m, 1H α + 1H β , H-1 β + H-3 α), 6,27-6,16 (m, 1H α + 2H β , H-4 α , H-3 β , H-4 β), 6,06 (m, 1H β , H-4 β), 5,89 (dd, 1H α , J 3,5 Hz, J 10,0 Hz, H-2 α), 5,73 (d, 1H α , J 10,0 Hz, H-5 α), 5,53 (d, 1H β , J 9,0 Hz, H-5 β).

10 RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 165,8, 165,6, 165,3, 165,0, 164,8, 164,5, 164,2 (C=O), 164,0 (C-2' α), 163,8 (C-2' β), 155,3 (C-3a' α , C-3a' β), 155,1 (C-7' α), 155,0 (C-7' β), 136,0 (C-5' α , C-5' β), 134,0, 133,7, 133,4-133,2, 130,2-128,2 (C-aro), 110,7 (C-6' α), 110,6 (C-6' β), 92,9 (C-1 β), 90,0 (C-1 α), 72,5 (C-3 β o C-4 β o C-5 β), 72,0 (C-3 β o C-4 β o C-5 β), 71,3 (C-4 α), 70,6 (C-3 α), 70,3 (C-2 α), 69,4 (C-5 α).

Masa calculada para $\text{C}_{38}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 685,2524, encontrada : 685,19531.4. 2,3,4-tri-O-benzoil-5-C-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)- α/β -D-xilopiranosas (5b)

5b

15 A una disolución del compuesto 1,2,3,4-tetra-O-benzoil-5-C-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-3-il)- α/β -D-xilopiranosas (4a) ó 1,2,3,4-tetra-O-benzoil-5-C-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)- α/β -D-xilopiranosas (4b) (500 mg, 0,73 mmoles) en N,N-dimetilformamida (19 mL) a 0°C, se añade acetato de hidrazina (101 mg, 1,10 mmoles) en pequeñas partes en 10 min. El medio de reacción se agita 1 h a 0°C y 2 h a temperatura ambiente.

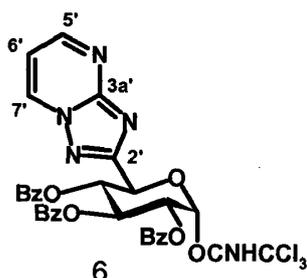
20 El disolvente se elimina bajo presión reducida y el resto se purifica por cromatografía en gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 1:4) para proporcionar 2,3,4-tri-O-benzoil-5-C-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)- α/β -D-xilopiranosas 5 (284 mg, 67%) en forma de cristales blancos. El espectro de RMN del protón en CDCl_3 muestra una relación $\alpha:\beta$ de 4:1.

Rf = 0,30 (ciclohexano-acetato de etilo 1:4)

Punto de fusión : 133-135°C.

25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) para el anómero α : δ 8,77 (dd, 1 H, J 2,0 Hz, J 7,0 Hz, H-5' ou H-7'), 8,69 (m, 1 H, H-5' ou H-7'), 8,02-7,27 (m, 15H, H-aro), 7,04 (m, 1 H, H-6'), 6,43 (t, 1 H, J 10,0 Hz, H-3), 6,11 (t, 1 H, J 10,0 Hz, H-4), 5,95 (d, 1 H, J 3,5 Hz, H-1), 5,88 (d, 1 H, J 10,0 Hz, H-5), 5,49 (dd, 1 H, J 3,5 Hz, J 10,0 Hz, H-2).

30 RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para el anómero α : δ 165,8, 165,7, 165,0 (C=O), 164,9 (C-2'), 155,2 (C-3a'), 155,1 (C-7'), 136,1 (C-5'), 133,2-132,9, 129,3-128,2 (C-aro), 110,8 (C-6'), 90,8 (C-1), 72,2 (C-2), 71,7 (C-4), 70,5 (C-3), 66,3 (C-5).

Masa calculada para $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 581,1672 ; encontrada 581,16611.5. Tricloroacetimidato de 2,3,4-tri-O-benzoil-5-C-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)- α -D-xilopiranosilo (6)

6

5 A una disolución de 2,3,4-tri-O-benzoil-5-C-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)- α / β -D-xilopiranososa 5 (650 mg, 1,12 mmoles) en diclorometano (15 mL) a temperatura ambiente, se añaden 1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno (186 μ L, 1,24 mmoles) y tricloroacetnitrilo (2,2 ml, 21,94 mmoles). El medio de reacción se agita 1,5 horas a temperatura ambiente. Se añade una disolución de ácido acético (70 μ L, 1,22 mmoles) en agua (7 mL). Las fases se separan, la fase orgánica se lava con agua (7 mL) y se seca sobre sulfato de sodio.

El disolvente se elimina bajo presión reducida y el resto se purifica por cromatografía en gel de sílice (sílice previamente neutralizada por lavados con una disolución de trietilamina, 5% en acetato de etilo) (ciclohexano-acetato de etilo 1:1) para proporcionar tricloroacetimidato de 2,3,4-tri-O-benzoil-5-C-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)- α -D-xilopiranosilo (6) (565 mg, 70%) en forma de cristales amarillos.

10 Rf = 0,35 (ciclohexano-acetato de etilo 2:3)

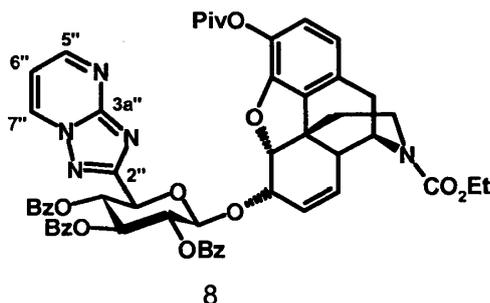
Punto de fusión : 72-73°C

$[\alpha]_D^{25} = 117,2$ (c 0,1, CDCl₃)

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 8,81-8,76 (m, 2H, H-5', H-7'), 8,69 (s, 1H, NH), 8,00-7,29 (m, 15H, H-aro), 7,11 (dd, 1 H, J 4,0 Hz, J 7,0 Hz, H-6'), 7,00 (d, 1 H, J 3,5 Hz, H-1), 6,43 (t, 1 H, J 10,0 Hz, H-3), 6,20 (t, 1 H, J 10,0 Hz, H-4), 5,81 (dd, 1 H, J 3,5 Hz, J 10,0 Hz, H-2), 5,71 (d, 1H, J 10,0 Hz, H-5).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ 165,6, 165,3, 164,7 (C=O), 164,0 (C-2'), 160,4 (C=N), 155,4 (C-3a'), 155,1 (C-7'), 135,9 (C-5'), 133,5-133,2, 129,9-128,2 (C-aro), 110,7 (C-6'), 93,3 (C-1), 71,1 (C-4), 70,6 (C-2), 70,1 (C-3), 69,4 (C-5).

1.6. 3-O-pivaloil-N-etoxicarbonilnormorfin-6-il 2,3,4-tri-O-benzoil-5-C-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)- β -D-xilopiranosido (8)



20 A una disolución de tricloroacetimidato de 2,3,4-tri-O-benzoil-5-C-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)- α -D-xilopiranosilo (6) (1,5 g, 2,07 mmoles) y de 3-O-pivaloil-N-etoxicarbonilnormorfina (7) (738 mg, 1,73 mmoles) en diclorometano (24 mL) enfriada a 0°C se añade trifluorometanosulfonyl de trimetilsilano (1,2 mL, 6,61 mmoles).

El medio de reacción se agita 30min a 0°C y 1h a temperatura ambiente.

25 Se añade base de Hünig (1,1 mL), la mezcla se agita 15min y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en gel de sílice ciclohexano-acetato de etilo 1:4) para proporcionar el compuesto 3-O-pivaloil-N-etoxicarbonilnormorfin-6-il 2,3,4-tri-O-benzoil-5-C-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)- β -D-xilopiranosido (8) (470 mg, 31%) en forma de cristales amarillos.

Rf = 0,45 (ciclohexano-acetato de etilo 1:4)

30 Punto de fusión : 171,5°C

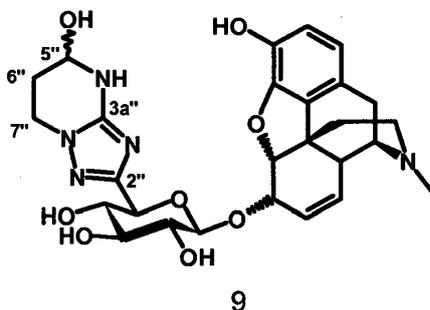
$[\alpha]_D^{23} = -65,3$ (c 0,5, CDCl₃)

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 8,80 (dd, 1 H, J 2,0 Hz, 4,0 Hz, H-5" o H-7"), 8,75 (dd, 1 H, J 2,0 Hz, 7,0 Hz, H-5" o H-7"), 8,02-7,29 (m, 15H, H-aro), 7,10 (dd, 1 H, J 4,0 Hz, J 7,0 Hz, H-6"), 6,71 (d, 1 H, J 8,0 Hz, H-1), 6,52 (d, 1 H, J 8,0 Hz, H-2), 6,21 (m, 1 H, H-4'), 5,95 (t, 1 H, J 9,0 Hz, H-3'), 5,75-5,69 (m, 2H, H-2', H-8), 5,47 (d, 1 H, J 7,0 Hz, H-1'), 5,34 (d, 1 H, J 9,5 Hz, H-5'), 5,23 (m, 1 H, H-7), 4,98 (d, 1 H, J 5,5 Hz, H-5), 4,93 (m, 1 H, H-9), 4,46 (m, 1H, H-6), 4,20-4,05 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3,99 (m, 1 H, H-16a), 3,00 (m, 1 H, H-16b), 2,90-2,70 (m, 2H, H-10), 2,48 (m, 1H, H-14), 1,88 (m, 2H, H-15), 1,31-1,25 (m, 12H, C(CH₃)₃, OCH₂CH₃).

40 RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ 165,7, 165,2, 164,7 (C=O), 155,4 (C-3a"), 154,9 (C-7"), 136,0 (C-5"), 133,1-128,2 (C-aro), 122,2 (C-1), 119,2 (C-2), 110,6 (C-6"), 99,4 (C-1'), 89,9 (C-5), 73,0 (C-6), 72,7 (C-3'), 72,2 (C-2'), 71,3 (C-4', C-5'), 61,5 (OCH₂CH₃), 49,8 (C-9), 44,3 (C-13), 39,8 (C-14), 37,2 (C-16), 35,3 (C-15), 30,0 (C-10), 27,2 (C(CH₃)₃), 14,7 (OCH₂CH₃).

Masa calculada para C₅₅H₅₂N₅O₁₃ [M+H]⁺ : 990,356, encontrada : 990,3596

1.7. morfín-6-il 5-C-(5-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)- β-D-xilopiranosido (9)



9

A una suspensión de hidruro de litio y de aluminio (140 mg, 3,69 mmoles) en tetrahidrofurano (6 mL), se añade una disolución del compuesto 3-O-pivaloil-N-etoxicarbonilnormorfín-6-il 2,3,4-tri-O-benzoil-5-C-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)- β-D-xilopiranosido (8) (250 mg, 0,28 mmoles) en tetrahidrofurano (6 mL).

El medio de reacción se agita durante 1 h a reflujo. Se añade acetato de etilo para destruir el exceso de hidruro de litio y de aluminio y el medio se lleva a pH 1 por adición de una disolución de ácido clorhídrico 1 N. El medio de reacción se concentra a sequedad. El resto se purifica una primera vez en columna de cromatografía en fase inversa (H₂O pura y después (H₂O+0,1% ácido trifluoroacético)-acetronitrilo 80:20) para eliminar las sales.

Una segunda purificación por cromatografía preparativa en fase inversa (gradiente (H₂O+0,1% ácido trifluoroacético)- acetronitrilo de 95:5 a 20:80) permite obtener morfín-6-il 5-C-(5-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-β-D-xilopiranosido (9) en forma de cristales blancos (61 mg, 40%).

Punto de fusión : 201 °C

$[\alpha]_D^{23} = -118,4$ (c 0,5, metanol)

RMN ¹H (300 MHz, D₂O) : 6,80 (d, 1H, J 8,0 Hz, H-1), 6,72 (d, 1 H, J 8,0 Hz, H-2), 5,83 (m, 1 H, H-8), 5,43 (m, 1 H, H-7), 5,36 (m, 1 H, H-5''), 5,29 (d, 1 H, J 5.5 Hz, H-5), 4,91 (d, 1 H, J 8,0 Hz, H-1'), 4,52 (m, 1 H, H-6), 4,51 (d, 1 H, J 9,5 Hz, H-5'), 4,32-4,20 (m, 2H, H-9, H-6''a), 4,10 (m, 1 H, H-6''b), 3,78 (t, 1 H, J 9,5 Hz, H-4'), 3,68 (t, 1 H, J 9,5 Hz, H-3'), 3,53 (dd, 1 H, J 8,0 Hz, J 9,5 Hz, H-2'), 3,40 (m, 1 H, H-16a), 3,25 (m, 1 H, H-10a), 3,12 (m, 1 H, H-16b), 3,05-2,89 (m, 5H, H-10b, H-14, NCH₃), 2,35-2,11 (m, 4H, H-15, H-7'').

RMN ¹³C (75 MHz, D₂O): 131,2 (C-8), 126,1 (C-7), 120,5 (C-2), 117,8 (C-1), 102,5 (C-1'), 88,3 (C-5), 74,9 (C-3'), 73,7 (C-6), 72,9 (C-2'), 71,7 (C-4'), 71,1 (C-5''), 70,4 (C-5'), 60,6 (C-9), 47,2 (C-16), 40,9 (NCH₃), 40,1 (C-6''), 38,5 (C-14), 32,4 (C-15), 26,2 (C-7''), 20,9 (C-10).

Masa calculada para C₂₇H₃₄N₅O₈ [M+H]⁺ : 556,2407, encontrada : 556,3278.

Actividad biológica

Los compuestos según la invención han sido objeto de ensayos farmacológicos que permiten determinar su efecto analgésico.

Se efectuaron ensayos que consisten en medir la actividad in vivo de los compuestos de la invención sobre una respuesta refleja nociceptiva. En este método, se mide la latencia de la respuesta refleja nociceptiva del animal como testigo del dolor.

Ensayo de « Tail-Flick »

Modo de operación

La actividad analgésica se determinó por el ensayo de « Tail- Flick » en ratones machos Swiss (Iffa Credo). Este ensayo se basa en el reflejo nociceptivo espontáneo de retirar la cola del animal provocado por un estímulo térmico doloroso (fuente infrarrojos). El ensayo de « Tail-flick » (ensayo de D'Amour y Smith, 1941, Pharmacol Exp Ther;72 : 74-79) consiste, después de la administración de un producto, en poner la cola de un ratón en el punto del foco de la fuente de infrarrojos de forma que se produce un estímulo térmico nociceptivo (temperatura de superficie de aproximadamente 55-60°C). El tiempo de reacción (TR) del ratón (latencia entre el momento en el que el rayo luminoso empieza y el momento en el que el ratón retira su cola) se midió en duplicado a diferentes tiempos que van de 20 minutos a 120 minutos después de la administración del producto. La intensidad del calor se ajusta de forma que este reflejo de retirada esté comprendido entre 0,5 y 3,5 segundos en los animales testigo y representa arbitrariamente el criterio para una analgesia mínima (0 %). Las medidas del tiempo de reacción se realizaron antes de la administración del producto para cada ratón y permiten establecer un tiempo de medida base. Se eligió un tiempo máximo de 8 segundos como tiempo máximo de reacción de manera que no se induce un daño tisular por

quemadura en los animales y representa arbitrariamente el criterio para una analgesia máxima (100 %). El tiempo de reacción aumenta con los analgésicos respecto a un animal testigo que no recibe el tratamiento. Los productos se administraron por vía subcutánea y oral a dosis comprendidas entre 1,25 y 30 mg/kg.

Resultados

5 Los resultados obtenidos para los compuestos de la invención están representados por los datos siguientes :

- el porcentaje de actividad analgésica máxima (índice % MPE máx) obtenido para cada compuesto (a una dosis ensayada),
 - la DE₅₀ (expresada en mg/kg) correspondiente a la dosis eficaz para cada compuesto para la que se obtuvo una analgesia de 50 % ; ésta se calcula a un tiempo dado después de la administración de los compuestos ; y
- 10 • la duración de la acción analgésica a una dosis dada.

El porcentaje de actividad analgésica (% MPE) se determina por la fórmula siguiente :

$$\% \text{ MPE} = (\text{TRpost-administración} - \text{TRpre-administración}) * 100 / (\text{TRmáx} - \text{TR pre-administración}).$$

15 Entre los compuestos más activos cuya actividad se evaluó por vía subcutánea, a título de ejemplo el morfín-6-il 5-C-(5-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)- β-D-xilopiranosido presenta un porcentaje de actividad analgésica máxima (índice % MPE máx) de 80% para la dosis de 1,25 mg/kg y una DE₅₀ inferior a 1,25 mg/kg determinada 60 minutos después de la administración. Los efectos analgésicos son persistentes y con una duración superior a 120 minutos para esta vía de administración.

Parece, por lo tanto, que los compuestos según la invención tienen una actividad analgésica.

20 Los compuestos según la invención pueden utilizarse, por lo tanto, para la preparación de medicamentos, en particular de medicamentos destinados al tratamiento o a la prevención del dolor.

Así, según otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal de adición de este último a un ácido farmacéuticamente aceptable, o también un hidrato o un solvato.

25 Estos medicamentos encuentran su empleo en terapéutica, principalmente en el tratamiento y la prevención del dolor agudo o crónico principalmente periférico o asociado a enfermedades inflamatorias tales como artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis, gota, vascularitis, enfermedad de Crohn y síndrome del colon irritable, dolores neuropáticos, musculares, óseos, post-operatorios, migraña, lumbalgias, dolores asociados a los cánceres, a la diabetes o también al SIDA.

30 Los compuestos según la invención, como antálgicos, encuentran también su empleo en el tratamiento de las disfunciones sexuales y en particular en el tratamiento de la eyaculación precoz en el ser humano.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato de dicho compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

35 Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por los expertos en la técnica.

40 En las composiciones farmacéuticas de la presente invención, para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, intraocular, el principio activo de fórmula (I) anterior, o su sal, solvato o hidrato opcional, se puede administrar en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para el tratamiento de los trastornos o enfermedades anteriores.

45 Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y soluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

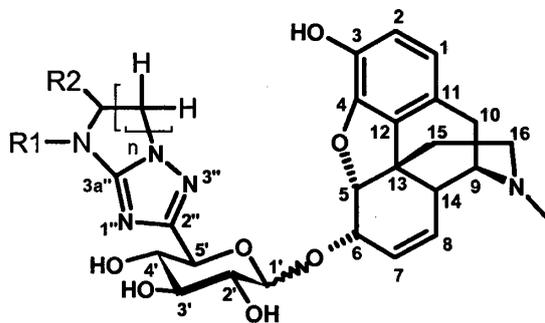
A modo de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención en forma de comprimido puede comprender los componentes siguientes:

ES 2 470 684 T3

| | |
|------------------------------|-----------|
| Compuesto según la invención | 50,0 mg |
| Manitol | 223,75 mg |
| Croscarmelosa sódica | 6,0 mg |
| Almidón de maíz | 15,0 mg |
| Hidroxipropil-metilcelulosa | 2,25 mg |
| Estearato de magnesio | 3,0 mg |

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I)



(I)

en la que :

5 R1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄).

R2 representa un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo alquilo(C₁-C₄) o un grupo tioalquilo(C₁-C₄), y

n es un número entero igual a 1 ó 2,

en forma de base o de sal de adición a un ácido así como en el estado de hidrato o de solvato.

10 2. Compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho compuesto presenta una o varias de las características siguientes :

- R1 es un átomo de hidrógeno,

- R2 es un grupo hidroxilo ; y

n es igual a 2.

15 3. Compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque dicho compuesto es morfina-6-il 5-C-(5-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)- β-D-xilopiranosido.

4. Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal de adición de este compuesto a un ácido farmacéuticamente aceptable, o también un hidrato o un solvato del compuesto de fórmula (I).

20 5. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de este compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

6. Utilización de un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención del dolor.