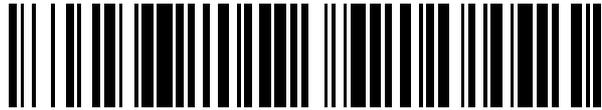


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 782**

51 Int. Cl.:

C07K 5/06 (2006.01)

C07K 5/08 (2006.01)

C07K 5/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2012** **E 12826570 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2015** **EP 2760880**

54 Título: **Peptidomiméticos y su aplicación**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.10.2015

73 Titular/es:

**INSTYTUT MEDYCYN Y DOSWIADCZALNEJ I
KLINICZNEJ IM MIROSLAWA
MOSSAKOWSKIEGO POLSKIEJ AKADEMII NAUK
(100.0%)
Ul. Pawinskiego 5
02-786 Warszawa, PL**

72 Inventor/es:

LIPKOWSKI, ANDRZEJ

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 548 782 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

Peptidomiméticos y su aplicación

El objeto de la presente invención comprende peptidomiméticos novedosos que exhiben afinidad por receptores opiáceos y que poseen la fórmula general mostrada en la Figura 1, para administración gastrointestinal o periférica en forma de una píldora, infusión, inyección o implante en el tratamiento de efectos secundarios de opiáceos periféricos, particularmente estreñimiento y/o depresión respiratoria.

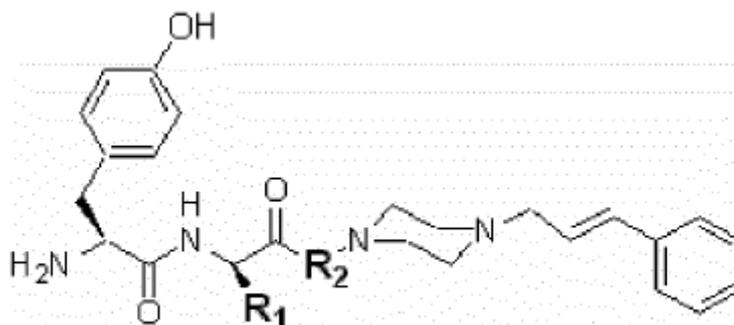
Las aplicaciones de píldoras orales o parches transdérmicos con fármacos opiáceos son los tratamientos más comunes de alivio de dolor agudo o crónico. Estos compuestos distribuidos no específicamente por todo el cuerpo, además de efectos analgésicos en el sistema nervioso central, producen efectos secundarios (depresión respiratoria, estreñimiento, tolerancia, sedación, etc.) en tal medida que el tratamiento del dolor se reduce por los médicos o se rechaza por los pacientes. Especialmente, el estreñimiento es el efecto secundario más nocivo. La incidencia de estreñimiento inducido por opiáceos en pacientes con dolor no maligno es de aproximadamente un 40 % [Camilieri M. *American Journal of Gastroenterology* 2011; 106(5): 835-842]. En un estudio, un tercio de los pacientes que recibían terapia opiácea por dolor crónico omitían o reducían dosis o dejaban la medicación debido al estreñimiento [Bell TJ, Panchal SJ, *et al. Pain Medicine* 2009; 10(1): 35-42].

Las terapias disponibles para estreñimiento inducido por opiáceos incluyen laxantes orales, supositorios y los antagonistas opiáceos naloxona y metilnaltrexona. Debido a que los laxantes no específicos solo pueden ser parcialmente eficaces para estreñimiento inducido por opiáceos, los desarrollos recientes se han centrado en medicaciones que se dirigen específicamente al receptor mu en la pared intestinal. Dos terapias que están actualmente disponibles son naloxona oral y metilnaltrexona parenteral [McNicol E, Boyce DB, *et al. Pain Medicine* 2008; 9(6): 634-659].

La naloxona es un antagonista competitivo de receptores opiáceos. Por vía oral, revierte activamente la unión del agonista opiáceo a los receptores mu intestinales. La naloxona experimenta un metabolismo hepático de primer paso extenso que da como resultado la reducción de su concentración sistémica. Desgraciadamente, esta concentración no es predecible, especialmente en pacientes enfermos crónicos que tienen a menudo problemas hepáticos.

Recientemente, se ha propuesto la metilnaltrexona subcutánea para el tratamiento de estreñimiento inducido por opiáceos como antagonista opiáceo de acción periférica con capacidad limitada de cruzar la barrera hematoencefálica [Thomas J, Karver S, *et al. New England Journal of Medicine* 2008; 358(22): 2332-2343]. Aunque la metilnaltrexona actúa bastante específicamente en voluntarios sanos, ha de tomarse en consideración su antagonismo contra la analgesia opiáceos en pacientes enfermos crónicos.

Son objeto de la presente invención compuestos con la fórmula general (mostrada en la Figura 1):



en la que R_1 designa un residuo de D-aminoácido seleccionado de entre: D-alanina, D-treonina, D-serina, D-metionina, D-leucina, D-glutamina, D-asparagina, D-arginina, D-lisina; R_2 designa nada o un residuo de glicina o dipéptido seleccionado de entre Gly-Phe, Gly-Trp.

En particular, son objeto de la presente invención compuestos seleccionados del grupo consistente en: tirosil-D-alanil-glicil-cinamilpiperazina, tirosil-D-treonil-glicil-fenilalanil-cinamilpiperazina, tirosil-D-arginil-cinamilpiperazina y tirosil-D-treonil-cinamilpiperazina.

El siguiente aspecto de la invención es el uso del péptido según la invención, como se define anteriormente, en la producción de un antagonista de fármacos opiáceos.

Posiblemente, el fármaco producido se diseña para administración oral o periférica para revertir el estreñimiento inducido por fármacos opiáceos. Particularmente, el fármaco producido se diseña para interactuar con receptores opiáceos. Posiblemente, el fármaco producido está en forma de píldoras orales para administración directa al tracto gastrointestinal, o infusiones venosas para administración periférica. Particularmente, el fármaco producido está en

forma de una composición multifarmacológica, especialmente que contiene agonistas opiáceos usados en la terapia del dolor. Posiblemente, el fármaco producido está en forma de una composición que contiene un polímero sólido que es el portador de las sustancias activas.

5 Durante la investigación de estructura-actividad de los peptidomiméticos opiáceos novedosos, se mostró inesperadamente que los análogos peptídicos opiáceos que hibridan con trans-1-cinamilpiperazina de fórmula general presentada en la Figura 1 expresaban alta afinidad por receptores opiáceos, particularmente receptores opiáceos μ , pero con actividad antagonista por medicamentos opiáceos como morfina, fentanilo o péptidos opiáceos como encefalina o bialina. Además, se encontró que los peptidomiméticos aplicados por vía intravenosa u
10 oral en un modelo de dolor animal experimental no reducen los efectos centrales antinociceptivos del agonista opiáceo coaplicado como morfina o bialina.

Sin embargo, los peptidomiméticos con agonistas opiáceos aplicados por vía intravenosa o intraperitoneal reducían el estreñimiento inducido por opiáceos aplicados por vía oral. Además, la preaplicación o coaplicación oral de peptidomiméticos (con fórmula general en la Figura 1) con morfina o loperamida de tipo opiáceo revertía los síntomas de estreñimiento inducido por opiáceos.

15 Para ilustrar mejor la actividad de la presente invención consistente en la actividad antiestreñimiento resultante del uso de fármacos opiáceos para analgesia, los siguientes ejemplos demuestran la eficacia de los compuestos en modelos animales.

Ejemplo 1.

20 Se aciló trans-1-cinamilpiperazina con *terc*-Boc-Tyr-D-Ala-Gly usando el procedimiento de acoplamiento de *N,N*-diciclohexilcarbodiimida con *N*-hidroxisuccinimida en solución de *N,N*-dimetilformamida. Después de filtrar la *N,N*-diciclohexilurea, se precipitó el producto intermedio bruto con agua. Se lavó el sólido tres veces con agua y se secó. Se retiró el grupo protector *terc*-butiloxicarbonilo con clorhidrato al 5 % en acetato de etilo. Se precipitó el producto bruto final como sal clorhidrato con etiléter. Se purificó el producto bruto usando un procedimiento preparativo de HPLC en un sistema de gradiente de ácido clorhídrico al 0,5 %/etanol.

25 Se ensayó el producto puro clorhidrato de tirosil-D-alanil-glicil-cinamilpiperazina (denominado peptidomimético 1) en un modelo de ratón de estreñimiento inducido por loperamida. Se dividieron los ratones en tres grupos, uno como control y dos administrados con clorhidrato de loperamida (5 mg/kg). Se aplicó a un grupo con loperamida peptidomimético 1 (10 mg/kg) por vía oral 30 minutos antes que la loperamida y se midieron los pesos húmedos de las heces de cada ratón a las 4 horas. Se encontró que la administración de loperamida inducía el estreñimiento y,
30 como consecuencia, reducía las heces más de 10 veces, de 200 g del grupo de control a 15 mg del grupo de loperamida. El pretratamiento con peptidomimético 1 revertía significativamente el efecto de la loperamida, dando como resultado 160 mg de heces (80 %).

Ejemplo 2.

35 Se aciló trans-1-cinamilpiperazina con *terc*-Boc-Tyr-D-Thr-Gly-Phe usando el procedimiento de acoplamiento de *N,N*-diciclohexilcarbodiimida con *N*-hidroxisuccinimida en solución de *N,N*-dimetilformamida. Después de filtrar la *N,N*-diciclohexilurea, se precipitó el producto intermedio bruto con agua. Se lavó el sólido tres veces con agua y se secó. Se retiró el grupo protector *terc*-butiloxicarbonilo con clorhidrato al 5 % en acetato de etilo. Se precipitó el producto bruto final como sal clorhidrato con etiléter. Se purificó el producto bruto usando un procedimiento preparativo de HPLC en un sistema de gradiente de ácido clorhídrico al 0,5 %/etanol.

40 Se ensayó el producto puro clorhidrato de tirosil-D-treonil-glicil-fenilalanil-cinamilpiperazina (denominado peptidomimético 2) en un modelo de ratón de estreñimiento inducido por morfina. Se dividieron los ratones en tres grupos, uno como control y dos administrados por vía intraperitoneal con clorhidrato de morfina (5 mg/kg). Se aplicó a un grupo con morfina el peptidomimético 2 por vía oral 30 minutos antes de la morfina, y se midieron los pesos húmedos de las heces de cada ratón a las 4 horas. Se encontró que la administración intraperitoneal de morfina
45 inducía estreñimiento y, como consecuencia, heces reducidas cerca de 8 veces, de 200 mg del grupo de control a 25 mg del grupo de morfina. El pretratamiento con peptidomimético 2 revertía completamente el efecto de la morfina.

Ejemplo 3

50 Se aciló trans-1-cinamilpiperazina con *terc*-Boc-Tyr-D-Arg usando el procedimiento de acoplamiento de *N,N*-diciclohexilcarbodiimida con *N*-hidroxisuccinimida en solución de *N,N*-dimetilformamida. Después de filtrar la *N,N*-diciclohexilurea, se precipitó el producto intermedio bruto con agua. Se lavó el sólido tres veces con agua y se secó. Se retiró el grupo protector *terc*-butiloxicarbonilo con clorhidrato al 5 % en ácido acético. Se precipitó el producto bruto final en forma de sal clorhidrato con etiléter. Se purificó el producto bruto usando un procedimiento preparativo de HPLC en un sistema de gradiente de ácido clorhídrico al 0,5 %/etanol.

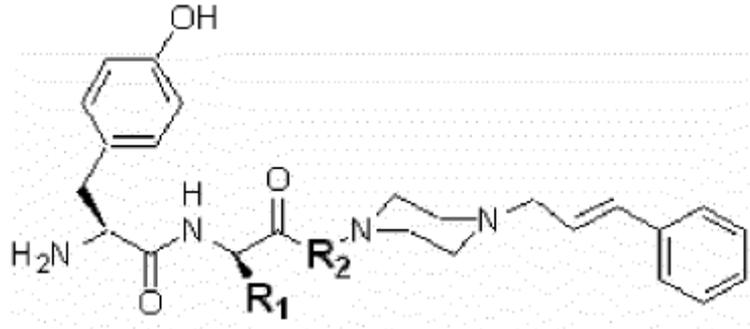
55 Se usó el producto puro diclorhidrato de tirosil-D-arginil-cinamilpiperazina (denominado peptidomimético 3) en un modelo de ratón de estreñimiento inducido por loperamida. Se dividieron los ratones en tres grupos. Al primer grupo, definido como control, se le administraron por vía oral sedimentos blandos de goma arábiga al 20 % a un volumen de

5 0,1 ml/10 g de cuerpo. Se administraron al segundo grupo por vía oral sedimentos blandos de goma arábica al 20 % que contienen el equivalente de loperamida 5 mg/kg de cuerpo a un volumen de 0,1 ml/10 g de cuerpo. Se administraron al tercer grupo por vía oral sedimentos blandos de goma arábica al 20 % que contienen idéntica cantidad de loperamida y el equivalente a peptidomimético 3 10 mg/kg de cuerpo a un volumen de 0,1 ml/10 g de cuerpo administrado por vía intraperitoneal. Se midieron los pesos húmedos de heces de cada ratón a las 4 horas. Se encontró que la administración oral de goma arábica que contiene loperamida inducía estreñimiento y, como consecuencia, reducía las heces cerca de 10 veces, de 200 mg del grupo de control a 22 mg del grupo de loperamida. La aplicación de peptidomimético 3 con loperamida revertía significativamente el efecto de la loperamida a 120 mg de heces (60 %).

10

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general:



en la que:

5 **R₁** designa un residuo de D-aminoácido seleccionado de entre: D-alanina, D-treonina, D-serina, D-metionina, D-leucina, D-glutamina, D-asparagina, D-arginina, D-lisina;

R₂ designa nada o un residuo de glicina o dipéptido seleccionado de entre Gly-Phe, Gly-Trp.

2. Compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo consistente en:

tirosil-D-alanil-glicil-cinamilpiperazina,

10 tirosil-D-treonil-glicil-fenilalanil-cinamilpiperazina,

tirosil-D-arginil-cinamilpiperazina, y

tirosil-D-treonil-cinamilpiperazina.

3. Un uso del péptido según la reivindicación 1 y 2 en la producción de un antagonista de fármacos opiáceos.

15 4. Un uso según la reivindicación 3, caracterizado porque el fármaco producido se diseña para administración oral o periférica para revertir el estreñimiento inducido por fármacos opiáceos.

5. Un uso según la reivindicación 3, caracterizado porque el fármaco producido se diseña para interactuar con receptores opiáceos.

6. Un uso según la reivindicación 3, caracterizado porque el fármaco producido está en forma de píldoras orales para administración directa al tracto gastrointestinal, o infusiones venosas para administración periférica.

20 7. Un uso según la reivindicación 3, caracterizado porque el fármaco producido está en forma de una composición multifarmacológica, especialmente que contiene agonistas opiáceos usados en la terapia del dolor.

8. Un uso según la reivindicación 3, caracterizado porque el fármaco producido está en forma de una composición que contiene un polímero sólido que es el portador de las sustancias activas.

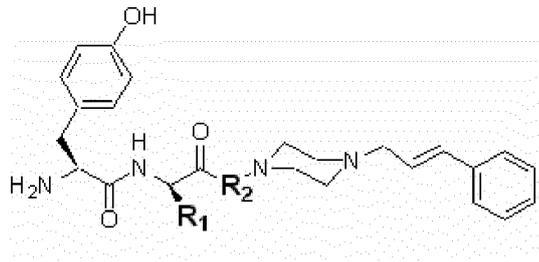


Figura 1