

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 238**

51 Int. Cl.:

**C07C 233/51** (2006.01)  
**C07C 237/20** (2006.01)  
**C07C 237/22** (2006.01)  
**C07K 5/065** (2006.01)  
**A61K 31/165** (2006.01)  
**A61K 38/05** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61P 25/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2006 E 06733250 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.12.2015 EP 1876169**

54 Título: **Derivados de aminoácidos y de N-acil aminas que contienen fenilo, métodos para la producción de los mismos, una composición farmacéutica y uso de los mismos**

30 Prioridad:

**25.03.2005 RU 2005108492**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**21.03.2016**

73 Titular/es:

**OBSHESTVO S OGRANICHENNOI  
OTVETSTENOSTIYU "PHARMENTERPRISES"  
(100.0%)  
PROSPEKT VERNADSKOGO 86, STROENIE 5  
MOSCOW 117571, RU**

72 Inventor/es:

**KROMOVA, TATYANA ALEXANDROVNA;  
ZHELTUKHINA, GALINA ALEXANDROVNA;  
KOVALEVA, VIOLETTA LEONIDOVNA y  
NEBOLSIN, VLADIMIR EVGENIEVICH**

74 Agente/Representante:

**ZEA CHECA, Bernabé**

ES 2 564 238 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).

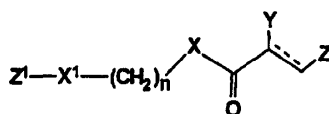
## DESCRIPCIÓN

Derivados de aminoácidos y de N-acil aminas que contienen fenilo, métodos para la producción de los mismos, una composición farmacéutica y uso de los mismos

5 **[0001]** La presente invención se refiere al campo de la química bioorgánica y concierne a nuevos compuestos, derivados de fenil-N-acilo de aminas biógenas, así como a un procedimiento para la síntesis de compuestos nuevos y conocidos, al uso de los mismos en la medicina como potenciales agentes analgésicos, antiinflamatorios, espasmolíticos y antihipóxicos, así como a agentes que poseen un efecto antidepresivo, anti-Parkinsoniano y la capacidad de potenciar el efecto de otros analgésicos.

## Técnica anterior

15 **[0002]** La publicación de la solicitud internacional WO 97/23202 describe derivados de fenil-N-acilo de aminas de fórmula general (XV)



que, entre otros, incluye 3-(p-hidroxifenil)-propionil feniletilamina, 3-(p-hidroxifenil)-propioniltiramina y 3-fenilpropionil feniletilamina (denominadas en lo sucesivo en el presente documento como compuestos IX, X y XI, respectivamente).  
20 Esta publicación describe la síntesis de compuestos de fórmula general (XV) y uso de los mismos como ligandos selectivos de subtipos del receptor de NMDA útiles para tratar dolor crónico, dolor de cabeza de migraña, así como anestésicos. Sin embargo, la publicación indicada no describe ni caracteriza estructuras específicas correspondientes con los compuestos X y XI y falta cualquier dato que soporte la actividad declarada, y el compuesto IX como un compuesto intermedio y la síntesis del mismo se describen en el procedimiento para la preparación de otros derivados de aminas únicamente.

25 **[0003]** Los compuestos IX, X y XI también se describen en publicaciones anteriores que están que generalmente están disponibles al público antes de la fecha de prioridad de la solicitud internacional WO 97/23202 que se ha indicado anteriormente, para usarse con un fin diferente.

30 **[0004]** La 3-(p-hidroxifenil)-propionil feniletilamina (IX) está descrita en Jacobson K.A., Kirk K.L. New high-performance liquid chromatographic procedure for the detection and quantification of  $\beta$ -phenylethylamine.// J. Chromatography. 1987, V. 415, Pág. 124-128); la 3-(p-hidroxifenil)-propionil tiramina (X) está descrita en R.B. Herbert, A.E. Kattah. The biosynthesis of Scelletium alkaloids in Scelletium subvelutinum L. Bolus. // Tetrahedron. 1990, V.46, N.º 20, P. 7105-7118 y la 3-fenil propionil feniletilamina (XI) está descrita en Maldonado E., Hernandez E., Ortega A. Amides, coumarine and other constituents from Simsia cronquistii.// Phytochem. 1992, Pág. 1413-1414.

35 **[0005]** La publicación de la solicitud internacional WO 97/23202 indica la posibilidad de usar compuestos de fórmula general (XV) para prevenir algunos tipos específicos de dolor, tal como dolor de cabeza por migraña, color crónico, así como el uso de los mismos para anestesia debido a la capacidad de dichos compuestos para actuar como ligandos selectivos de subtipos del receptor de NMDA. Sin embargo, el documento WO 97/23202 carece de cualquier dato que soporte la actividad declarada de este grupo de compuestos y, por lo tanto, la posibilidad de usar dichos compuestos para el fin indicado en modelos animales *in vivo* particulares y, por lo tanto, las conclusiones sobre posibles efectos farmacológicos se basan exclusivamente en la afirmación de que todos los compuestos desvelados en la solicitud  
45 internacional indicada son ligandos selectivos de subtipos del receptor de NMDA.

**[0006]** La publicación de la solicitud internacional WO 97/23202 describe un procedimiento para la síntesis de 3-(p-hidroxifenil)-propionil feniletilamina (IX) usando 1-hidroxibenzotriazol en presencia de N,N'-diclohexilcarbodiimida (DCC). No se desvela un procedimiento para aislar y purificar dicho compuesto; entre las constantes fisicoquímicas, únicamente se dan el punto de fusión y la espectroscopia de  $^1\text{H}$  RMN.

**[0007]** El artículo de Jackson K.A., Kirk K.L. New high-performance liquid chromatographic procedure for the detection and quantification of  $\beta$ -phenylethylamine.// J. Chromatography. 1987, V. 415, Pág. 124-128 describe la síntesis de 3-(p-hidroxifenil)-propionil feniletilamina (IX) usando un N-oxisuccinimida éster modificado de ácido  
55 3-(p-hidroxifenil)-propiónico. La reacción se realiza en la mezcla metanol -  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  1 M, pH 8 (1:1), usando sulfosuccinimidil-3-(p-hidroxifenil)-propionato (el reactivo de Bolton-Hunte sulfonado). El producto preparado se caracteriza únicamente por el punto de fusión. De acuerdo con este artículo, se usa la 3-(p-hidroxifenil)-propionil feniletilamina preparada como un patrón interno en un detector electroquímico en la determinación cuantitativa del nivel de feniletilamina intrínseco en los fluidos corporales usando el método HPLC.

60 **[0008]** El artículo de Herbert R.B., Kattah A.E. The biosynthesis of Scelletium alkaloids in Scelletium subvlutinum L. Bolus.// Tetrahedron. 1990, V. 46, N.º 20, Pág. 7105-7118 describe el uso de 3-(p-hidroxifenil)-propionil tiramina (X)

como un intermedio en la síntesis de alcaloides de *Sceletium subvlutininum*, así como un procedimiento para la síntesis de los mismos usando el método DCC. Un inconveniente del procedimiento instantáneo es la necesidad de usar cromatografía en columna para purificar el producto diana con un rendimiento comparativamente bajo (aproximadamente 48 %).

5 [0009] El artículo Maldonado E., Hernandez E., Ortega A. Amides, coumarine and other constituents from *Simsia cronquistii*. // *Phytochem.* 1992, Pág. 1413-1414 describe el aislamiento de 3-fenil propionil feniletilamina (XI) de una parte terrestre de plantas de *Simsia cronquistii* y se presentan los datos de la espectrometría de masas, la espectroscopía de <sup>1</sup>H RMN, así como el punto de fusión. No se presenta ningún dato de actividad biológica.

10 [0010] En Kumishima M., Kawachi C., Hioki K. y col. Formation of carboxamides by direct condensation of carboxylic acids and amines in alcohols using a new alcohol- and water-soluble condensing agent: DMT-MM. // *Tetrahedron.* 2001, V. 57, N.º 8, Pág. 1551-1558 se describe la síntesis del compuesto XI usando un agente de condensación de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triasin-2-il)-4-metilmorfolina (DMT-MM). Un inconveniente del método de síntesis  
15 es la formación de un subproducto y la necesidad de usar cromatografía preparativa de capa fina para purificar el producto diana que complica el proceso y conduce inevitablemente a reducir el rendimiento. A pesar de esto, se indica un alto rendimiento del producto (XI) que constituye el 99 %. El compuesto XI se sintetizó para estudiar la aplicabilidad del agente de condensación novedoso DMT-MM.

20 [0011] La síntesis de derivados aminoacídicos de tirosina y fenilalanina tales como éster metílico de 3-(p-hidroxifenil)-propioniltirosina, fenilpropioniltirosina, fenilacetiltirosina, fenilpropionilalanina y fenilpropioniltirosina (denominados en lo sucesivo en el presente documento como los compuestos XIV, XV, XVI, XVIII y XXI, respectivamente) y el estudio de su efecto de inhibición sobre la neurona TAN identificada en el ganglio de caracol *Achatina fulica farussae* se describen en los artículos Takeuchi H., Ariyoshi Y., Effects of N-beta-phenyl  
25 propionyl-L-tyrosine and its derivatives on the excitability of an identifiable giant neuron of *Achatina fulica ferussac.*// *Comparative biochemistry and physiology. C: Comparative pharmacology.* 1982, V. 72, N.º 2, P. 225-229 e Y. Ariyoshi, H. Takeuchi. Structure-activity relationships of N-β- phenylpropionyl-L-tyrosine and its derivatives on the inhibition of an identifiable giant neuron of an African giant snail. // *Br. J. Pharmacol.* 1982, V. 77, Pág. 631-639. En el artículo Y. Ariyoshi, H. Takeuchi. Structure-activity relationships of N-β-phenylpropionyl-L-tyrosine and its derivatives on the  
30 inhibition of an identifiable giant neuron of an African giant snail. // *Br. J. Pharmacol.* 1982, V. 77, Pág. 631-639. Se describe una técnica típica de síntesis de los compuestos XIV, XV, XVI, XVIII y XXI por el método de ésteres de N-oxisuccinimida activados usando como un derivado de amina éster metílico de tirosina con la saponificación posterior del mismo (para los compuestos XIV, XV, XVI, XVIII), pero no se dan las constantes fisicoquímicas ni los rendimientos para dichos compuestos. Además, se describe la síntesis de fenilacetiltirosina (XV) con un alto  
35 rendimiento (94 %) usando 1-hidroxibenzotriazol y etil-3(3-dimetilamino)propilcarbodiimida usando como compuestos de partida éster etílico de tirosina y ácido fenilpropiónico con la posterior saponificación de éster etílico en Tangpasuthadol V., Pendharkar S.M., Kohn J. Hydrolytic degradation of tyrosine-derived polycarbonates, a class of new biomaterials. Part I: Study of model compounds. // *Biomaterials.* 2000, V. 21, N.º 23, P. 2371-2378. Se presentan la espectroscopía de <sup>1</sup>H RMN y el punto de fusión.

40 [0012] En Lustig N., Spiegelstain-Klarfeld H., Scheider E., Lichtenstein N. Phenylacetyl and phenylpropionyl amino acids. Their inhibitory effect on glutamine synthetase and their resistance to acylase. I.// *Israel Journal of Chemistry.* 1974, V. 12, N.º 3, Pág. 757-763 se describe la síntesis de fenilpropionil fenilalanina (XVIII) por el método de cloroanhídrido en presencia de KOH. Se presentan el punto de fusión y el análisis elemental. Se ha realizado la  
45 síntesis para estudiar el grado de inhibición de la glutamina sintetasa con el compuesto XVIII.

[0013] Se menciona éster metílico de fenilpropioniltirosina (XXI) en la patente japonesa 57193437 (Ejemplo 4), en la que la síntesis del mismo se implementa por el método de ésteres de N-oxisuccinimida activados.

50 [0014] En Chen H.M., Hsu M.S., Huang L.J., y col. Effect of N-phenylacetyl L-amino acids on the differentiation of HL-60 cells.// *Chinese Pharmaceutical Journal.* 2001, V. 53, N.º 3, Pág. 157-167 se describe la síntesis de fenilacetilfenilalanina (XIX) similar a la síntesis del compuesto XVIII usando cloroanhídrido de ácido fenilacético. Se presentan características fisicoquímicas del compuesto diana (punto de fusión, espectroscopía de <sup>1</sup>H RMN e IR, espectroscopía de masas). Se ha establecido fenilacetilfenilalanina (XIX) como un inductor de diferenciación celular.

55 [0015] En la publicación de la solicitud internacional WO 97/23202 se menciona éster metílico de 3-(p-hidroxifenil)-propioniltirosina (XX), sin embargo, no se presentan la síntesis y las características fisicoquímicas del mismo. El compuesto (XX) se sintetiza para usar lo como un monómero para la preparación de polímeros biodegradables comparables con tejidos.

60 [0016] En la publicación de la solicitud internacional WO 01/49656 se sintetizó un compuesto natural aislado de la bacteria simbiótica *Xenorhabdus nematophilus*, fenilacetiltirosina (XXIII) por el método de cloroanhídrido y se caracterizó por los datos fisicoquímicos de la espectroscopía de <sup>1</sup>H RMN, <sup>13</sup>C RMN e IR, espectroscopía de masas, punto de fusión. Se ha investigado la actividad anti-tumoral *in vitro* del compuesto XXIII.

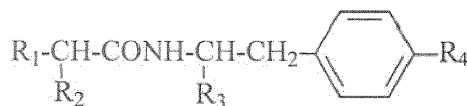
65

- [0017]** Una fórmula general de los compuestos descritos en la publicación de la solicitud internacional WO 01/49656 incluye también los demás compuestos de la presente invención: p-hidroxifenilacetiltiramina, p-hidroxifenilacetilfeniletilamina y fenilacetiltiramina (denominadas en lo sucesivo como los compuestos VII, VIII y VI, respectivamente). Sin embargo, dicha publicación no describe ni las fórmulas estructurales particulares de los 5 compuestos indicados ni la síntesis de los mismos, ni las constantes fisicoquímicas, ni los datos de actividad biológica.
- [0018]** En el artículo Takeuchi Hiroshi, Tamura Hiroko. The effects of aromatic amino acid derivatives on the excitability of an identifiable giant neuron of an African giant snail (*Achatina fulica ferussac*). // *British Journal of Pharmacology*. 1980, V. 69, N.º 1, Pág. 29-34 se menciona fenilpropioniltiramina (XII), pero sin la divulgación de la 10 síntesis de la misma y las características fisicoquímicas y fin de la misma.
- [0019]** En el artículo Garrett C.E., Jiang X., Prasad K, Pepic O. New observations on peptide bond formation using CDMT. // *Tetrahedron Letters*. 2002, V. 43, N.º 23, pág. 4161-4165 se describen éster metílico de fenilpropionilfenilalanina (XXIV) y un proceso para la síntesis de la misma usando el agente de condensación 15 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triasina (CDMT) en presencia de N-metilmorfolina. Sin embargo, no se presentan ni las características fisicoquímicas de dicho compuesto, ni los datos de actividad. Únicamente apreciar que el presente proceso tiene las siguientes ventajas: Una síntesis de una etapa y el aislamiento del producto mediante precipitación con agua da como resultado un producto cromatográficamente puro con un alto rendimiento del 90 %.
- [0020]** El artículo Peric M., Vercek B., Petric A.  $\omega$ -Diazoacetophenones as reagents for a mild and selective protection of an amino group. // *Acta Chimica Slovenica*. 1996, V. 43, N.º 2, Pág. 163-173 describe la síntesis de éster metílico de fenilacetiltirosina (XXII), un intermedio para la síntesis peptídica por condensación de ácido fenilacético con éster metílico de tirosina a través de la formación de diasocetona. Para purificar el compuesto XXII, es obligatorio el 20 uso de cromatografía en columna. Se presentan el punto de fusión, espectroscopía de  $^1\text{H}$  RMN y los datos del análisis elemental.
- [0021]** La éster metílico de fenilacetilfenilalanina (XXV) de acuerdo con Votano J.R., Altman J., Wilchek M., Potential use of biaromatic L-phenylalanyl derivatives as therapeutic agents in the treatment of sickle cell disease. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1984, V. 81, N.º 10, Pág. 3190-3194 se sintetizó 30 por el método de ésteres de N-oxisuccinimida activados con la posterior purificación por cromatografía en columna. No se presentan las constantes fisicoquímicas para dicho compuesto. En este artículo, el compuesto XXV es un intermedio en la síntesis del compuesto XIX que se investiga como un agente candidato para tratar la anemia de células falciformes.
- [0022]** Además, se conoce un método para la síntesis enzimática del compuesto XXV [Didziapetris R., Drabnig B., Schellenberger V., Jakubke H.D., Svedas V. Penicillin acylase-catalyzed protection and deprotection of amino groups as a promising approach in enzymatic peptide synthesis.// *FEBS Letters*. 1991, V. 287, N.º 1-2, Pág. 31-33]. 35
- [0023]** La patente US 2003199566 (Bok S., Lee S., Jeong T., Phenolic acid derivatives and composition for preventing or treating blood lipid level-related diseases comprising the same) describe una síntesis de 40 3-(p-hidroxifenil)-propionilfenilalanina (XVII) y 3-(p-hidroxifenil)-propionilfenilalanina metil éster (XIII) usando 1-hidroxibenzotriazol y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida en presencia de trietilamina. Para preparar 3-(p-hidroxifenil)-propionilfenilalanina (XVII), la saponificación del compuesto (XIII) se realizó adicionalmente con el rendimiento del producto diana al 78 %. Para ambos compuestos se presentan los datos de espectroscopía de 45  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN. Se proponen los compuestos XVII y XIII para usarse con el fin de prevenir y tratar enfermedades asociadas a los niveles sanguíneos de lípidos.
- [0024]** La publicación de solicitud internacional WO 9952962 describe éster bencílico de 50 3-(p-hidroxifenil)propionil-tirosina (XXXIV). Se presentan el punto de fusión y los datos de espectroscopía de  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN.
- [0025]** Se sabe que el efecto analgésico es implementado según diferentes mecanismos, en particular mediante la inhibición de la enzima ciclooxigenasa en la cascada del ácido araquidónico [Mashkovsky PPM *Lekarstvennye sredstva* (Medicaments).// Moscú. Novaya volna publishers. 2005. págs. 163 - 164]. 55
- [0026]** Los analgésicos no narcóticos y los agentes antiinflamatorios no esteroideos poseen el efecto analgésico más manifestado entre los fármacos que reducen la síntesis de algogenes. Los analgésicos no narcóticos están representados por los salicilatos (ácido acetilsalicílico), los derivados de la pirazolona (amidopirina, analgina) y el paracetamol. A los agentes antiinflamatorios no esteroideos pertenecen los derivados de los ácidos salicílico, acético, 60 propiónico y antranílico. Los analgésicos narcóticos y los agentes antiinflamatorios no esteroideos, junto con el efecto analgésico, poseen una acción antiinflamatoria y antipirética [Kukushkin M. L., Khitrov N. K. *Obshchaya patologiya boli* (General pathology of pain) / Moscú. Meditsina publishers. 2004. 142 páginas]. La formación de úlceras es el principal efecto secundario de los agentes antiinflamatorios no esteroideos. A menudo se observa un efecto secundario pro-espasmódico en los analgésicos con un mecanismo de acción diferente [Mashkovsky PPM *Lekarstvennye sredstva* (Medicaments).// Moscú. Novaya volna publishers. 2005. pág.154]. 65

- [0027]** Las propiedades anti-Parkinsonianas de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos salicilato de sodio, indometacina y piroxicam son conocidas [M. G. Kadieva, E. T. Oganeyan, S. Kh. Matsueva. Nejrotoxiny I sredstva dlya lecheniya bolezni Parkinsona. III. Sredstva, oposredovanno vliyaushchiye na dofaminargicheskuyu sistemuy. (Neurotoxines and agents for treating Parkinson's disease. III. Agents with mediated effect on the dopaminergic system). Khimiko-pharmaceuticheskij zhurnal. 2005. T. 39. nº 11. S. 3 - 11]. Se supone que dicha actividad es llevada a cabo parcialmente mediada a través de las prostaglandinas que actúan sobre el sistema dopaminérgico.
- [0028]** También se sabe que los fármacos anti-serotoninérgicos ejercen un efecto positivo sobre el sistema de la dopamina en la enfermedad de Parkinson, promoviendo la unión de los receptores a los antagonistas de la dopamina [M. G. Kadieva, E. T. Oganeyan, S. Kh. Matsueva. Nejrotoxiny I sredstva dlya lecheniya bolezni Parkinsona (Neurotoxines and agents for treating Parkinson's disease) Khimiko-pharmaceuticheskij zhurnal. 2005. T. 39. Nº 11. S. 3 - 11]. También existen otros mecanismos de acción de los fármacos anti-Parkinsonianos [Mashkovsky PPM Lekarstvennye sredstva (Medicaments).// Moscú. Novaya volna publishers. 2005. pág. 138].
- [0029]** Dhanak, D et al., "Discovery of potent and selective phenylamine derived CCR3 antagonists. Parte 1 "Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, vol. 11, nº 11, 2001, páginas 1441 - 1444, describe la síntesis de antagonistas selectivos del CCR3 muy potentes.
- [0030]** Dependiendo del mecanismo de acción, los antidepresivos se subdividen en varios grupos, en particular inhibidores de la monoaminoxidasa, antioxidantes tricíclicos, bloqueantes de los  $\alpha$ -adrenorreceptores de la histamina, la serotonina, la colecistocinina [Mashkovsky PPM Lekarstvennye sredstva (Medicaments).// Moscú. Novaya volna publishers. 2005. pág.109].
- [0031]** Dado que el uso de los antidepresivos conocidos y de los compuestos estructuralmente relacionados está acompañado por numerosos efectos secundarios graves, la investigación de nuevos fármacos seguros y eficaces con dicha acción es actual. El uso de los compuestos de la presente invención para la prevención y el tratamiento de afecciones depresivas era desconocido.
- [0032]** Se observa una hipoxia en numerosos estados patológicos que incluyen trastornos de las funciones cerebrales. Los antioxidantes mejoran la utilización del oxígeno en circulación por parte del cuerpo, mejorando la resistencia del cuerpo a la falta de oxígeno. Los fármacos con dicha acción no son numerosos [Mashkovsky PPM Lekarstvennye sredstva (Medicaments).// Moscú. Novaya volna publishers. 2005. pág. 729]. Muchos fármacos, incluyendo aquellos que controlan la actividad del SNC, poseen adicionalmente unas propiedades antihipóxicas que mejoran la eficacia de su acción. Para el grupo de compuestos de la presente invención, el efecto antihipóxico no había sido divulgado previamente.
- [0033]** Un objeto de la presente invención es la síntesis y el uso de nuevos y conocidos derivados de fenil-N-acilo de aminas biógenas y de aminoácidos como agentes analgésicos y antiinflamatorios más eficaces, no tóxicos, sin efectos secundarios, en particular la formación de úlceras y la acción pro-espasmódica, que también poseen una acción antihipóxica, antidepresiva y anti-Parkinsoniana, así como la capacidad de potenciar el efecto de otros analgésicos.

### Sumario de la invención

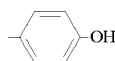
- [0034]** La presente invención se refiere a derivados de fenil-N-acilo novedosos de aminas de fórmula general I:



seleccionados entre:

50

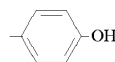
1)  $R_1$  es



$R_2$  es H,  $R_3$  es COOH,  $R_4$  es OH;

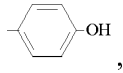
55

2)  $R_1$  es



$R_2$  es H,  $R_3$  es COOH,  $R_4$  es H;

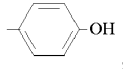
3) R<sub>1</sub> es



R<sub>2</sub> es H, R<sub>3</sub> es COOCH<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> es OH;

5

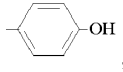
4) R<sub>1</sub> es



R<sub>2</sub> es H, R<sub>3</sub> es COOCH<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> es H;

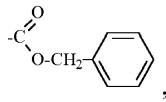
10

5) R<sub>1</sub> es



R<sub>2</sub> es H, R<sub>3</sub> es

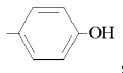
15



R<sub>4</sub> es OH;

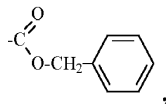
20

6) R<sub>1</sub> es



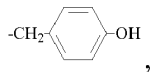
R<sub>2</sub> es H, R<sub>3</sub> es

25



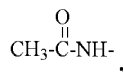
R<sub>4</sub> es H ;

7) R<sub>1</sub> es



30

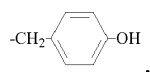
R<sub>2</sub> es



R<sub>3</sub> es H, R<sub>4</sub> es H;

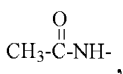
35

8) R<sub>1</sub> es



40

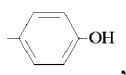
R<sub>2</sub> es



R<sub>3</sub> es H, R<sub>4</sub> es OH;

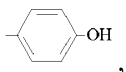
45

9) R<sub>1</sub> es



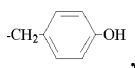
R<sub>2</sub> es H, R<sub>3</sub> es H, R<sub>4</sub> es OH;

5 10) R<sub>1</sub> es



R<sub>2</sub> es H, R<sub>3</sub> es H, R<sub>4</sub> es H;

10 11) R<sub>1</sub> es

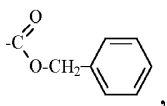


R<sub>2</sub> es H, R<sub>3</sub> es

15

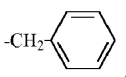
R<sub>4</sub> es H;

12) R<sub>1</sub> es



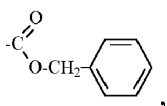
20

R<sub>2</sub> es H, R<sub>3</sub> es



25

R<sub>4</sub> es H;



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  
para su uso como un analgésico o antiinflamatorio.

30

**[0035]** La presente invención también proporciona derivados de fenil-N-acilo de fórmula general I como se ha definido anteriormente, seleccionados entre

p-hidroxifenilacetiltirosina,

p-hidroxifenilacetilfenilalanina,

35 éster bencílico de p-hidroxifenilacetiltirosina,

éster bencílico de p-hidroxifenilacetilfenilalanina,

N-acetiltirosilfeniletilamina,

N-acetiltirosiltiramina,

p-hidroxifenilacetiltiramina,

40 p-hidroxifenilacetilfeniletilamina,

éster bencílico de 3-(p-hidroxifenil)propionilfenilalanina,

éster bencílico de 3-fenilpropionilfenilalanina,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45 **[0036]** La presente invención también se refiere a los compuestos de fórmula general I como se han definido anteriormente, y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso para conseguir una actividad espasmolítica, antihipóxica, antidepresiva o anti-Parkinsoniana.

**[0037]** La presente invención también se refiere a los compuestos de fórmula general I como se han definido anteriormente, y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso para potenciar el efecto de otros analgésicos.

**[0038]** La presente invención también se refiere al uso de los compuestos de fórmula general I como se han definido anteriormente, y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de síndromes dolorosos de diferente origen, de enfermedades inflamatorias e inflamatorias degenerativas de las articulaciones y del tejido conectivo, así como del sistema musculoesquelético, otras 5 enfermedades acompañadas por inflamación, espasmos, depresión, hipoxia o signos de Parkinsonismo.

**[0039]** La presente invención también se refiere al uso de los compuestos de fórmula general I como se han definido anteriormente, y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento del dolor posoperatorio, del dolor postraumático, así como de síndromes dolorosos de origen 10 ginecológico, neurológico, canceroso o dental, artritis reumatoide, artropatía, síndrome de Bekhterev, espondiloartritis inespecífica, artritis gotosa, artrosis, fiebre reumática extraarticular o tromboflebitis, o estados de estrés emocional y trastornos causados por espasmos, hipoxia y que acompañan a la enfermedad de Parkinson.

**[0040]** Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende como agente 15 activo una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que no sea éster metílico de p-hidroxifenilacetiltirosina o éster metílico de p-hidroxifenilacetilfenilalanina, y un portador farmacéuticamente aceptable.






















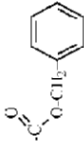



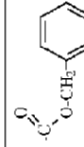


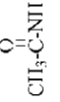
**[0041]** La presente invención también se refiere a procesos novedosos para preparar compuestos de fórmula 20 general I.

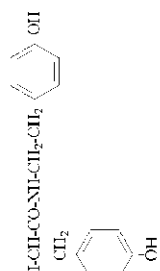

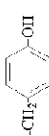
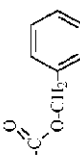
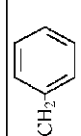
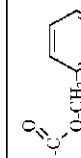
#### **Divulgación detallada de la invención**

**[0042]** Los compuestos preferibles de fórmula I son compuestos en los que R<sub>3</sub> es -COOH, -COOCH<sub>3</sub>. Los 25 compuestos preferibles novedosos de fórmula I se presentan en la Tabla 1.



Tabla 1

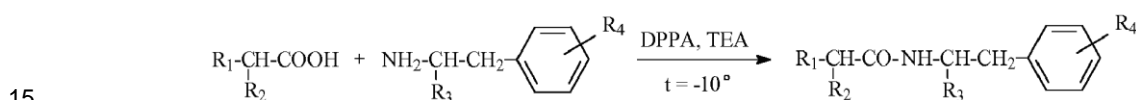
Compuesto	N.º de compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
<p>HO--CH<sub>2</sub>-CO-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>--OH COOH</p> <p>p-hidroxifenilacetiltirosina</p>	II		H	-COOH	-OH
<p>HO--CH<sub>2</sub>-CO-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>--OH COOH</p> <p>p-hidroxifenilacetilfenilalanina</p>	III		H	-COOH	H
<p>HO--CH<sub>2</sub>-CO-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>--OH COOCH<sub>3</sub></p> <p>éster metílico de p-hidroxifenilacetiltirosina</p>	IV		H	-COOCH <sub>3</sub>	-OH
<p>HO--CH<sub>2</sub>-CO-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>--OH COOCH<sub>3</sub></p> <p>éster metílico de p-hidroxifenilacetilfenilalanina</p>	V		H	-COOCH <sub>3</sub>	H
<p>HO--CH<sub>2</sub>-CO-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>--OH</p> <p>p-hidroxifenilacetiltirosina</p>	VII		H	H	-OH
<p>HO--CH<sub>2</sub>-CO-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>--OH</p> <p>p-hidroxifenilacetilfenilalanina</p>	VIII		H	H	H
<p>HO--CH<sub>2</sub>-CO-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>--OH COOCH<sub>3</sub></p> <p>éster bencílico de p-hidroxifenilacetiltirosina</p>	XXXVI		H		-OH
<p>HO--CH<sub>2</sub>-CO-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>--OH COOCH<sub>3</sub></p> <p>éster bencílico de p-hidroxifenilacetilfenilalanina</p>	XXXVII		H		H
<p>CH<sub>3</sub>-CO-NH-CH<sub>2</sub>-CO-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>--OH COOH</p> <p>acetiltirosilfenilalanina</p>	XXXVIII			H	H

Compuesto	N.º de compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
$\text{CH}_3\text{-CO-NH-CH}_2\text{-CO-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$  <p>acetiltirosiltiramina</p>	XXXIX		$\text{CH}_3\text{-C(=O)-NH}$	H	-OH
$\text{HO-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-NH-CH(CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5\text{)-COOH}$	XXXXII		H		H
$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-NH-CH(CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5\text{)-COOH}$	XXXXIII		H		H

**[0043]** Los compuestos de fórmula general I se preparan por la activación de un grupo carboxilo de ácido p-hidroxifenilacético o ácido fenilacético mediante reacción con difenilfosforilazida (DPPA) y trietilamina (TEA) en un disolvente orgánico, preferiblemente N,N-dimetilformamida, acetato de etilo en refrigeración preferiblemente a una temperatura que varía de -25 °C a 0 °C seguido de reacción con un derivado amino. Preferiblemente, la activación del grupo carboxi se implementa usando 1-1,2 equivalentes de DPPA y TEA. Como un derivado amino, pueden usarse ésteres de tirosina y fenilalanina. Para preparar los compuestos II y III, como un derivado amino de partida se usan ésteres bencílicos de tirosina y fenilalanina respectivamente, seguido de la eliminación del grupo bencilo por hidrogenólisis catalítica. A diferencia de los métodos de síntesis usados anteriormente de los compuestos conocidos de fórmula I, el uso del método de difenilfosforilazida permitió disminuir el número de etapas, concretamente eliminar la etapa de aislamiento de un derivado activado del componente carboxílico, para restringirse por extracción para aislar sustancias diana y aumentar los rendimientos (>90 %).

**[0044]** Se presenta un esquema general de síntesis por el método de difenilfosforilasa en el Esquema 1.

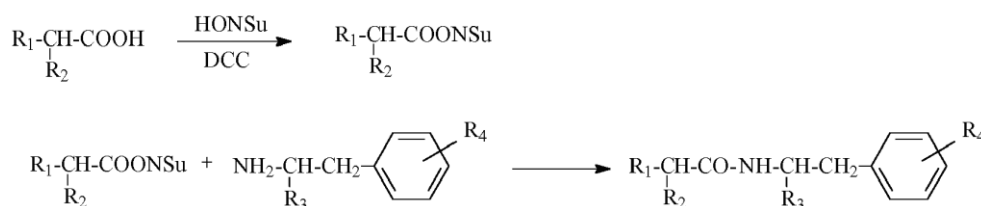
Esquema 1



**[0045]** Los compuestos novedosos II, III, IV, V, VII, VIII que incluyen los que comprenden el sustituyente hidroxilo en los grupos fenilo, también pueden prepararse usando el método de ésteres de N-oxisuccinimida activados, cuya ventaja es la disponibilidad de reactivos, la solubilidad en agua de la N-hidroxisuccinimida liberada, una rápida realización de tanto la reacción de preparación de ésteres de N-oxisuccinimida de agentes de acilación como la reacción de la formación de enlace amida, y la posibilidad de conseguir altos rendimientos de los productos diana (70-80 %) a pesar de la presencia del sustituyente hidroxilo en el grupo fenilo. De acuerdo con el proceso propuesto, la síntesis de ésteres de N-oxisuccinimida de agentes de acilación se realiza convirtiendo ácido p-hidroxifenilacético o ácido fenilacético en éster de N-oxisuccinimida activado usando el método de N,N'-dicitclohexilcarbodiimida (método DCC) con un alto rendimiento (aproximadamente el 90 %) y la formación posterior de enlace amida por reacción entre ésteres de N-oxisuccinimida y un derivado amino, también con altos rendimientos (70-80 %) por poco tiempo (1-2 horas) y sin usar la purificación cromatográfica del producto diana. Como derivado amino, pueden usarse ésteres de tirosina y fenilalanina.

**[0046]** Se presenta una síntesis general de compuestos de fórmula general I usando el método de ésteres de N-oxisuccinimida activados en el Esquema 2.

Esquema 2



**[0047]** Los compuestos de fórmula general I también pueden prepararse en forma de sales de adición farmacéuticamente aceptables con ácidos no tóxicos, tales como ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico y similares, y sales con bases, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico y similares.

**[0048]** Los compuestos de fórmula general I poseen una actividad inhibitoria de la ciclooxigenasa y son útiles para el tratamiento de síndromes dolorosos de diferente origen, de enfermedades inflamatorias e inflamatorias degenerativas de las articulaciones y del tejido conectivo, así como del sistema musculoesquelético, de diferentes enfermedades acompañadas por inflamación, espasmos, hipoxia, para potenciar otros analgésicos, así como de los trastornos causados por la depresión y la enfermedad de Parkinson.

45

**[0049]** En particular, los compuestos de la presente invención pueden usarse para el tratamiento del dolor postoperatorio, del dolor postraumático así como de síndromes dolorosos de origen ginecológico, neurológico, canceroso, dental, artritis reumatoide, artropatía, enfermedad de Bekhterev, espondiloartritis inespecífica, artritis gotosa, artrosis, fiebre reumática extraarticular y tromboflebitis, otras enfermedades acompañadas por inflamación, espasmos, hipoxia, así como trastornos causados por la enfermedad de Parkinson, estados de estrés emocional.

50

**[0050]** Los compuestos de la presente invención se administran en una cantidad efectiva que proporciona un resultado terapéutico deseable.

**[0051]** Los compuestos de fórmula (I) pueden ser administrados por vía oral, tópica, parenteral, mediante inhalaciones y rectal, en forma de formas de dosificación unitarias que comprenden portadores no tóxicos farmacéuticamente aceptables. "Administración parenteral", según se usa en el presente documento, significa inyecciones o infusiones subcutáneas, intravenosas, intramusculares o intraperitoneales.

**[0052]** Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados a un paciente a unas dosis de entre 0,1 y 10 mg/kg de peso corporal al día, preferiblemente a unas dosis de entre 0,5 y 5 mg/kg una o más veces al día.

**[0053]** Al mismo tiempo, debería apreciarse que una dosis particular para cada paciente individual dependerá de muchos factores que incluyen la actividad de un compuesto dado usado, la edad, el peso corporal, el sexo, el estado de salud general del paciente y su régimen de nutrición, y el modo de administración de un medicamento, la velocidad de eliminación, una combinación en particular de medicamentos usada, así como la gravedad de la enfermedad que se va a tratar.

**[0054]** Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden un compuesto de acuerdo con la presente invención en una cantidad efectiva para conseguir un resultado deseable, y pueden ser administradas en forma de formas de dosificación unitarias (por ejemplo en forma de un sólido, un semisólido o un líquido) que comprenden los compuestos de la presente invención como principios activos en una mezcla con un portador o un excipiente adecuado para la administración intramuscular, intravenosa, oral, sublingual, por inhalación e intrarrectal. El principio activo puede estar incluido en la composición junto con los portadores usados habitualmente no tóxicos farmacéuticamente aceptables para la preparación de soluciones, comprimidos, pellas, cápsulas, grageas, supositorios, emulsiones, suspensiones, ungüentos, geles y cualquier otra forma de dosificación.

**[0055]** Como excipientes pueden usarse diferentes sustancias tales como sacáridos, por ejemplo glucosa, lactosa o sacarosa, manitol o sorbitol, derivados de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo fosfato de tricalcio o fosfato ácido de calcio; como aglutinantes pueden usarse sustancias tales como pasta de almidón, por ejemplo, almidón de maíz, de trigo, de arroz, de patata, gelatina, tragacanto, metil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, carboximetil celulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona. Cuando sea necesario pueden usarse disgregantes tales como los almidones mencionados anteriormente y carboximetil almidón, polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico, o una sal del mismo tal como alginato de sodio.

**[0056]** Pueden usarse aditivos opcionales tales como agentes reguladores de la fluidez y lubricantes tales como dióxido de silicio, talco, ácido esteárico y sales del mismo, tales como estearato de magnesio o estearato de calcio y/o propilenglicol.

**[0057]** Habitualmente un núcleo de gragea se recubre con una capa que es resistente a la acción de los jugos gástricos. Con este fin pueden usarse soluciones concentradas de sacáridos que pueden comprender opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de los mismos.

**[0058]** Como aditivos también pueden usarse estabilizantes, espesantes, colorantes y aromas.

**[0059]** Como base de ungüento, pueden usarse bases de ungüento de carbohidratos tales como vaselina blanca y amarilla (Vaselinum album, Vaselinum flavum), ungüento de vaselina (Oleum Vaselini), ungüento blanco y amarillo (Unguentum album, Unguentum flavum), y como aditivos para impartir una consistencia más compacta, aditivos tales como parafina dura y cera; pueden usarse bases de ungüento absorbentes tales como vaselina hidrófila (Vaselinum hydrophylicum), lanolina (Lanolinum), crema fría (Unguentum leniens); pueden usarse bases de ungüento lavables con agua tales como ungüento hidrófilo (Unguentum hydrophylicum); pueden usarse bases de ungüento solubles en agua tales como ungüento de polietilenglicol (Unguentum Glycolis Polyetileni), bases de bentonita y otras.

**[0060]** Como base para los geles puede usarse metil celulosa, sal de carboximetil celulosa de sodio, oxipropil celulosa, polietilenglicol u óxido de polietileno, carbopol.

**[0061]** Como base para supositorios pueden usarse bases no solubles en agua tales como manteca de cacao; bases solubles en agua o mezclables con agua tales como gelatina-glicerol u óxido de polietileno; bases combinadas, por ejemplo, bases saponínicas-glicerínicas.

**[0062]** En la elaboración de una forma de dosificación unitaria, una cantidad del principio activo usado en una combinación con un portador puede variar dependiendo del receptor que se va a tratar, del modo de administración en particular de un medicamento.

**[0063]** Así, por ejemplo, en el uso de los compuestos de la presente invención en forma de soluciones para

inyección, el contenido en principio activo de las mismas es del 0,01 - 5 %. Como diluyentes puede usarse una solución de cloruro de sodio al 0,9 %, agua destilada, solución de novocaína para inyección, solución de Ringer, solución glucosada, aditivos específicos para disolución. En la administración de los compuestos de la presente invención en el cuerpo en forma de comprimidos y de supositorios, su cantidad es de entre 5,0 - 500 mg por forma de

5 dosificación unitaria.

**[0064]** Las formas de dosificación de la presente invención se elaboran de acuerdo con las técnicas convencionales tales como, por ejemplo, procesos de mezcla, de granulación, de formación de grageas, de disolución y de liofilización.

10 **[0065]** Debería apreciarse que los compuestos de la presente invención manifiestan una actividad biológica a unas dosis que son entre dos y tres veces menores en comparación con los fármacos conocidos para la comparación, con una eficacia prácticamente similar, y para estos no se han revelado efectos secundarios negativos ni se ha encontrado ninguna contraindicación para el uso de los mismos. Al mismo tiempo, en el estudio de la toxicidad de los compuestos de la presente invención a una dosis oral de 1.000 µg/kg, no se ha registrado ninguna muerte entre los animales

15 experimentales.

**[0066]** Una descripción detallada de los compuestos de la presente invención, la preparación de los mismos y el examen de su actividad farmacológica se presenta a continuación en los siguientes ejemplos diseñados para ilustrar las variantes preferidas de la invención y sin limitar el alcance de la misma.

20

#### **Ejemplos de síntesis de compuestos de la presente invención**

**[0067]** La individualidad de los compuestos preparados se comprobó usando un método por TLC sobre las placas "Kiesegel 60 F<sub>254</sub>" ("Merck", Alemania) en el siguiente sistema de disolventes: 9:1 de cloroformo-metanol (1), 6:1:3 de

25 cloroformo-metanol-acetato de etilo (2), 6:3:0,5 de cloroformo-metanol-amoniaco (3).

**[0068]** Se desarrollaron cromatogramas con reactivo de cloro-tolidina, ninhidrina, yodo y por luminiscencia en luz UV.

30 **[0069]** <sup>1</sup>H RMN se registró en el aparato "AMX-400 Bruker" (Alemania).

**[0070]** Los espectros de IR-Fourier se tomaron en comprimidos de KBr en el aparato "Magna 750" ("Nicolet", Estados Unidos).

35 **[0071]** Los puntos de fusión se determinaron en el aparato "Boetius" (Alemania).

**[0072]** Los espectros de alta resolución se obtuvieron en un espectrómetro de masas de tiempo transitorio por el método de ionización de desorción láser por matriz usando como matriz ácido 2,5-dihidrobenzoico en el aparato REFLEX™ III (Bruker, Alemania).

40

**[0073]** El análisis por HPLC analítica de fase inversa se realizó en los aparatos:

- el cromatógrafo "Breeze", el detector "Waters" (Estados Unidos), detección a 214 nm, velocidad de elución 1 ml/min en las siguientes condiciones (1): la columna Symmetry 300 C<sub>18</sub>, 3,9 x 150 mm, 5 µm, elución con TFA acuoso al 0,1 % con gradiente de acetonitrilo del 0 % al 60 % durante 18 minutos;

45

- el cromatógrafo "System Gold" ("Beckman", Estados Unidos), velocidad de elución 0,25 ml/min, detección a 220 nm en las siguientes condiciones (2): la columna "Phenomenex" (Estados Unidos) C<sub>18</sub>, 2 x 250 mm, 5 µm, elución con TFA acuoso al 0,1 % con gradiente de TFA al 0,08 % en MeCN al 100 % del 0 % al 100 % durante 50 minutos.

50

- el cromatógrafo "Breeze", el detector "Waters" (Estados Unidos), detección a 214 nm, velocidad de elución 1 ml/min en las siguientes condiciones (3): la columna Symmetry 300 C<sub>18</sub>, 4,6 x 250 mm, 20 µm, elución con TFA al 0,1 % con gradiente de TFA al 0,09 % en la mezcla 60:40 de acetonitrilo-agua del 0 % al 100 % durante 15 minutos.

#### 55 **Ejemplo 1**

##### **p-Hidroxifenilacetiltiramina (VII)**

##### Técnica A

60

**[0074]** A una solución de 0,40 g (2,63 mmol) de ácido p-hidroxifenilacético en 3,5 ml de DMF se le añadieron 0,35 g (2,63 mmol) mientras estaba en agitación. La solución se enfrió a -10 °C y se añadieron 0,68 ml (3,16 mmol) de difenilfosforilazida y 0,44 ml (3,16 mmol) de trietilamina. La solución se agitó durante dos horas a -10 °C y se dejó a 20 °C durante 15 horas. A la masa de reacción se le añadieron 35 ml de agua y se extrajo con 20 ml de acetato de etilo.

65 La capa de acetato de etilo se lavó con 10 ml de una solución al 5 % de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, agua hasta pH 7, con 10 ml de una

solución al 5 % de HCl, agua hasta pH 7. La capa de acetato de etilo se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, el Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> se retiró por filtración y el acetato de etilo se retiró al vacío. El residuo oleoso se trituroó con una mezcla de éster-hexano (1:1). El precipitado de color blanco formado se retiró por filtración y se secó al vacío sobre CaCl<sub>2</sub>. Rendimiento de 0,68 g (95 %).

5

**[0075]** F<sub>r</sub> 0,7 (1).

**[0076]** T<sub>m</sub> = 147-149 °C.

10 **[0077]** [M]<sup>+</sup> 271,6.

**[0078]** <sup>1</sup>H RMN, CD<sub>3</sub>OD, δ, ppm: 2,65 (t, J = 7 Hz, 2H, α-CH<sub>2</sub>-TA), 3,29-3,32 (m, 4H, β-CH<sub>2</sub>-TA, CH<sub>2</sub>-(OH-PhAc)), 6,63-6,75 (m, 4H, o-CH-arom.), 6,90-7,06 (m, 4H, m-CH-arom.).

15 **[0079]** IR-Fourier, cm<sup>-1</sup>: 3276 (val. OH); 3108 (val., =C-H, arom.); 1612 (amida I); 1591 (amida II); 1515 (arom. -C-C-); 1226 (val., -C-O, fenólico).

**[0080]** Observado, %: C 70,57; H 6,43; N 5,50 C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>.

20 **[0081]** Calculado, %: C 70,83; H 6,32; N 5,16.

**[0082]** HPLC en las condiciones (1): un pico individual, tiempo de retención 8,71 minutos.

#### Técnica B

25

**[0083]** A una solución de 0,70 g (4,60 mmol) de ácido p-hidroxifenilacético en 17 ml de acetato de etilo se le añadieron 0,53 g (4,60 mmol) de N-hidroxisuccinimida mientras estaba en agitación, la solución se enfrió a 0 °C y se añadieron 0,95 g (4,60 mmol) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC). La solución se agitó durante dos horas a 0 °C y se dejó a 4 °C durante 20 horas. El precipitado de N,N'-diciclohexilurea (DCU) se retiró por filtración. El disolvente se retiró al vacío. El residuo oleoso se trituroó con hexano. El precipitado sólido de color blanco formado se retiró por filtración, se lavó con hexano y se secó al vacío sobre CaCl<sub>2</sub>. El rendimiento fue de 1,08 g (94,6 %). F<sub>r</sub> 0,58 (1).

30

**[0084]** A una solución de 0,30 g (1,2 mmol) de N-oxisuccinimida éster de ácido p-hidroxifenilacético en 8 ml de N,N-dimetilformamida (DMF) se le añadieron 0,16 g (1,2 mmol) de tiramina mientras estaba en agitación. La mezcla de reacción se agitó durante dos horas a 20 °C y se dejó a 4 °C durante 20 horas. La DMF se retiró al vacío. El residuo oleoso se trituroó con agua. El precipitado de color blanco formado se retiró por filtración, se lavó con agua. Rendimiento de 0,26 g (80 %).

35

**[0085]** F<sub>r</sub> 0,68 (1).

40

**[0086]** T<sub>m</sub> = 146-148 °C.

**[0087]** [M+H]<sup>+</sup> 272,3.

45 **[0088]** Observado, %: C 71,05; H 6,10; N 5,25 C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>, Calculado, %: C 70,83; H 6,32; N 5,16.

#### **Ejemplo 2**

##### **p-Hidroxifenilacetilfeniletilamina (VIII)**

50

**[0089]** La síntesis se realizó de acuerdo con la técnica A presentada para el compuesto VII.

**[0090]** Rendimiento de 0,57 g (90,5 %).

55 **[0091]** F<sub>r</sub> 0,82 (1).

**[0092]** T<sub>m</sub> = 69-70 °C.

**[0093]** [M]<sup>+</sup> 255,5.

60

**[0094]** <sup>1</sup>RMN DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm: 2,68 (t, J = 8 Hz, 2H, β-CH<sub>2</sub>-PEA), 3,22-3,26 (m, α-CH<sub>2</sub>-PEA), 3,36 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-(OH-PhAc)), 6,66 (d, J = 4 Hz, 2H, m-CH-arom. OH-PhAc), 7,00 (d, J = 4 Hz, 2H, m-CH-arom. OH-PhAc), 7,14-7,28 (m, 5H, arom. -CH-PEA), 8,0 (s a, 1H, NH-PEA), 9,20 (s, 1H, OH-(OH-PhAc)).

65 **[0095]** IR-Fourier, cm<sup>-1</sup>: 3332 (val. OH); 3087 (val., =C-H, arom.); 1626 (amida I); 1558 (amida II); 1515 (arom. -C-C-);

1249 (val., -C-O, fenólico).

[0096] Observado, %: C 75, 57; H 6,80; N 5,77  $C_{16}H_{17}NO_2$ , Calculado, %: C 75,27; H 6,71; N 5,49.

5 [0097] HPLC en las condiciones (1): un pico individual, tiempo de retención 11,17 minutos.

[0098] La síntesis se realizó de acuerdo con la técnica B presentada para el compuesto VII.

[0099] Rendimiento de 0,50 g (79,4 %).

10

[0100]  $F_r$  0,85 (1).

[0101]  $T_m$  = 68-70 °C.

15 [0102]  $[M]^+$  255,7.

[0103] Observado, %: C 75, 17; H 6,87; N 5,75  $C_{16}H_{17}NO_2$ , Calculado, %: C 75,27; H 6,71; N 5,49.

### Ejemplo 6

20

#### Éster metílico de p-hidroxifenilacetiltirosina (IV)

[0104] La síntesis se realizó de acuerdo con la técnica A presentada para el compuesto VII.

25 [0105] Rendimiento de 0,17 g (39 %).

[0106]  $F_r$  0,56(2).

[0107]  $[M]^+$  329,85.

30

[0108]  $[\alpha]_D^{25} +12,22^\circ$  (C 0,36; MeOH).

[0109]  $^1\text{RMN DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , ppm: 2,78 (dd, 1H,  $\text{CH}_2\text{-Tyr}$ ), 2,9 (dd, 1H,  $\text{CH}_2\text{-Tyr}$ ), 3,25-3,45 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-HOPhAc}$ ), 4,3-4,4 (m, 1H,  $\alpha\text{-CH-Tyr}$ ), 3,6 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$  Tyr), 6,55-7,1 (m, 8H, arom. H), 8,25 (d, 1H,  $\text{NH-Tyr}$ ).

35

[0110] IR-Fourier,  $\delta$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1649 (amida I); 1515 (amida II); 1263 (amida III).

[0111] Observado, %: C 65,75; H 5,75; N 4,23, Calculado, %: C 65,64; H 5,81; N 4,25.

40 [0112] HPLC en las condiciones (3): un pico individual, tiempo de retención 7,25 minutos.

### Ejemplo 7

#### Éster metílico de p-hidroxifenilacetilfenilalanina (V)

45

[0113] La síntesis se realizó de acuerdo con la técnica A presentada para el compuesto VII.

[0114] Rendimiento de 0,40 g (39 %), aceite.

50 [0115]  $F_r$  0,70 (2).

[0116]  $[M]^+$  313,83.

[0117]  $[\alpha]_D^{20} +35,05^\circ$  (C 0,19; acetato de etilo).

55

[0118]  $^1\text{RMN DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , ppm: 2,9 (dd, 1H,  $\text{CH}_2\text{-Phe}$ ), 3,05 (dd, 1H,  $\text{CH}_2\text{-Phe}$ ), 3,25-3,4 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-HOPhAc}$ ), 3,6 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$  Phe), 4,4-4,5 (m, 1H,  $\alpha\text{-CH-Phe}$ ), 6,55-6,95 (m, 4H, arom. H  $\text{HOPhAc}$ ), 7,1-7,3 (m, 5H, arom. H Phe), 8,3 (d, 1H,  $\text{NH-Phe}$ ), 9,2 (s, 1H, OH-Ar  $\text{HOPhAc}$ ).

60 [0119] IR-Fourier,  $\delta$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1663 (amida I); 1515 (amida II); 1263 (amida III).

[0120] Observado, %: C 69,08; H 6,05; N 4,45, Calculado, %: C 68,99; H 6,11; N 4,47.

[0121] HPLC en las condiciones (3): un pico individual, tiempo de retención 8,57 minutos.

65

**Ejemplo 11****p-Hidroxifenilacetiltirosina (II)**

- 5 [0122] A una solución de 0,59 g (1,47 mol) de éster bencílico de p-hidroxifenilacetiltirosina en 10 ml de metanol se le añadieron 0,20 g de paladio al 10 % sobre carbón y en agitación vigorosa se realizó la hidratación en flujo de hidrógeno durante 1,5 horas. El catalizador se retiró por filtración. El disolvente del filtrado se retiró al vacío. El residuo oleoso se trituró con una mezcla de éster-hexano (1:1). El precipitado de color blanco formado se retiró por filtración y se secó al vacío sobre CaCl<sub>2</sub> y P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Se obtuvieron 0,32 g (68 %).
- 10 [0123] Rendimiento del 37 %.
- [0124] F<sub>r</sub> 0,28 (3).
- 15 [0125] [M+1]<sup>+</sup> 316,07.
- [0126] [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>+28,03° (C 0,31; MeOH).
- [0127] <sup>1</sup>RMN DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm: 2,75 (dd, 1H, CH<sub>2</sub>-Tyr), 2,9 (dd, 1H, CH<sub>2</sub>-Tyr), 3,2-3,4 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-HOPhAc),  
20 4,3-4,4 (m, 1H, α-CH-Tyr), 6,55-7,1 (m, 8H, arom.), 8,05 (d, 1H, NH-Tyr).
- [0128] IR-Fourier, δ, cm<sup>-1</sup>: 1614 (amida I); 1516 (amida II); 1254 (amida III).
- [0129] Observado, %: C 64,65; H 5,41; N 4,37, C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>; Calculado, %: C 64,75; H 5,43; N 4,44.
- 25 [0130] HPLC en las condiciones (1): un pico individual, tiempo de retención 6,33 minutos.

**Ejemplo 12****Éster bencílico de p-hidroxifenilacetilfenilalanina (XXVII)**

- [0131] La síntesis se realizó de acuerdo con la técnica A presentada para el compuesto VII.
- [0132] Rendimiento de 0,76 g (74 %).
- 35 [0133] F<sub>r</sub> 0,87 (2).
- [0134] [M+1]<sup>+</sup> 390,1.
- 40 [0135] [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>-19,47° (C 0,19; MeOH).
- [0136] IR-Fourier, δ, cm<sup>-1</sup>: 1649 (amida I); 1515 (amida II); 1737 (val C=O éster).
- [0137] Observado, %: C 74,12; H 5,92; N 3,57, Calculado, %: C 74,02; H 5,95; N 3,60.
- 45

**Ejemplo 13****p-Hidroxifenilacetilfenilalanina (III)**

- 50 [0138] A una solución de 0,65 g (1,67 mol) de éster bencílico de p-hidroxifenilacetilfenilalanina en 10 ml de metanol se le añadieron 0,30 g de paladio al 10 % sobre carbón y en agitación vigorosa se realizó la hidratación en flujo de hidrógeno durante 1,5 horas. El catalizador se retiró por filtración. El disolvente se retiró del filtrado al vacío. El residuo oleoso se trituró con una mezcla de éster-hexano (1:1). El precipitado de color blanco formado se retiró por filtración y se secó al vacío sobre CaCl<sub>2</sub> y P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Se obtuvieron 0,27 g (53 %).
- 55 [0139] Rendimiento del 39,2 %.
- [0140] F<sub>r</sub> 0,42 (3).
- 60 [0141] [M+1]<sup>+</sup> 300,09.
- [0142] [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>+18,57° (C 0,44; MeOH).
- [0143] <sup>1</sup>RMN DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm: 2,85 (dd, 1H, CH<sub>2</sub>-Phe), 3,1 (dd, 1H, CH<sub>2</sub>-Phe), 3,2-3,35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-HOPhAc),  
65 4,4-4,5 (m, 1H, α-CH-Phe), 6,55-6,95 (m, 4H, arom. H HOPhAc), 7,1-7,3 (m, 5H, arom. H Phe), 8,15 (d, 1H, NH-Phe).



[0144] IR-Fourier,  $\delta$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1611 (amida I); 1512 (amida II). Observado, %: C 68,30; H 5,68; N 4,65.

[0145] Calculado, %: C 68,21; H 5,72; N 4,68.

5 [0146] HPLC en las condiciones (3): un pico individual, tiempo de retención 7,59 minutos.

#### Ejemplo 15

##### Acetiltirosilfeniletilamina (XXVIII)

10

[0147] La síntesis se realizó de acuerdo con la técnica A presentada para el compuesto VII.

[0148] Rendimiento de 0,36 g (50 %).

15 [0149]  $F_r$  0,57 (1).

[0150]  $[M]^+$  326,9.

[0151]  $[\alpha]_D^{20}$ -9,06° (C 0,30; MeOH).

20

[0152] IR-Fourier,  $\delta$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1651 (amida I); 1616 (amida II).

[0153] Observado, %: C 69,22; H 6,52; N 8,27,  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ ; Calculado, %: C 69,92; H 6,79; N 8,58.

25 **Ejemplo 16**

##### Acetiltirosiltiramina (XXIX)

[0154] La síntesis se realizó de acuerdo con la técnica A presentada para el compuesto VII.

30

[0155] Rendimiento de 0,77 g (65 %).

[0156]  $F_r$  0,41 (1).

35 [0157]  $[M]^+$  342,7.

[0158] Observado, %: C 66,25; H 6,32; N 8,25,  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ ; Calculado, %: C 66,65; H 6,48; N 8,18.

#### Ensayos de actividad biológica

40

##### Ejemplo 17

##### Estudio del efecto *in vitro* de los compuestos de fórmula general I sobre el metabolismo del ácido [ $^{14}\text{C}$ ]araquidónico en un homogeneizado exento de células de tejido pulmonar murino

45

[0159] Los estudios sobre el metabolismo del ácido araquidónico se llevaron a cabo en ratones hembra CBA que fueron alimentados con un pienso habitual de vivero. Los animales (ratones) fueron sacrificados, se extrajeron los pulmones, se homogenizaron con un homogeneizador de vidrio fabricado por la compañía "Wheaton" (EE.UU.) a 4 °C en 10 volúmenes de tampón Tris-HCl 0,05 M. Las alícuotas (0,5 ml) del sobrenadante se incubaron en 0,5  $\mu\text{Ci}$  de [1- $^{14}\text{C}$ ]-ácido araquidónico [ $^{14}\text{C}$ ]-AA, "Amersham", Inglaterra; actividad específica de 50 - 60  $\mu\text{Ci}/\text{mmol}$ ) a 37 °C durante 30 minutos. El [ $^{14}\text{C}$ ]-AA no metabolizado y los productos del metabolismo del mismo se extrajeron con 20 volúmenes de una mezcla de cloroformo y metanol (1:1) con una eficacia de extracción no inferior al 90 % evaluada mediante el uso de [ $^{14}\text{C}$ ]-PGF $_2\alpha$ . El [ $^{14}\text{C}$ ]-AA y los metabolitos del mismo se separaron y se identificaron mediante el uso de una TLC (las placas Kieselgel 60 de la compañía "Merck", Alemania) mediante el uso de un sistema disolvente (acetato de etilo, isooctano, ácido acético, agua - 110:50:20:100) como fase orgánica y de patrones marcados. La densitometría de los autorradiocromogramas obtenida sobre la película de rayos X X-Omat AR ("Kodak", EE.UU.) y HS 11 ("ORWO", Alemania) se realizó con el densiscan KS 3 ("Kipp and Zonnen", Holanda). El análisis cuantitativo de los eicosanoides individuales se llevó a cabo mediante el uso de una radiometría de las fracciones obtenidas mediante una cromatografía líquida de alta resolución (el sistema de HPLC de la compañía "Gilson", Francia; la columna ZORBAX C8 de la compañía "Du Pont", EE.UU.) y mediante la elución de las manchas en placas de TLC. Los compuestos ensayados fueron administrados a una concentración de  $10^{-4}$  M.

55

[0160] Los datos obtenidos se presentan en la Tabla 3.

65

Tabla 3

Efecto <i>in vitro</i> de los compuestos de fórmula general I sobre el metabolismo del [ <sup>14</sup> C]ácido araquidónico en un homogeneizado exento de células de tejido pulmonar murino						
Nº de compuesto	6-ceto- PGF <sub>1α</sub>	PGF <sub>2α</sub>	txb <sub>2</sub>	pge <sub>2</sub>	AA	Prostanoides
VII	-45		-32		+22	-40
VIII	-45		-33		+40	-40
PG - prostaglandinas TX - tromboxano AA - ácido araquidónico						

**[0161]** Los datos sobre el perfil de los eicosanoides obtenidos demuestran la capacidad de los compuestos de fórmula general I para inhibir la ciclooxigenasa en un 22 ÷ 44 % y sugieren que pueden ser prometedores como 5 potenciales agentes analgésicos y antiinflamatorios.

## Ejemplo 18

Actividad analgésica y antiinflamatoria de los compuestos de fórmula general (I) Estudio de la actividad analgésica en 10 el modelo de "contorsiones acéticas"

**[0162]** Los ensayos se llevaron a cabo con ratones mongrel macho de color blanco con un peso de 22 - 24 gramos. La respuesta específica al dolor ("contorsiones") fue desencadenada mediante la administración intraperitoneal a los ratones de una solución de ácido acético al 0,75 %. Se tuvieron en cuenta los siguientes signos: el número de 15 contracciones epilépticas de los músculos abdominales acompañadas por el estiramiento de las patas traseras y el encorvamiento de la espalda. El efecto analgésico fue evaluado mediante la disminución en el número de contorsiones de los animales en el porcentaje con respecto al control durante 15 minutos después de la administración del ácido acético. La técnica de los ensayos se divulga en Koster R., Anderson M., de Beer B. // Fed. Proc. 1959. V. 18. pág. 412. Los compuestos del ensayo fueron administrados intraperitonealmente (mediante el uso de una sonda) a una dosis de 20 10 µg/kg, 60 minutos antes de la inyección del ácido. Se usó diclofenaco (10 mg/kg) como fármaco de referencia. El efecto analgésico se calculó de acuerdo con la fórmula:

$$\frac{Ck - Co}{Co} \times 100,0(\%)$$

25 en la que Ck es el número de contorsiones en el grupo de control, Co es el número de contorsiones en el grupo de ensayo.

**[0163]** Los datos obtenidos se presentan en la Tabla 4.

30

Tabla 4

Actividad analgésica de los compuestos ensayados de fórmula general I a una dosis de 10 mg/kg en el ensayo de "contorsión acética" (número de contorsiones durante 15 minutos)				
Compuesto	Número de ratones	C ± m	C, % con respecto al control	Efecto analgésico (%)
II	10	24,2 ± 1,9 *	75,2	24,8
III	8	19,4 ± 3,3 *	60,2	39,9
Control 1	19	32,2 ± 1,6	100	-
IV	10	20,8 ± 1,9 *	77,9	22,1
V	10	16,2 ± 2,6 *	60,7	39,3
Control 2	10	26,7 ± 0,79	100	-
VIII	8	16,0 ± 4,5	43,5	56,5
Control 3	8	36,8 ± 3,5	100	-
Control 4	8	36,8 ± 3,5	100	-
Diclofenaco a 10 µg/kg	8	12,9 ± 2,13 *	50,8	49,2
Control 5	8	25,4 ± 2,4	100	0
Control 6	9	34,3 ± 3,0	100	-
Voltaren a 8 µg/kg	8	15,8 ± 2,6 *	55,5	44,5

Actividad analgésica de los compuestos ensayados de fórmula general I a una dosis de 10 mg/kg en el ensayo de "contorsión acética" (número de contorsiones durante 15 minutos)				
Compuesto	Número de ratones	C ± m	C, % con respecto al control	Efecto analgésico (%)
Control 7	8	28,4 ± 2,5	100	-
XXVI	8	22,4 ± 2,0 *	73	27
XXVII	9	20,1 ± 1,7 *	67,4	32,6
Control 8	9	29,8 ± 2,3	100	-
Control 9	8	18,6 ± 1,4	100	-
XXVIII	9	15,9 ± 2,4 *	57,9	42,1
XXIX	10	15,7 ± 1,9 *	57,1	42,9
Control 10	9	27,4 ± 2,6	100	-
* P < 0,05 frente al grupo de control ** P < 0,01 frente al grupo de control				

**[0164]** Los compuestos correspondientes a la fórmula general I muestran en la actividad analgésica de "contorsión" que es cercana a la de los fármacos de referencia Diclofenaco y Voltaren (véase la Tabla 4), siendo el efecto analgésico de la mayoría de los compuestos de entre el 38 y el 68 %.

5

### Ejemplo 20

#### Estudio de la actividad analgésica en el modelo de "placa caliente"

10 **[0165]** La acción analgésica de los compuestos correspondientes a la fórmula I fue estudiada mediante el uso del modelo de "placa caliente" de acuerdo con la técnica presentada en Woolfe G., McDonald A. D. // The evaluation of the analgetic action of pethidine hydrochloride (Demerol). // Pharmacol. Exp. Ther. 1944. V. 80. págs. 300 - 307. Los ensayos se llevaron a cabo con ratones mongrel macho de color blanco con un peso de 22 - 24 gramos. Los animales se colocaron individualmente sobre una placa caliente (fabricada por la compañía "Ugo Basile"), a una temperatura  
15 que permanecía constante y era igual a 55 °C. Se registraron las siguientes primeras manifestaciones de reacción dolorosa: lamerse las patas, saltar antes de la administración de una sustancia (parámetros iniciales) y 0,5, 1, 2, 3 y 4 horas después de la administración de una sustancia. Las sustancias se administraron intraventricularmente (mediante el uso de una sonda). Se mezcló concienzudamente una cantidad pesada de una sustancia en 0,1 ml de Tween 80 hasta que se obtuvo una solución, después se añadió suero salino normal hasta completar un volumen de  
20 0,5 ml. Se calculó el tiempo latente medio de nocicepción (NT) para cada grupo, los resultados obtenidos se expresaron en porcentaje sobre los valores iniciales. El efecto analgésico (en %) se calculó de acuerdo con la fórmula:

A - 100 % = X, en la que A es un parámetro inicial; X es el efecto analgésico (en %)  
A es (tiempo entre 0,5 y 4 horas después de la administración x 100 %): tiempo inicial

25

**[0166]** Como fármacos de referencia se usaron Analgina (a 150 mg/kg), Paracetamol (a 200 mg/kg), Ketorol (a 10 mg/kg).

**[0167]** Los datos obtenidos se presentan en la Tabla 7.

30

Tabla 7

Evaluación comparativa de la acción analgésica de los compuestos de fórmula general I a una dosis de 10 mg/kg y de los fármacos de referencia Analgina y Paracetamol, en el ensayo de "placa caliente" en ratones mediante el valor del umbral del tiempo latente medio de nocicepción (NT, en segundos)						
Número de ratones n = 10	Tiempo después de la administración de un compuesto, en minutos					
	0 (inicial)	30	60	120	180	240
Compuesto II						
M ± m	3,4 ± 0,3	6,0 ± 0,6 *	6,1 ± 0,8 *	7,3 ± 0,6 **		
Tiempo latente de NT (%)	100	176,5	179,4	214,7		
Analgesia (%)		76,5	79,4	114,7		

ES 2 564 238 T3

Compuesto III						
M ± m	3,7 ± 0,3	6,7 ± 0,9 *	5,9 ± 0,8 *	7,0 ± 0,6 **		
Tiempo latente de NT (%)	100	181,0	159,5	189,2		
Analgesia (%)		81,0	59,5	89,2		
Compuesto IV						
M ± m	5,03 ± 0,16	5,24 ± 0,88	5,54 ± 0,32	5,93 ± 0,59		
Tiempo latente de NT (%)	100	104,2	110,1	117,9		
Analgesia (%)		4,2	10,1	17,9		
Compuesto V						
M ± m	3,74 ± 0,16	4,85 ± 0,39 *	5,9 ± 0,81 *	6,58 ± 0,72 *		
Tiempo latente de NT (%)	100	129,7	157,8	175,9		
Analgesia (%)		29,7	57,8	75,9		
Compuesto VII						
M ± m	5,1 ± 0,49		6,9 ± 0,72	8,2 ± 0,94 *		
Tiempo latente de NT (%)	100		134,5	158,9		
Analgesia (%)			34,5	58,9		
Compuesto VIII						
M ± m	5,1 ± 0,49		8,5 ± 0,27 **	6,5 ± 1,16		
Tiempo latente de NT (%)	100		159,6	123,3		
Analgesia (%)			59,6	23,3		
Compuesto XXVI						
M ± m	5,7 ± 0,6	8,3 ± 0,9 *	10,2 ± 1,2 *	7,1 ± 0,4 *		
Tiempo latente de NT (%)	100	143,1	176,4	124,1		
Analgesia (%)		43,1	76,4	24,1		
Compuesto XXVII						
M ± m	5,3 ± 0,5	8,5 ± 0,9 *	10,7 ± 1,1 **	9,1 ± 1,3 *		
Tiempo latente de NT (%)	100	160,0	201,9	171,7		
Analgesia (%)		60,0	101,9	71,7		
Compuesto XXVIII						
M ± m	4,8 ± 0,7	9,2 ± 1,8 *	8,1 ± 1,0 *	11,6 ± 2,5 *		
Tiempo latente de NT (%)	100	191,7	168,8	241,7		
Analgesia (%)		91,7	68,8	141,7		
Compuesto XXIX						
M ± m	3,2 ± 0,2	6,3 ± 1,2 *	7,2 ± 0,8 *	8,0 ± 1,0 *		
Tiempo latente de NT (%)	100	196,9	225	250		
Analgesia (%)		196,9	125	150		
Analgina, 150 mg/kg						
M ± m	4,85 ± 0,44	7,44 ± 1,22 **	7,29 ± 0,71 *	6,25 ± 0,75		5,35 ± 0,38
Tiempo latente de NT (%)	100	153,4	150,3	128,9		110,3
Analgesia (%)		53,4	50,3	28,9		10,3
Paracetamol, 200 mg/kg						
M ± m	3,95 ± 0,21	9,44 ± 1,3 **	6,24 ± 0,82 **	7,6 ± 1,15 **		
Tiempo latente de NT (%)	100	238,9	158	192,0		
Analgesia (%)		138,9	58,0	92,0		
* - P < 0,05;						
** - 0,01 frente a los parámetros iniciales						

**[0168]** Los datos obtenidos demuestran que los compuestos de fórmula general I en el ensayo de "placa caliente" muestran una actividad significativa considerablemente elevadora del umbral de nocicepción. Al mismo tiempo, se consiguió un efecto analgésico comparable con el de los fármacos de referencia mediante el uso de una dosis de entre 0,1 y 10 mg/kg, ventajosamente de entre 1 y 10 mg/kg, que son entre una y dos veces menores que las dosis del fármaco de referencia Paracetamol, que posee una acción analgésica y antipirética. Los datos presentados en la Tabla 7 también muestran que el efecto analgésico de los compuestos de fórmula general I promedian entre el 50 y un máximo del 150 % del que podía considerarse como prolongado si se conservara durante largo tiempo, que en muchos casos es mayor de cuatro horas.

10 **[0169]** Por lo tanto, los compuestos de fórmula general I, por su grado de efecto analgésico, son comparables con los analgésicos no narcóticos conocidos (Analgina, Paracetamol), y por la duración del efecto analgésico superan a los fármacos de referencia, siendo sus dosis de acción de un orden menor que las de los analgésicos no narcóticos de referencia.

## 15 EJEMPLOS DE FORMAS DE DOSIFICACIÓN UNITARIAS

### Ejemplo 26

#### A. Forma de comprimido

20

**[0170]** Se elabora un comprimido mediante el uso de los ingredientes que se presentan a continuación:

Un compuesto correspondiente a la fórmula general (I)	5 - 100 mg
Almidón de patata	20 - 50 mg
Estearato de magnesio	3 mg
Aerosyl	1 mg
Lactosa	hasta 300 mg

**[0171]** Los componentes se mezclan y se comprimen para formar comprimidos con un peso de 300 mg cada uno.

25

#### B. Supositorios

**[0172]** Ejemplo de una composición de supositorio:

Un compuesto correspondiente a la fórmula general (I)	5 - 100 mg
Manteca de cacao	en una cantidad necesaria para la elaboración de un supositorio

30

**[0173]** Si fuera necesario, es posible la elaboración de supositorios rectales, vaginales y uretrales con los respectivos excipientes.

#### C. Ungüentos

35

**[0174]** Ejemplo de una composición de ungüento:

Un compuesto correspondiente a la fórmula general (I)	0,05 - 0,5 g
Vaselina	10 g

**[0175]** Los ungüentos se elaboran de acuerdo con una tecnología conocida de forma general.

40

#### D. Geles

**[0176]** Ejemplo de una composición en gel:

Un compuesto correspondiente a la fórmula general (I)	100 mg
Carbopol	200 mg
Alcohol bencílico	20 mg
Alcohol etílico	300 mg
Agua	hasta 10 g

45

**[0177]** Por lo tanto, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula general I, a métodos simples y preparativos para la síntesis de los compuestos nuevos y conocidos y al uso de los mismos, a agentes antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la ciclooxigenasa, que poseen una acción antiinflamatoria y analgésica ventajosa y que no muestran ningún efecto adverso con respecto a la formación de úlceras.

5

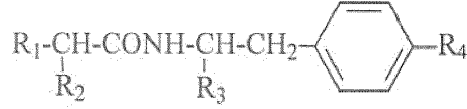
**[0178]** Los resultados de los estudios farmacológicos sugieren que los compuestos reivindicados poseen una capacidad única para ejercer un efecto terapéutico en la exposición a los siguientes factores extremos: estrés emocional, síndrome doloroso, hipoxia, inflamación, espasmos, así como para el tratamiento de los trastornos causados por la enfermedad de Parkinson, así como para potenciar otros analgésicos.

10

REIVINDICACIONES

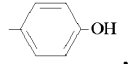
1. Un derivado de fenil-N-acilo de una amina biogénica, cuyo derivado es un compuesto de fórmula general (I):

5



seleccionado entre:

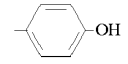
1) R<sub>1</sub> es



10

R<sub>2</sub> es H, R<sub>3</sub> es COOH, R<sub>4</sub> es OH;

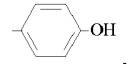
2) R<sub>1</sub> es



15

R<sub>2</sub> es H, R<sub>3</sub> es COOH, R<sub>4</sub> es H;

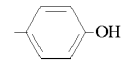
3) R<sub>1</sub> es



20

R<sub>2</sub> es H, R<sub>3</sub> es COOCH<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> es OH;

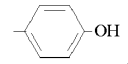
4) R<sub>1</sub> es



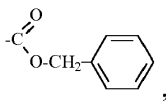
25

R<sub>2</sub> es H, R<sub>3</sub> es COOCH<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> es H;

5) R<sub>1</sub> es



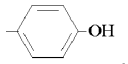
R<sub>2</sub> es H, R<sub>3</sub> es



30

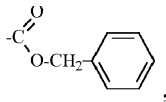
R<sub>4</sub> es OH;

6) R<sub>1</sub> es



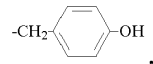
35

R<sub>2</sub> es H, R<sub>3</sub> es



R<sub>4</sub> es H;

7) R<sub>1</sub> es



40

R<sub>2</sub> es

- 5  $\text{R}_3$  es H,  $\text{R}_4$  es H;  
8)  $\text{R}_1$  es
- $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$ ,
- $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$ ,
- $\text{R}_2$  es
- 10  $\text{R}_3$  es H,  $\text{R}_4$  es OH;  
9)  $\text{R}_1$  es
- $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$ ,
- $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$ ,
- 15  $\text{R}_2$  es H,  $\text{R}_3$  es H,  $\text{R}_4$  es OH;  
10)  $\text{R}_1$  es
- $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$ ,
- 20  $\text{R}_2$  es H,  $\text{R}_3$  es H,  $\text{R}_4$  es H;  
11)  $\text{R}_1$  es
- $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$ ,
- $\text{R}_2$  es H,  $\text{R}_3$  es
- 25  $\text{R}_4$  es H;  
12)  $\text{R}_1$  es
- $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ ,
- $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ ,
- $\text{R}_2$  es H,  $\text{R}_3$  es
- 30  $\text{R}_4$  es H;
- $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ ,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un analgésico o antiinflamatorio.

35

2. Un derivado de fenil-N-acilo de una amina biogénica, en el que el derivado es como se ha definido en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que dicho derivado no sea p-éster metílico de hidroxifenilacetiltirosina o éster metílico de p-hidroxifenilacetilfenilalanina.

40 3. Un derivado de acuerdo con la reivindicación 2, seleccionado entre

p-hidroxifenilacetiltirosina,  
p-hidroxifenilacetilfenilalanina,  
éster bencílico de p-hidroxifenilacetiltirosina,  
éster bencílico de p-hidroxifenilacetilfenilalanina,

45 N-acetiltirosilfeniletamina,

N-acetiltirosiltiramina,  
p-hidroxifenilacetiltiramina,



p-hidroxifenilacetilfeniletilamina,  
 éster bencílico de 3-(p-hidroxifenil)propionilfenilalanina,  
 éster bencílico de 3-fenilpropionilfenilalanina,  
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5

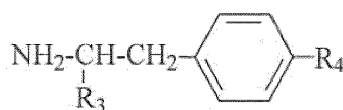
4. Un procedimiento para la preparación de un derivado como se ha definido en la reivindicación 1, con la condición de que dicho derivado no sea éster metílico de p-hidroxifenilacetiltirosina o éster metílico de p-hidroxifenilacetilfenilalanina, que comprende la activación de un grupo carboxilo de un compuesto de fórmula general

10



mediante la reacción con difenilfosforilazida y trietilamina en un disolvente orgánico bajo refrigeración, seguido de la reacción con un compuesto amino de fórmula general

15



en la que R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> son como se ha definido en la reivindicación 1.

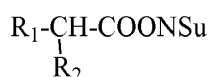
20 5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que se usan 1-1,2 equivalentes de difenilfosforilazida y trietilamina y/o como un derivado de amino, se usa un éster de tirosina o fenilalanina, y/o como un disolvente orgánico se usa N,N-dimetilformamida o acetato de etilo, y/o el procedimiento se realiza a una temperatura que varía de -25 °C a 0 °C.

25 6. Un procedimiento para la preparación de un derivado como se ha definido en la reivindicación 1, con la condición de que dicho derivado no sea éster metílico de p-hidroxifenilacetiltirosina o éster metílico de p-hidroxifenilacetilfenilalanina, que comprende la conversión de ácido p-hidroxifenilacético, ácido fenilacético o tirosina N-sustituida de fórmula general

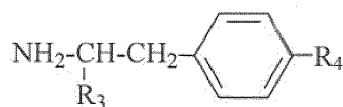
30



en éster de N-oxisuccinimida activado de fórmula general



35 usando el procedimiento de N,N'-diclohexilcarbodiimida seguido de hacer reaccionar éster de N-oxisuccinimida activado con un derivado amino de fórmula general



40 en la que R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> son como se ha definido en la reivindicación 1.

7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que como un derivado amino se usa un éster de tirosina o fenilalanina.

45 8. Una composición farmacéutica que comprende como agente activo una cantidad efectiva de un derivado como se ha definido en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que dicho derivado no sea éster metílico de p-hidroxifenilacetiltirosina o éster metílico de p-hidroxifenilacetilfenilalanina, y un portador farmacéuticamente aceptable.

50 9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 para su uso como un analgésico, un antiinflamatorio, un espasmolítico, un antihipóxico, un antidepresivo o un anti-Parkinsoniano, o para potenciar el efecto de otros analgésicos.

10. Un derivado según se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso para conseguir una actividad espasmolítica, antihipóxica, antidepresiva o anti-Parkinsoniana.
- 5 11. Un derivado según se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso para potenciar el efecto de otros analgésicos.
12. Uso de un derivado según se define en la reivindicación 1, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de síndromes dolorosos de diferente origen, de enfermedades inflamatorias e inflamatorias degenerativas de las articulaciones y del tejido conectivo, así como del sistema musculoesquelético, de otras enfermedades acompañadas de inflamación, espasmos, depresión, hipoxia o signos de Parkinsonismo.
- 10 13. Uso de un derivado según se define en la reivindicación 1, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento del dolor postoperatorio, del dolor postraumático así como de síndromes dolorosos de origen ginecológico, neurológico, canceroso o dental, artritis reumatoide, artropatía, enfermedad de Bekhterev, espondiloartritis inespecífica, artritis gotosa, osteoartritis, fiebre reumática extraarticular o tromboflebitis, o de estados de estrés emocional y trastornos causados por espasmos, hipoxia y que acompañan a la enfermedad de Parkinson.
- 15 20 14. Uso de acuerdo con la reivindicación 12 ó 13, en el que el medicamento es para su administración junto con otro analgésico.