

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 629 185**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/00** (2006.01)

**A61K 31/155** (2006.01)

**A61K 31/485** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.08.2012 PCT/EP2012/003552**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.03.2013 WO13029762**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.08.2012 E 12756653 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2017 EP 2747754**

54 Título: **Derivados de morfinano para el tratamiento de la diabetes y trastornos relacionados**

30 Prioridad:

**26.08.2011 EP 11006980**

**21.12.2011 EP 11010129**

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

**07.08.2017**

73 Titular/es:

**DEUTSCHE DIABETES-  
FORSCHUNGSGESELLSCHAFT E. V. (100.0%)**

**Auf'm Hennekamp 65**

**40225 Düsseldorf, DE**

72 Inventor/es:

**LAMMERT, ECKHARD;**

**MARQUARD, JAN y**

**MEISSNER, THOMAS**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 629 185 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 morfina para el tratamiento de la diabetes y trastornos relacionados****5 Campo de la invención**

La invención se refiere a derivados de morfina definidos en las reivindicaciones, composiciones farmacéuticas que contienen tales derivados de morfina y el uso de esos derivados de morfina y/o composiciones para el tratamiento de enfermedades y afecciones en el hombre y otros mamíferos, ya sea solos o combinados con otros tratamientos antidiabéticos, en los que la enfermedad o afección es la diabetes mellitus insulino dependiente, la diabetes mellitus no insulino dependiente y/o la nefropatía diabética.

**Antecedentes de la invención**

15 La diabetes es la enfermedad metabólica más frecuente. En 2010, alrededor de 285 millones de personas sufrían de diabetes en todo el mundo, con una incidencia cada vez mayor. Se ha estimado que en 2030 aproximadamente 439 millones de personas sufrirán de diabetes en todo el mundo. En Alemania, entre 6 y 7 millones de personas padecen diabetes, 90-95% con diabetes tipo 2.

20 La diabetes mellitus es el trastorno crónico más costoso, causando unos costes de unos 25.000 millones de euros en Alemania en 2005. Los costes han ido en aumento y fueron de aproximadamente 40.000 millones de euros en 2010. Más de 3/4 de estos costes están asociados con el tratamiento de trastornos posteriores; se considera que la hiperglucemia crónica es un factor de riesgo independiente de complicaciones vasculares y puede causar retinopatía, infarto de miocardio, apoplejía, neuropatía, nefropatía e incluso insuficiencia renal.

25 La diabetes tipo 2 se caracteriza por una defectuosa liberación de insulina en respuesta a la glucosa, una respuesta defectuosa a la insulina por parte del hígado, grasa y células musculares, aumento de los niveles sanguíneos de glucosa, reducción de la tolerancia a la glucosa, aumento de los niveles sanguíneos de insulina, aumento de triglicéridos y aumento de tejido graso. Existe un aumento de las citoquinas inflamatorias en los pacientes diabéticos. El sobrepeso es uno de los principales predictores clave para la diabetes tipo 2 y se describe una buena correlación entre la obesidad y la tolerancia a la glucosa anormal en varios estudios. Una defectuosa liberación de insulina en respuesta a la glucosa es un defecto importante en la diabetes tipo 2.

35 La terapia de la diabetes tipo 2 tiene como objetivo reducir el aumento crónico del nivel de glucosa en la sangre, así como mejorar la resistencia a la insulina existente.

Los fármacos antidiabéticos orales que han estado disponibles hasta el momento son problemáticos y no satisfactorios en todos los aspectos.

40 Los niveles de glucosa en la sangre pueden disminuir eficazmente mediante la administración de sulfonilureas e insulina. Sin embargo, este tratamiento se asocia con un alto riesgo de hipoglucemia, que tiene la consecuencia del tratamiento ambulatorio o estacionario, particularmente en los ancianos. Se ha encontrado que tres o más hipoglucemias graves en pacientes que sufren de diabetes tipo 2 aumentan sustancialmente el riesgo de desarrollar demencia. Además, las sulfonilureas se asocian con un mayor riesgo de mortalidad, en particular cuando se combinan con metformina.

50 Los inhibidores de DDP-4 tienen un bajo riesgo de hipoglucemia, pero simplemente conducen a una ligera mejora del valor de HbA1c en comparación con la metformina. Además, no hay evidencia a largo plazo en cuanto a la tolerabilidad, la mortalidad y las complicaciones de la diabetes.

55 La mayoría de las experiencias a largo plazo están disponibles para la metformina, un fármaco antidiabético ampliamente administrado. Es particularmente eficaz en los diabéticos con sobrepeso y reduce las complicaciones de la diabetes y la mortalidad en aproximadamente 30%. Sin embargo, la monoterapia es típicamente eficaz únicamente al comienzo del tratamiento; en vista del deterioro de la función de las células beta y la disminución de la segregación de insulina, debe administrarse usualmente un segundo fármaco antidiabético oral, típicamente sulfonilureas, o insulina, durante el tratamiento a largo plazo.

60 Actualmente los medicamentos para la diabetes disponibles no pueden suprimir o al menos desacelerar la destrucción progresiva de las células beta.

Los derivados de morfina han sido conocidos como medicamentos durante muchos años. Los compuestos han mostrado solo eventos adversos mínimos durante la administración a largo plazo y, por lo tanto, son generalmente bien tolerados.

5 El D. Konrad et al., Diabetologia 2000, 43(2): 261-2 Informan que la dosis alta de dextrometorfano en niños con meningitis bacteriana severa inesperadamente causó el desarrollo de la diabetes mellitus tipo I (insulinodependiente) como evento adverso grave. El estudio informa sobre dos niños que sufren de meningitis bacteriana grave que desarrollaron una diabetes mellitus insulinodependiente mientras tomaban  $36 \text{ mg kg}^{-1} \text{ día}^{-1}$  de dextrometorfano. Hay que mencionar que estos pacientes recibieron tratamiento de cuidados intensivos además de glucocorticoides, que se sabe que inducen un estado metabólico diabético. Es importante destacar que la diabetes desapareció completamente después de que el tratamiento para la meningitis bacteriana se detuvo. Dado que estos dos pacientes con meningitis bacteriana no representan la población de pacientes diabéticos tipo I o tipo II, la referencia no tiene relevancia en cuanto a la utilidad del dextrometorfano en el tratamiento de la diabetes.

10 K.A. Nelson et al., Neurology, 48(5), 1997, 1212-8 describen que el dextrometorfano es eficaz en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa.

15 H. Monyer et al., Brain Research, 446(1), 1988, 144-8 describen que los morfínicos atenúan la lesión neuronal inducida por la privación de glucosa.

E.S. Tecome et al., Neuron, 2(6), 1989, 1541-5 informan de que el dextrometorfano es un agente neuroprotector útil contra la lesión neuronal.

20 El documento WO 2008/137474 describe compuestos que se dice que son útiles para tratar la neuropatía diabética, las enfermedades neurológicas, la lesión cerebral y el dolor neuropático.

25 J.R. Hadcock y col., Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies, 2 (2), 2005, 171-5 describen que el butorfanol y otros agonistas opioides son orexigénicos en seres humanos, mientras que los antagonistas de opioides son antiorexigénicos.

A. Goldstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1990, 1629-32 describen dextrometorfano como un antagonista del receptor  $\mu$ .

30 L. Barclay, 2003, XP55012440, Internet describe que el levorfanol, el enantiómero de dextrometorfano, es un agonista del receptor  $\mu$  útil en el tratamiento del dolor neuropático.

35 El documento WO 02/13759 describe agonistas  $\mu$ , tales como levorfanol, para su uso en el tratamiento de la diabetes tipo 2.

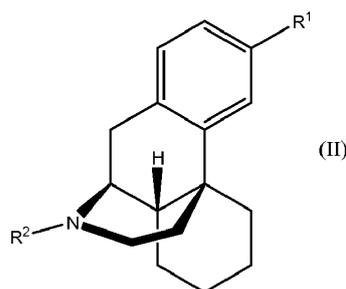
40 El documento WO 2006/09674 proporciona la utilización de un antagonista del receptor de tipo NMDA, preferiblemente memantina o neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de dichos antagonistas, en la preparación de una composición farmacéutica para la prevención, mejora y/o tratamiento de trastornos del metabolismo que influyen en el peso corporal, en particular la obesidad, un trastorno alimentario y/o en la regulación del apetito. Además, el documento WO 2006/09674 proporciona un método para la prevención, mejora y/o tratamiento de trastornos del metabolismo que influyen en el peso corporal, en particular la obesidad, un trastorno alimentario y/o en la regulación del apetito, que comprende la etapa de administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de tipo NMDA, preferiblemente memantina o neramexano o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de dichos antagonistas.

45 Existe una demanda de tratamientos alternativos de diabetes y trastornos relacionados que superen el inconveniente de la técnica anterior. Por lo tanto, un objeto de la invención es proporcionar medicamentos que sean útiles para el tratamiento de enfermedades o afecciones seleccionadas entre diabetes mellitus insulinodependiente, diabetes mellitus no insulinodependiente, neuropatía y/o nefropatía que tienen ventajas en comparación con la técnica anterior.

50 Este objeto se ha logrado mediante la materia tratada de las reivindicaciones de patente.

### 55 Compendio de la invención

La invención se refiere a un derivado de morfínico que tiene una estereoquímica dextrógira (+), que se dirige a receptores NMDA en islotes pancreáticos, y que tiene la fórmula general (II)



en donde

5  $R^1$  se selecciona entre -OH, -CO<sub>2</sub>H, -R<sup>0</sup>, -OR<sup>0</sup>, -OC(=O)R<sup>0</sup>, -OC(=O)OR<sup>0</sup> o -OC(=O)NHR<sup>0</sup>; y  
 $R^2$  se selecciona entre -H, -R<sup>0</sup>, -C(=O)R<sup>0</sup>, -C(=O)OR<sup>0</sup>, -C(=O)NHR<sup>0</sup>, o -C(=NH)-NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>;  
 en donde

10  $R^0$  se selecciona en cada caso independientemente entre -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -arilo, -heteroarilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo, en cada caso no sustituido o sustituido independientemente;

o su sal fisiológicamente aceptable, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección, en la que la enfermedad o afección es la diabetes mellitus insulino dependiente, la diabetes mellitus no insulino dependiente, la neuropatía y/o la nefropatía, preferiblemente la nefropatía diabética.

En una realización preferida,  $R^1$  es -CO<sub>2</sub>H o  $R^1$  es -R<sup>0</sup>, en donde  $R^0$  es -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con uno o más grupos -CO<sub>2</sub>H, tal como -CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H, -CH(CH<sub>3</sub>)-CO<sub>2</sub>H, -CH(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H, y similares. De forma particularmente preferida  $R^1$  es -CO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H o -CH(CH<sub>3</sub>)-CO<sub>2</sub>H.

Se conocen varios derivados del morfina como sustancias farmacológicamente activas (véanse B.Y. Wong et al., Neuroscience Letters 1988, 85(2): 261-6; J. Church et al., Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, 1989, 67 (6): 561-7; I.R. Kamel y col., Journal of Neurosurgical Anesthesiology, 2008, 20 (4):241-8).

25 Se ha encontrado ahora sorprendentemente que los derivados de morfina de acuerdo con la invención aumentan la secreción de insulina sólo a concentraciones elevadas de glucosa. Sin embargo, si la concentración de glucosa está dentro del intervalo fisiológicamente normal, no se induce la secreción de insulina.

De este modo, los derivados de morfina de acuerdo con la invención sorprendentemente no suponen un riesgo para el desarrollo de la hipoglucemia con sus complicaciones a largo plazo, incluyendo demencia y muerte. Esta es una ventaja esencial de la invención sobre la técnica anterior.

Adicionalmente, es conocido que ciertas sustancias que se sabe que tienen un mecanismo de acción similar a los derivados de morfina exhiben actividad neuroprotectora (G.C. Palmer, Curr Drug Targets 2001, 2:241-71). Puesto que las células beta tienen mucho en común con las neuronas (I. Konstantinova et al., Cell 2007, 129: 359-70; D. Eberhard et al., Curr Opin Genet Dev. 2009,19: 469-75), existen indicios de que los derivados de morfina también protegen las células beta y, por lo tanto, pueden ralentizar significativamente la progresión de la diabetes tipo 2.

Se ha informado de que los antagonistas de los receptores opioides podrían ser útiles para el tratamiento de la obesidad. Esto no es relevante para la presente invención, ya que los derivados de morfina de acuerdo con la invención no exhiben actividad agonística de los receptores opioides ni antagonista de los receptores opioides pronunciada. En su lugar, los derivados de morfina de acuerdo con la invención son útiles para tratar la obesidad debido a su inhibición del receptor de tipo NMDA y activación del receptor sigma-1. Es importante destacar que, a pesar de que los receptores sigma-1 se consideraban anteriormente receptores opioides en el pasado, actualmente ya no están clasificados con los receptores opioides. Esto se debe a que son diferentes tanto en función como en secuencia de genes (véase p. Cobos et al., Neuropharmacol., 2008, 6(4), 344). En particular, un estudio farmacológico en ratas concluye que los efectos del dextrorfano no están mediados por los receptores opioides (véase Pechnick et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004, 309(2), 515).

50 Los derivados de morfina de acuerdo con la invención se pueden administrar en forma de una monoterapia o, alternativamente, en combinación con metformina, previniendo o retrasando de este modo la administración subsiguientemente necesaria de sulfonilureas o insulina.

#### Breve descripción de los dibujos

55

La Figura 1 muestra la secreción de insulina a partir de islotes pancreáticos de ratón en presencia y ausencia (control) de dextrorfanano. Concentración Baja de Glucosa (2,5 mM); Concentración Alta de Glucosa (25 mM);  $p < 0,05$  (prueba t de Student),  $N = 3$ .

La Figura 2 muestra la secreción de insulina a partir de islotes pancreáticos de ratón en presencia y ausencia (control) de dextrometorfano (Dex), 3-hidroxi-morfinano (HM) y 3-metoxi-morfinano (MM). Concentración Baja de Glucosa (2,5 mM); Concentración Alta de Glucosa (25 mM);  $P < 0,05$  (prueba t de Student),  $N = 3$ .

Las Figuras 3 y 4 muestran los resultados de una prueba de tolerancia a la glucosa después de la administración de dextrorfanano a ratones C57BL/6 sanos y db/db diabéticos tipo 2, respectivamente.

La Figura 5 muestra la secreción de insulina a partir de islotes pancreáticos de ratón en ausencia (control) y presencia de dimetorfano 1  $\mu\text{M}$  y 10  $\mu\text{M}$ . Concentración Baja de Glucosa (2,5 mM), Concentración Alta de Glucosa (25 mM).

La Figura 6 muestra la secreción de insulina a partir de islotes pancreáticos humanos en presencia y ausencia (control) de dextrorfanano 1  $\mu\text{M}$  y glibenclamida 1  $\mu\text{M}$  como ejemplo comparativo. Concentración Baja de Glucosa (2 mM); Concentración Alta de Glucosa (20 mM); Los asteriscos (\*) indican valores  $p$  menores de 0,05 en las pruebas t de Student. La Figura muestra que, en contraste con la glibenclamida, el dextrorfanano sólo aumenta la secreción de insulina a partir de islotes pancreáticos humanos a una alta concentración de glucosa, pero no a una concentración baja de glucosa. El aumento de la secreción de insulina a una concentración baja de glucosa se asocia con una hipoglucemia que pone en peligro la vida, tal como se observó durante el tratamiento con glibenclamida.

La Figura 7 muestra la secreción de insulina a partir de islotes pancreáticos humanos en presencia y ausencia (control) de dimetorfano 10  $\mu\text{M}$ . Concentración Baja de Glucosa (2 mM); Concentración Alta de Glucosa (20 mM); los asteriscos (\*) indican valores  $p$  menores de 0,05 en las pruebas t de Student.

La Figura 8 muestra la secreción de insulina a partir de islotes pancreáticos de ratón en presencia de dextrorfanano (DXO), dextrometorfano (DXM), levorfanol (LEV) como ejemplo comparativo, el estereoisómero levógiro (-) de DXO que principalmente se dirige a receptores opioides en lugar de receptores de tipo NMDA, Un control negativo; La Figura muestra que DXO y DXM aumentan la secreción de insulina dependiente de glucosa de los islotes pancreáticos en un grado significativamente mayor en comparación con LEV; los asteriscos (\*) indican valores  $p$  menores de 0,05 en las pruebas t de Student.

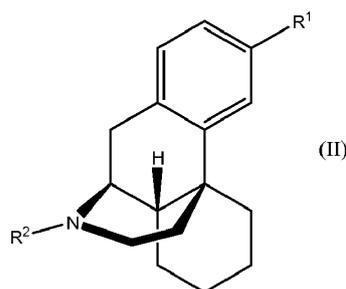
La Figura 9 muestra los resultados del tratamiento a largo plazo de ratones db/db (un modelo animal para la diabetes mellitus tipo 2 humana) con una dosis baja, ineficaz de dextrometorfano de 1 mg/ml y una dosis eficaz de dextrometorfano de 3 mg/ml en el agua de bebida. El tratamiento de ratones db/db con la dosis eficaz de dextrometorfano durante 8 semanas da como resultado de forma significativa y continua niveles más bajos de glucosa en sangre o un mejor control de glucosa en sangre (A). Además, el contenido de insulina de los islotes de ratones db/db tratados durante 8 semanas con la dosis eficaz contenía significativamente más insulina (B), y el área de células beta era significativamente mayor, en comparación con los ratones db/db tratados con la dosis baja de dextrometorfano (C).

Las Figuras 10 y 11 muestran los resultados de un ensayo clínico en sujetos humanos con diabetes tipo 2 diseñados para investigar el efecto reductor de glucosa de dosis únicas orales de dextrometorfano (DXM) de 270 mg (Figura 10) y 60 mg (Figura 11) en comparación con placebo, respectivamente. Las Figuras muestran que una dosis alta de dextrometorfano (270 mg) reduce significativamente los niveles de glucosa en sangre después de la captación de glucosa en pacientes diabéticos de tipo 2 en comparación con placebo.

La Figura 12 muestra que el dextrorfanano (DXO), un (+)-morfinano dextrógiro, aumenta la secreción de insulina dependiente de la glucosa de los islotes pancreáticos dirigiéndose a los receptores de tipo NMDA. Esto se debe a que el DXO no puede aumentar la secreción de insulina dependiente de glucosa de los islotes pancreáticos de ratón deficientes para los receptores de tipo NMDA (debido a una delección homocigótica de la subunidad NR1 del receptor de tipo NMDA en ratones denominados Pdx1-Cre x NR1 loxP/loxP) (comparar las dos últimas columnas de color negro). Además, el efecto de DXO sobre la secreción de insulina dependiente de la glucosa es similar al efecto de una delección genética de NR1 en los islotes pancreáticos. Esto se muestra comparando el efecto de DXO en islotes de control que albergan algunos receptores de tipo NMDA (denominados Pdx1-Cre x NR1 loxP/wt, dos primeras columnas de color negro) con los efectos de DXO en islotes deficientes para receptores de tipo NMDA (denominados Pdx1-Cre x NR1 loxP/loxP, últimas dos columnas de color negro).

### Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a un derivado de morfinano que tiene una estereoquímica dextrógiro (+), que se dirige a receptores de tipo NMDA en islotes pancreáticos, y que tiene la fórmula general (II)



en donde

5  $R^1$  se selecciona entre -OH, -CO<sub>2</sub>H, -R<sup>0</sup>, -OR<sup>0</sup>, -OC(=O)R<sup>0</sup>, -OC(=O)OR<sup>0</sup> o -OC(=O)NHR<sup>0</sup>; y  
 $R^2$  se selecciona entre -H, -R<sup>0</sup>, -C(=O)R<sup>0</sup>, -C(=O)OR<sup>0</sup>, -C(=O)NHR<sup>0</sup> o -C(=NH)-NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>;  
 en donde

10  $R^0$  se selecciona en cada caso independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -arilo, -heteroarilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo  
 o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo, en cada caso no sustituido o sustituido independientemente;

o su sal fisiológicamente aceptable, incluyendo mezclas de los mismos a todas las razones, para uso en el  
 tratamiento de una enfermedad o afección, donde la enfermedad o afección es diabetes mellitus  
 insulino-dependiente, diabetes mellitus no insulino-dependiente y/o nefropatía diabética.

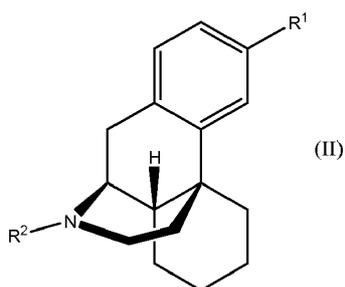
15 En una realización preferida,  $R^1$  es -OH, -CH<sub>3</sub> o -OCH<sub>3</sub>; y/o  $R^2$  es -H o -CH<sub>3</sub>.

En realizaciones preferidas,  $R^1$  es -OCH<sub>3</sub> y  $R^2$  es -OCH<sub>3</sub>; o  $R^1$  es -OCH<sub>3</sub> y  $R^2$  es -CH<sub>3</sub>; o  $R^1$  es -OH y  $R^2$  es  
 -CH<sub>3</sub>; o  $R^1$  es -OCH<sub>3</sub> y  $R^2$  es -H; o  $R^1$  es -OH y  $R^2$  es -CH<sub>3</sub>; o  $R^1$  es -CH<sub>3</sub> y  $R^2$  es -CH<sub>3</sub>; o  $R^1$  es -CO<sub>2</sub>H y  $R^2$  es -CH<sub>3</sub>;  
 20 o  $R^1$  es -CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H y  $R^2$  es -CH<sub>3</sub>, o  $R^1$  es -CH(CH<sub>3</sub>)-CO<sub>2</sub>H y  $R^2$  es -CH<sub>3</sub>; o  $R^1$  es -CH(CH<sub>3</sub>)-CO<sub>2</sub>H y  $R^2$  es -CH<sub>3</sub>; o  $R^1$   
 es -OCH<sub>3</sub> y  $R^2$  es -C(=NH)-NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>.

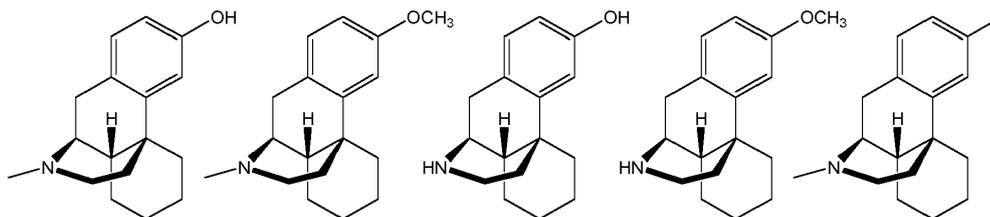
En una realización preferida,  $R^1$  es -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-CO<sub>2</sub>H donde n es un número entero de 0 a 12, preferiblemente 0, 1, 2 ó 3;  
 mientras que  $R^2$  es preferiblemente -H o -CH<sub>3</sub>. Preferiblemente,  $R^1$  es -CO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H,  
 25 -CH(CH<sub>3</sub>)-CO<sub>2</sub>H, -CH(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H, y similares. De forma particularmente preferida  $R^1$  es -CO<sub>2</sub>H, -  
 CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H o -CH(CH<sub>3</sub>)-CO<sub>2</sub>H.

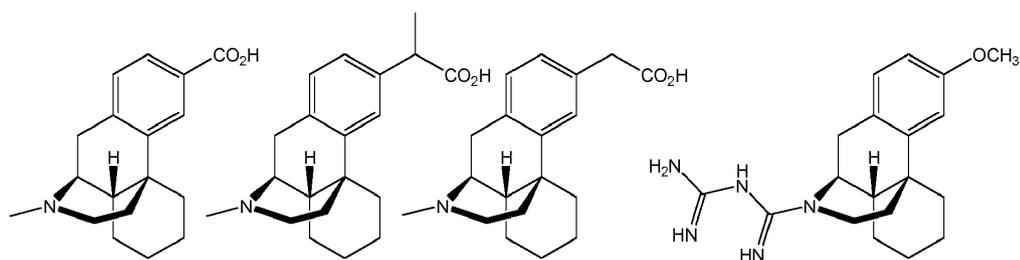
En otra realización preferida,  $R^2$  es -C(=NH)-NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>; mientras que  $R^1$  es preferiblemente -H o -CH<sub>3</sub>.

30 En una realización particularmente preferida, el derivado de morfina de acuerdo con la invención tiene una  
 estereoquímica de acuerdo con la fórmula general (II):



35 Los representativos preferidos se describen a continuación:





Los compuestos anteriores suelen girar la luz polarizada en la dirección (+) (dextrógiros) y los centros quirales usualmente tienen configuración S de acuerdo con la nomenclatura CIP, aunque esto puede variar, por supuesto, dependiendo de los sustituyentes.

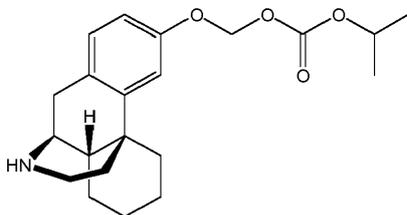
Los compuestos anteriores están disponibles en el mercado o se pueden sintetizar por derivatización convencional de unidades elementales disponibles en el mercado. En particular, están disponibles en el mercado Dextrometorfano (es decir, (+)-3-metoxi-17-metil-(9 $\alpha$ ,13 $\alpha$ ,14 $\alpha$ )-morfinano, en donde R<sup>1</sup> = -OCH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = -CH<sub>3</sub>); Dextrorfano (es decir, (+)-17-metil-9 $\alpha$ ,13 $\alpha$ ,14 $\alpha$ -morfinan-3-ol, en donde R<sup>1</sup> = -OH, R<sup>2</sup> = -CH<sub>3</sub>); 3-Hidroximorfinano (es decir, (+)-9 $\alpha$ ,13 $\alpha$ ,14 $\alpha$ -morfinan-3-ol, en donde R<sup>1</sup> = -OH, R<sup>2</sup> = -H); y 3-metoximorfinano (es decir, (+)-3-metoxi-9 $\alpha$ ,13 $\alpha$ ,14 $\alpha$ -morfinano, en donde R<sup>1</sup> = -OCH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = -H). Mediante derivatización convencional, se pueden obtener derivados de estos morfinanos tales como dextrorfano carboxilado (es decir, (+)-3-carboxi-17-metil-9 $\alpha$ ,13 $\alpha$ ,14 $\alpha$ -morfinano, en donde R<sup>1</sup> = -COOH, R<sup>2</sup> = -CH<sub>3</sub>); Ácido dextrorfano-propiónico (es decir, (+)-17-metil-9 $\alpha$ ,13 $\alpha$ ,14 $\alpha$ -morfinan-3-propionato, en donde R<sup>1</sup> = -CH(CH<sub>3</sub>)-COOH, R<sup>2</sup> = -CH<sub>3</sub>); Acetato de dextrorfano (es decir, (+)-17-metil-9 $\alpha$ ,13 $\alpha$ ,14 $\alpha$ -morfinan-3-acetato, en donde R<sup>1</sup> = -CH<sub>2</sub>-COOH, R<sup>2</sup> = -CH<sub>3</sub>); o Metformina-Dextrometorfano (es decir, (+)-3-metoxi-17-metformina-(9 $\alpha$ ,13 $\alpha$ ,14 $\alpha$ )-morfinano, en donde R<sup>1</sup> = -OCH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = Metformina). En lo que respecta a las reacciones de derivatización convencionales, se pueden consultar, p. ej. R. Larock, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, Wiley-VCH, New York; y Houben-Weyl Methods of Organic Chemistry, Thieme, Stuttgart.

Así, de forma particularmente preferida, el derivado de morfinano es un derivado de (+)-morfinano seleccionado del grupo que consiste en

- (+)-17-metil- (9 $\alpha$ -13 $\alpha$ -14 $\alpha$ )-morfinan-3-ol (Dextrorfano),
- (+)-3-metoxi-17-metil- (9 $\alpha$ -13 $\alpha$ -14 $\alpha$ )-morfinano (Dextrometorfano),
- (+)-3-hidroxi-(9 $\alpha$ -13 $\alpha$ -14 $\alpha$ )-morfinano,
- (+)-3-metoxi-(9 $\alpha$ -13 $\alpha$ -14 $\alpha$ )-morfinano,
- (+)-3,17-dimetil-(9 $\alpha$ -13 $\alpha$ -14 $\alpha$ )-morfinano (Dimemorfanano), y
- GCC 1290K, un profármaco de 3-hidroxi-(9 $\alpha$ -13 $\alpha$ -14 $\alpha$ )-morfinano,

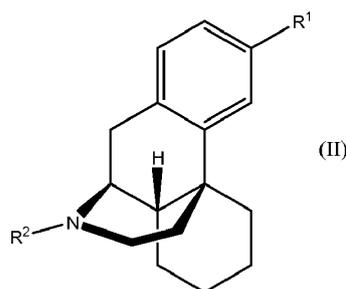
o las sales y/o estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

GCC 1290K, carbonato de isopropil-[(9 $\alpha$ -13 $\alpha$ -14 $\alpha$ )-morfinan-3-iloxi]metilo, se conoce, p.ej. del documento US 2010/0113500 y tiene la siguiente estructura:



La invención o descripción se refiere a los derivados de morfinano de acuerdo con la invención como medicamentos y/o ingredientes activos de medicamentos en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades o afecciones seleccionadas de diabetes mellitus insulino dependiente, diabetes mellitus no insulino dependiente, neuropatía y/o nefropatía, preferiblemente nefropatía diabética; y al uso de los derivados de morfinano de acuerdo con la invención para la preparación de una composición farmacéutica o forma de dosificación farmacéutica para el tratamiento y/o profilaxis de dichas enfermedades.

La invención también se refiere a derivados de morfinano, que tiene una estereoquímica dextrógiros (+) de acuerdo con la fórmula general (II) como tal



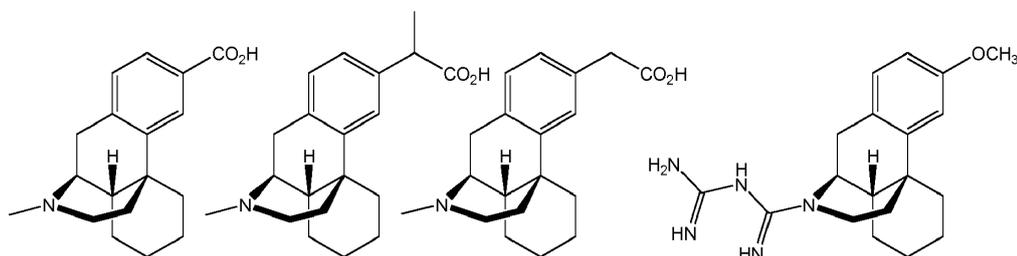
en donde

- 5 (i) o  $R^1$  es  $-C_nH_{2n}-CO_2H$  donde n es un número entero de 0 a 12, preferiblemente 0, 1, 2 ó 3; y  $R^2$  es -H o  $-R^0$ , preferiblemente -H o  $-CH_3$ ;  
 (ii) o  $R^1$  se selecciona entre -OH,  $-OR^0$ , o  $-OC(=O)R^0$ ; y  $R^2$  es  $-C(=NH)-NH-C(=NH)-NH_2$ ;

en donde  $R^0$  se define como antes;  
 o su sal fisiológicamente aceptable, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

10 Los representativos preferidos de estos derivados de (+)-morfinano de acuerdo con la invención incluyen, pero no se limitan a,

- 15 • Dextrorfanano carboxilado (es decir, (+)-3-carboxi-17-metil-9a,13a,14a-morfinano, en donde  $R^1 = -COOH$ ,  $R^2 = -CH_3$ );  
 • Ácido dextrorfanano-propiónico (es decir, (+)-17-metil-9a,13a,14a-morfinan-3-propionato, en donde  $R^1 = -CH(CH_3)-COOH$ ,  $R^2 = -CH_3$ );  
 • Acetato de dextrorfanano (es decir, (+)-17-metil-9a,13a,14a-morfinan-3-acetato, en donde  $R^1 = -CH_2-COOH$ ,  $R^2 = -CH_3$ ); y  
 20 • Metformina-dextrometorfano (es decir, (+)-3-metoxi-17-metformina-(9a,13a,14a)-morfinano, en donde  $R^1 = -OCH_3$ ,  $R^2 =$  Metformina):



25 Los derivados de morfinano de acuerdo con la invención no sólo son útiles para el tratamiento de la diabetes mellitus insulino dependiente, sino también para el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependiente. Esto se debe a que los pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente también se benefician de las terapias que estimulan las células beta. De hecho, la Organización Mundial de la Salud (OMS) colocó el fármaco antidiabético oral glibenclamida en su 17ª Edición de Medicina Esencial en la categoría 18.5, *Insulin and other medicines used for diabetes*. La glibenclamida estimula la secreción de insulina a partir de islotes pancreáticos de pacientes diabéticos no insulino dependientes, en particular los diabéticos de tipo II. Sin embargo, dado que la glibenclamida estimula la secreción basal de insulina de los islotes pancreáticos en gran medida, se encuentran efectos adversos hipoglucémicos debidos a este fármaco. Sin embargo, a diferencia de la glibenclamida, los derivados de morfinano de acuerdo con la invención, tales como el dextrorfanano, estimulan la secreción basal de insulina de los islotes pancreáticos en menor grado. Por lo tanto, los derivados de morfinano de acuerdo con la invención probablemente tienen efectos adversos hipoglucémicos menores en comparación con glibenclamida.

Los derivados de morfinano de acuerdo con la invención son útiles para tratar la diabetes mellitus tipo 2. Los derivados de morfinano pueden usarse como monoterapia o combinados con otros agentes antidiabéticos orales tales como metformina o con insulina.

El anfitrión o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primate, particularmente seres humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos animales tienen interés para las investigaciones experimentales, donde proporcionan un modelo para el tratamiento de una enfermedad humana.

Los derivados de morfina de acuerdo con la invención también significan los derivados y solvatos fisiológicamente aceptables.

5 La invención se refiere también a los estereoisómeros y los hidratos y solvatos de estos derivados de morfina. Los solvatos de los derivados de morfina incluyen aductos de moléculas de disolvente inerte sobre los derivados de morfina que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcoholatos.

10 Los derivados de morfina incluyen las sales fisiológicamente aceptables de los derivados de morfina de acuerdo con la invención y también sus profármacos. Por ejemplo, GCC 1290K es un producto preferido de 3-hidroxi-(9a-13a-14a)-morfina, en donde el grupo 3-hidroxi está eterificado por un residuo de carbonato  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  y que se proporciona opcionalmente en forma del tartrato.

15 Los profármacos significan derivados de morfina que han sido modificados, con, por ejemplo, grupos alquilo o acilo, azúcares o oligopéptidos y que se escinden rápidamente en el organismo para formar los derivados de morfina activos de acuerdo con la invención. Estos también incluyen derivados poliméricos biodegradables de los derivados de morfina de acuerdo con la invención.

20 La expresión "cantidad eficaz" significa la cantidad de un medicamento o ingrediente activo farmacéutico que provoca una respuesta biológica o médica que es buscada o deseada, por ejemplo, por un investigador o médico, en un tejido, sistema, animal o ser humano.

25 Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene la siguiente consecuencia: tratamiento mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, afección, dolencia, trastorno o prevención de efectos secundarios o también la reducción en el progreso de una enfermedad, afección, trastorno o efectos secundarios o también la reducción del progreso de una enfermedad, afección o trastorno. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" también abarca las cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

30 La invención se refiere también a mezclas de derivados de morfina de acuerdo con la invención, por ejemplo mezclas de dos diastereoisómeros, por ejemplo en la razón 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000. Son particularmente preferibles las mezclas de compuestos estereoisoméricos.

35 Para todos los radicales, que aparecen más de una vez, sus significados son independientes entre sí.

40 En los derivados de morfina de acuerdo con la fórmula general (II),  $\text{R}^0$  se selecciona en cada caso independientemente entre -alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , -arilo, -heteroarilo, -alquil( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )arilo o -alquil( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )heteroarilo, en cada caso no sustituido o sustituido independientemente. Un sustituyente particularmente preferido de  $\text{R}^0$  es  $-\text{CO}_2\text{H}$ , de modo que los representativos preferidos de los residuos de  $\text{R}^0$  sustituidos incluyen, pero no se limitan a -alquil( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )- $\text{CO}_2\text{H}$ , -aril- $\text{CO}_2\text{H}$ , -heteroaril- $\text{CO}_2\text{H}$ , -alquil( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )aril- $\text{CO}_2\text{H}$  y -alquil( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )heteroaril- $\text{CO}_2\text{H}$ . Otro sustituyente particularmente preferido de  $\text{R}^0$  es  $-\text{OH}$ , de modo que los representativos preferidos de los residuos de  $\text{R}^0$  sustituidos incluyen, pero no se limitan a alquilo( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )- $\text{OH}$ , -aril- $\text{OH}$ , -heteroaril- $\text{OH}$ , -alquil( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )-aril- $\text{OH}$  y -alquil( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )-heteroaril- $\text{OH}$ .

45 Para los propósitos de la memoria descriptiva, alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$  significa alquilo que es no ramificado (lineal) o ramificado y tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, preferiblemente -metilo, -etilo, -propilo, -isopropilo, -butilo, -isobutilo, -sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo. Los grupos alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$  sustituidos incluyen pero no se limitan a -alquil( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )- $\text{CO}_2\text{H}$ , -alquil( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )-F, -alquil( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )-Cl, -alquil( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )-OH, -alquil( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )-O-alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$  y similares.

Para los fines de la memoria descriptiva, arilo indica -fenilo, -naftilo o -bifenilo.

55 Para el propósito de la memoria descriptiva, heteroarilo indica un grupo monocíclico aromático, o un grupo bicíclico en donde al menos uno de los anillos es aromático, conteniendo cada grupo de 5 a 11 miembros anulares y de 1 a 5 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

60 Para los fines de la memoria descriptiva, los sustituyentes de -alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , -arilo, -heteroarilo, -alquil( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )arilo o -alquil( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )heteroarilo incluyen uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre sí entre -halógeno, -alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , -alcoxi  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , hidroxilo, mercapto, -alquil( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )tio, -ciano, -amino (opcionalmente sustituido con uno o dos -alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ ), nitro, -carboxilo, -alcoxi( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )carbonilo, -aminocarbonilo (opcionalmente sustituido con uno o dos -alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) o -carbamoilo, o  $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ , sus enantiómeros y diastereoisómeros, y sus sales de adición con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable. Son particularmente preferidos los sustituyentes

polares tales como -carboxi. Los grupos carboxi pueden protonarse o pueden estar presentes como sales con contra-cationes adecuados tales como sodio, potasio, amonio y similares.

5 Los derivados de morfinao tienen centros quirales y por lo tanto pueden aparecer en diversas formas estereoisoméricas. La fórmula general (II) abarca todas estas formas, en la medida en que caen dentro del alcance de las reivindicaciones.

10 Los derivados de morfinao de acuerdo con la invención y también los materiales de partida para su preparación se preparan mediante métodos conocidos per se, tal como se describe en la bibliografía (por ejemplo en los trabajos normalizados, tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), en condiciones de reacción conocidas y adecuadas para dichas reacciones. También se puede hacer uso aquí de variantes conocidas per se, que no se mencionan aquí con mayor detalle.

15 Si se desea, las sustancias de partida también pueden formarse in situ de manera que no se aíslen de la mezcla de reacción, sino que se conviertan inmediatamente en los derivados de morfinao de acuerdo con la invención.

Los compuestos de partida son generalmente conocidos. Sin embargo, si son nuevos, pueden prepararse por métodos conocidos per se.

20 Los derivados de morfinao de acuerdo con la invención se pueden usar en su forma final no salina. Por otra parte, la invención también abarca el uso de estos derivados de morfinao en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivarse de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos por procedimientos conocidos en la técnica. Las formas salinas farmacéuticamente aceptables de los derivados de morfinao se preparan en su mayor parte mediante métodos convencionales. Si el derivado de morfinao contiene un grupo carboxilo, se puede formar una de sus sales adecuadas haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para producir la sal de adición de base correspondiente. Tales bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, incluyendo hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases orgánicas, tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. También se incluyen las sales de aluminio de los derivados de morfinao.

35 En el caso de ciertos derivados de morfinao, pueden formarse sales de adición de ácido tratando los derivados de morfinao con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes, tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquil- y monoarilsulfonatos, tales como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sales correspondientes de los mismos, tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Por consiguiente, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los derivados de morfinao incluyen, pero no se limitan a, acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacturato (de ácido místico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, y ftalato.

45 Además, las sales de bases de los derivados de morfinao de acuerdo con la invención incluyen, pero no se limitan a sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro(II), litio, magnesio, manganeso(III), manganeso(II), potasio, sodio y zinc, pero no se pretende que esto represente una restricción. Las sales de los derivados de morfinao que se derivan de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo también aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio de iones alcalinos, por ejemplo arginina, betaina, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletildiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroximetil)metilamina (trometamina).

60 Los derivados de morfinao de la invención contienen típicamente grupos alcalinos que contienen nitrógeno que pueden ser cuaternizados usando agentes tales como Haluros de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, por ejemplo -metilo, -etilo, -isopropilo y -terc-butilo, -cloruro, -bromuro y -yoduro; sulfatos de dialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, por ejemplo-sulfato de dimetilo, dietilo y -diamilo; haluros de alquilo (C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>), por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Los derivados

de morfinao solubles en agua y aceite, de acuerdo con la invención, se pueden preparar utilizando tales sales.

Las sales farmacéuticas anteriormente mencionadas incluyen, pero sin limitación, acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, hidrocioruro, hidrobromuro, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato sódico, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomolato, tosilato y trometamina.

Las sales de adición de ácido de derivados de morfinao alcalinos se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, causando la formación de la sal de una manera convencional. La base libre puede regenerarse poniendo la forma salina en contacto con una base y aislando la base libre de una manera convencional. Las formas de base libre difieren en cierto aspecto de sus correspondientes formas salinas con respecto a ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; para los propósitos de la invención, sin embargo, las sales corresponden a sus respectivas formas de base libre.

Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables de los derivados de morfinao se forman preferiblemente con metales o aminas, tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición de base de derivados de morfinao ácidos de acuerdo con la invención se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, causando la formación de la sal de una manera convencional. El ácido libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con un ácido y aislando el ácido libre de una manera convencional. Las formas de ácido libre difieren en cierto aspecto de sus formas de sal correspondientes con respecto a ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares; para los propósitos de la invención, sin embargo, las sales corresponden a sus respectivas formas de ácido libre.

Si un derivado de morfinao de acuerdo con la invención contiene más de un grupo que es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la invención también abarca sales múltiples. Las formas de sal múltiple típicas incluyen, pero no se limitan a, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y trihidrocioruro.

Por consiguiente, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" para el propósito de la memoria descriptiva significa un ingrediente activo que comprende un derivado de morfinao en forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal confiere propiedades farmacocinéticas mejoradas al ingrediente activo en comparación con la forma libre del ingrediente activo o cualquier otra forma de sal del ingrediente activo usado anteriormente. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del ingrediente activo puede proporcionar también este ingrediente activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tuvo antes e incluso puede tener una influencia positiva en la farmacodinámica de este ingrediente activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

Los derivados de morfinao de acuerdo con la invención son quirales debido a su estructura molecular y, en consecuencia, pueden presentarse en diversas formas enantioméricas. Por lo tanto, existen en forma racémica o en forma ópticamente activa. Dado que la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los derivados de morfinao de acuerdo con la invención puede diferir, puede ser deseable usar los enantiómeros. En estos casos, el producto final o incluso los productos intermedios se pueden separar en compuestos enantioméricos mediante métodos químicos o físicos conocidos por el experto en la técnica o incluso empleados tal cual en la síntesis.

En el caso de aminas racémicas, se forman diastereoisómeros a partir de la mezcla por reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Los ejemplos de agentes de resolución adecuados son los ácidos ópticamente activos, tales como las formas R y S del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos adecuadamente N-protegidos (por ejemplo N-benzoilprolina o N-bencenosulfonilprolina), o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. También es ventajosa la resolución de enantiómeros cromatográficos con la ayuda de un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de carbohidratos o polímeros de metacrilato derivatizados químicamente inmovilizados sobre gel de sílice). Los eluyentes adecuados para este fin son mezclas de disolventes acuosos o alcohólicos, tales como, por ejemplo, hexano/isopropanol/acetronitrilo, por ejemplo en la proporción 82:15:3.

La invención se refiere además al uso de los derivados de morfinao y/o sus sales fisiológicamente aceptables para la preparación de medicamentos (composición farmacéutica), en particular mediante métodos no químicos. Pueden convertirse en una forma de dosificación adecuada junto con al menos un excipiente o coadyuvante sólido, líquido y/o semilíquido y, si se desea, combinados con uno o más ingredientes activos adicionales.

La invención o descripción se refiere además a medicamentos que comprenden al menos un derivado de morfinao

de acuerdo con la invención y/o sales y estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y opcionalmente excipientes y/o coadyuvantes.

5 Las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de formas de dosificación farmacéuticas que comprenden una cantidad predeterminada de ingrediente activo por forma de dosificación farmacéutica. Tal unidad puede comprender, por ejemplo, de 1 mg a 2 g, preferiblemente de 50 mg a 1,5 g, particularmente preferiblemente de 100 mg a 1 g, de un derivado de morfinano de acuerdo con la invención, dependiendo de la enfermedad tratada, del método de administración y la edad, peso y estado del paciente, o se pueden administrar formulaciones farmacéuticas como formas de dosificación farmacéuticas que comprenden una cantidad predeterminada de derivado de morfinano por forma de dosificación farmacéutica. Las formulaciones de formas de dosificación farmacéuticas preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria o dosis parcial, como se ha indicado anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un ingrediente activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un procedimiento que es generalmente conocido en la técnica farmacéutica. A efectos de comparación, el fármaco antidiabético metformina se administra actualmente en unidades de 500 mg a 1 g.

15 Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar para su administración a través de cualquier método adecuado deseado, por ejemplo por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales formulaciones se pueden preparar usando todos los procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, combinando el ingrediente activo con el excipiente o los excipientes o el coadyuvante o los coadyuvantes.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden administrarse como unidades separadas, tales como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos espumosos; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

25 Así, por ejemplo, en el caso de administración oral en forma de comprimido o cápsula, el derivado de morfinano se puede combinar con un excipiente oral inerte, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de una manera similar, tal como, por ejemplo, un carbohidrato comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes un aroma, conservante, dispersante y colorante.

30 Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo como se ha descrito anteriormente y rellenando con la misma envolturas de gelatina conformadas. A la mezcla en polvo se pueden añadir deslizantes y lubricantes, tales como, por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida, antes de la operación de llenado. Igualmente se puede añadir un disgregante o un solubilizante, tal como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, con el fin de mejorar la disponibilidad del medicamento después de haberse tomado la cápsula.

35 Además, si se desea o es necesario, también se pueden incorporar a la mezcla aglutinantes, lubricantes y disgregantes adecuados, así como colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes elaborados de maíz, caucho natural y sintético, tal como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin estar restringidos a los mismos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o prensando en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un disgregante y presionando toda la mezcla para producir comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto triturado de una manera adecuada con un diluyente o una base, como se ha descrito anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de la disolución tal como por ejemplo parafina, un acelerador de la absorción, tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse mojándola con un aglutinante, tal como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo se puede hacer pasar a través de una máquina de formación de comprimidos, proporcionando masas de forma no uniforme que se rompen para formar gránulos. Los gránulos pueden lubricarse por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral con el fin de evitar la adherencia a los moldes de formación de los comprimidos. La mezcla lubricada se prensa a continuación para proporcionar comprimidos. Los derivados de morfinano de acuerdo con la invención también se pueden combinar con un excipiente inerte de flujo libre y a continuación prensar directamente para proporcionar comprimidos sin llevar a cabo las etapas de granulación o prensado en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca que consiste en una capa de

sellado de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa de brillo de cera. Se pueden añadir colorantes a estos recubrimientos para poder diferenciar entre las diferentes formas de dosificación farmacéuticas.

5 Se pueden preparar líquidos orales, tales como, por ejemplo, soluciones, jarabes y elixires, en forma de formas de dosificación farmacéutica, de manera que una cantidad dada comprenda una cantidad predefinida de los derivados de morfinano. Los jarabes se pueden preparar disolviendo los derivados de morfinano en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular por dispersión de los derivados de morfinano en un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes, tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietileno sorbitol, conservantes, aditivos de sabor, tales como, por ejemplo, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales y similares.

15 Las formulaciones de formas de dosificación farmacéuticas para administración oral pueden, si se desea, encapsularse en microcápsulas. La formulación también se puede preparar de tal manera que la liberación se prolongue o se retrase, tal como, por ejemplo, mediante recubrimiento o inclusión de material particulado en polímeros, cera y similares.

20 Los derivados de morfinano de acuerdo con la invención y sus sales, solvatos y derivados también se pueden administrar en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como, por ejemplo, pequeñas vesículas unilamelares, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

25 Los derivados de morfinano de acuerdo con la invención y las sales, solvatos y derivados de los mismos también se pueden suministrar utilizando anticuerpos monoclonales como portadores individuales a los que están acoplados los derivados de morfinano. Los derivados de morfinano también pueden acoplarse a polímeros solubles como portadores de medicamentos dirigidos. Dichos polímeros pueden abarcar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxiethylaspartamidofenol o polietilenoóxido-polilisina, sustituidos con radicales palmitoilo. Los derivados de morfinano pueden estar además acoplados a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para conseguir la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo poli(ácido láctico), poli-épsilon-caprolactona, ácido polihidroxi-butírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque entrecruzados o anfipáticos de hidrogeles.

35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden administrarse en forma de apósitos independientes para un contacto prolongado y estrecho con la epidermis del receptor. Así, por ejemplo, los derivados de morfinano pueden liberarse del apósito mediante iontoforesis.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica pueden formularse en forma de pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca incluyen grageas, pastillas y enjuagues bucales.

45 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

50 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que la sustancia portadora es un sólido comprenden un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20-500 micras, que se administra de la manera en que se toma el rapé, es decir, por inhalación rápida a través de los conductos nasales desde un recipiente que contiene el polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para la administración en forma de pulverización nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia portadora abarcan soluciones de los derivados de morfinano en agua o aceite.

55 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración mediante inhalación abarcan polvos o nebulizaciones finamente particulados, que pueden generarse por diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden administrarse en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol.

60 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales la formulación se hace isotónica con la sangre del receptor que se vaya a tratar; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones se pueden administrar en recipientes de dosis única o multidosis, por ejemplo ampollas selladas y viales, y almacenar en estado congelado

en seco (liofilizado), de manera que solamente sea necesaria la adición del líquido portador estéril, por ejemplo agua para inyectables, inmediatamente antes de su uso.

5 Las soluciones y suspensiones inyectables preparadas de acuerdo con la receta se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Además de los constituyentes mencionados anteriormente, las formulaciones pueden comprender también otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo particular de formulación; por lo tanto, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para la administración oral pueden comprender aromas.

10 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de morfina de la invención depende de una serie de factores, incluyendo, por ejemplo, la edad y el peso del ser humano o animal, la condición de enfermedad precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración, y es finalmente determinada por el médico o veterinario a cargo. Sin embargo, una cantidad eficaz de un derivado de morfina de acuerdo con la invención está generalmente en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y particularmente típicamente en el intervalo de 4 a 40 mg/kg de peso corporal por día. Por lo tanto, la cantidad real por día para un mamífero adulto que pesa 70 kg se encuentra usualmente entre 500 mg y 3 g, donde esta cantidad puede administrarse como una dosis individual al día o usualmente en una serie de dosis parciales (tal como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato o de uno de sus derivados fisiológicamente funcionales puede determinarse como la fracción de la cantidad eficaz del derivado de morfina de acuerdo con la invención por se. Se puede suponer que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de otras afecciones mencionadas anteriormente. A título de comparación, la dosis diaria de metformina utilizada en pacientes diabéticos de tipo 2 es similarmente de 500 mg a 3 g.

25 En una realización particularmente preferida, el derivado de morfina de acuerdo con la invención se administra una vez al día, o dos veces al día, o tres veces al día, o cuatro veces al día, estando la dosis administrada individualmente por administración dentro del intervalo de 60±15 mg, o 90±15 mg, o 100±15 mg, o 120±15 mg, o 150±15 mg, o 180±15 mg, o 210±15 mg, o 240±15 mg, o 270±15 mg, o 300±15 mg, o 310±15 mg, o 340±15 mg, o 370±15 mg, o 400±15 mg, o 410±15 mg, o 440±15 mg, o 470±15 mg, o 500±15 mg, o 750±15 mg, o 1,000±15 mg.

35 En una realización preferida, particularmente cuando el derivado de morfina de acuerdo con la invención está destinado a la administración durante un periodo de tiempo prolongado tal como varios meses o años, se prefiere iniciar la administración a una dosis diaria comparativamente baja y consecutivamente, preferiblemente de forma constante aumentar la dosis diaria durante un período de titulación hasta que se haya alcanzado la dosis diaria máxima deseada (titulación de la dosis). Una vez que se ha alcanzado la dosis diaria máxima, se termina el período de titulación y se prosigue con la administración continua, que también puede incluir una reducción subsiguiente de la dosis diaria, si se desea.

40 En las siguientes realizaciones, la dosis diaria del derivado de morfina se administra preferiblemente cada día, independientemente entre sí, de una vez (una vez al día, sid), dividida en dos porciones (dos veces al día, bid), dividida en tres porciones (tres veces al día), o dividida en cuatro porciones (cuatro veces al día).

45 En una realización preferida, el régimen de titulación es bifásico, es decir, incluye la administración de dos dosis diarias diferentes  $d_1$  y  $d_2$ , en donde la dosis diaria  $d_1$  se administra durante un primer intervalo de administración  $a_1$ , preferiblemente cada día, y la dosis diaria  $d_2$  se administra durante un segundo intervalo de administración  $a_2$ , preferiblemente todos los días, cuyo segundo intervalo de administración  $a_2$  sigue el primer intervalo de administración  $a_1$ , y en donde la dosis diaria  $d_1 < \text{dosis diaria } d_2$ . Preferiblemente, la dosis diaria  $d_2$  es la dosis diaria máxima que se administrará finalmente, y la dosis diaria  $d_1$  está dentro del intervalo de 10 a 90% en peso de la dosis diaria  $d_2$ , más preferiblemente de 20 a 80% en peso, aún más preferiblemente de 30 a 70% en peso, y más preferiblemente de 40 a 60% en peso de la dosis diaria  $d_2$ . Preferiblemente, el primer intervalo de administración  $a_1$  comprende al menos 2 días, más preferiblemente al menos 4 días, aún más preferiblemente al menos 7 días, todavía más preferiblemente al menos 14 días, incluso más preferiblemente al menos 21 días, lo más preferiblemente al menos 28 días, y en particular al menos 2 meses. Preferiblemente, el segundo intervalo de administración  $a_2$  comprende al menos 2 días, más preferiblemente al menos 4 días, aún más preferiblemente al menos 7 días, todavía más preferiblemente al menos 14 días, incluso más preferiblemente al menos 21 días, lo más preferiblemente al menos 28 días, y en particular al menos 2 meses. De este modo, de acuerdo con esta realización, el periodo de titulación comprende el primer intervalo de administración  $a_1$ .

60 En otra realización preferida, el régimen de titulación es trifásico, es decir, incluye la administración de tres dosis diarias diferentes  $d_1$ ,  $d_2$  y  $d_3$ , en donde la dosis diaria  $d_1$  se administra durante un primer intervalo de administración  $a_1$ , preferiblemente todos los días, la dosis diaria  $d_2$  se administra durante un segundo intervalo de administración  $a_2$ , preferiblemente todos los días, cuyo segundo intervalo de administración  $a_2$  sigue el primer intervalo de administración  $a_1$ , y la dosis diaria  $d_3$  se administra durante un tercer intervalo de administración  $a_3$ , preferiblemente

5 todos los días, cuyo tercer intervalo de administración  $a_3$  sigue el segundo intervalo de administración  $a_2$ , y en donde la dosis diaria  $d_1 < \text{dosis diaria } d_2 < \text{dosis diaria } d_3$ . Preferiblemente, la dosis diaria  $d_3$  es la dosis máxima diaria que se administrará finalmente; y la dosis diaria  $d_1$  está dentro del intervalo de 5 a 55% en peso de la dosis diaria  $d_3$ , más preferiblemente de 10 a 50% en peso, aún más preferiblemente de 15 a 45% en peso, y lo más preferiblemente de 20 a 40% en peso de la dosis diaria  $d_3$ ; y la dosis diaria  $d_2$  está dentro del intervalo de 45 a 95% en peso de la dosis diaria  $d_3$ , más preferiblemente de 50 a 90% en peso, aún más preferiblemente de 55 a 85% en peso, y lo más preferiblemente de 60 a 80% en peso de la dosis diaria  $d_3$ . Preferiblemente, el primer intervalo de administración  $a_1$  comprende al menos 2 días, más preferiblemente al menos 4 días, aún más preferiblemente al menos 7 días, todavía más preferiblemente al menos 14 días, incluso más preferiblemente al menos 21 días, lo más preferiblemente al menos 28 días, y en particular al menos 2 meses. Preferiblemente, el segundo intervalo de administración  $a_2$  comprende al menos 2 días, más preferiblemente al menos 4 días, aún más preferiblemente al menos 7 días, todavía más preferiblemente al menos 14 días, incluso más preferiblemente al menos 21 días, lo más preferiblemente al menos 28 días, y en particular al menos 2 meses. Preferiblemente, el tercer intervalo de administración  $a_3$  comprende al menos 2 días, más preferiblemente al menos 4 días, aún más preferiblemente al menos 7 días, todavía más preferiblemente al menos 14 días, incluso más preferiblemente al menos 21 días, lo más preferiblemente al menos 28 días, y en particular al menos 2 meses. De este modo, de acuerdo con esta realización, el periodo de titulación comprende el primer intervalo de administración  $a_1$  así como el segundo intervalo de administración  $a_2$ .

20 En una realización preferida, el régimen de titulación es multifásico, es decir, incluye la administración de una multitud de diferentes dosis diarias  $d_1, d_2, d_3, \dots, d_n$ , en donde la dosis diaria  $d_1$  se administra durante un primer intervalo de administración  $a_1$ , preferiblemente todos los días, la dosis diaria  $d_2$  se administra durante un segundo intervalo de administración  $a_2$ , preferiblemente todos los días, cuyo segundo intervalo de administración  $a_2$  sigue el primer intervalo de administración  $a_1$ , la dosis diaria  $d_3$  se administra durante un tercer intervalo de administración  $a_3$ , preferiblemente todos los días, cuyo tercer intervalo de administración  $a_3$  sigue el segundo intervalo de administración  $a_2$ , etcétera, hasta que la dosis diaria  $d_n$  se administra durante un intervalo de administración final  $a_n$  del periodo de titulación, preferiblemente cada día, y en donde la dosis diaria  $d_1 < \text{dosis diaria } d_2 < \text{dosis diaria } d_3 < \dots < d_n$ . Por ejemplo, la dosis diaria  $d_1$  puede ascender a 120 mg del derivado de morfina. La dosis diaria  $d_1$  puede administrarse de una vez (una vez al día, *sid*), dividida en dos porciones que ascienden a 60 mg (dos veces al día, *bid*), dividida en tres porciones que ascienden a 40 mg (tres veces al día), o dividida en cuatro porciones que ascienden a 30 mg (cuatro veces al día). Durante la fase de titulación, la dosis diaria  $d_1$  puede aumentarse hasta una dosis diaria máxima  $d_n$  de, p.ej. 960 mg. Por ejemplo, durante una fase de titulación de cuatro semanas, la dosis diaria puede aumentarse en 30 mg a 60 mg, p.ej. cada tres días, a menos que el paciente refiera el efecto terapéutico completo, efectos secundarios que interfieran con las actividades diarias, o a menos que se alcance la dosis diaria máxima  $d_n$ . Por lo tanto, el aumento adicional de la dosis diaria durante la fase de titulación depende de la percepción del paciente. En el siguiente intervalo de administración (fase de mantenimiento), puede mantenerse a un nivel constante la dosis diaria más alta bien tolerada.

40 La invención o descripción se refiere además a medicamentos que comprenden al menos un derivado de morfina de acuerdo con la invención y/o sales y estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y al menos un ingrediente activo como medicamento adicional.

45 La invención o descripción se refiere también a un conjunto (kit) que comprende paquetes separados de (a) una cantidad eficaz de un derivado de morfina de acuerdo con la invención y/o sales fisiológicamente aceptables y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones; y (b) una cantidad eficaz de un ingrediente activo como medicamento adicional.

50 El conjunto comprende recipientes adecuados, tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede comprender, por ejemplo, ampollas separadas, conteniendo cada una una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención y/o sus sales fisiológicamente aceptables y estereoisómeros, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones y una cantidad eficaz de otro ingrediente activo en forma disuelta o liofilizada. Preferiblemente, dicho ingrediente activo adicional es metformina o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

55 Los derivados de morfina son adecuados como principios activos farmacéuticos para mamíferos, en particular para seres humanos, en el tratamiento de la diabetes tipo 1, la diabetes tipo 2, la neuropatía y/o la nefropatía, preferiblemente la nefropatía diabética.

60 La invención o descripción se refiere por tanto al uso de derivados de morfina y a derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes tipo 1, la diabetes tipo 2, la obesidad, la neuropatía y/o la nefropatía, preferiblemente la nefropatía diabética.

Los derivados de morfina de la invención pueden usarse como agentes profilácticos o terapéuticos para el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por niveles deficientes de actividad GLP-1 o que pueden

tratarse activando TGR5 incluyendo, pero sin limitarse a, diabetes mellitus, alteración de la tolerancia a la glucosa, IFG (alteración de la glucosa en ayunas) e IFG (alteración de la glucemia en ayunas), así como otras enfermedades y trastornos como los que se discuten a continuación. Además, los derivados de morfina de la invención pueden usarse también para prevenir la progresión de la alteración de la tolerancia a la glucosa, la IFG (alteración de la glucosa en ayunas) o la IFG (alteración de la glucemia en ayunas) de tipo limítrofe, a diabetes mellitus.

Los derivados de morfina de la invención pueden usarse también como agentes profilácticos o terapéuticos de complicaciones diabéticas tales como, pero sin limitarse a, neuropatía, nefropatía, preferiblemente nefropatía diabética, retinopatía, catarata, macroangiopatía, osteopenia, coma diabético hiperosmolar), enfermedades infecciosas (p.ej., infección respiratoria, infección del tracto urinario, infección del tracto gastrointestinal, infección dérmica de los tejidos blandos, infección de los miembros inferiores, etc.), gangrena diabética, xerostomía, disminución del sentido de la audición, enfermedad cerebrovascular, trastornos circulatorios periféricos, etc.

Los derivados de morfina de la invención pueden usarse también como agentes profilácticos o terapéuticos en el tratamiento de enfermedades y trastornos tales como, pero sin limitarse a, síndrome metabólico (síndrome X), hiperinsulinemia, hipoinsulinemia, trastorno sensorial inducido por hiperinsulinemia, trastorno sensorial inducido por hipoinsulinemia, dislipoproteinemia (lipoproteínas anormales en la sangre) incluyendo dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia (exceso de lipoproteínas en la sangre) incluyendo el tipo I, II-a (hipercolesterolemia), II-b, III, IV (hipertrigliceridemia) y V (hipertrigliceridemia), niveles bajos de HDL, niveles altos de LDL, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, enfermedad neurodegenerativa, depresión, trastornos del SNC, esteatosis hepática, osteoporosis, hipertensión, enfermedades renales (nefropatía diabética, nefritis glomerular, glomerulosclerosis, síndrome nefrótico, nefrosclerosis hipertensiva, trastorno renal terminal, etc.), infarto de miocardio, angina de pecho, y enfermedad cerebrovascular (p.ej., infarto cerebral, apoplejía cerebral).

Los derivados de morfina de la invención se pueden usar también como agentes profilácticos o terapéuticos en el tratamiento de enfermedades y trastornos tales como, pero no limitados a, osteoporosis, hígado graso, hipertensión, síndrome resistente a la insulina, enfermedades inflamatorias (p.ej., artritis reumatoide crónica, espondilitis deformante, osteoartritis, lumbago, gota, inflamación postoperatoria o traumática, remisión de hinchazón, neuralgia, faringolaringitis, cistitis, hepatitis (incluida la esteatohepatitis no alcohólica), neumonía, colitis inflamatoria, colitis ulcerosa), pancreatitis, caquexia (p.ej., caquexia carcinomatosa, caquexia tuberculosa, caquexia diabética, caquexia hemopática, caquexia endocrinopática, caquexia infecciosa, caquexia inducida por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida), síndrome de ovario poliquístico, distrofia muscular, tumores (p.ej., leucemia, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de piel, etc.), síndrome del intestino irritable, diarrea aguda o crónica, espondilitis deformante, osteoartritis, remisión de hinchazón, neuralgia, faringolaringitis, cistitis, SIDS y similares.

Los derivados de morfina de la invención se pueden usar combinados con uno o más fármacos adicionales como los descritos a continuación. La dosis del segundo fármaco puede seleccionarse apropiadamente basándose en una dosis empleada clínicamente. La proporción de derivados de morfina y el segundo fármaco puede determinarse apropiadamente de acuerdo con el sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad diana, el estado clínico, la combinación y otros factores. En los casos en que el sujeto de administración es un ser humano, por ejemplo, el segundo fármaco puede usarse en una cantidad de 0,01 a 100 partes en peso por partes en peso de los derivados de morfina.

El segundo compuesto de la formulación de combinación farmacéutica o régimen de dosificación preferiblemente tiene actividades complementarias al derivado de morfina de tal manera que no se afectan negativamente entre sí. Dichos fármacos están adecuadamente presentes en combinación en cantidades que son eficaces para el propósito deseado. Por consiguiente, otro aspecto de la invención proporciona una composición que comprende un derivado de morfina de acuerdo con la invención, o un solvato, metabolito o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, combinados con un segundo fármaco, como se describe en la presente memoria.

El derivado de morfina y el o los agentes farmacéuticamente activos adicionales se pueden administrar conjuntamente en una composición farmacéutica unitaria o por separado y, cuando se administran por separado, esto puede ocurrir simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden. Dicha administración secuencial puede ser cercana en el tiempo o remota en el tiempo. Las cantidades del derivado de morfina y del segundo agente o segundos agentes y los tiempos relativos de administración se seleccionarán con el fin de conseguir el efecto terapéutico combinado deseado.

La terapia combinada puede proporcionar una "sinergia" y demostrar ser "sinérgica", es decir, el efecto alcanzado cuando los ingredientes activos utilizados en conjunto son mayores que la suma de los efectos que resulta de usar los compuestos por separado. Se puede conseguir un efecto sinérgico cuando los ingredientes activos son (1) co-formulados y administrados o suministrados simultáneamente en una formulación de dosificación unitaria combinada; (2) suministrados alternativamente o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) por medio de algún otro régimen. Cuando se administran en terapia de alternancia, se puede lograr un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o se suministran secuencialmente, p.ej., mediante diferentes inyecciones en jeringuillas

separadas. En general, durante la terapia de alternancia, se administra una dosificación eficaz de cada ingrediente activo secuencialmente, es decir, en serie, mientras que en la terapia combinada, se administran conjuntamente las dosificaciones eficaces de dos o más ingredientes activos.

- 5 Los derivados de morfinano de la invención se pueden usar, por ejemplo, combinados con fármacos adicionales tales como un agente terapéutico para la diabetes mellitus, y/o un agente terapéutico para complicaciones diabéticas, como se ha definido anteriormente.

10 Los ejemplos de agentes terapéuticos conocidos para la diabetes mellitus que pueden usarse combinados con un derivado de morfinano incluyen preparaciones de insulina (p.ej., preparaciones de insulina animal extraídas del páncreas bovino o porcino; preparaciones de insulina humana sintetizadas por medio de una técnica de ingeniería genética utilizando *Escherichia coli* o una levadura), un fragmento de insulina o sus derivados (p.ej., INS-i), agentes para mejorar la sensibilidad a la insulina (p.ej., clorhidrato de pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona o su maleato, GI-262570, JTT-50 1, MCC-555, YM-440, KRP-297, CS-oil, FK-614), inhibidores de alfa-glucosidasa (p.ej., voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitato), biguanidas (p.ej., fenformina, metformina, buformina), secretagogos de insulina [sulfonilureas (p.ej. tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, ciorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glicopiramida, glimepirida, glipizida, glibuzol), repaglinida, nateglinida, mitiglinida o su hidrato de sal de calcio, GLP-1J, inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (Por ejemplo, NVP-DPP-278, PT-100), agonistas beta-3 (p.ej., CL-3 16243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ-40140 etc.), agonistas de amilina (p.ej., pramlintida), inhibidores de fosfotirosina fosfatasa (p.ej., ácido vanádico), inhibidores de la gluconeogénesis (p.ej., inhibidores de glucógeno fosforilasa, inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, antagonistas de glucagón), inhibidores de SGLT (cotransportador de sodio-glucosa) (p.ej., T-1095), y similares.

25 Los ejemplos de agentes terapéuticos conocidos para complicaciones diabéticas incluyen inhibidores de aldosa reductasa (p.ej., tolrestat, epairstat, zenarestat, zopobestat, minairestat, fidarestat (SNK-860), CT-i 12), factores neurotróficos (p.ej., NGF, NT-3, BDNF), promotores de la producción-secreción de factor neurotrófico, inhibidores de PKC (p.ej. LY-333531), inhibidores de AGE (p.ej., ALT946, pimagedina, piratoxatina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT766), EXO-226), captadores de oxígeno activo (p.ej., ácido tióctico), y vasodilatadores cerebrales (p.ej., tiapurida, mexiletina).

30 Los derivados de morfinano de la invención también pueden usarse, por ejemplo combinados con agentes antihiperlipidémicos. La evidencia epidemiológica ha establecido firmemente la hiperlipidemia como un factor de riesgo primario en la causa de enfermedades cardiovasculares (ECV) debida a aterosclerosis. En los últimos años, se ha hecho hincapié en la disminución de los niveles de colesterol plasmático, y el colesterol de lipoproteína de baja densidad en particular, como un paso esencial en la prevención de las enfermedades cardiovasculares.

40 La enfermedad cardiovascular es especialmente prevalente entre los sujetos diabéticos, al menos en parte debido a la existencia de múltiples factores de riesgo independientes en esta población. El tratamiento exitoso de la hiperlipidemia en la población general, y en los sujetos diabéticos en particular, tiene por tanto una importancia médica excepcional. Los ejemplos de agentes antihiperlipidémicos incluyen compuestos de estatina que son inhibidores de la síntesis de colesterol (p.ej., cerivastatina, pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, itavastatina o sus sales, etc.), inhibidores de escualeno sintasa o compuestos de fibratos (por ejemplo bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clinofibrato) que tiene una acción de reducción de triglicéridos y similares.

45 Los derivados de morfinano de la invención también pueden usarse, por ejemplo combinados con agentes hipotensores. La hipertensión se ha asociado con niveles elevados de insulina en la sangre, una condición conocida como hiperinsulinemia. La insulina, una hormona peptídica cuyas principales acciones son promover la utilización de la glucosa, la síntesis de proteínas y la formación y almacenamiento de lípidos neutros, también actúa promoviendo el crecimiento de las células vasculares y aumentando la retención renal de sodio, entre otras cosas. Estas últimas funciones se pueden lograr sin afectar los niveles de glucosa y son causas conocidas de hipertensión. El crecimiento de la vasculatura periférica, por ejemplo, puede causar constricción de los capilares periféricos, mientras que la retención de sodio aumenta el volumen sanguíneo. Por lo tanto, la disminución de los niveles de insulina en la hiperinsulinemia puede prevenir el crecimiento vascular anormal y la retención de sodio renal causada por altos niveles de insulina y por lo tanto alivia la hipertensión. Los ejemplos de agentes hipotensores incluyen enzima convertidora de angiotensina, inhibidores (p.ej. captopril, enalapril, delapril), antagonistas de angiotensina II (p.ej., candesartán cilexetilo, losartán, eprosartán, valsartán, termisartán, irbesartán, tasosartán), antagonistas de calcio (p.ej. manidipina, nifedipina, nifedipina, nicardipina, amlodipina, efonidipina) y clonidina.

60 Los derivados de morfinano de la invención se pueden utilizar combinados con agentes antiobesidad. El término "obesidad" implica un exceso de tejido adiposo. La obesidad es un factor de riesgo bien conocido para el desarrollo de muchas enfermedades muy comunes como la diabetes, la aterosclerosis y la hipertensión. Hasta cierto punto el apetito está controlado por áreas discretas en el hipotálamo: un centro de alimentación en el núcleo ventrolateral del hipotálamo (VLH) y un centro de saciedad en el hipotálamo ventromedial (VMH). La corteza cerebral recibe señales positivas del centro de alimentación que estimulan la ingesta, y el centro de saciedad modula este proceso enviando

impulsos inhibidores al centro de alimentación. Varios procesos regulatorios pueden influir en estos centros hipotalámicos. El centro de saciedad puede ser activado por los aumentos de glucosa en plasma y/o insulina que siguen a una comida. Los ejemplos de agentes antiobesidad incluyen fármacos antiobesidad que actúan sobre el sistema nervioso central (p.ej., dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, anfepramón, dexanfetamina, mazindol, fenilpropranolamina, clobenzorex), inhibidores de la lipasa pancreática (p.ej., orlistat), agonistas beta-3 (p.ej. CL-3 16243, SR-5861 1-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ-40140), péptidos anoréxicos (p.ej., leptina, CNTF (Factor Neurotrófico Ciliar) y agonistas de colecistoquinina (p.ej. linitript, FPL-1 5849).

### Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención.

Ejemplo 1:

Los islotes pancreáticos de ratón se trataron con una concentración baja no estimuladora de glucosa (2,5 mM) o una concentración alta estimuladora de glucosa (25 mM) en ausencia (control) o presencia de dextrofrano 1  $\mu$ M o 10  $\mu$ M. La secreción de insulina se determinó como porcentaje de control glucémico 2 mM, y los valores se expresaron como medias  $\pm$  DT (N = 3). Los asteriscos (\*) indican valores p menores de 0,05 en las pruebas t de Student.

La Figura 1 muestra la secreción de insulina a partir de islotes pancreáticos de ratón en presencia y ausencia (control) de dextrofrano. Concentración Baja de Glucosa (2,5 mM); Concentración Alta de Glucosa (25 mM); p < 0,05 (prueba t de Student), N = 3.

Como se puede observar, la secreción de insulina se incrementa selectivamente a una concentración de glucosa alta en vez de baja.

Ejemplo 2

Los islotes pancreáticos de ratón se trataron con una concentración baja no estimuladora de glucosa (2,5 mM) o una concentración alta estimuladora de glucosa (25 mM) en ausencia (control) o presencia de compuesto 1  $\mu$ M o 10  $\mu$ M (dextrometorfano, 3-hidroxi-morfinano y 3-metoxi-morfinano). La secreción de insulina se determinó como porcentaje de control glucémico 2 mM, y los valores se expresaron como medias  $\pm$  DT (N = 3). Los asteriscos (\*) indican valores p menores de 0,05 en las pruebas t de Student.

La Figura 2 muestra la secreción de insulina a partir de islotes pancreáticos de ratón en presencia y ausencia (control) de dextrometorfano (Dex), 3-hidroxi-morfinano (HM) y 3-metoxi-morfinano (MM). Concentración Baja de Glucosa (2,5 mM); Concentración Alta de Glucosa (25 mM); p < 0,05 (prueba t de Student), N = 3.

Ejemplo 3 (ensayo de tolerancia a la glucosa):

Ratones macho C57BL/6 8 semanas de edad mantenidos en ayunas recibieron una inyección i.p. de glucosa (2 mg por g (peso corporal)) en el punto horario de 0 minutos (control) o glucosa junto con dextrofrano (40  $\mu$ g por g (peso corporal)) (grupo DXO) en el punto horario de 0 minutos. Los niveles de glucosa en sangre se determinaron en los tiempos indicados en la Figura 3. Los valores se expresan como media  $\pm$  DT (n = 6 por grupo), DXO dextrofrano. Valores P con la prueba t de Student.

Ejemplo 4 (ensayo de tolerancia a la glucosa):

Ratones BKS.CG-m+/+Lepr<sup>db</sup>/BomTac (db/db) homocigotos de 8-9 semanas de edad mantenidos en ayunas, recibieron una inyección i.p. de glucosa (1 mg por g (peso corporal)) en el punto horario de 0 minutos (control) o glucosa junto con dextrofrano (50  $\mu$ g por g (peso corporal)) (grupo DXO) en el punto horario de 0 minutos. Los niveles de glucosa en sangre se determinaron en los tiempos indicados en la Figura 4. Los valores se expresan como media  $\pm$  DT (n = 6 por grupo). Los niveles de glucosa se determinaron con un glucómetro con el rango de medición de 20-600 mg/dl. Todos los niveles de glucosa superiores a 600 mg/dl se estimaron como 600 mg/dl. DXO dextrofrano. Valores P con la prueba t de Student.

Como se puede observar, en la Figura 3, los ratones C57BL/6 no diabéticos, y en la Figura 4, los ratones db/db diabéticos muestran una tolerancia a la glucosa significativamente mejorada tras la aplicación del fármaco.

Ejemplo 5

Se repitió el Ejemplo 1, pero el dextrofrano se reemplazó por dimemorfano.

La Figura 5 muestra la secreción de insulina a partir de islotes pancreáticos de ratón en presencia y ausencia

(control) de dimemorano 1 y 10  $\mu$ M. Concentración Baja de Glucosa (2,5 mM); Concentración Alta de Glucosa (25 mM);  $p < 0,05$  (prueba t de Student), N = 5.

#### Ejemplo 6

5 Se repitió el Ejemplo 1, pero los islotes pancreáticos de ratón fueron reemplazados por islotes pancreáticos humanos.

10 La Figura 6 muestra la secreción de insulina a partir de islotes pancreáticos humanos en presencia y ausencia (control) de dextrorano 1  $\mu$ M y glibenclamida 1  $\mu$ M como ejemplo comparativo. Concentración Baja de Glucosa (2 mM); Concentración Alta de Glucosa (20 mM); los asteriscos (\*) indican valores p menores de 0,05 en las pruebas t de Student.

15 Como se puede observar en la Figura 6, el dextrorano aumenta selectivamente la secreción de insulina estimulada por glucosa en lugar de la secreción basal de insulina, mientras que la glibenclamida aumenta la secreción de insulina tanto basal (glucosa 2 mM) y como estimulada por glucosa (glucosa 20 mM) de los islotes pancreáticos humanos. Por lo tanto, no se espera que el dextrorano induzca una hipoglucemia que ponga en peligro la vida de los pacientes diabéticos, como se informó para la glibenclamida.

#### 20 Ejemplo 7

Se repitió el ejemplo 6, pero el dextrorano se reemplazó por dimemorano.

25 La Figura 7 muestra la secreción de insulina a partir de islotes pancreáticos humanos en presencia y ausencia (control) de dimemorano 10  $\mu$ M. Concentración Baja de Glucosa (2 mM); Concentración Alta de Glucosa (20 mM); Los asteriscos (\*) indican valores p menores de 0,05 en las pruebas t de Student.

#### Ejemplo 8

30 Se repitió el Ejemplo 1 con el fin de comparar el dextrorano, el dextrometorano y el levoranol como ejemplo comparativo entre sí.

35 La Figura 8 muestra la secreción de insulina a partir de islotes pancreáticos de ratón en presencia de dextrorano (DXO), dextrometorano (DXM), levoranol (LEV) como ejemplo comparativo, el estereoisómero levógiro (-) de DXO que principalmente se dirige a receptores opioides en lugar de receptores de tipo NMDA, y un control negativo; los asteriscos (\*) indican valores p menores de 0,05 en las pruebas t de Student.

40 Como se muestra por estos datos, el dextrorano y el dextrometorano son significativamente más eficaces en la inducción de la secreción de insulina dependiente de glucosa que el levoranol (comparativo). Este ejemplo ilustra que sólo el estereoisómero dextrógiro (+) que se dirige a los receptores de tipo NMDA, pero no el estereoisómero levógiro (-) que principalmente se dirige a los receptores opioides, aumenta la secreción de insulina dependiente de la glucosa en gran medida y por tanto es útil como molécula de partida antidiabética eficaz.

#### Ejemplo 9

45 La Figura 9 muestra experimentos con el ratón db/db (un modelo animal para la diabetes mellitus tipo 2 humana). El tratamiento prolongado con 3 mg/ml de dextrometorano (DXM) en el agua de bebida da como resultado niveles de glucosa en la sangre significativamente más bajos en comparación con una dosis baja de DXM (A). Además, el contenido de insulina de los islotes es significativamente mayor (B) y el área de células beta es significativamente mayor en comparación con el control de dosis baja (C). Por lo tanto, el tratamiento a largo plazo con dextrometorano es beneficioso para la función de las células beta y el control de la glucemia en un modelo de ratón para la diabetes mellitus tipo 2 humana.

#### Ejemplo 10

55 En un ensayo clínico se demostró que el dextrometorano (DXM) reduce los niveles de glucosa en sangre en sujetos masculinos con diabetes mellitus tipo 2 (T2DM). El estudio fue diseñado como un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo para investigar el efecto reductor de la glucosa de dosis únicas orales de DXM 270 mg (Figura 10) y DXM 60 mg (Figura 11) versus placebo en sujetos con T2DM después de un ensayo oral de tolerancia a la glucosa (OGTT). Se administraron por vía oral 270 mg de DXM, 60 mg de DXM o placebo a los 0 minutos. El OGTT se inició a los 60 minutos (75 g de glucosa por vía oral). Los niveles de glucosa en sangre se midieron en los momentos indicados. n = 20 varones con T2DM en régimen estable de monoterapia con metformina, entre 45 y 70 años, con BMI entre 25 y 35 kg/m<sup>2</sup>, HbA1c entre 7 y 8%. Prueba t de Student. \*p = 0,01, \*\*p<0,001. Todos los valores son medias  $\pm$  DT.

Las Figuras 10 y 11 muestran los resultados para el dextrometorfano (DXM) 270 mg vs placebo (Figura 10) y dextrometorfano (DXM) 60 mg vs. Placebo (Figura 11).

5 Como se muestra mediante estos datos, el dextrometorfano a 270 mg disminuye significativamente los niveles de glucosa en sangre en sujetos humanos con diabetes tipo 2 durante un ensayo oral de tolerancia a la glucosa, mientras que el dextrometorfano a 60 mg es una concentración demasiado baja. Otro hallazgo importante es que el dextrometorfano a 270 mg no afecta a los niveles de glucosa en la sangre en condiciones de inanición y que no se observaron eventos hipoglucémicos en ninguno de los 20 pacientes. Este último hallazgo está en marcado contraste con un tratamiento con una sulfonilurea (como glibenclamida) que habría causado hipoglucemia en la mayoría de los  
10 pacientes durante condiciones de inanición.

#### Ejemplo 11

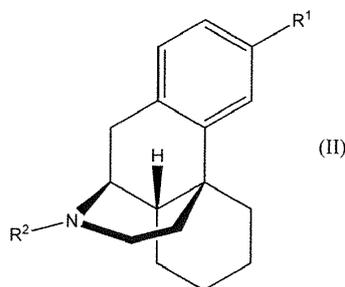
15 La secreción de insulina a partir de islotes pancreáticos de ratón que alberga una delección heterocigótica del receptor de tipo NMDA-1 (Pdx1-Cre x NR1 loxP/wt = islotes de control) e islotes que albergan una delección homocigótica de NR1 (Pdx1-Cre x NR1 loxP/loxP = NR1-islotes deficientes) se muestra en ausencia (control) o presencia de dextrometorfano 10  $\mu$ M de (Figura 12). Concentración Baja de Glucosa (2 mM); Concentración Alta de Glucosa (20 mM); los asteriscos (\*) indican valores p menores de 0,05 en las pruebas t de Student; n.s., no significativo.  
20

La delección del receptor de NMDA tipo 1 (NR1) en los islotes pancreáticos aumenta selectivamente la secreción de insulina dependiente de glucosa (comparar la primera y la tercera columnas de color negro), que es similar al efecto del dextrometorfano (DXO) en los islotes de control (comparar la primera y segunda columnas de color negro). Además, el DXO no aumenta adicionalmente la secreción de insulina dependiente de la glucosa cuando se elimina su diana de fármaco NR1 (comparar la tercera y la cuarta columna).  
25

La Figura 12 muestra que el dextrometorfano, un (+)-morfinano dextrógiro, aumenta la secreción de insulina dependiente de la glucosa dirigiendo los receptores de tipo NMDA en los islotes pancreáticos.  
30

## REIVINDICACIONES

1. Un derivado de morfinano que tiene una estereoquímica dextrógira (+) de acuerdo con la fórmula general (II)



5

en donde

10  $R^1$  se selecciona entre -OH, -CO<sub>2</sub>H, -R<sup>0</sup>, -OR<sup>0</sup>, -OC(=O)R<sup>0</sup>, -OC(=O)OR<sup>0</sup> o -OC(=O)NHR<sup>0</sup>; y  
 $R^2$  se selecciona entre -H, -R<sup>0</sup>, -C(=O)R<sup>0</sup>, -C(=O)OR<sup>0</sup>, -C(=O)NHR<sup>0</sup>, o -C(=NH)-NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>;  
 en donde

15

$R^0$  se selecciona en cada caso independientemente entre -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -arilo, -heteroarilo, -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo o -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo, en cada caso no sustituido o sustituido independientemente;

o su sal fisiológicamente aceptable, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección, en la que la enfermedad o afección es la diabetes mellitus insulino dependiente, la diabetes mellitus no insulino dependiente, y/o la nefropatía diabética.

20

2. El derivado de morfinano para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R^1$  es -OH, -CH<sub>3</sub> o -OCH<sub>3</sub>.

3. El derivado de morfinano para uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde  $R^2$  es -H o -CH<sub>3</sub>.

25

4. El derivado de morfinano para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde  $R^1$  es -OCH<sub>3</sub> y  $R^2$  es -CH<sub>3</sub>; o  $R^1$  es -OH y  $R^2$  es -CH<sub>3</sub>; o  $R^1$  es -OCH<sub>3</sub> y  $R^2$  es -H; o  $R^1$  es -OH y  $R^2$  es -CH<sub>3</sub>; o  $R^1$  es -CH<sub>3</sub> y  $R^2$  es -CH<sub>3</sub>; o  $R^1$  es -CO<sub>2</sub>H y  $R^2$  es -CH<sub>3</sub>, o  $R^1$  es -CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H y  $R^2$  es -CH<sub>3</sub>, o  $R^1$  es -CH(CH<sub>3</sub>)-CO<sub>2</sub>H y  $R^2$  es -CH<sub>3</sub>; o  $R^1$  es -OCH<sub>3</sub> y  $R^2$  es -C(=NH)-NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>

30

5. El derivado de morfinano para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes seleccionado del grupo que consiste en

35

- (+)-17-metil-(9a-13a-14a)-morfinan-3-ol (Dextrorfano),
- (+)-3-metoxi-17-metil-(9a-13a-14a)-morfinano (Dextrometorfano),
- (+)-3-hidroxi-(9a-13a-14a)-morfinano,
- (+)-3-metoxi-(9a-13a-14a)-morfinano,
- (+)-3,17-dimetil-(9a-13a-14a)-morfinano (Dimemorfan), y
- GCC 1290K,

o su sal fisiológicamente aceptable, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

40

6. El derivado de morfinano para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se proporciona en forma de una forma de dosificación farmacéutica.

45

7. El derivado de morfinano para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la forma de dosificación farmacéutica es para administración oral.

50

8. El derivado de morfinano para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la forma de dosificación farmacéutica se selecciona del grupo que consiste en cápsulas, comprimidos, polvos, gránulos, soluciones, suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos, espumas comestibles, alimentos espumosos, emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

9. El derivado de morfinano para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se administra a un sujeto humano.

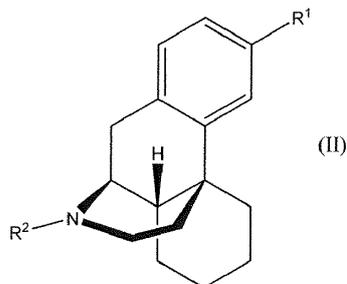
55

10. El derivado de morfinano para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en donde el

medicamento comprende adicionalmente metformina.

11. El derivado de morfinano de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se selecciona del grupo que consiste en dextrorfanano, dextrometorfanano, (+)-3-hidroxi-(9a-13a-14a)-morfinano, (+)-3-metoxi-(9a-13a-14a)-morfinano y dimemorfanano, para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus insulino-dependiente o la diabetes mellitus no insulino-dependiente.

12. Un derivado de morfinano de acuerdo con la fórmula general (II)

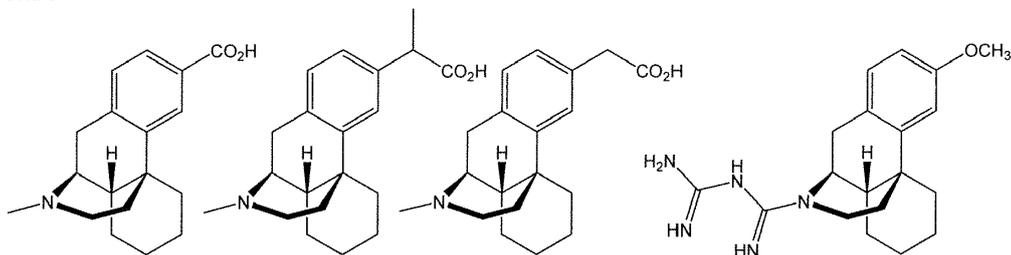


en donde

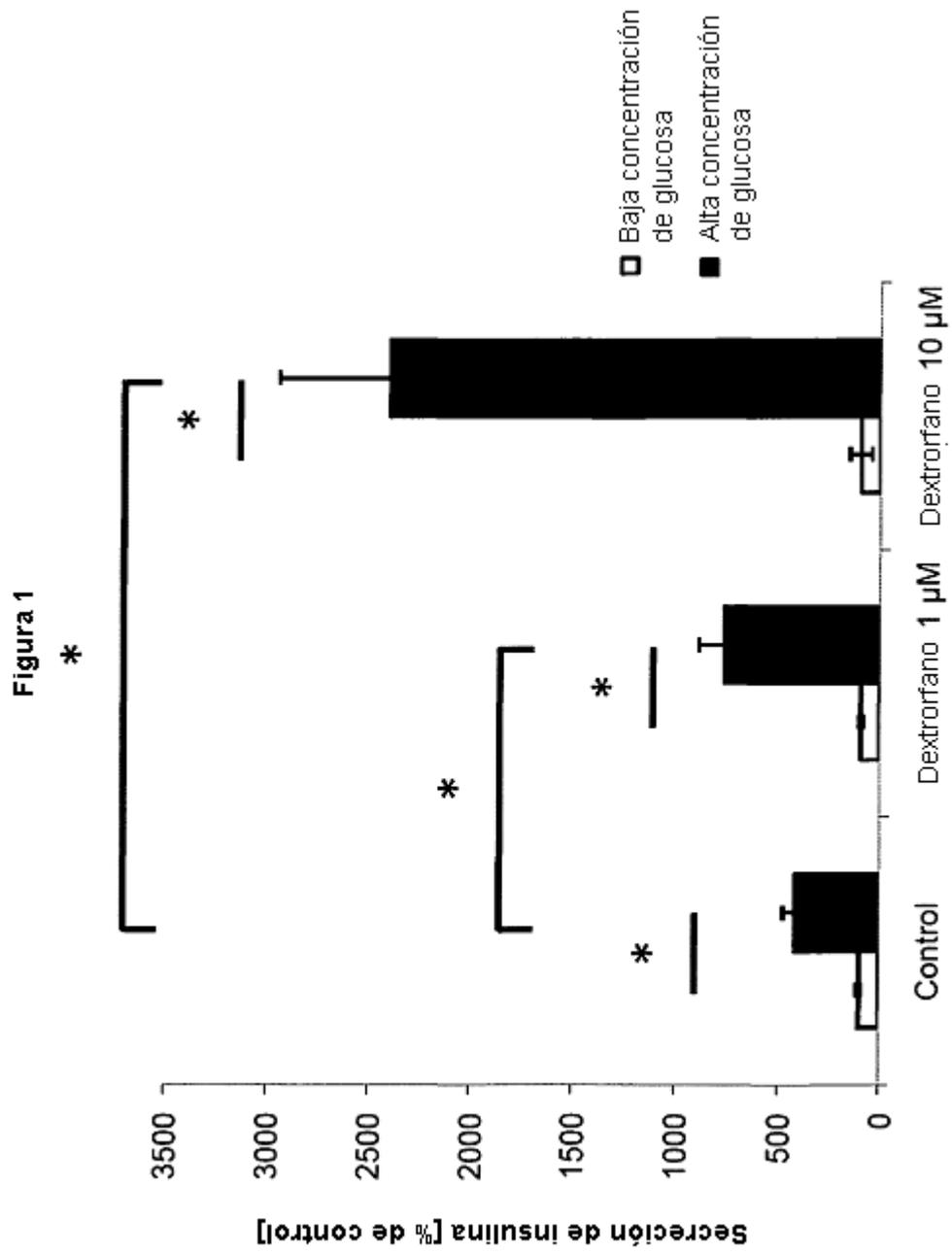
- (i) o  $R^1$  es  $-C_nH_{2n}-CO_2H$  donde  $n$  es un número entero de 0 a 12; y  $R^2$  es  $-H$  o  $-R^0$ ;
- (ii) o  $R^1$  se selecciona entre  $-OH$ ,  $-OR^0$ , o  $-OC(=O)R^0$ ; y  $R^2$  es  $-C(=NH)-NH-C(=NH)-NH_2$ ;

en donde  $R^0$  se define como antes; o su sal fisiológicamente aceptable, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

13. El derivado de morfinano de acuerdo con la reivindicación 12, que tiene una estereoquímica dextrógira (+) y se selecciona entre



o su sal fisiológicamente aceptable, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.



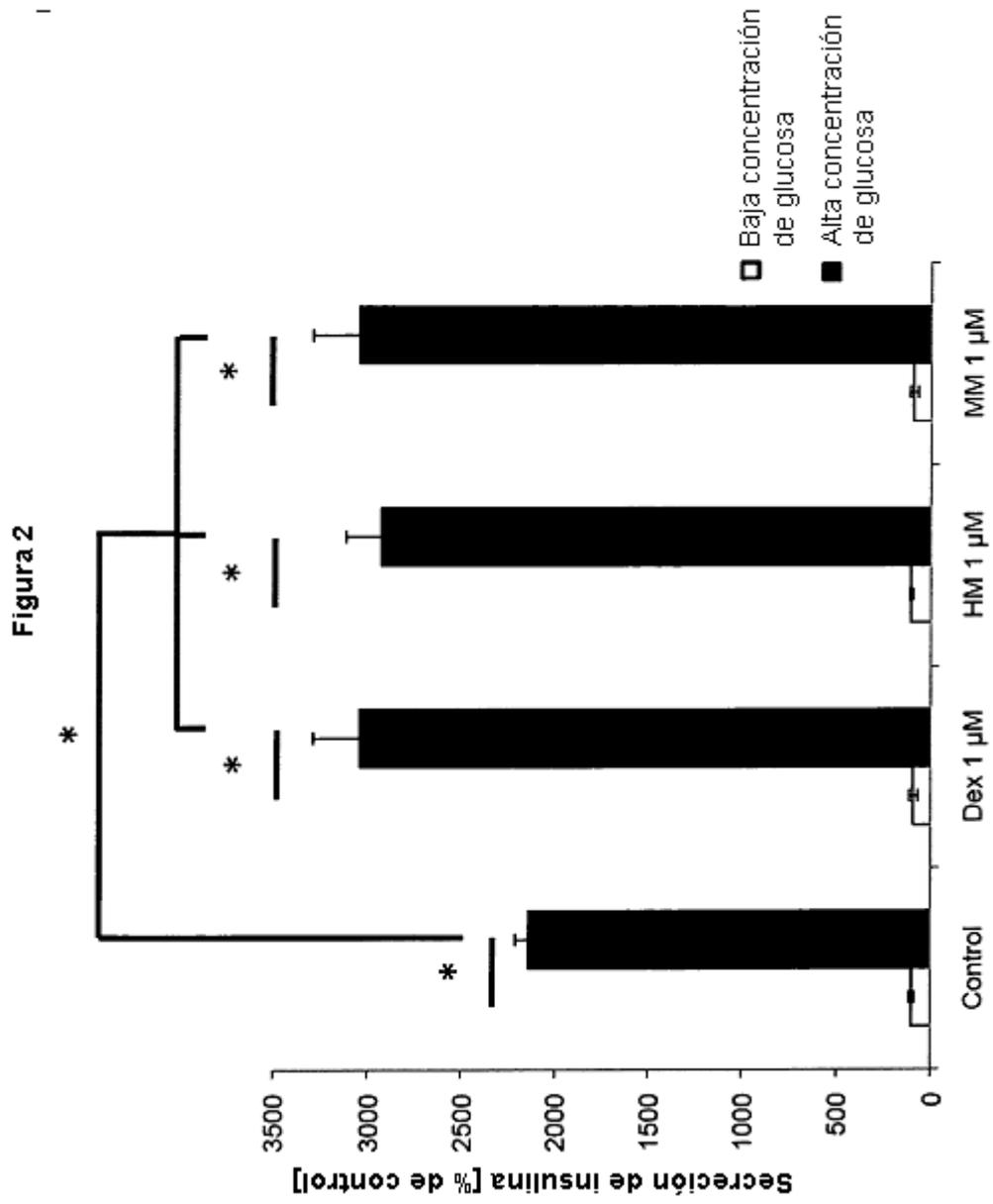


Figura 3

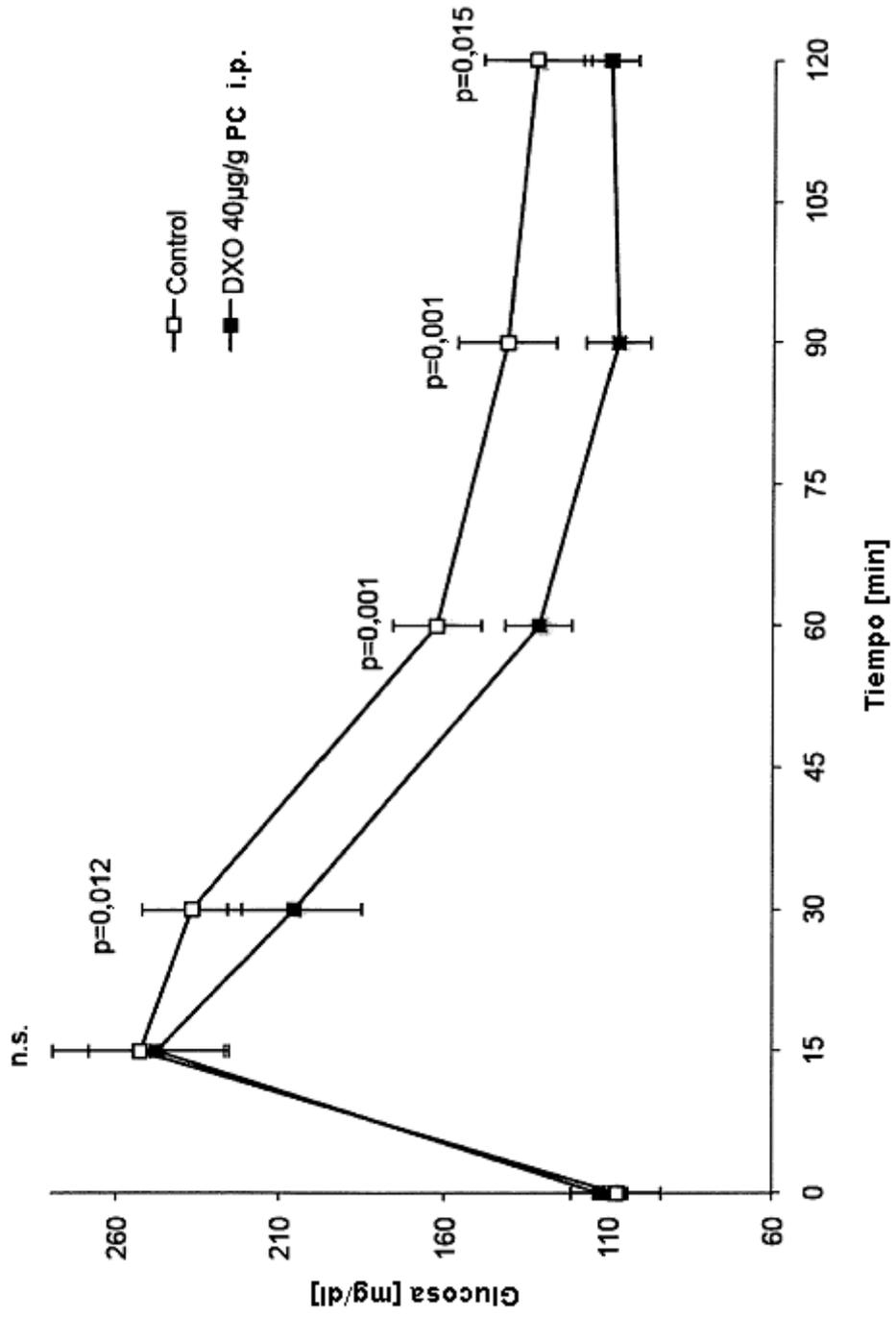


Figura 4

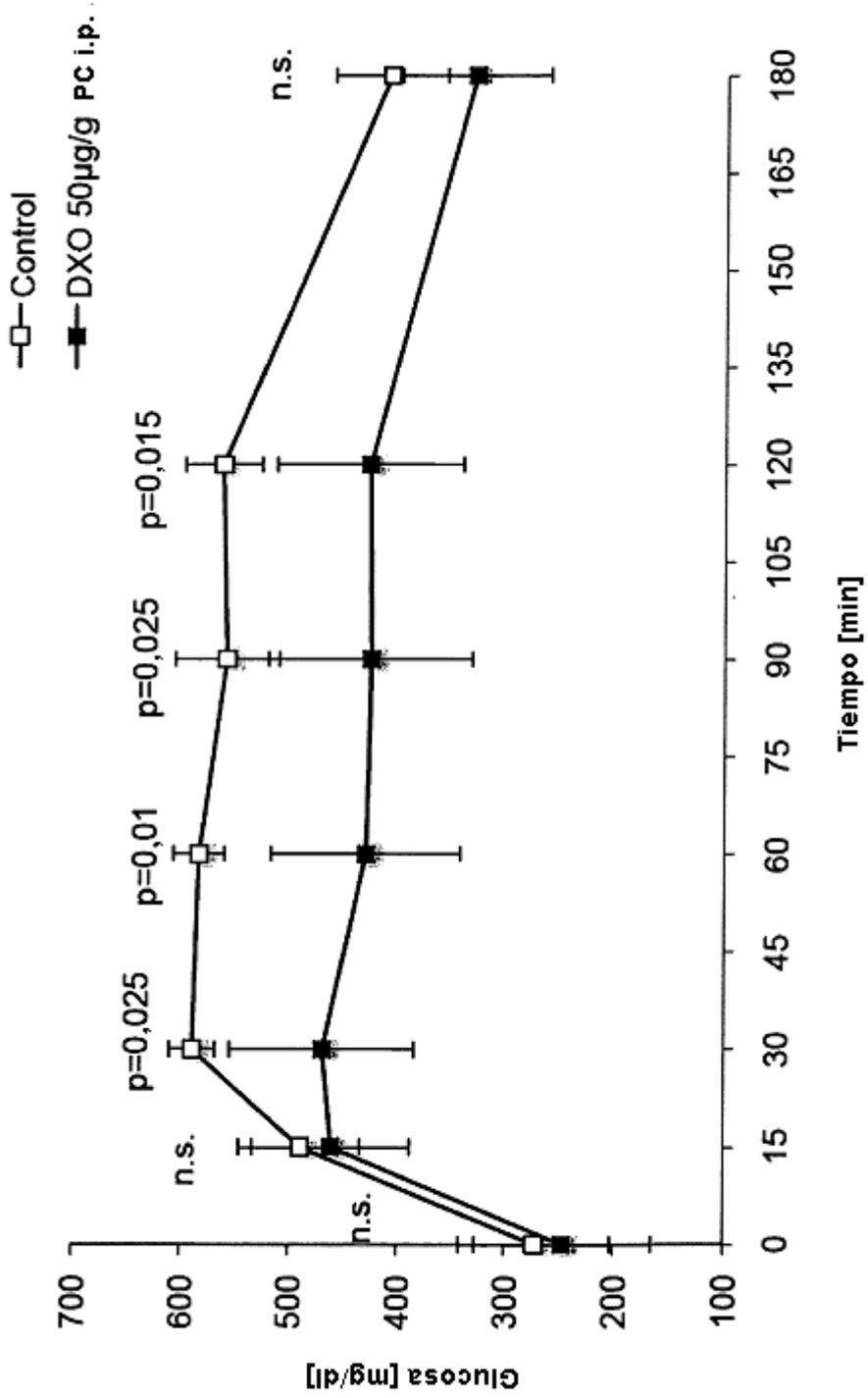


Figura 5

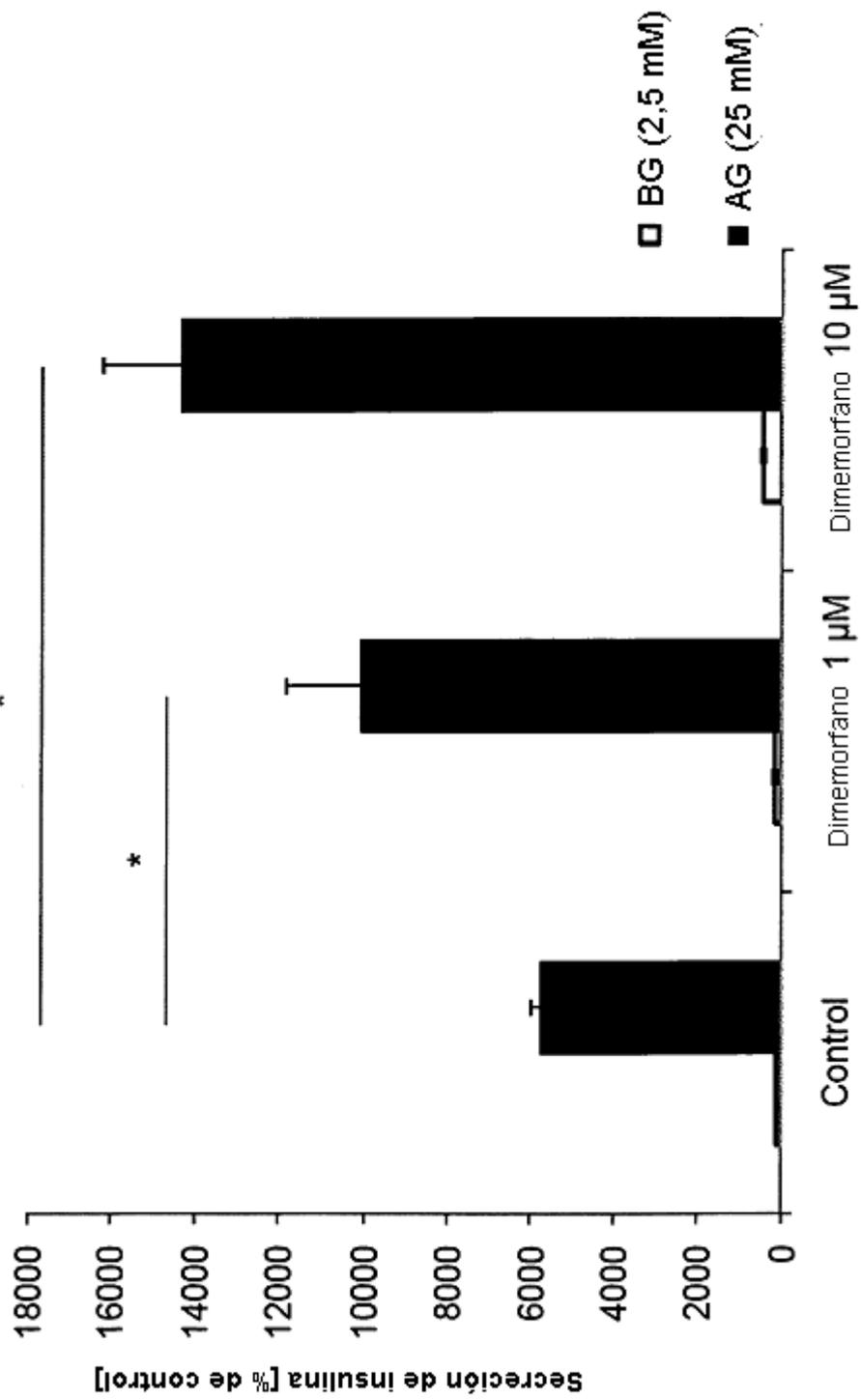


Figura 6

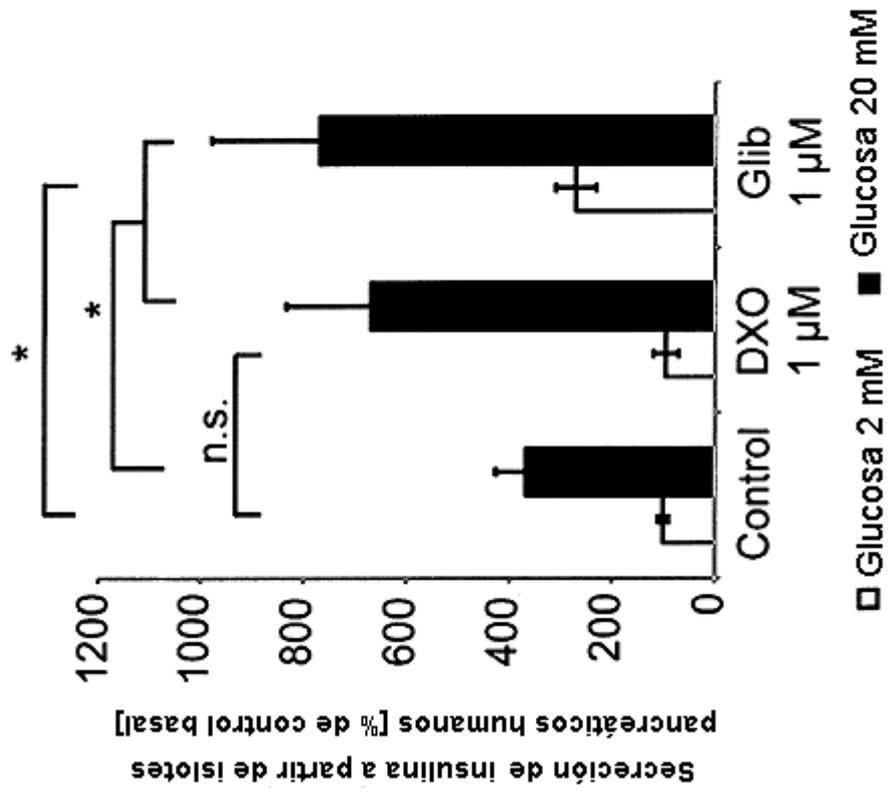
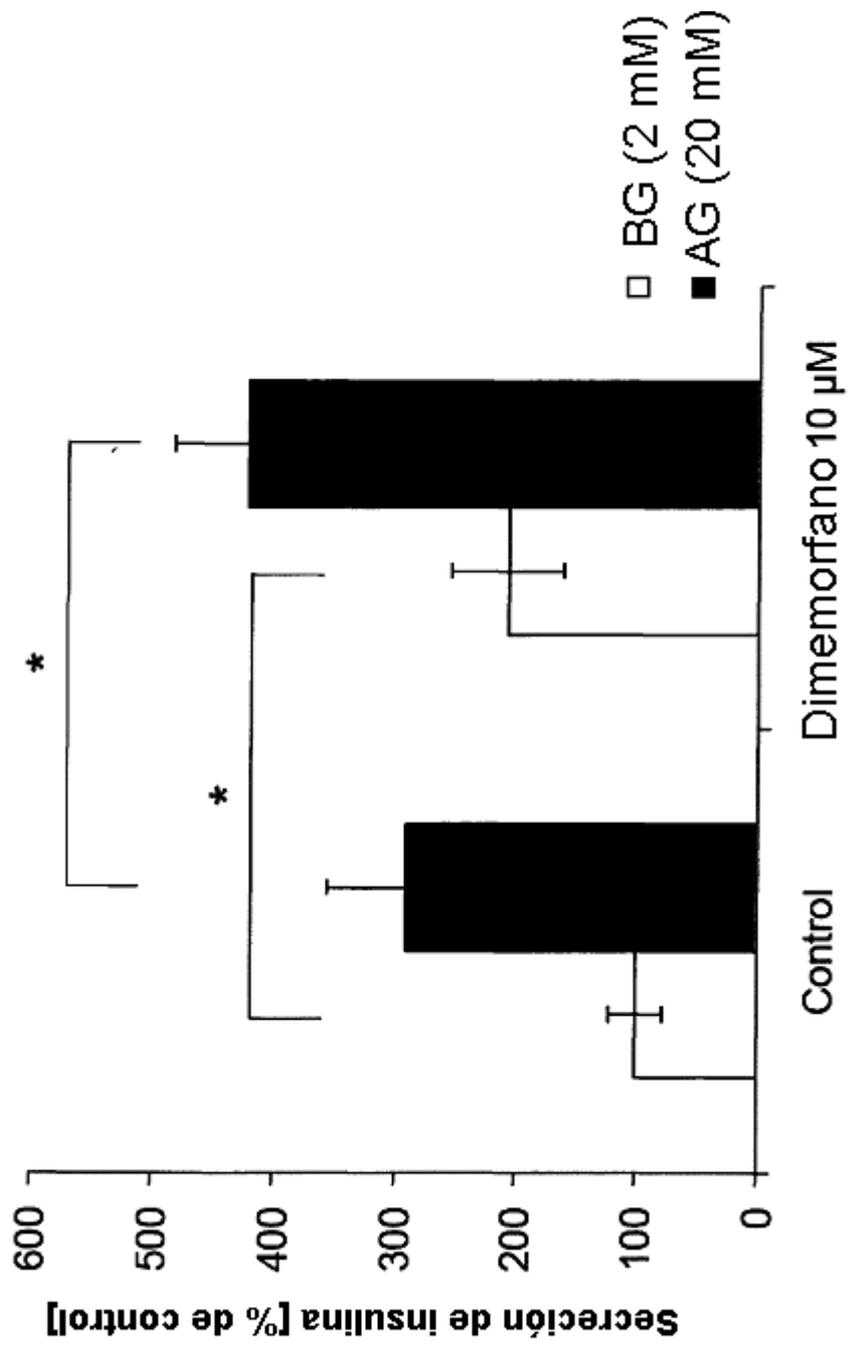
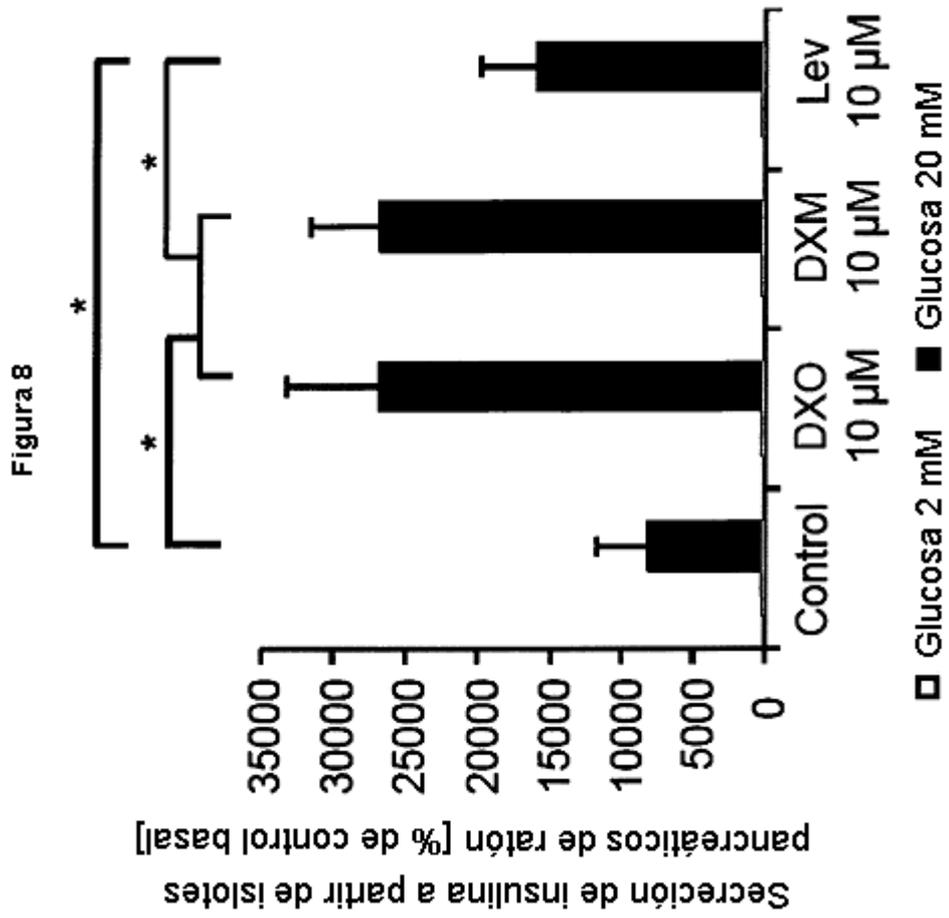


Figura 7





**Figura 9**

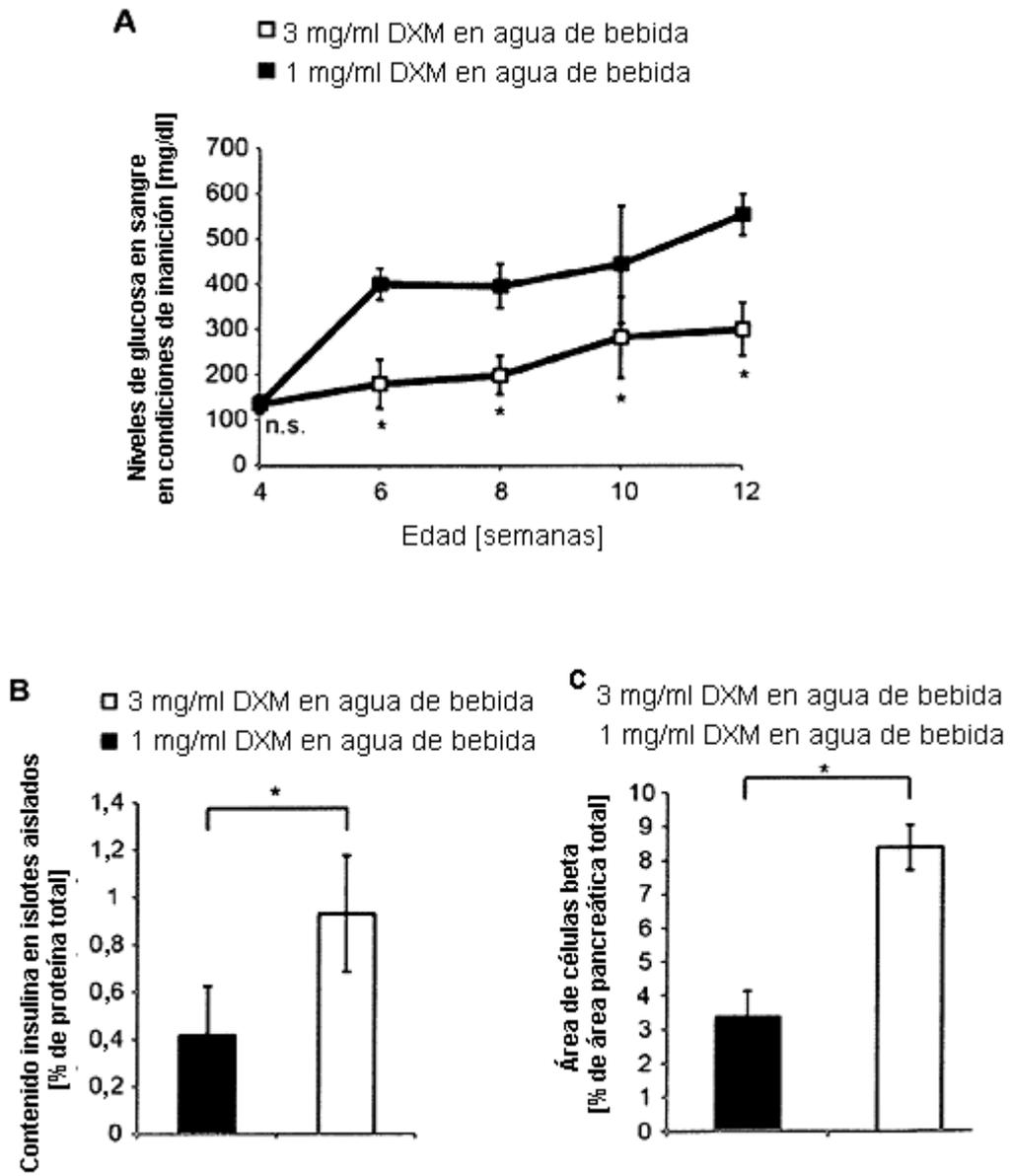


Figura 10

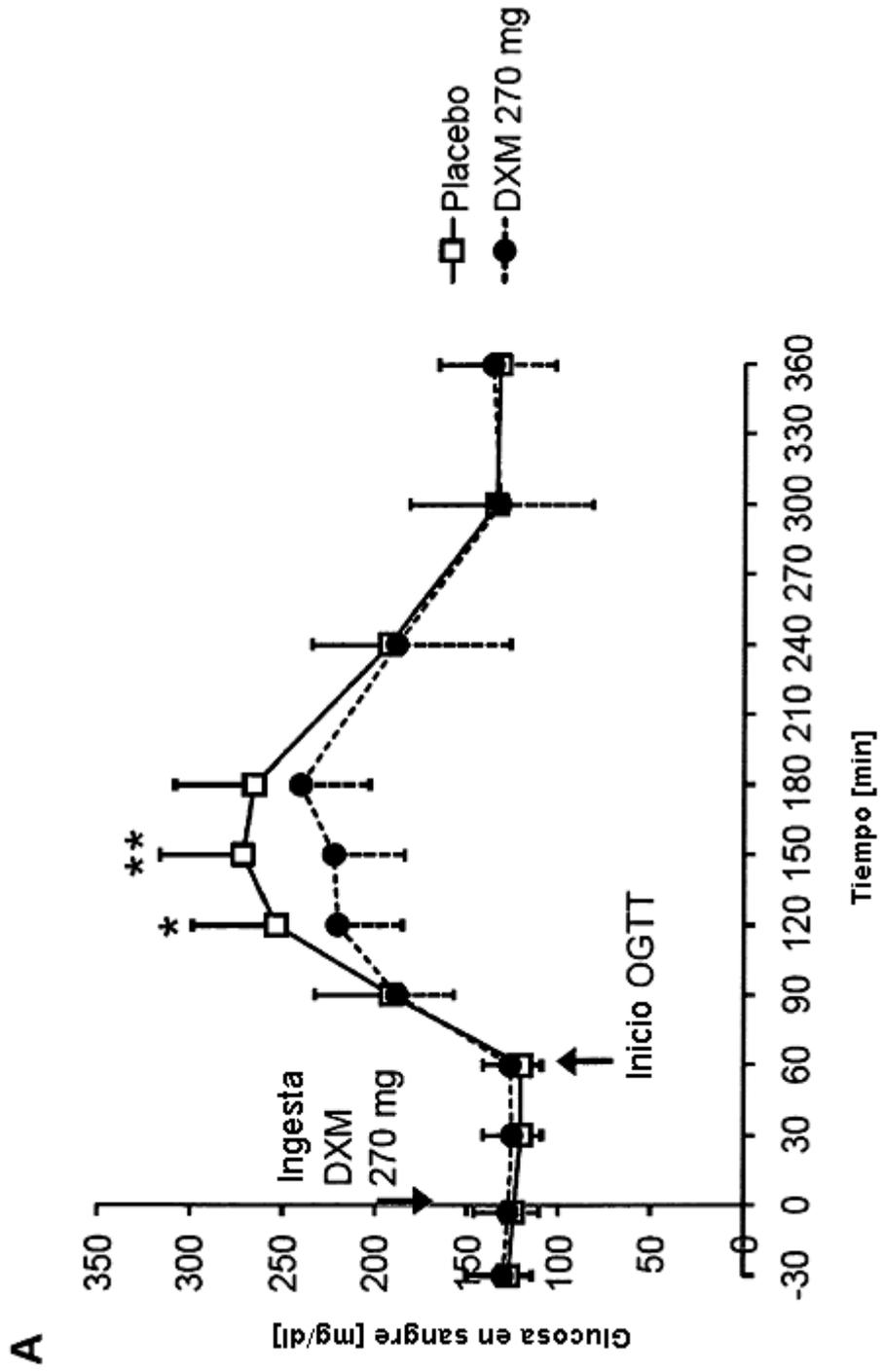


Figura 11

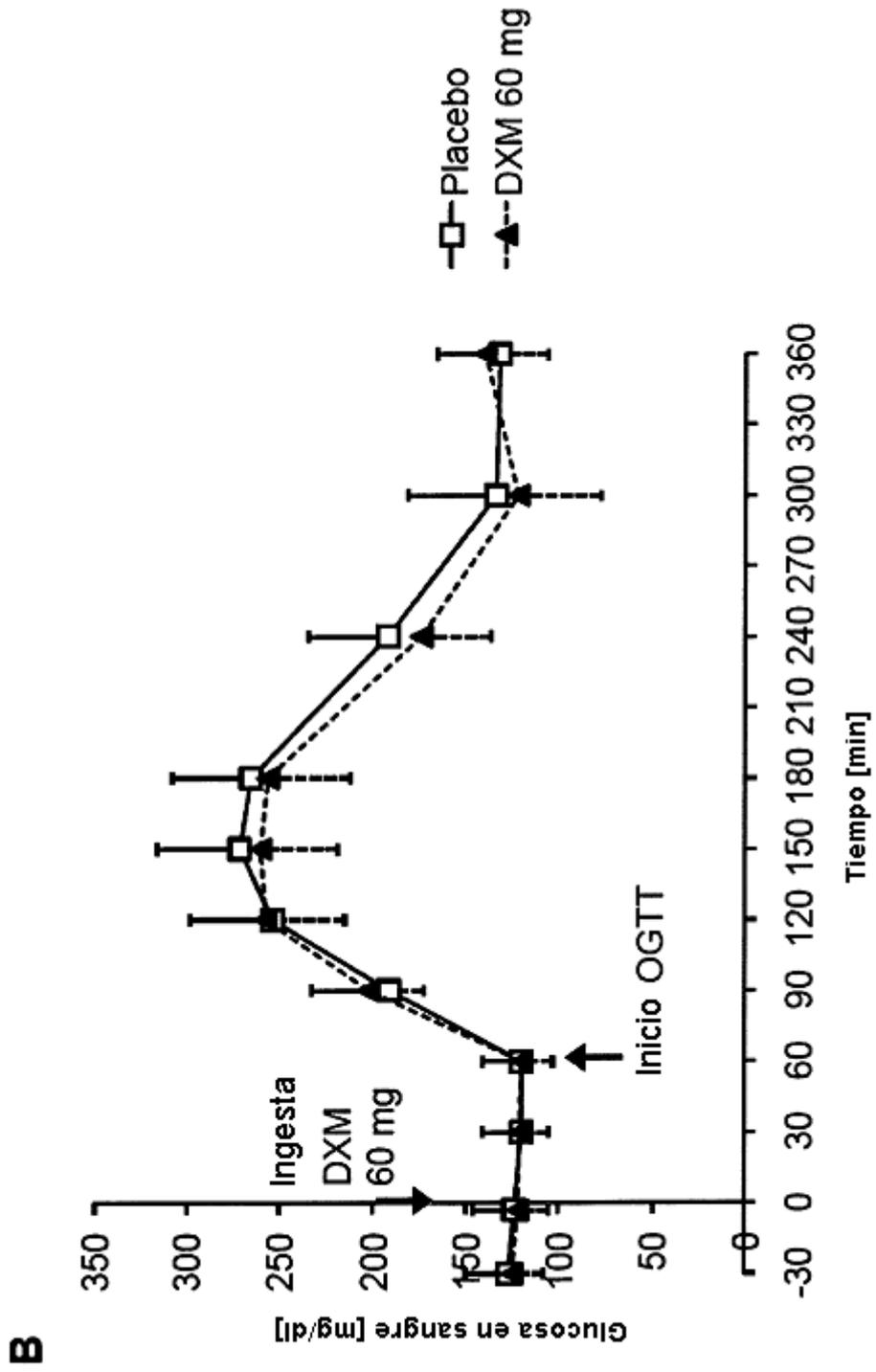


Figura 12

