

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 322**

51 Int. Cl.:
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 211/22 (2006.01)
A61K 31/451 (2006.01)
A61K 31/4523 (2006.01)
A61K 31/453 (2006.01)
A61P 25/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06735365 .6**
96 Fecha de presentación: **17.02.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1848275**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.10.2007**

54 Título: **Ligandos del receptor opioide kappa**

30 Prioridad:
17.02.2005 US 59390

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.06.2012

73 Titular/es:
**RESEARCH TRIANGLE INSTITUTE
3040 CORNWALLIS ROAD, P.O. BOX 12194
RESEARCH TRIANGLE PARK, NC 27709, US**

72 Inventor/es:
**CARROLL, Frank Ivy ;
NAVARRO, Herman A. ;
BRIEADDY, Lawrence E. ;
RUNYON, Scott P. y
James B. Thomas**

74 Agente/Representante:
Polo Flores, Carlos

ES 2 383 322 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

Ligandos del receptor opioide kappa

5 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION****Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere a compuestos que se unen con afinidad y/o especificidad elevada a receptores opioides kappa.

Descripción de los antecedentes

15 El estudio de compuestos que ejerzan sus acciones mediante el sistema del receptor opioide ha continuado durante casi ocho décadas. Aunque esto ha supuesto un gran esfuerzo, la fuerza impulsora fundamental de este esfuerzo se refiere a la eliminación o reducción del perfil de efectos secundarios producido por los opiáceos más frecuentemente usados o de los que se suele abusar de morfina (1) y heroína (2) en la Figura 1. Entre los muchos efectos secundarios producidos por los compuestos 1 y 2, la adicción, la tolerancia y la depresión respiratoria representan el mayor riesgo cuando se considera el abuso de la heroína. Aunque su uso ha decaído desde finales de la década de los 70, el aumento tanto en pureza como en disponibilidad de este fármaco ha promovido un grave resurgimiento del uso ilegal. En el estudio y el tratamiento por abuso de sustancias, los antagonistas de los receptores opioides del tipo naltrexona (3) (Fig. 1) han desempeñado un papel prominente. En los últimos años, los investigadores que estudian los mecanismos fisiológicos que en los que subyace la adicción han buscado antagonistas selectivos de cada uno de los tres subtipos de receptores opioides mu, delta y kappa. Amplios esfuerzos de investigación en estas líneas han conducido al descubrimiento de alguno de dichos compuestos con ejemplos que incluyen ciprodimina (mu, 4) naltrindol (delta, 5) y norbinaltorfimina (kappa 6) (Fig. 1). De los tres, el receptor kappa solo ha producido antagonistas renuente y, de los ejemplos conocidos, todos proceden de la modificación del prototipo, norbinaltorfimina (nor-BNI, 6).

30 Portoghese, en su trabajo pionero, proporcionó no solo la segunda y tercera generación de antagonistas kappa 5'-[(N2-butilamidino)metil]naltrindol (7) y C5'-guanidininaltrindol (GNTI, 8) sino también la evidencia convincente de que el resto Glu297 en la hélice 6 transmembrana del receptor kappa es el principal centro director que afecta la selectividad de kappa que se encuentra en 6-8 (Fig. 1). En términos del concepto director del mensaje tal como fue aplicado por Portoghese a las moléculas opioides pequeñas, esta es la funcionalidad amina pendiente (señalada por asteriscos en el gráfico) que funciona como el elemento director de kappa de los compuestos 6-8 que interactúa con el resto Glu297 que está presente en el receptor kappa pero no en el receptor mu.

40 En términos del tratamiento por abuso de sustancias, los antagonistas selectivos del receptor kappa han sido los menos estudiados debido principalmente a la limitada biodisponibilidad de 6 y sus análogos. Sin embargo, la creciente evidencia de que el sistema opioide kappa endógeno se opone a las acciones de los antagonistas de mu de tipo 2 sugiere que los antagonistas selectivos del sistema receptor de kappa podrían suprimir o eliminar los síntomas de abstinencia que surgen de un sistema del receptor de kappa activo en exceso y de esta manera podrían promover la abstinencia y evitar la recaída. Por tanto, el desarrollo de novedosos antagonistas de kappa que poseen perfiles farmacocinéticos mejorados podría ser de gran valor.

45 Como resulta obvio de los ejemplos anteriores, la subestructura morfiniana de 3 ha servido como el molde principal sobre el que se han construido los antagonistas selectivos. Contrariamente a estos esfuerzos, el trabajo de los inventores en este campo comenzó a partir del tipo de antagonista opioide *trans*-(3,4)-dimetil-4-(3-hidroxifenil) piperidina N-sustituido relativamente poco estudiado descubierto por Zimmerman y col. Los compuestos de tipo 9a y 50 9b (Fig. 1) eran antagonistas opioides novedosos debido a que su actividad antagonista intrínseca no estaba mediada por la estructura de su sustituyente N (es decir, los análogos de N-metilo (9a) y N-ciclopropilmetilo (9b) en la serie de la fenilpiperidina son ambos antagonistas puros). De hecho, no se ha descubierto sustituyente N que convierta esta serie del compuesto en un agonista. Los compuestos 10-12 (Fig. 1) representan algunas de las estructuras probadas hasta la fecha. A este respecto, los inventores demostraron recientemente que los compuestos que soportan el sustituyente N de transcinamilo, que se encuentra en 13 (Fig. 1), reproducen más fielmente la potencia del receptor mu opioide de los análogos N sustituidos flexibles (10-12). De hecho las potencias comparables del receptor mu demostradas por los análogos de la *trans*-(3,4)-dimetil-4-(3-hidroxifenil) piperidina que poseían el resto de *trans*-cinamilo llevaron a los inventores a especular que en su conformación biológicamente activa, compuestos tales como 10-12 tienen la cadena de conexión y el anillo adjunto en su sustituyente N, lejos del nitrógeno de la piperidina de una manera consistente con el esqueleto de *trans*-cinamilo del tipo que se encuentra en 60 13.

5 En estudios más recientes que comparaban la potencia del receptor opioide y la selectividad de los cambios en el sustituyente N en esta serie de antagonistas, los inventores descubrieron **14-18**, en los que Q es CH₂, O, S, SO, o SO₂ (Fig. 1). Estos compuestos se obtuvieron a partir de la selección de bibliotecas de compuestos que se sometieron a sesgo para la actividad del antagonista opioide mediante la incorporación de *trans*-(3,4)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina en cada ligando. En el ensayo biológico de aquellos compuestos (**14-18**) se encontró que poseían selectividad por el subtipo del receptor kappa opioide en ensayos funcionales de unión.

RESUMEN DE LA INVENCION

10 Es un objeto de la invención proporcionar compuestos que se unan a los receptores kappa opioides con elevada afinidad.

15 Es otro objeto de la invención proporcionar compuestos que se unan a los receptores kappa opioides con elevada especificidad.

Es otro objeto de la invención proporcionar compuestos que se unan a los receptores kappa opioides con elevada afinidad y especificidad en los ensayos funcionales.

20 Los objetos de la presente invención, y otros, se llevan a cabo con los compuestos de las estructuras descritas en la presente memoria descriptiva, particularmente los compuestos **14-18**, que tienen las anteriores ventajas.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

25 Una apreciación más completa de la invención y muchas de sus ventajas auxiliares se obtendrán fácilmente a medida que la misma se entienda mejor por referencia a la siguiente descripción detallada cuando se considera junto con los dibujos que la acompañan, en los que:

Figura 1: estructura química de los compuestos (**1**)-(18);

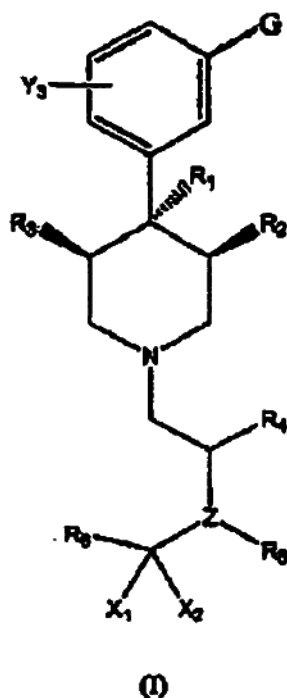
30 Figura 2-4: ejemplos de rutas sintéticas de los compuestos (**14-18**);

Figura 5: representación gráfica del efecto del compuesto 160 (uno de los compuestos **14** o **15**) sobre la excreción de orina estimulada por U50.488.

35 Figura 6: representación gráfica del efecto a largo plazo del compuesto 160 (uno de los compuestos **14** o **15**) sobre la excreción de orina estimulada por U50.488.

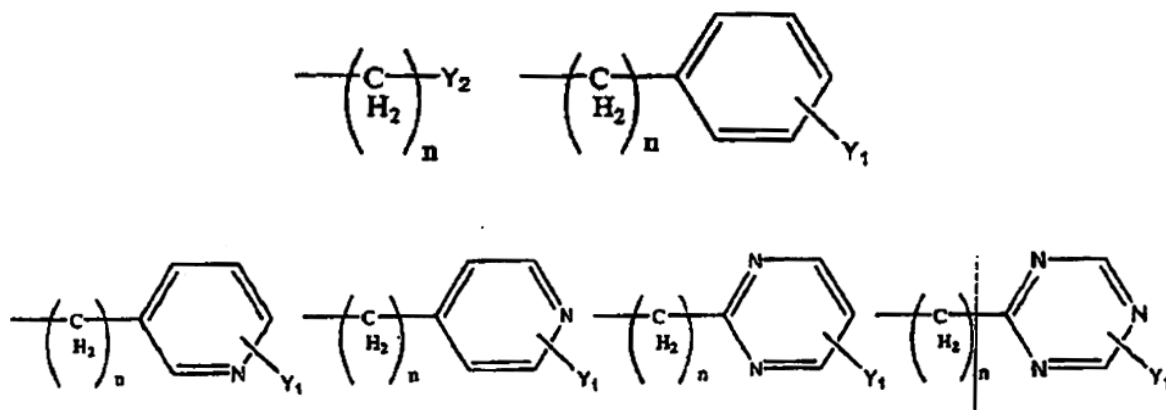
DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

40 La presente divulgación proporciona antagonistas kappa opioides que se unen a receptores kappa opioides con elevada afinidad y/o especificidad. Los compuestos de la presente invención son aquellos representados por la fórmula (I):

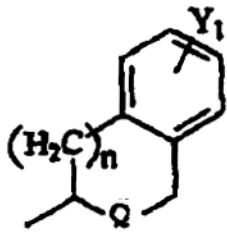


en la que G es H, OH, OCO alquilo C₁₋₈, CONH₂, NHCHO, NH₂, NHSO₂ alquilo C₁₋₈, o NHCO₂ alquilo C₁₋₈ R₁ es alquilo C₁₋₈, o una de las siguientes estructuras:

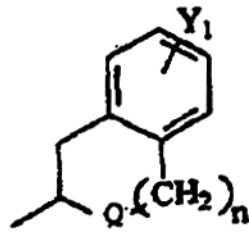
5



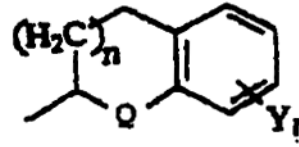
- 10 Y₁ es H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, OR₈, CO₂R₉, alquilo C₁₋₆, NR₁₀R₁₁, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₂, CONR₁₃R₁₄, o CH₂(CH₂)_nY₂;
 Y₂ es H, CF₃, CO₂R₉, alquilo C₁₋₆, NR₁₀R₁₁, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₂, CONR₁₃R₁₄, CH₂OH, CH₂OR₈, o COCH₂R₉;
 Y₃ es H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, OR₈, CO₂R₉, alquilo C₁₋₆, NR₁₀R₁₁, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₂, CONR₁₃R₁₄, o CH₂(CH₂)_nY₂;
- 15 R₂ es H, alquilo C₁₋₈, alqueno C₃₋₈, alquino C₃₋₈ o arilo CH₂ sustituido por uno o más grupos Y₁;
 R₃ es H, alquilo C₁₋₈, alqueno C₃₋₈, alquino C₃₋₈ o arilo CH₂ sustituido por uno o más grupos Y₁;
 en el que R₂ y R₃ se pueden unir juntos para formar un grupo alquilo C₂₋₈;
 R₄ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, CO₂ alquilarilo C₁₋₈ sustituido por uno o más grupos Y₁, arilo CH₂ sustituido por uno o más grupos Y₁ o CO₂ alquilo C₁₋₈;
- 20 Z es N, O u S; cuando Z es O u S, no existe R₅
 R₅ es H, alquilo C₁₋₈, alqueno C₃₋₈, alquino C₃₋₈, CH₂CO₂ alquilo C₁₋₈, CO₂ alquilo C₁₋₈ o arilo CH₂ sustituido por uno o más grupos Y₁; (cuando Z es O u S, no existe R₅)
 n es 0, 1, 2 o 3;
- 25 R₆ es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en las estructuras (a)-(p):



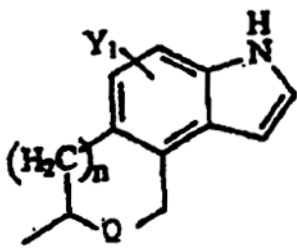
(a)



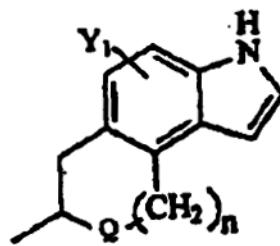
(b)



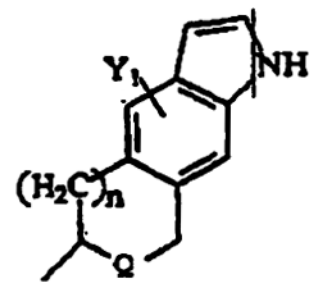
(c)



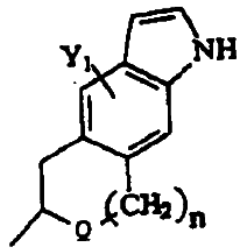
(d)



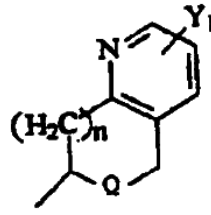
(e)



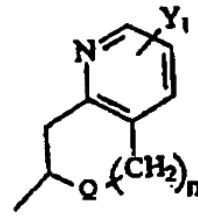
(f)



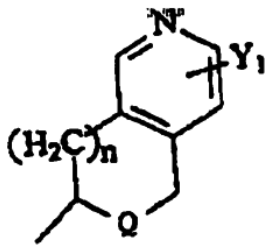
(g)



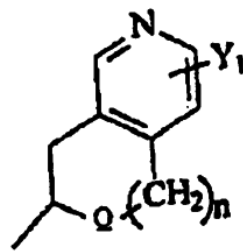
(h)



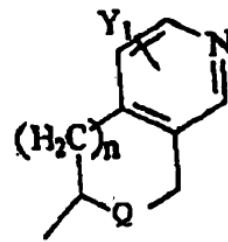
(i)



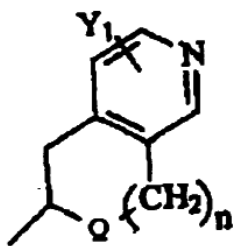
(j)



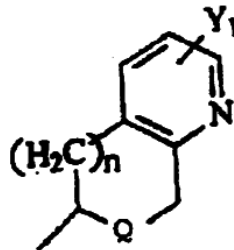
(k)



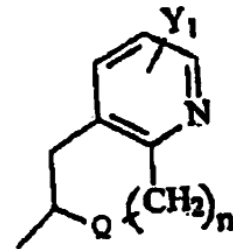
(l)



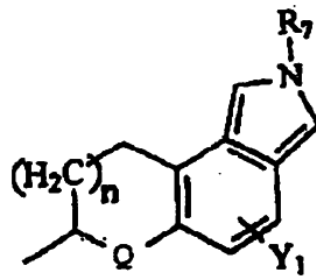
(m)



(n)



(o)



(p)

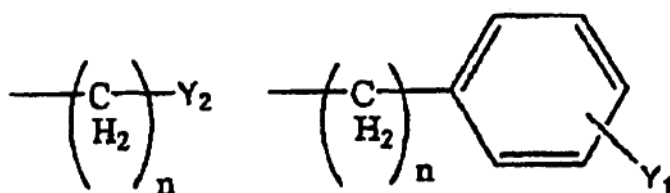
Q es CH₂, O, S, SO, o SO₂;

X₁ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₃₋₈, o alquino C₃₋₈;

X₂ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₃₋₈, o alquino C₃₋₈;

o X₁ y X₂ juntos forman = O, = S, o = NH;

- R₇ es H, alquilo C₁₋₈, arilo CH₂ sustituido por uno o más sustituyentes Y₁, NR₁₀R₁₁, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₃, CONR₁₄R₁₅, CH₂(CH₂)_nY₂, o C(=NH)NR₁₆R₁₇;
- R₈ is H, alquilo C₁₋₈, arilo CH₂ sustituido por uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆, o CH₂(CH₂)_nY₂; en el que Y₂' es H, CF₃, o alquilo C₁₋₆;
- 5 R₉ es H, alquilo C₁₋₈, arilo CH₂ sustituido por uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆, o CH₂(CH₂)_nY₂; en el que Y₂' es H, CF₃, o alquilo C₁₋₆;
- R₁₀ es H, alquilo C₁₋₈, arilo CH₂ sustituido por uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆, o CH₂(CH₂)_nY₂; en el que Y₂' es H, CF₃, o alquilo C₁₋₆;
- 10 R₁₁ es H, alquilo C₁₋₈, arilo CH₂ sustituido por uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆, o CH₂(CH₂)_nY₂; en el que Y₂' es H, CF₃, o alquilo C₁₋₆;
- R₁₂ es H, alquilo C₁₋₈, arilo CH₂ sustituido por uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆, o CH₂(CH₂)_nY₂; en el que Y₂' es H, CF₃, o alquilo C₁₋₆;
- R₁ es H, alquilo C₁₋₈, arilo CH₂ sustituido por uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆, o CH₂(CH₂)_nY₂; en el que Y₂' es H, CF₃, o alquilo C₁₋₆;
- 15 R₁₄ es H, alquilo C₁₋₈, arilo CH₂ sustituido por uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆, o CH₂(CH₂)_nY₂; en el que Y₂' es H, CF₃, o alquilo C₁₋₆;
- R₁₅ es H, alquilo C₁₋₈, arilo CH₂ sustituido por uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆, o CH₂(CH₂)_nY₂; en el que Y₂' es H, CF₃, o alquilo C₁₋₆;
- 20 R₁₆ es H, alquilo C₁₋₈, arilo CH₂ sustituido por uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆, o CH₂(CH₂)_nY₂; en el que Y₂' es H, CF₃, o alquilo C₁₋₆; y
- R₁₇ es H, alquilo C₁₋₈, arilo CH₂ sustituido por uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆, o CH₂(CH₂)_nY₂; en el que Y₂' is H, CF₃, o alquilo C₁₋₆ y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 25 Preferiblemente, los compuestos de la presente divulgación son aquellos representados por la fórmula I tal como se muestra anteriormente, en la que G, R₁, R₄, R₅, Y₁, Y₂, Z, n, X₁, X₂, Q y R₇-R₁₇ son como se ha indicado anteriormente;
- Y₃ es H;
- R₂ y R₃ son cada uno independientemente, H, alquilo C₁₋₈, alqueno C₃₋₈, alquino C₃₋₈, o arilo CH₂ sustituido por uno o más sustituyentes Y₁; y
- 30 R₆ es un grupo que tiene una fórmula seleccionada entre el grupo que consiste en las estructuras (a)-(p) anteriores.
- Más preferiblemente, los compuestos de la presente divulgación son aquellos representados por la fórmula I que se muestra anteriormente, en la que G, Y₁, Y₂, R₄, R₅, Z, n, X₁, X₂, Q y R₈-R₁₅ son como se ha indicado anteriormente;
- 35 R₁ es alquilo C₁₋₈, o una de las siguientes estructuras



- Y₃ es H;
- 40 R₂ y R₃ son cada uno, independientemente, H o alquilo C₁₋₈, en el que R₂ y R₃ no pueden ser ambos H al mismo tiempo;
- R₆ es un fórmula seleccionada entre las estructuras (a)-(p) que se muestran anteriormente; y
- R₇ es H, alquilo C₁₋₈, arilo CH₂ sustituido por uno o más sustituyentes Y₁, NR₁₀R₁₁, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₃, CONR₁₄R₁₅, o CH₂(CH₂)_nY₂.
- 45 De manera aún más preferible, los compuestos de la presente divulgación son aquellos representados por la fórmula I que se muestra anteriormente, en la que G, Y₁, Z, n, X₁, X₂, Q y R₈-R₁₅ son como se ha señalado anteriormente;
- R₁ es alquilo C₁₋₈;
- Y₂ es H, CF₃, CO₂R₉, alquilo C₁₋₆, NR₁₀R₁₁, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₂, CONR₁₃R₁₄, CH₂OH, CH₂OR₈, o COCH₂R₉;
- 50 Y₃ es H;
- R₂ y R₃ son cada uno, independientemente, H o metilo, en el que R₂ y R₃ no pueden ser ambos H al mismo tiempo;
- R₄ es H, alquilo C₁₋₈, CO₂ alquilo C₁₋₈, o arilo sustituido por uno o más sustituyentes Y₁ y el estereocentro adyacente a R₄ está en una configuración (S);
- R₅ es H, alquilo C₁₋₈, o CH₂CO₂ alquilo C₁₋₈;

R₆ es un grupo que tiene una fórmula seleccionada entre el grupo que consiste en las estructuras (a)-(c) y (h)-(p); y R₇ es H, alquilo C₁₋₈, arilo CH₂ sustituido por uno o más sustituyentes Y₁, NR₁₀R₁₁, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₃, CONR₁₄R₁₅, o CH₂(CH₂)_nY₂.

Lo más preferible, los compuestos de la presente divulgación son aquellos representados por la fórmula I que se muestra anteriormente, en la que G, Y₁, Z, n, X₁, X₂, Q y R₈-R₁₄ son como se ha indicado anteriormente;

R₁ es metilo

Y₂ es H, CF₃, CO₂R₉, alquilo C₁₋₆, NR₁₀R₁₁, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₂, CONR₁₃R₁₄, CH₂OH, CH₂OR₈, o COCH₂R₉;

Y₃ es H;

R₂ y R₃ son cada uno H o metilo, de tal manera que cuando R₂ es H, R₃ es metilo y viceversa;

R₄ es alquilo C₁₋₈, o CO₂ alquilo C₁₋₈, y el estereocentro adyacente a R₄ tiene una configuración de (S);

R₅ es H;

R₆ es un grupo que tiene una fórmula seleccionada entre el grupo que consiste en las estructuras (a) y (b); y

R₇ es H, alquilo C₁₋₈, arilo CH₂ sustituido por uno o más sustituyentes Y₁ o CH₂(CH₂)_nY₂.

15 Un conjunto más preferido de compuestos de la divulgación son los compuestos de fórmula 14-18 que se muestran en la Fig. 1, en los que Q es CH₂, O, S, SO, o SO₂.

20 Tal como se usa a lo largo de esta divulgación, los términos "grupo alquilo" o "radical alquilo" abarcan todos sus isómeros estructurales, tales como los grupos y restos alquilo lineales, ramificados y cíclicos. A no ser que se indique de otra manera, todos los grupos alquilo descritos en la presente memoria descriptiva pueden tener 1 a 8 átomos de carbono, inclusive de todos los valores y subintervalos específicos de los anteriores, tales como 2, 3, 4, 5, 6, o 7 átomos de carbono.

25 El grupo alqueno o grupo alquino puede tener uno o más dobles o triples enlaces, respectivamente. Como se apreciará fácilmente, cuando un grupo alqueno o grupo alquino se une a un heteroátomo no se forma un doble o triple enlace con el átomo de carbono unido directamente al heteroátomo.

30 El grupo arilo es un grupo arilo hidrocarburo, tal como un grupo fenilo, naftilo, fenantrilo, antraceno, que puede tener uno o más grupos alquilo C₁₋₄ sustituyentes.

35 Los compuestos de la presente invención son opiáceos que son preferiblemente antagonistas que son selectivos para el receptor kappa. La selectividad κ/μ puede ser al menos de 2: 1, pero es preferiblemente mayor, por ejemplo, al menos de 5: 1, 10: 1, 25: 1, 50: 1, 100: 1, 200: 1 o incluso 500: 1. La selectividad κ/δ puede ser al menos de 2: 1, pero es preferiblemente mayor, por ejemplo, al menos de 5: 1, 10: 1, 25: 1, 50: 1, 100: 1, 200: 1, 250: 1, 500: 1 o incluso 1000: 1.

40 Los compuestos **14** y **15** Q = CH₂ de la presente invención se pueden sintetizar, por ejemplo, de acuerdo con la secuencia de reacción que se muestra en la Figura 2. La condensación de la tetralona **2.1** con el dietilcarbonato proporciona el cetocarboetoxiéster **2.2**. El sometimiento de **2.2** a reducción catalítica proporciona **2.3**. La hidrólisis de **2.3** da como resultado el ácido **2.4**. El tratamiento de **2.4** con cloruro de tionilo seguido por la sal de litio de **2.10** proporciona una mezcla de **2.5** y **2.6**, que se separan mediante cromatografía. El tratamiento de **2.5** con peróxido de litio en una mezcla de THF/H₂O proporciona el ácido **2.7**. El acoplamiento del ácido con **2.10** proporciona el análogo **2.9** protegido con fenol el sometimiento de **2.9** a tribromuro de boro en cloruro de metileno a -78 °C proporciona el compuesto **14** deseado (Q = CH₂). El compuesto **15** (Q = CH₂) se prepara mediante una ruta similar comenzando con **2.6**

45 Los compuestos **14** y **15** (Q = S) de la presente divulgación se pueden sintetizar, por ejemplo, de acuerdo con la secuencia de reacción que se muestra en la Figura 3. El desplazamiento nucleofílico del cloruro de bencilo **3.1** con el mercaptoacetato de etilo **3.2** da como resultado el sulfuro **3.3**. La hidrólisis del éster con KOH en MeOH proporciona el ácido **3.4**. La ciclodeshidratación del ácido **3.4** usando pentóxido de fósforo proporciona la isotiocromanona **3.5**. La condensación de la isotiocromanona **3.5** con cianoformiato de metilo proporciona el cetocarboetoxiéster **3.6**. La reducción de la cetona para dar **3.7** se lleva a cabo usando trietilsilano en TFA. La hidrólisis del éster con KOH proporciona el ácido **3.8**. El tratamiento de **3.8** con cloruro de oxalilo seguido por la sal de litio de **3.9** proporciona una mezcla de **3.10** y **3.11** que se separan mediante cromatografía. La hidrólisis de **3.10** con hidróxido de litio proporciona el ácido **3.12**. El acoplamiento del ácido **3.12** con el compuesto amino **3.13** proporciona el análogo **3.14** protegido con fenol. El sometimiento de **3.14** a tribromuro de boro en cloruro de metileno a -78 °C proporciona el compuesto **14** deseado (Q = S). El compuesto **15** (Q = S) se prepara mediante una ruta similar comenzando con **3.11**.

60 Los compuestos **14** y **15** (Q = O) de la presente divulgación se pueden sintetizar, por ejemplo, de acuerdo con la secuencia de reacción que se muestra en la Figura 4. La alquilación del alcohol bencilico **4.1** con ácido bromoacético **4.2** en THF proporciona el éter **4.3**. La formación de haluro ácido de **4.3** seguido por la acilación intramolecular usando SnCl₄ a 0 °C proporciona la isocromanona **4.4**. La desprotección para dar el fenol **4.5** se lleva a cabo usando etanotiolato de sodio en DMF a reflujo. La reprotcción del fenol **4.5** con cloruro de pivaloilo y TEA en

THF seguida por la condensación de la isocromanona resultante con cianoformiato de metilo proporciona el cetocarboximato 4.6. La reducción de la cetona para dar 4.7 se lleva a cabo usando trietilsilano en TFA. La hidrólisis selectiva del éster de metilo proporciona el ácido 4.8. El tratamiento de 4.8 con cloruro de oxalilo seguido por la sal de litio de 4.9 proporciona una mezcla de 4.10 y 4.11 que se separan mediante cromatografía. La hidrólisis de 4.10 con hidróxido de litio proporciona el ácido 4.12. El acoplamiento del ácido 4.12 con el compuesto amino 4.13 proporciona el análogo 4.14 protegido con fenol. La exclusión del grupo protector de pivaloilo se lleva a cabo con HCl 3M en dioxano para dar el compuesto 14 (Q = O). El compuesto 15 (Q = O) se prepara mediante una ruta similar comenzando con 4.11.

Los compuestos de la presente invención como se definen en las reivindicaciones son aquellos en los que Q1 = CH2 y pueden estar en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable mediante la protonación de las aminas con un ácido adecuado. El ácido puede ser un ácido inorgánico o un ácido orgánico. Los ácidos adecuados incluyen, por ejemplo, los ácidos clorhídrico, yodhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, cítrico, acético, fumárico, tartárico, y fórmico.

Las selectividades del receptor discutidas anteriormente se determinan basándose en las afinidades de unión en los receptores indicados o su selectividad en los ensayos funcionales opioides.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para unirse a los receptores opioides. Dicha unión se puede llevar a cabo poniendo en contacto el receptor con una cantidad eficaz del compuesto inventivo. Por supuesto, dicha unión en contacto se lleva a cabo preferiblemente en un medio acuoso, preferiblemente a un pH con una fuerza iónica fisiológicamente relevante, etc.

Los compuestos inventivos se pueden usar también para tratar pacientes que tienen estados de enfermedad que mejoran los receptores opioides o en cualquier tratamiento en el que se desee la supresión temporal del sistema receptor opioide kappa. Dichos estados de enfermedad incluyen la adicción a opiáceos (tales como la adicción a heroína), cocaína, nicotina, o adicción a etanol. Los compuestos de la presente invención se pueden usar también como agentes citostáticos, como agentes antimigraña, como inmunomoduladores, como inmunosupresores, como agentes antiartríticos, como agentes antialérgicos, como virucidas, para tratar la diarrea, como antipsicóticos, como antiesquizofrénicos, como antidepresivos, como agentes uropáticos, como antitusivos, como agentes antiadictivos, como agentes antitabaco, para tratar el alcoholismo, como agentes hipotensores, para tratar y/o evitar la parálisis resultante de isquemia traumática, neuroprotección general frente al trauma isquémico, como auxiliares del tratamiento del factor de crecimiento nervioso de la hiperalgesia y de injertos nerviosos, como antidiuréticos, como estimulantes, como anticonvulsivos, o para tratar la obesidad. Adicionalmente, los presentes compuestos se pueden usar en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson como un auxiliar de L-dopa para el tratamiento de la discinesia asociada con el tratamiento de L-dopa.

Los compuestos se pueden administrar en una cantidad eficaz mediante cualquiera de las técnicas convencionales bien establecidas en el campo médico. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar por vía oral, intravenosa, o intramuscular. Cuando se administran de esta manera, los compuestos inventivos se pueden combinar con cualquiera de los vehículos y aditivos farmacéuticos bien conocidos que se usan de manera acostumbrada en dichas composiciones farmacéuticas. Para una discusión de las formas de dosificación, vehículos, aditivos, farmacodinámica, etc, véase Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, Cuarta Edición, Vol. 18, 1996, pp. 480-590, incorporada en la presente memoria descriptiva por referencia. El paciente es preferiblemente un mamífero, prefiriéndose especialmente los pacientes humanos. Las personas normalmente expertas en la técnica determinan fácilmente las cantidades eficaces. Los estudios de los presentes inventores muestran la no toxicidad y la no letalidad de los presentes compuestos en cantidades de hasta 300 mg/kg en ratones.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como una única dosis por día, o como múltiples dosificaciones por día. Cuando se administran como múltiples dosificaciones, las dosificaciones pueden ser dosis iguales o dosis de cantidad variable, basándose en el tiempo entre las dosis (es decir, cuando exista un plazo más largo entre dosis, tal como durante la noche cuando se duerme, la dosis administrada será mayor para permitir al compuesto estar presente en el torrente sanguíneo del paciente durante el periodo de tiempo más largo a niveles eficaces). Preferiblemente, el compuesto y las composiciones que contienen el compuesto se administran como una única dosis o como 2.4 dosis iguales por día.

Las composiciones adecuadas que contienen los presentes compuestos comprenden además un vehículo fisiológicamente aceptable, tal como agua o vehículos sólidos farmacéuticos convencionales, y si se desea, uno o más tampones y otros excipientes.

EJEMPLOS

Habiendo descrito en general esta invención, se puede obtener una comprensión adicional por referencia a algunos ejemplos específicos que se proporcionan en la presente memoria descriptiva a fines solo de ilustración y no se pretende que sean limitantes a no ser que se especifique de otra forma.

Química

Síntesis de **14** y **15** (Q = CH₂)

5 **Etil éster del ácido 6-Metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico.** Se lavó NaH (3,4 g, 60 % en aceite mineral, 83,3 mmol) con hexanos (3 x 70 ml) y THF (1 x 30 ml) en un horno seco con un matraz de fondo redondeado de 3 cuellos. Se añadió carbonato de dietilo (5,5 ml, 45,4 mmol) a la suspensión de NaH/THF en THF anhidro (20 ml) y se calentó la suspensión a reflujo en N₂. Se añadió gota a gota 6-metoxi-1-tetralona (4 g, 22,7 mmol) en THF (40 ml) mediante un embudo de adición a una suspensión a reflujo. A continuación se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 2 días. La disolución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió AcOH glacial (3,6 ml) en forma de gota a gota. A continuación se añadió Et₂O (150 ml) y se lavó la capa orgánica con disolución saturada de NaCl (5 x 25 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color marrón bruto (6,0 g). Se sometió el aceite a cromatografía de media presión sobre gel de sílice (CHCl₃) para proporcionar un aceite de color oscuro que solidificó tras reposo (5,17 g, rendimiento del 91,8 %). Se volvió a cristalizar el sólido a partir de EtOAc/hexano para proporcionar un sólido de color blanco. pf 58-60 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,27 - 1,36 (t, 3H), 2,20 - 3,56 (m, 5H), 3,85 (s, 3H), 4,23-4,28 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,77 - 6,85 (d, 1H), 7,72 - 8,03 (d, 1H).

20 **Etil éster del ácido 6-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico.** Se añadió Pd/C al 10 % (195 mg) a una suspensión de etil éster del ácido 6-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico (1,07 g, 4,32 mmol) y FeCl₃ (5 mg) en EtOH (30 mL) con N₂. Se hidrogenó la suspensión a 40 psi (275,79 kPa) durante 3 días. Se filtró la suspensión a través de una almohadilla de Celite y se concentró el filtrado en un resto de aceite bruto. Se purificó el aceite usando cromatografía a media presión sobre gel de sílice (CHCl₃) para proporcionar un aceite incoloro (886 mg, rendimiento del 88,3 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,28 (1, J = 7,2 Hz, 3H), 1,84 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,17 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,69 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

30 **Ácido 6-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico.** Se disolvió aceite del etil éster del ácido 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico (868 mg, 3,74 mmol) en 10 ml de NaOH metanólico al 10 % y se calentó a reflujo durante 18 horas. El producto hidrolizado se filtró tras enfriamiento para proporcionar la sal de carboxilato de sodio (445 mg, 1,97 mmol). Se acidificó el filtrado con HCl 1N, se extrajo con CHCl₃ (3 x 100 ml), se secó (Na₂SO₄), y se concentró a presión reducida para proporcionar el ácido 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico como un sólido escamoso de color blanco (361 mg, 99 %). Se volvió a cristalizar el sólido a partir de EtOAc/hexano para proporcionar cubos de color blanco finos. pf 151-152 °C. RMN ¹H (300 MHz CDCl₃) δ 1,89 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,75 - 2,89 (m, 3H), 2,95 - 2,99 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 6,63 (s, 1H), 6,72 (dd, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

40 **Ácido 6-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico.** Se disolvió el aceite del etil éster del ácido 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico (868 mg, 3,74 mmol) en 10 ml de NaOH metanólico al 10 % y se calentó a reflujo durante 18 horas. El producto hidrolizado se filtró tras enfriamiento para proporcionar la sal de carboxilato de sodio (445 mg, 1,97 mmol). Se acidificó el filtrado con HCl 1N, se extrajo con CHCl₃ (3 x 100 ml), se secó (Na₂SO₄), y se concentró a presión reducida para proporcionar el ácido 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico como un sólido escamoso de color blanco (361 mg, 99 %). Se volvió a cristalizar el sólido a partir de EtOAc/hexano para proporcionar cubos de color blanco finos. pf 151-152 °C. RMN ¹H (300 MHz CDCl₃) δ 1,89 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,75 - 2,89 (m, 3H), 2,95 - 2,99 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 6,63 (s, 1H), 6,72 (dd, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

50 **Cloruro de 6-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carbonilo.** Se añadió una disolución 2,0 M de cloruro de tionilo (7,25 ml, 14,3 mmol) en CH₂Cl₂ a una disolución de ácido 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico (0,29 g, 1,43 mmol) en tolueno (20 ml). La disolución se calentó a reflujo durante 8 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color castaño. Se usó el haluro ácido en la siguiente etapa sin purificación adicional.

55 **(3a*R*-cis)-3-(6-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2(+ y -)-carbonil)-3,3a,8,8a-tetrahidro-2*H*-indeno[1,2-*d*]oxazol-2-ona.** Una disolución 0,50 M de etil litio (3,0 ml, 1,50 ml) en benceno/ciclohexano 90:10 se añadió a una disolución de (3a*R*-cis)-3,3a,8,8a-tetrahidro-2*H*-indeno[1,2-*d*]oxazol-2-ona (0,25 g, 1,43 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C con N₂. Se dejó agitar la suspensión a 0 °C durante 0,5 horas y a continuación se enfrió a -78 °C. A continuación se añadió una disolución de cloruro de 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carbonilo (0,29 g, 1,43 mmol) en THF (10 ml) en forma de gota a gota a la suspensión a -78 °C. Se dejó calentar la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se añadió agua (100 ml). Se extrajo la suspensión con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron (MgSO₄), y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido de color castaño. Se purificó el sólido en gel de sílice con cromatografía en columna a media presión (70:30 éter de petróleo/Et₂O) para proporcionar cada uno de los diastereómeros con un rendimiento teórico aproximado del 50 %. El rendimiento mejora con la cromatografía adicional. Se identificó posteriormente la mancha menos polar como el isómero (+) mientras que la más polar fue (-).

Análisis de: (3a*R*)-*cis*-3-(6-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2(+)-carbonil)-3,3a,8,8a-tetrahidro-2*H*-indeno[1,2-*d*]oxazol-2-ona. Se volvió a cristalizar el sólido a partir de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar un sólido de color blanco (0,12 g, 46 %). pf. 168-169°C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,80 - 1,85 (m, 1H), 2,10 - 2,21 (m, 1H), 2,71 - 3,13 (m, 4H), 3,38 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,84 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 5,96 - 5,99 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,70 - 6,71 (dd, *J* = 2,4, 8,1 Hz, 1H), 6,99 - 7,04 (dd, *J* = 3,6, 8,4 Hz, 1H), 7,24 - 7,32 (m, 3H), 7,57 - 7,60 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H).

Análisis de: (3a*R*)-*cis*-3-(6-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2(-)-carbonil)-3,3a,8,8a-tetrahidro-2*H*-indeno[1,2-*d*] oxazol- 2- ona. Se volvió a cristalizar el sólido a partir de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar un sólido de color blanco (0.13 g, 50 %). pf. 162-164°C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,85 - 1,98 (m, 1H), 2,12 - 2,18 (m, 1H), 2,84 - 2,95 (m, 4H), 3,40 - 3,41 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,85 - 3,95 (m, 1H), 5,28 - 5,33 (m, 1H), 5,97 - 5,99 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,57 - 6,69 (m, 2H), 6,95 - 6,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,26 - 7,42 (m, 3H), 7,60 - 7,62 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H),

Ácido 2(+)-6-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico. Se añadió una disolución al 30 % de peróxido de hidrógeno (6,96 mmol, 0,24 ml) en H₂O a 0 °C a una disolución de (3a*R*)-*cis*-3-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2(+)-carbonil)-3,3a,8,8a-tetrahidro-2*H*-indeno[1,2-*d*]oxazol-2-ona. (0,42 g, 1,16 mmol) en 3: 1 de THF/H₂O (25 ml). A continuación se añadió hidróxido de litio hidratado (0,098 g, 2,32 mmol) a la disolución en porciones. Se dejó agitar la suspensión durante 0,5 horas a 0 °C y a continuación durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió una disolución 1,5 n de Na₂SO₃ (15 ml) en forma de gota a gota y se basificó la disolución bifásica (pH≈10) con disolución saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo la disolución (2 x 50 ml) con EtOAc, hecho ácido a pH 3 con HCl (disolución 10 M) y se extrajo (3 x 100 ml) con CH₂Cl₂. Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron (MgSO₄), y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanco. Se volvió a cristalizar el sólido a partir de EtOAc/éter de petróleo para proporcionar el ácido 2(+)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico como agujas de color blanco (0,219 g, 92 %). pf. 129-130°C. [α]_D²² + 57,27° (c 0,22, CHCl₃) RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,87 - 1,90 (m, 1H), 2,20 - 2,25 (m, 1H), 2,74 - 2,98 (m, 5H), 3,77 (s, 3H), 6,63 (s, 1H), 6,68 - 6,72 (dd, *J* = 2,7, 8,4 Hz, 1H), 7,0 - 7,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H).

Ácido 2(-)-6-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico. Se añadió una disolución de peróxido de hidrógeno al 30 % (3,3 mmol, 0,11 ml) en H₂O a 0 °C a una disolución de (3a*R*)-*cis*-3-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2(-)-carbonil)-3,3a,8,8a-tetrahidro-2*H*-indeno[1,2-*d*]oxazol-2-ona (0,20 g, 0,55 mmol) en 3: 1 de THF/H₂O (15 ml). A continuación se añadió hidróxido de litio hidratado (0,046 g, 1,10 mmol) a la disolución en porciones. Se dejó agitar la disolución durante 0,5 horas a 0 °C y a continuación durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió una disolución 1,5 N de Na₂SO₃ (10 ml) en forma de gota a gota y se basificó la disolución bifásica (pH≈10) con una disolución saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo la disolución (2 x 50 ml) con EtOAc, hecho ácido a pH3 con HCl (disolución 10 M) y se extrajo (3 x 100 ml) con CH₂Cl₂. Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron (MgSO₄), y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanco. Se volvió a cristalizar el sólido a partir de EtOAc/éter de petróleo para proporcionar el ácido 2(-)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico como agujas de color blanco (0,102 g, 90 %). pf. 121-122 °C. [α]_D²² -56,9° (c 0,25, CHCl₃) RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,87 - 1,90 (m, 1H), 2,20 - 2,25 (m, 1H), 2,74 - 2,98 (m, 5H), 3,77 (s, 3H), 6,63 (s, 1H), 6,68 - 6,72 (dd, *J* = 2,7, 8,4 Hz, 1H), 7,0 - 7,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H).

{1-[4-(3-hidroxifenil)-(3*R*)-(4*R*)-*trans*-dimetil-piperidinilmetil]-(2*S*)-metilpropil]-amida del ácido 6-Metoxil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2(+)-carboxílico. Se añadió el ácido 2(+)-6-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico (0,22 g, 1,07 mmol) con N₂ a una disolución de BOP (0,47 g, 1,07 mmol), TEA (0,23 g, 2,35 mmol) y N-[(2*S*)-Amino-3'-metilbutil]-(3*R*,4*R*)-*trans*-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina (0,31 g, 1,07 mmol) en THF anhidro (50 ml). Se dejó agitar la disolución a temperatura ambiente durante 6 h y se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ (100 ml). Se extrajo la mezcla bifásica con EtOAc (3 x 100 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron (MgSO₄), y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite. Se purificó el aceite usando cromatografía en columna a media presión sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH/NH₄OH, 9/0,8/0,2) para proporcionar la {1-[4-(3-hidroxifenil)-(3*R*)-(4*R*)-*trans*-dimetil-piperidinilmetil]-(2*S*)-metilpropil]-amida del ácido 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2(+)-carboxílico como un aceite incoloro (0,39 g, 77 %), RMN ¹H(300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,72 (d, *J* = 6,78 Hz, 3 H), 0,82 - 0,96 (m, 6 H), 1,26(s, 3 H), 1,55 (d, *J* = 12,43 Hz, 1 H), 1,78 - 2,07 (m, 4 H), 2,18 - 2,88 (m, 12 H), 3,73 (s, 3 H), 4,00- 4,16 (m, 1 H), 6,05(d, *J* = 7,54 Hz, 1 H), 6,57 (d, *J* = 2,64 Hz, 1 H), 6,62 - 6,77 (m, 3 H), 6,84 (m, 1 H), 6,93 (d, *J* = 8,67 Hz, 1 H), 7,11 (t, *J* = 7,91 Hz, 1 H).

Clorhidrato de {1-[4-(3-hidroxifenil)-(3*R*)-(4*R*)-*trans*-dimetil-piperidinilmetil]-(2*S*)-metilpropil]-amida del ácido 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2(+)-carboxílico. Se añadió una disolución 1,0 M de BBr₃ (8,2 ml, 8,2 mmol) en CH₂Cl₂ a -78 °C con N₂ a la {1-[4-(3-hidroxifenil)-(3*R*)-(4*R*)-*trans*-dimetil-piperidinilmetil]-(2*S*)-metilpropil]-amida del ácido 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2(+)-carboxílico (0,39 g, 0,82 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml). La disolución de color marrón oscuro se dejó agitar a -78 °C durante 0,5 h y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió con precaución una disolución saturada de NaHCO₃ (50 ml) y se extrajo la mezcla bifásica con EtOAc (3 x 100 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite de color marrón. Se purificó el aceite usando cromatografía en columna a media presión sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH/NH₄OH, 8/1,8/0,2) para proporcionar un aceite incoloro (0,30 g, 77 %). Se preparó

la sal de clorhidrato añadiendo una disolución 1,0 M de HCl en Et₂O a la {1-[4-(3-hidroxifenil)-(3R)-(4R)-*trans*-dimetil-piperidinilmetil]-(2S)-metilpropil}-amida del ácido 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2(-)-carboxílico en MeOH. Se concentró la disolución a presión reducida y se volvió a cristalizar a partir de EtOH/Et₂O para proporcionar el clorhidrato de la {1-[4-(3-hidroxifenil)-(3R)-(4R)-*trans*-dimetil-piperidinilmetil]-(2S)-metilpropil}-amida del ácido 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2(-)-carboxílico como placas de color blanco. pf 189-191 °C. RMN ¹H base Libre (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,74 (d, J = 6,78 Hz, 3 H), 0,90 (d, J = 6,78 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,78 Hz, 3 H), 1,27 (s, 3 H), 1,55 (d, J = 12,81 Hz, 1 H), 1,68 - 1,89 (m, 2 H), 1,95 (m, 2 H), 2,36 - 2,81 (m, 12H), 4,02 (ddd, J = 9,61, 5,09, 4,90 Hz, 1 H), 6,50 (d, J = 2,26 Hz, 1 H), 6,57 (ddd, J = 15,26, 8,10, 2,26 Hz, 2 H), 6,70 - 6,80 (m, 2 H), 6,85 (d, J = 8,29 Hz, 1 H), 7,10 (t, J = 8,10 Hz, 1 H), 7,81 (br, s., 1 H), Análisis Elemental de C₂₉H₄₁N₂ClO₃ · 0,75 H₂O Calculado, C: 67,68, H: 8,32, N: 5,44, Encontrado, C: 67,55, H: 8,38, N: 5,31.

{1-[4-(3-hidroxifenil)-(3R)-(4R)-*trans*-dimethyl-piperidinylmethyl]-(2S)-methylpropyl}-amida del ácido 6-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2(-)-carboxílico. Se añadió el ácido 2(-)-6-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico (0,31 g, 1,48 mmol) con N₂ a una disolución de BOP (0,65 g, 1,48 mmol), TEA (0,33 g, 3,26 mmol) y N-[(2'S)-Amino-3'-metilbutil]-(3R,4R)-*trans*-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina (0,43 g, 1,48 mmol) en THF anhidro (65 ml). Se dejó agitar la disolución a temperatura ambiente durante 6 h y se añadió disolución saturada de NaHCO₃ (100 ml). Se extrajo la mezcla bifásica con EtOAc (3 x 100 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron (MgSO₄), y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite. Se purificó el aceite usando cromatografía en columna a media presión sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH/NH₄OH, 9/0,8/0,2) para proporcionar la {1-[4-(3-hidroxifenil)-(3R)-(4R)-*trans*-dimetil-piperidinilmetil]-(2S)-metilpropil}-amida del ácido 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2(-)-carboxílico como un aceite incoloro (0,70 g, 98 %), RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,66 - 0,78 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 0,83 - 0,97 (m, 6 H), 1,25 (s, 3 H), 1,53 (d, J = 12,43 Hz, 1 H), 1,78 - 2,10 (m, 4 H), 2,20 - 2,97 (m, 12 H), 3,73 (s, 3 H), 4,03 (m, 1 H), 6,03 (d, J = 7,54 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 2,26 Hz, 1 H), 6,61 - 6,75 (m, 3 H), 6,82 (m, 1H), 6,90 (d, J = 8,29 Hz, 1 H), 7,10 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).

Clorhidrato de la {1-[4-(3-hidroxifenil)-(3R)-(4R)-*trans*-dimetil-piperidinilmetil]-(2S)-metilpropil}-amida del ácido 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2(-)-carboxílico. Se añadió una disolución 1,0 M de BBr₃ (8,2 ml, 8,2 mmol) en CH₂Cl₂ a -78 °C con N₂ a la {1-[4-(3-hidroxifenil)-(3R)-(4R)-*trans*-dimetil-piperidinilmetil]-(2S)-metilpropil}-amida del ácido 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2(-)-carboxílico (0,70 g, 1,45 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml). Se dejó agitar la disolución de color marrón oscuro a -78 °C durante 0,5 h y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió con precaución una disolución saturada de NaHCO₃ (100 ml) y se extrajo la mezcla bifásica con EtOAc (3 x 150 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite de color marrón. Se purificó el aceite usando cromatografía en columna a media presión sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH/NH₄OH, 8/1,8/0,2) para proporcionar un aceite incoloro (0,57 g, 83 %). Se preparó la sal de clorhidrato añadiendo una disolución 1,0 M de HCl en Et₂O a la {1-[4-(3-hidroxifenil)-(3R)-(4R)-*trans*-dimetil-piperidinilmetil]-(2S)-metilpropil}-amida del ácido 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2(-)-carboxílico en MeOH. Se concentró la disolución a presión reducida y se volvió a cristalizar a partir de EtOH/Et₂O para proporcionar el clorhidrato de la {1-[4-(3-hidroxifenil)-(3R)-(4R)-*trans*-dimetil-piperidinilmetil]-(2S)-metilpropil}-amida del ácido 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2(-)-carboxílico como cubos de color castaño. pf 193-195 °C. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,76 (d, J = 7,32 Hz, 3 H), 0,91 (d, J = 6,84 Hz, 3 H), 0,95 (d, J = 6,84 Hz, 3 H), 1,27 - 1,30 (s, 3 H), 1,57 (d, J = 11,23 Hz, 1 H), 1,75 - 1,86 (m, 2 H), 1,95 - 2,03 (m, 2 H), 2,29 (td, J = 12,57, 4,15 Hz, 1 H), 2,34 - 2,41 (m, 1 H), 2,42 - 2,87- (m, 10 H), 4,02 (dt, J = 9,77, 4,88 Hz, 1 H), 6,49 (m, 1 H), 6,52 (dd, J = 8,30, 2,44 Hz, 1 H), 6,58 (dd, J = 7,81, 1,95 Hz, 1 H), 6,74 (m, 1 H), 6,77 (d, J = 7,81 Hz, 1 H), 6,82 (d, J = 8,30 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 8,06 Hz, 1H), Análisis Elemental de C₂₉H₄₁N₂ClO₃ · 1,5 H₂O Calculado, C: 65,95, H: 8,40, N: 5,30, Encontrado, C: 65,71, H: 8,11, N: 5,21.

Síntesis de 14 y 15 (Q = S) (Referencia)

Metil éster del ácido 7-metoxi-isotiocroman-4-ona-3 carboxílico. Se añadió una disolución 2,0 M de LDA en etano/THF/etilbenceno (1,61 ml, 3,21 mmol) en forma de gota a gota a una disolución de 7-metoxi-isotiocroman-4-ona (0,50 g, 2,57 mmol) en THF (50 ml) a -78 °C con N₂. Después de 30 min a -78 °C Se añadieron HMPA (0,46 g, 2,57 mmol) y cianoformiato de metilo (0,27 g, 3,21 mmol) y se dejó agitar la disolución de color amarillo a -78 °C durante 30 min. A continuación se dejó calentar la disolución a temperatura ambiente y se añadió una disolución saturada de NH₄Cl (100 ml). Se extrajo la suspensión con EtOAc (3 x 75 ml) y se combinaron los extractos orgánicos, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo brillante. Se purificó el aceite sobre gel de sílice usando cromatografía a media presión (9: 1 de éter de petróleo/EtOAc) para proporcionar el metil éster del ácido 7-metoxi-isotiocroman-4-ona-3-carboxílico como un aceite de color amarillo brillante (0,51 g, 78 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,73 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,67 (d, J = 3 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 3, 8,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 12,52 (s, 1H).

Metil éster del ácido 7-metoxi-isotiocroman-3-carboxílico. Se añadió trietilsilano (8,08 mmol, 0,94 g) a una disolución de metil éster del ácido 7-metoxi-isotiocroman-4-ona-3-carboxílico (0,51 g, 2,02 mmol) en ácido trifluoroacético (15 ml) a temperatura ambiente con N₂. Se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 75 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron (MgSO₄) y se concentraron para proporcionar un aceite.

Se purificó el aceite sobre gel de sílice usando cromatografía a media presión (9: 1 de éter de petróleo/EtOAc) para proporcionar el metil éster del ácido 7-metoxi-isotiocroman-3-carboxílico (0,34 g, 70 %) como un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,14 (m, 2H), 3,58 - 3,63 (d, J = 15 Hz, 1H), 3,73-3,86 (m, 8H), 6,70 (d, J = 3 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9 Hz, 1H).

Ácido 7-Metoxi-isotiocroman-3-carboxílico. Se añadió hidróxido de potasio (0,80 g, 14,3 mmol) a una disolución de metil éster del ácido 7-metoxi-isotiocroman-3-carboxílico (0,34 g, 1,43 mmol) en MeOH (50 ml). Se calentó la disolución a 60 °C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con H₂O (100 ml). La disolución se hizo ácida con HCl 6 M y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar el ácido 7-metoxi-isotiocroman-3-carboxílico (0,28 g, 88 %) como un sólido de color amarillo pálido. Se usó el sólido en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Cloruro de 7-Metoxi-isotiocroman-3-carbonilo. Se añadió una disolución 2,0 M de cloruro de oxalilo (3,57 ml, 7,14 mmol) en CH₂Cl₂ con N₂ a una disolución de ácido 7-metoxi-isotiocroman-3-carboxílico (0,80 g, 3,57 mmol) y una gota de DMF en CH₂Cl₂ (100 ml). Se dejó agitar la disolución a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró a presión reducida para proporcionar el cloruro de 7-metoxi-isotiocroman-3-carbonilo como un aceite de color castaño. Se usó el haluro ácido en la siguiente etapa sin purificación adicional.

(3a*R*-cis)-3-(7-Metoxi-isotiocroman-3(+ y -)-carbonil)-3,3a,8,8a-tetrahidro-2*H*-indeno[1,2-*d*]oxazol-2-ona. Se añadió una disolución 0,50 M de etil litio (8,6 ml, 4,28 mmol) en benceno/ciclohexano 90: 10 a una disolución de (3a*R*-cis)-3,3a,8,8a-tetrahidro-2*H*-indeno[1,2-*d*]oxazol-2-ona (0,75 g, 4,28 mmol) in THF (100 ml) a 0 °C con N₂. Se dejó agitar la suspensión a 0 °C durante 0,5 h y a continuación se enfrió en forma de gota a gota a la suspensión a -78 °C. Se dejó calentar la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se añadió agua (150 ml). Se extrajo la suspensión con CH₂Cl₂ (3 x 150 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron (MgSO₄), y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido de color castaño. Se purificó el sólido sobre gel de sílice usando cromatografía en columna a media presión (60: 40 éter de petróleo/Et₂O) para proporcionar cada uno de los diastereómeros con un rendimiento teórico de 62 % (isómero +) y del 37 % (isómero -). El rendimiento mejora con la cromatografía adicional. La mancha menos polar se identificó posteriormente como el isómero (+) mientras que la más polar fue (-).

Análisis de: **(3a*R*(-)-cis)-3-(7-Metoxi-isotiocroman-3(+)-carbonil)-3,3a,8,8a-tetrahidro-2*H*-indeno [1,2-*d*]oxazol-2-ona.** Se volvió a cristalizar el sólido a partir de EtOAc/éter de petróleo para proporcionar un sólido de color blanco (0,42 g, 62 %). pf. 146-147 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,09 - 3,16 (dd, J = 6, 15,6 Hz, 1H), 3,20 - 3,28 (dd, J = 7,2, 15,3 Hz, 1H), 3,38 - 3,39 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 3,59 - 3,64 (d, J = 15 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,85 - 3,90 (d, J = 15 Hz, 1H), 4,97 - 5,01 (m, 1H), 5,30 - 5,35 (m, 1H), 5,92 - 5,95 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,71 - 6,72 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,75 - 6,79 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,06 - 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 - 7,38 (m, 3H), 7,58 - 7,61 (d, J = 7,5 Hz, 1H).

Análisis de: **(3a*R*(-)-cis)-3-(7-Metoxi-isotiocroman-3(-)-carbonil)-3,3a,8,8a-tetrahidro-2*H*-indeno [1,2-*d*] oxazol- 2-ona.** Se volvió a cristalizar el sólido a partir de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar un sólido de color blanco (0,25 g, 37 %), pf. 176-178 °C, RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,14 - 3,19 (dd, J = 6, 12,6 Hz, 1H), 3,24 - 3,29 (dd, J = 7,5, 15,3 Hz, 1H), 3,39 - 3,40 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 3,48 - 3,55 (d, J = 15 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,83 - 3,88 (d, J = 15 Hz, 1H), 4,91 - 4,95 (m, 1H), 5,29 - 5,33 (m, 1H), 5,96 - 5,99 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,71 - 6,72 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,76 - 6,80 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,10 - 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 - 7,38 (m, 3H), 7,58 - 7,61 (d, J = 7,5 Hz, 1H).

Ácido 3(+)-7-Metoxi-isotiocroman-3-carboxílico. Se añadió hidróxido de litio hidratado (0,093 g, 2,2 mmol) a 0 °C a una disolución de (3a*R*-cis)-3-(7-metoxi-isotiocroman-3(+)-carbonil)-3,3a,8,8a-tetrahidro-2*H*-indeno[1,2-*d*]oxazol-2-ona (0,42 g, 1,10 mmol) en 3: 1 de THF/H₂O (25 ml). Se dejó agitar la suspensión durante 0,5 horas a 0 °C. La reacción se hizo básica (pH≈10) con disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo la disolución con Et₂O (1 x 100 ml), se hizo ácida a pH 3 con HCl (disolución 6 M) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron (MgSO₄), y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanco (0,25 g, 100 %). Se volvió a cristalizar el sólido a partir de tolueno/éter de petróleo para proporcionar el ácido 3(+)-7-metoxi-isotiocroman-3-carboxílico como cubos de color castaño. pf. 117-118 °C. [α]_D²² + 98,3° (c 0,24, MeOH) RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,97 - 3,01 (dd, J = 9,3, 15 Hz, 1H), 3,10 - 3,17 (dd, J = 5,1, 15,3, 1H), 3,63 - 3,88 (m, 6H), 6,75 - 6,77 (m, 2H), 7,08 - 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H).

Ácido 3(-)-7-Metoxi-isotiocroman-3-carboxílico. Se añadió hidróxido de litio hidratado (0,055 g, 1,32 mmol) a 0 °C a una disolución de (3a*R*-cis)-3-(7-metoxi-isotiocroman-3(-)-carbonil)-3,3a,8,8a-tetrahidro-2*H*-indeno[1,2-*d*]oxazol-2-ona (0,25 g, 0,66 mmol) in 3: 1 THF/H₂O (15 mL). Se dejó agitar la suspensión durante 0,5 horas a 0 °C. La reacción se hizo básica (pH≈10) con disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo la disolución con Et₂O (1 x 100 ml), se hizo ácida a pH 3 con HCl (disolución 6 M) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron (MgSO₄), y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanco (0,136 g, 92 %) Se volvió a cristalizar el sólido a partir de tolueno/éter de petróleo para proporcionar el ácido 3(-)-7-methoxy-isothiochroman-3-carboxylic como agujas de color amarillo pálido. pf. 121-122 °C. [α]_D²² -100,8° (c 0,26, MeOH) RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,97 - 3,01 (dd, J = 9,3, 15 Hz, 1H), 3,10 - 3,17 (dd, J = 5,1, 15,3, 1H), 3,63 -

3,88 (m, 6H), 6,75 - 6,77 (m, 2H), 7,08 - 7,11 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H).

{1-[4-(3-hidroxifenil)-(3R)-(4R)-trans-dimetilpiperidinilmetil]-(2S)-metilpropil]-amida del ácido 7-metoxi-isotiocroman-3(+)-carboxílico. Se añadió el ácido 3(+)-7-Metoxi-isotiocroman-3-carboxílico (0,25 g, 1,12 mmol) con N_2 a una disolución de BOP (0,50 g, 1,12 mmol), TEA (0,23 g, 2,24 mmol) y *N*-[(2'S)-Amino-3'-metilbutil]-(3R,4R)-trans-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina (0,33 g, 1,12 mmol) en THF anhidro (50 ml). Se dejó agitar la disolución a temperatura ambiente durante 6 h y se añadió disolución saturada de $NaHCO_3$ (100 ml). Se extrajo la mezcla bifásica con EtOAc (3 x 100 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite. Se purificó el aceite usando cromatografía en columna a media presión sobre gel de sílice ($CHCl_3/MeOH/NH_4OH$, 9/0,8/0,2) para proporcionar la {1-[4-(3-hidroxifenil)-(3R)-(4R)-trans-dimetil-piperidinilmetil]-(2S)-metilpropil]-amida del ácido 7-metoxi-isotiocroman-3(+)-carboxílico como un semisólido de color amarillo pálido (0,45 g, 81 %). RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,49 - 0,55 (m, 6H), 0,67 - 0,69 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,48 - 1,52 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 1,62 - 1,70 (m, 1H), 1,86 - 1,88 (m, 1H), 2,14 - 2,52 (m, 6H), 2,61 - 2,71 (m, 2H), 2,89 - 2,95 (dd, $J = 5,1, 14,4$ Hz, 1H), 3,31 - 3,38 (dd, $J = 5,4, 14,4$ Hz, 1H), 3,57 - 3,62 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,65 - 3,69 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,84 - 3,87 (m, 1H), 6,70 - 6,72 (m, 3H), 6,84 - 6,89 (m, 2H), 7,03 - 7,12 (m, 2H).

{1-[4-(3-hidroxifenil)-(3R)-(4R)-trans-dimetilpiperidinilmetil]-(2S)-metilpropil]-amida del ácido 7-Hidroxi-isotiocroman-3(+)-carboxílico. Se añadió una disolución de BBr_3 (9,1 ml, 9,1 mmol) en CH_2Cl_2 a -78 °C con N_2 a la {1-[4-(3-hidroxifenil)-(3R)-(4R)-trans-dimetilpiperidinilmetil]-(2S)-metilpropil]-amida del ácido 7-metoxi-isotiocroman-3(+)-carboxílico (0,45 g, 0,91 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml). Se dejó agitar la disolución de color marrón oscuro a -78 °C durante 0,5 h y se dejó calentar a 0° durante 2 h. Se añadió con precaución una disolución saturada de $NaHCO_3$ (100 ml) y se extrajo la mezcla bifásica con EtOAc (3 x 150 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite de color marrón. Se purificó el aceite usando cromatografía en columna a media presión sobre gel de sílice ($CHCl_3/MeOH/NH_4OH$, 8/1,8/0,2) para proporcionar un semisólido de color castaño (0,43 g, 98 %). Se volvió a cristalizar el sólido a partir de acetona/éter de petróleo para dar como resultado la {1-[4-(3-hidroxifenil)-(3R)-(4R)-trans-dimetil-piperidinilmetil]-(2S)-metilpropil]-amida del ácido 7-hidroxi-isotiocroman-3(+)-carboxílico como agujas de color blanco. pf 133-135°C. RMN 1H (300 MHz, CD_3OD) δ 0,69 - 0: 74 (m, 9H), 0,89 - 0,98 (m, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,52 - 1,59 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 1,64 - 1,68 (m, 1H), 1,94 - 1,96 (m, 1H), 2,17 - 2,47 (m, 4H), 2,58 - 2,62 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 2,72 - 2,75 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 2,89 - 2,96 (dd, $J = 5,3, 15$ Hz, 1H), 3,11 - 3,18 (dd, $J = 7,54, 14,3$ Hz, 1H), 3,62 - 3,77 (m, 3H), 3,83 - 3,90 (m, 1H), 6,54 - 6,65 (m, 3H), 6,71 - 6,76 (m, 2H), 6,91 - 6,94 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,06 - 7,11 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H).

{1-[4-(3-hidroxifenil)-(3R)-(4R)-trans-dimetil-piperidinilmetil]-(2S)-metilpropil]-amida del ácido 7-Metoxi-isotiocroman-3(-)-carboxílico. Se añadió el ácido 3(-)-7-Metoxi-isotiocroman-3-carboxílico (0,24 g, 1,07 mmol) con N_2 a una disolución de BOP (0,47 g, 1,07 mmol), TEA (0,21 g, 2,14 mmol) y *N*-[(2'S)-amino-3'-metilbutil]-(3R, 4R)-trans-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina (0,31 g, 1,07 mmol) en THF anhidro (50 ml). Se dejó agitar la disolución a temperatura ambiente durante 6 h y se añadió disolución saturada de $NaHCO_3$ (100 ml). Se extrajo la mezcla bifásica con EtOAc (3 x 100 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite. Se purificó el aceite usando cromatografía en columna a media presión sobre gel de sílice ($CHCl_3/Me-OH/NH_4OH$, 9/0,8/0,2) para proporcionar la {1-[4-(3-hidroxifenil)-(3R)-(4R)-trans-dimetil-piperidinilmetil]-(2S)-metilpropil]-amida del ácido 7-metoxi-isotiocroman-3(-)-carboxílico como un semisólido de color amarillo pálido (0,44 g, 84 %), RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,65 - 0,68 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,77 - 0,79 (d, $J = 4,2$ Hz, 3H), 0,84 - 0,86 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,47 - 1,51 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 1,80 - 2,70 (m, 11H), 3,03 - 3,09 (dd, $J = 5,4, 14,7$ Hz, 1H), 3,17 - 3,24 (dd, $J = 6,3, 14,4$ Hz, 1H), 3,60 - 3,65 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 3,67 - 3,72 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,83 - 3,87 (m, 1H), 6,59 - 6,83 (m, 5H), 7,05 - 7,16 (m, 2H).

Clorhidrato de la {1-[4-(3-hidroxifenil)-(3R)-(4R)-trans-dimetilpiperidinilmetil]-(2S)-metilpropil]-amide del ácido 7-hidroxi-isotiocroman-3(-)-carboxílico. Se añadió una disolución 1,0 M de BBr_3 (9,0 ml, 9,0 mmol) en CH_2Cl_2 a -78 °C con N_2 a la {1-[4-(3-hidroxifenil)-(3R)-(4R)-trans-dimetil-piperidinilmetil]-(2S)-metilpropil]-amida del ácido 7-metoxi-isotiocroman-3(-)-carboxílico (0,44 g, 0,90 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml). Se dejó agitar la disolución de color marrón oscuro a -78 °C durante 0,5 h y se dejó calentar a 0 °C durante 2 h. Se añadió con precaución una disolución saturada de $NaHCO_3$ (100 ml) y se extrajo la mezcla bifásica con EtOAc (3 x 150 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite de color marrón. Se purificó el aceite usando cromatografía en columna a media presión sobre gel de sílice ($CHCl_3/MeOH/NH_4OH$, 8/1,8/0,2) para proporcionar un sólido castaño (0,40 g, 93 %). Se preparó la sal de clorhidrato añadiendo una disolución 1,0 M de HCl en Et_2O a la {1-[4-(3-hidroxifenil)-(3R)-(4R)-trans-dimetil-piperidinilmetil]-(2S)-metilpropil]-amide del ácido 7-hidroxi-isotiocroman-3(-)-carboxílico en MeOH. Se concentró la disolución a presión reducida y se volvió a cristalizar a partir de $EtOH/Et_2O$ para proporcionar el clorhidrato de la {1-[4-(3-hidroxifenil)-(3R)-(4R)-trans-dimetil-piperidinilmetil]-(2S)-metilpropil]-amida del ácido 7-hidroxi-isotiocroman-3(-)-carboxílico como cubos de color blanco. pf 224-227 °C, (191-194 °C suavizados). RMN 1H Base Libre (300 MHz, CD_3OD) δ 0,71 - 0,74 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,83 - 0,85 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,88 - 0,90 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,06 - 1,13 (m, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,50 - 1,54 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 1,79 - 1,94 (m, 2H), 2,15 - 2,39 (m, 4H), 2,48 (brs, 1H), 2,71 - 2,75 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 2,97 - 3,10 (m, 2H), 3,58 - 3,78 (m, 3H), 3,85 - 3,91 (m, 1H), 6,57 - 6,60 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,63 (m, 2H), 6,73 (m, 2H), 6,95 - 6,98 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,06 - 7,12 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H).

BiológicoIn vitro

5 [0059] Se obtuvieron las medidas de antagonismo del receptor opioide realizando un seguimiento de la capacidad de los compuestos de ensayo para inhibir la estimulación de la unión de [³⁵S]GTPγS producida por los antagonistas selectivos (D-Ala², MePhe⁴, Gly-ol⁵) encefalina (DAMGO, receptor mu), ciclo[D-Pen², D-Pen⁵] encefalina (DPDPE, delta) y 5 ,7 ,8 -(-)-N-metil-N-[7-(1-pirrolidinil)-1-oxaspiro [4,5]dec-8-il] bencenoacetamida (U69.593, kappa) 3en receptores humanos clonados, Tabla 1.

10

Tabla 1. Inhibición de la unión de [³⁵S]GTPγS estimulada por agonista por compuestos en receptores μ, δ, and κ opioides humanos clonados

RTI-5989-	μ, DAMGO K _e (nM)	δ, DPDPE K _e (nM)	K, U69.593 K _e (nM)	μ/κ	δ/κ
160	6.67 ± 1.20	44.8 ± 7.7	0.18 ± 0.03	37	248
161	11.2 ± 2.4	205 ± 59	1.37 ± 0.36	8,2	150

15 In vivo

Se utilizaron estos experimentos in vivo para determinar la capacidad de un posible antagonista de kappa de inhibir el aumento de la excreción de orina inducido por el agonista de kappa. Se diseñaron los experimentos para evaluar los efectos severos y a largo plazo del compuesto de ensayo. Durante la fase aguda, la dosis del compuesto de ensayo fue seguida inmediatamente por la administración del agonista de kappa, U50.488, y se realizó seguimiento de la excreción de orina cada hora durante cinco horas. Para evaluar los efectos a largo plazo del compuesto de ensayo, se administró a las mismas ratas semanalmente dosis de estímulo del agonista durante tres semanas y se vigiló la excreción de orina.

25 Se utilizaron para estos estudios ratas adultas Sprague-Dawley macho (Charles River Laboratory, Raleigh, NC). Se prepararon dosis del compuesto de ensayo y U50.488 recientes en agua destilada desionizada (vehículo) y se administraron (1 ml/kg de peso corporal) mediante inyección subcutánea. Se utilizaron seis grupos de cuatro ratas para evaluar cada compuesto de ensayo: vehículo control (Grupo 1), agonista control (10 mg/kg, Grupo 2), compuesto de ensayo a 3, 10 o 30 mg/kg seguido por el agonista (10 mg/kg, Grupos 3-5) y el compuesto de ensayo del control (30 mg/kg, Grupo 6). Se pesó cada rata antes de la dosificación. Se dosificó una rata de cada grupo en sucesión y se repitió el modelo para distribuir cualquier efecto de tiempo del día a través de todos los grupos. Después de la dosificación, se colocó cada rata en una cámara metabólica y se recogió la orina excretada cada hora durante cinco horas.

35 Se calculó la excreción de orina de cada periodo de recogida como (orina + peso del tubo de recogida) – peso de la tara del tubo de recogida. Se evaluó el efecto del compuesto de ensayo sobre la excreción total de orina usando el análisis de la varianza con medidas repetidas (sujeto dentro del Grupo) usando factores de Grupo y Tiempo y su interacción, o un ANOVA de una vía, cuando fue adecuado. Se ejecutó un ANOVA univariante solo si se observó efecto significativo tras el ANOVA multivariante. Se supuso la significancia como p < 0,05 para los factores individuales y p < 0,1 para su interacción.

Resultados y Discusión

45 Los compuestos RTI-5989-160 y RTI-5989-161 (que corresponden a compuestos de las Fórmulas **14** y **15**, aunque no se ha determinado aún la correspondencia exacta, Q = CH₂) muestran elevada potencia por el receptor kappa opioide en el ensayo funcional in vitro de [³⁵S]GTPγS. Señalar que RTI-5989-160 con un valor K_e de 0,18 tiene una potencia subnanomolar, y ya que sus K_e en los receptores opioides μ y δ son 6,67 y 4,48 nM, son muy selectivos por el receptor opioide kappa.

50 La Figura 5 muestra el efecto del compuesto 160 sobre la excreción de orina estimulada por U50.488. Los resultados representan el promedio ± DE de los datos recogidos de cuatro ratas por grupo de dosis. El Panel A muestra la excreción de orina para los cinco periodos de recogida de una hora de duración en el primer día de dosificación. El Panel B muestra la excreción de orina acumulada durante las tres primeras horas. Se escogió el punto temporal de tres horas debido a que después de este tiempo, ya había dejado de producirse efecto de U50.488 de inhibición. Las barras marcadas con diferentes letras son significativamente diferentes entre sí. En el primer día de dosificación, el compuesto RTI-5989-160 produjo una disminución dependiente de la dosis en la diuresis estimulada por U50.488, con significancia individual observada para los grupos de dosis de 10 y 30 mg/kg (Figura 5). La Figura 6 muestra el efecto a largo plazo del compuesto 160 sobre la excreción de orina de U50.488. Los resultados representan el promedio ± DE de datos recogidos del grupo de cuatro ratas por dosis. Señalar que la excreción de orina vuelve a niveles de control una semana después de la dosificación, pero se observó una disminución transitoria y significativa en la excreción de orina estimulada por agonista en el grupo de dosis de 30

60

mg/kg dos semanas después de la dosificación del antagonista. En el mantenimiento con un trabajo más temprano, el efecto diurético de U50.488 repuntó dos horas después de la administración, y la excreción de orina superó los niveles control del vehículo durante cuatro horas después de la dosificación. Ni el compuesto RTI-5989-160 ni el RTI-5989-161 afectaron la excreción de orina o produjeron cualquier toxicidad observable en la parte superior de la dosis de 30 mg/kg (no se muestra)

Conclusiones

Los compuestos de la presente invención son potentes antagonistas del receptor kappa opioide en un ensayo funcional in vitro, muestran buena selectividad con respecto a los receptores opioides mu y delta. La capacidad del compuesto RTI-5989-160 de antagonizar la diuresis inducida por el agonista de kappa U50.488 en ratas muestra que estos compuestos con potentes antagonistas del receptor kappa opioide in vivo.

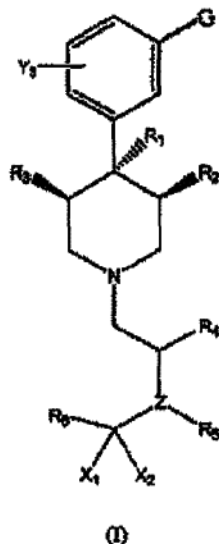
REFERENCIAS

- (1) Aldrich, J.V. Analgesics. En Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, Wolff, M.E. Eds.; John Wiley & Sons: Nueva York, 1996; Vol. 3.
- (2) Volpicelli, J.R.; Alterman, A.I.; Hayashida, M.; O'Brien, C.P. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. Arch. Gen. Psychiatry 1992, 49, 876 – 879.
- (3) Volpicelli, J.R.; Watson, N.T.; King, A.C.; Sherman, C.E.; O'Brien, C.P. Effect of naltrexone on alcohol "high" in alcoholics. Am. J. Psychiatry 1995, 152, 613 – 615.
- (4) Marki, A.; Monory, K.; Otvos, F.; Toth, G.; Krassnig, R.; Schmidhammer, H.; Traynor, J.R.; Roques, B.P.; Maldonado, R.; Borsodi, A. Mu-opioid receptor specific antagonist cyprodime: characterization by in vitro radioligandand [35S] GTPgammaS binding assays. Eur J Pharmacol 1999, 383(2), 209 – 14.
- (5) Portoghese, P.S. The design of -selective opioid receptor antagonists. II Fannaco 1993, 48(2), 243 – 251.
- (6) Portoghese, P.S.; Lipkowski, A.W.; Takemori, A.E. Binaltorphimine and nor-binaltorphimine, potent and selective-opioid receptor antagonists. Life Sci. 1987, 40(13), 1287 – 1292.
- (7) Olmsted, S.L.; Takemori, A.E.; Portoghese, P.S. A remarkable change of opioid receptor selectivity on the attachment of a peptidomimetic address element to the antagonist, natrindole: 5'-[N2-alkylamidino)methyl] naltrindole derivatives as a novel class of opioid receptor antagonists. J. Med. Chem. 1993, 36(1), 179 – 180.
- (8) Jones, R.M.; Hjorth, S.A.; Schwartz, T.W.; Portoghese, P.S. Mutational evidence for a common kappa antagonist binding pocket in the wild-type kappa and mutant mu[K303E] opioid receptors. J Med Chem 1998, 41(25), 4911 – 4.
- (9) Schwyzler, R. ACTH: A short introductory review. Ann. N. Y Acad. Sci. 1977, 247, 3 – 26.
- (10) Trujillo, K.A.; Akil, H. Changes in prodynorphin peptide content following treatment with morphine or amphetamine: possible role in mechanisms of action of drug of abuse. NIDA Res Monogr 1989, 95, 550 – 1.
- (11) Smiley, P.L.; Johnson, M.; Bush, L.; Gibb, J.W.; Hanson, G.R. Effects of cocaine on extrapyramidal and limbic dynorphin systems. J Pharmacol Exp Ther 1990, 253(3), 938 – 43.
- (12) Corbett, A.D.; Paterson, S.J.; McKnight, A.T.; Magnan, J.; Kosterlitz, H.W. Dynorphin and dynorphin are ligands for the kappa-subtype of opiate receptor. Nature 1982, 299(5878), 79 – 81.
- (13) Spanagel, R.; Herz, A.; Shippenberg, T.A. Opposing tonically active endogenous opioid systems modulate the mesolimbic dopaminergic pathway. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1992, 89, 2046 – 2050.
- (14) Spanagel, R.; Shippenberg, T.S. Modulation of morphine-induced sensitization by endogenous opioid systems in the rat. Neurosci. Lett. 1993, 153, 232 – 236.
- (15) Zadina, J.E.; Hackler, L.; Ge, L.-J.; Kastin, A.J. A potent and selective endogenous agonist for the -opiate receptor. Nature 1997, 386, 499 – 502.
- (16) Zinunerman, D.M.; Nickander, R.; Homg, J.S.; Wong, D.T. New structural concepts for narcotic antagonists defined in a 4-phenylpiperidine series. Nature 1978, 275, 332 – 334.
- (17) Zimmerman, D.M.; Smits, S.; Nickander, R. Further investigation of novel 3-methyl-4-phenylpiperidine narcotic antagonists. In Proceedings of the 40th Annual Scientific Meeting of the Committee on Problems of Drug Dependence, 1 97 8, pp. 237 – 247.
- (18) Zimmerman, D.M.; Smits, S.E.; Hynes, M.D.; Cantrell, B.E.; Reamer, M.; Nickander Structural requirements for affinity and intrinsic activity at the opiate receptor defined in 4-phenylpiperidine and related series. In Problems of Drug Dependence 1981, Proceedings of the 43rd Annual Scientific Meeting of the Committee on Problems of Drug Dependence, Inc., Harris, L.S. Eds.; 1981, pp. 112 – 116.
- (19) Zimmerman, D.M.; Smits, S.E.; Hynes, M.D.; Cantrell, B.E.; Reamer, M.; Nickander, R. Structural requirements for affinity and intrinsic activity at the opiate receptor defined in 4-phenylpiperidine and related series. In Problems of Drug Dependence, 1981, Proceedings of the 43rd Annual Scientific Meeting, The committee on Problems of Drug Dependence, Inc., Harris, L.S. Eds.; Committee on Problems of Drug Dependence, Inc.: 1982; Vol. NIDA Research Monograph 41, pp. 112 – 118.
- (20) Zimmerman, D.M.; Cantrell, B.E.; Swartzendruber, J.K.; Jones, N.D.; Mendelsohn, L.G.; Leander, J.D.; Nickander, R.C. Synthesis and analgesic properties of N-substituted trans-4a-aryldecahydroisoquinolines. J. Med. Chem. 1988, 31, 555 – 560.
- (21) Zimmerman, D.M.; Leander, J.D.; Cantrell, B.E.; Reel, J.K.; Snoddy, J.; Mendelsohn, L.G.; Johnson, B.G.; Mitch, C.H. Structure-activity relationships of the trans-3,4-dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidine antagonists for and opioid receptors. J. Med. Chem. 1993, 36(20), 2833 – 2841.

- (22) Zimmerman, D.M.; Hermann, R.B.; Mitch, C.H.; Shaw, W.N.; Mendelsohn, L.G.; Leander, J.D. Opioid receptor antagonists: Comparison of trans-3,4-dimethyl-4-phenylpiperidines and their use in the development of a model of opioid receptors. *Pharmacol. Rev.* in press.
- 5 (23) Thomas, J.B.; Mascarella, S.W.; Rothman, R.B.; Partilla, J.S.; Xu, H.; McCullough, K.B.; Dersch, C.M.; Cantrell, B.E.; Zimmerman, D.M.; Carroll, F.I. Investigation of the N-substituent conformation governing potency and receptor subtype-selectivity in (+)-(3R,4R)-dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidine opioid antagonists. *J. Med. Chem.* 1998, 41(11), 1980 – 1990.
- 10 (24) Thomas, J.B.; Fall, M.J.; Cooper, J.B.; Rothman, R.B.; Mascarella, S.W.; Xu, H.; Partilla, J.S.; Dersch, C.M.; McCullough, K.B.; Cantrell, B.E.; Zimmerman, D.M.; Carroll, F.I. Identification of opioid receptor subtype-selective N-substituent for (+)-(3R,4R)-dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidine. *J. Med. Chem.* 1998, 41(26), 5188 – 5197.
- (25) Werner, J.A.; Cerbone, L.R.; Frank, S.A.; Ward, J.A.; Labib, P.; Tharp-Taylor, R.W.; Ryan, C.W. Synthesis of trans-3,4-dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidine opioid antagonists: Application of the cis-thermal elimination of carbonates to alkaloid synthesis. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 587 – 597.
- 15 Obviamente, son posibles numerosas modificaciones y variaciones de la presente invención a la luz de las anteriores enseñanzas. Deberá por tanto entenderse que dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, la invención se puede practicar de otra manera que la descrita específicamente en la presente memoria descriptiva.

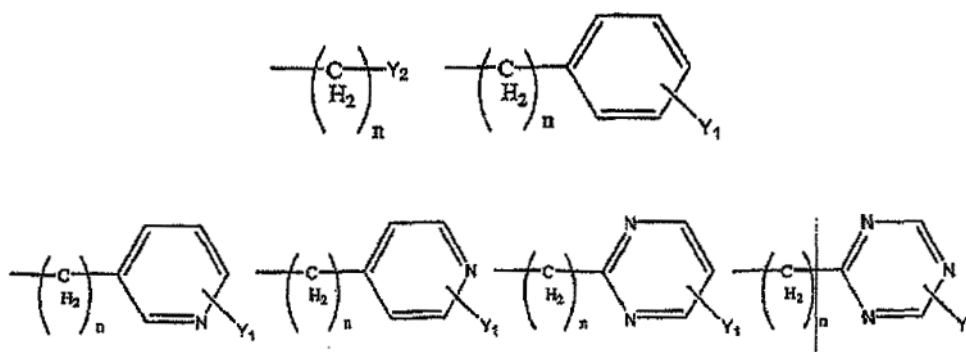
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto antagonista del receptor opioide kappa representado por la fórmula (I):



5

en la que G es H, OH, OCO alquilo C₁₋₈, CONH₂, NHCHO, NH₂, NHSO₂ alquilo C₁₋₈, o NHCO₂ alquilo C₁₋₈; R₁ es alquilo C₁₋₈, o una de las siguientes estructuras:



10

Y₁ es H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, OR₈, CO₂R₉, alquilo C₁₋₆, NR₁₀R₁₁, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₂, CONR₁₃R₁₄, o CH₂(CH₂)_nY₂;

Y₂ es H, CF₃, CO₂R₉, alquilo C₁₋₆, NR₁₀R₁₁, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₂, CONR₁₃R₁₄, CH₂OH, CH₂OR₈, o COCH₂R₉;

15 Y₃ es H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, OR₈, CO₂R₉, alquilo C₁₋₆, NR₁₀R₁₁, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₂, CONR₁₃R₁₄, o CH₂(CH₂)_nY₂;

R₂ es H, alquilo C₁₋₈, alqueno C₃₋₈, alquino C₃₋₈ o arilo CH₂ sustituido por uno o más grupos Y₁;

R₃ es H, alquilo C₁₋₈, alqueno C₃₋₈, alquino C₃₋₈ o arilo CH₂ sustituido por uno o más grupos Y₁;

en el que R₂ y R₃ se pueden unir juntos para formar un grupo alquilo C₂₋₈;

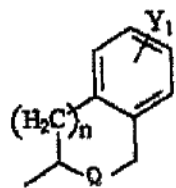
20 R₄ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, CO₂ alquilarilo C₁₋₈ sustituido por uno o más grupos Y₁, arilo CH₂ sustituido por uno o más grupos Y₁ o CO₂ alquilo C₁₋₈;

Z es N, O u S; cuando Z es O u S, no existe R₅;

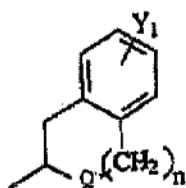
R₅ es H, alquilo C₁₋₈, alqueno C₃₋₈, alquino C₃₋₈, CH₂CO₂ alquilo C₁₋₈, CO₂ alquilo C₁₋₈ o arilo CH₂ sustituido por uno o más grupos Y₁; (cuando Z es O u S, no existe R₅);

25 n es 0, 1, 2 o 3;

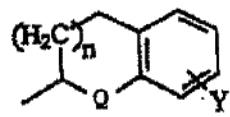
R₆ es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en las estructuras (a)-(p):



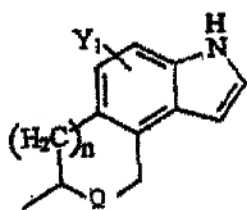
(a)



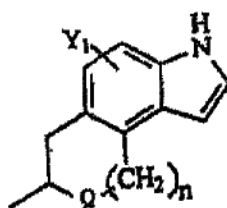
(b)



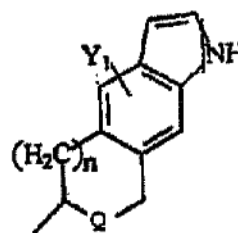
(c)



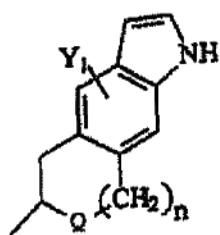
(d)



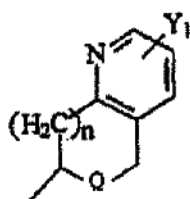
(e)



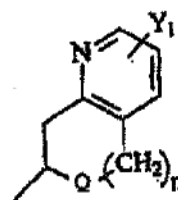
(f)



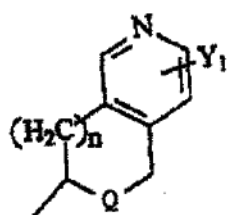
(g)



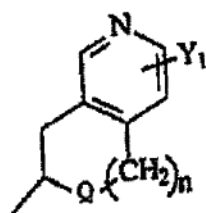
(h)



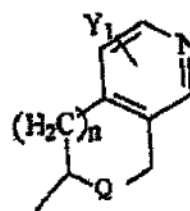
(i)



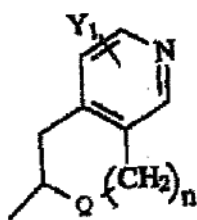
(j)



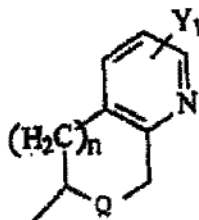
(k)



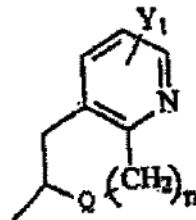
(l)



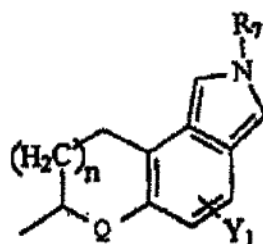
(m)



(n)



(o)



(p)

en el que Q es CH₂;

X₁ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₃₋₈, o alquino C₃₋₈;

5 X₂ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₃₋₈, o alquino C₃₋₈;

o X₁ y X₂ juntos forman = O, = S, o = NH;

R₇ es H, alquilo C₁₋₈, arilo CH₂ sustituido por uno o más sustituyentes Y₁, NR₁₀R₁₁, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₃, CONR₁₄R₁₅, CH₂(CH₂)_nY₂, o C(=NH)NR₁₆R₁₇;

10 R₈ es H, alquilo C₁₋₈, arilo CH₂ sustituido por uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆, o CH₂(CH₂)_nY₂'; en el que Y₂' es H, CF₃, o alquilo C₁₋₆;

R₉ es H, alquilo C₁₋₈, arilo CH₂ sustituido por uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆, o CH₂(CH₂)_nY₂'; en el que Y₂' es H, CF₃, o alquilo C₁₋₆;

R₁₀ es H, alquilo C₁₋₈, arilo CH₂ sustituido por uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆, o CH₂(CH₂)_nY₂'; en el que Y₂' es H, CF₃, o alquilo C₁₋₆;

15 R₁₁ es H, alquilo C₁₋₈, arilo CH₂ sustituido por uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆, o CH₂(CH₂)_nY₂'; en el que Y₂' es H, CF₃, o alquilo C₁₋₆;

R₁₂ es H, alquilo C₁₋₈, arilo CH₂ sustituido por uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆, o CH₂(CH₂)_nY₂'; en el que Y₂' es H, CF₃, o alquilo C₁₋₆;

R₁ es H, alquilo C₁₋₈, arilo CH₂ sustituido por uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆, o CH₂(CH₂)_nY₂'; en el que Y₂' es H, CF₃, o alquilo C₁₋₆;

20 R₁₄ es H, alquilo C₁₋₈, arilo CH₂ sustituido por uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆, o CH₂(CH₂)_nY₂'; en el que Y₂' es H, CF₃, o alquilo C₁₋₆;

R₁₅ es H, alquilo C₁₋₈, arilo CH₂ sustituido por uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆, o CH₂(CH₂)_nY₂'; en el que Y₂' es H, CF₃, o alquilo C₁₋₆;

25 R₁₆ es H, alquilo C₁₋₈, arilo CH₂ sustituido por uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆, o CH₂(CH₂)_nY₂'; en el que Y₂' es H, CF₃, o alquilo C₁₋₆; y

R₁₇ es H, alquilo C₁₋₈, arilo CH₂ sustituido por uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆, o CH₂(CH₂)_nY₂'; en el que Y₂' es H, CF₃, o alquilo C₁₋₆;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 2. El compuesto antagonista del receptor kappa opioide de la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (I), en la que G, R₁, R₄, R₅, Y₁, Y₂, Z, n, X₁, X₂, Q y R₇-R₁₇ son como en la reivindicación 1;

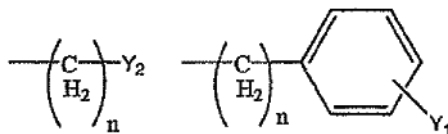
Y₃ es H;

35 R₂ y R₃ son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₈, alqueno C₃₋₈, alquino C₃₋₈, o arilo CH₂ sustituido por uno o más sustituyentes Y₁; y

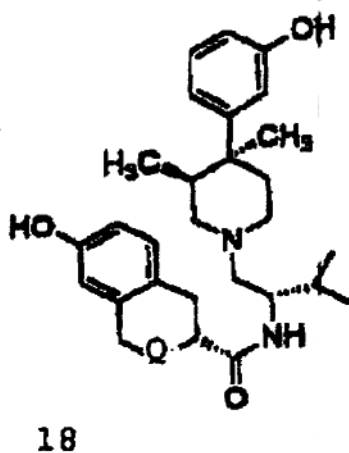
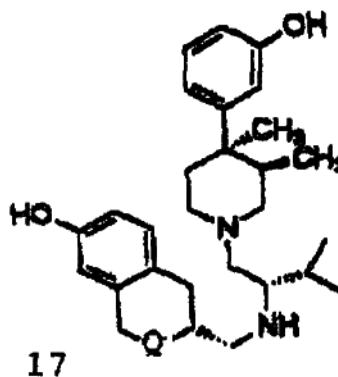
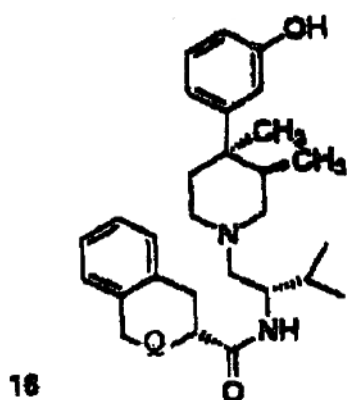
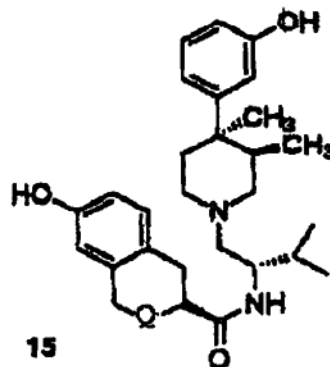
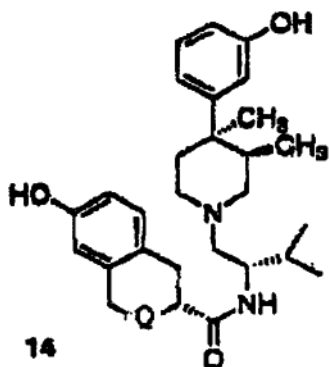
R₆ es un grupo que tiene una fórmula seleccionada entre el grupo constituido por las estructuras (a)-(p); y sus sales farmacéuticamente aceptables.

40 3. El compuesto antagonista del receptor kappa opioide de la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (I) en el que G, Y₁, Y₂, R₄, R₅, Z, n, X₁, X₂, Q y R₈-R₁₅ son como en la reivindicación 1;

R₁ es alquilo C₁₋₈, o una de las siguientes estructuras:



- 5 Y₃ es H;
R₂ y R₃ son cada uno, independientemente, H o alquilo C₁₋₈, en el que R₂ y R₃ no pueden ser ambos H al mismo tiempo;
R₆ es un fórmula seleccionada entre las estructuras (a)-(p) que se muestran anteriormente; y
R₇ es H, alquilo C₁₋₈, arilo CH₂ sustituido por uno o más sustituyentes Y₁, NR₁₀R₁₁, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₃,
10 CONR₁₄R₁₅, o CH₂(CH₂)_nY₂.
4. El compuesto antagonista del receptor kappa opioide de la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (I) en la que G, Y₁, Z, n, X₁, X₂, Q y R₈-R₁₅ son como en la reivindicación 1;
R₁ es alquilo C₁₋₈;
15 Y₂ es H, CF₃, CO₂R₉, alquilo C₁₋₆, NR₁₀R₁₁, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₂, CONR₁₃R₁₄, CH₂OH, CH₂OR₈, o COCH₂R₉;
Y₃ es H;
R₂ y R₃ son cada uno, independientemente, H o metilo, en el que R₂ y R₃ no pueden ser ambos H al mismo tiempo;
R₄ es H, alquilo C₁₋₈, CO₂ alquilo C₁₋₈, o arilo sustituido por uno o más sustituyentes Y₁ y el estereocentro adyacente a R₄ está en una configuración (S);
20 R₅ es H, alquilo C₁₋₈, o CH₂CO₂ alquilo C₁₋₈;
R₆ es un grupo que tiene una fórmula seleccionada entre el grupo que consiste en las estructuras (a)-(c) y (h)-(p); y
R₇ es H, alquilo C₁₋₈, arilo CH₂ sustituido por uno o más sustituyentes Y₁, NR₁₀R₁₁, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₃, CONR₁₄R₁₅, o CH₂(CH₂)_nY₂.
- 25 5. El compuesto antagonista del receptor kappa opioide de la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (I), en el que G, Y₁, Z, n, X₁, X₂, Q y R₈-R₁₄ son como en la reivindicación 1;
R₁ es metilo,
Y₂ es H, CF₃, CO₂R₉, alquilo C₁₋₆, NR₁₀R₁₁, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₂, CONR₁₃R₁₄, CH₂OH, CH₂OR₈, o COCH₂R₉;
Y₃ es H;
30 R₂ y R₃ son cada uno H o metilo, de tal manera que cuando R₂ es H, R₃ es metilo y viceversa;
R₄ es alquilo C₁₋₈, o CO₂ alquilo C₁₋₈, y el estereocentro adyacente a R₄ tiene una configuración de (S);
R₅ es H;
R₆ es un grupo que tiene una fórmula seleccionada entre el grupo que consiste en las estructuras (a) y (b); y
R₇ es H, alquilo C₁₋₈, arilo CH₂ sustituido por uno o más sustituyentes Y₁ o CH₂(CH₂)_nY₂.
- 35 6. Un compuesto antagonista del receptor kappa opioide representado por una de las fórmulas 14-18 como sigue:



7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto antagonista del receptor kappa opioide como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un vehículo fisiológicamente aceptable.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, que es una composición inyectable.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, que es una composición administrable por vía oral.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, que es una forma seleccionada entre el grupo que consiste en comprimidos, cápsulas, comprimidos masticables, polvos, disoluciones, dispersiones, emulsiones y

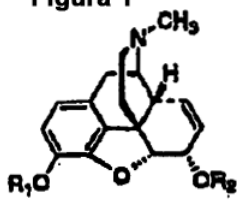
suspensiones.

5 11. Una composición que comprende un compuesto antagonista del receptor kappa opioide tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un vehículo fisiológicamente aceptable, para uso en el tratamiento de una adicción a opiáceos, una adicción a cocaína, una adicción a nicotina o una adicción a etanol.

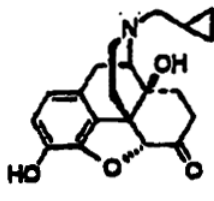
10 12. Una composición que comprende un compuesto antagonista del receptor kappa opioide tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un vehículo fisiológicamente aceptable, para uso como un agente citostático, antimigraña, inmunomodulador, inmunosupresor, antiartrítico o antialérgico, como un agente virucida, como un antidiarreico, antipsicótico, antiesquizofrénico, antidepresivo, uropático, antitusivo, antiadictivo, o antitabaco, como un agente para el tratamiento del alcoholismo, como un agente hipotensor como un agente para tratamiento de la parálisis resultante de la isquemia traumática, para proporcionar neuroprotección general frente al trauma isquémico, como un auxiliar al tratamiento del factor de crecimiento nervioso de la hiperalgesia o injertos nerviosos, como un agente antidiurético o anticonvulsivo, para tratar la obesidad o para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

15

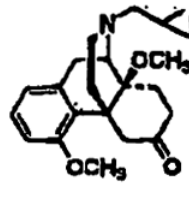
Figura 1



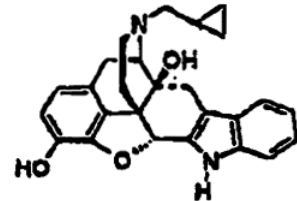
1, $R_1 = R_2 = H$
 2, $R_1 = R_2 = COCH_3$



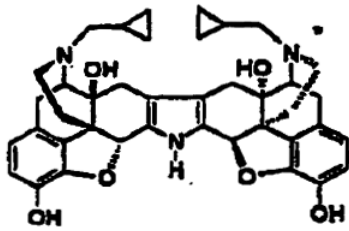
3



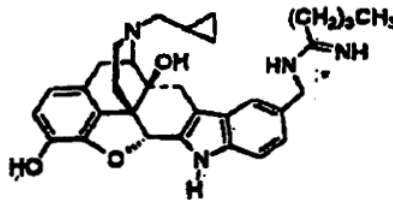
4



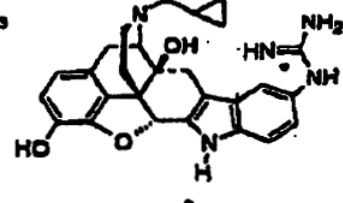
5



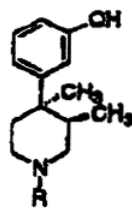
6



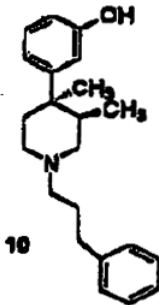
7



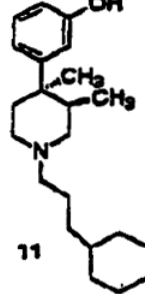
8



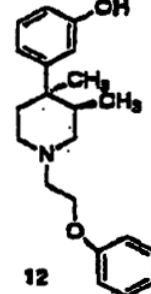
9a; $R = CH_3$
 9b; $R = CH_2C_2H_5$



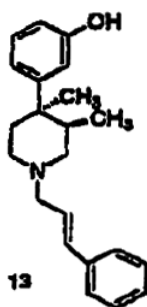
10



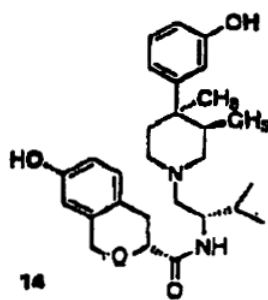
11



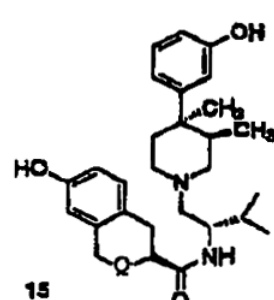
12



13



14



15

Figura 1 (continuación)

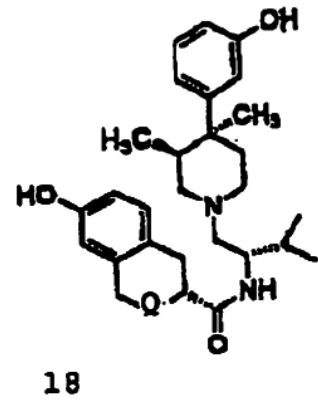
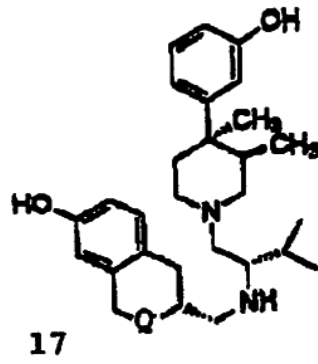
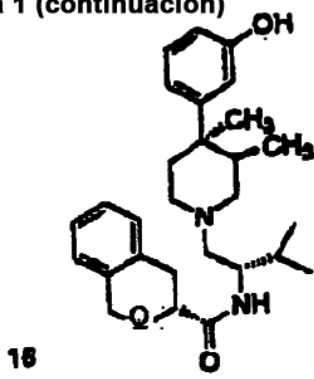
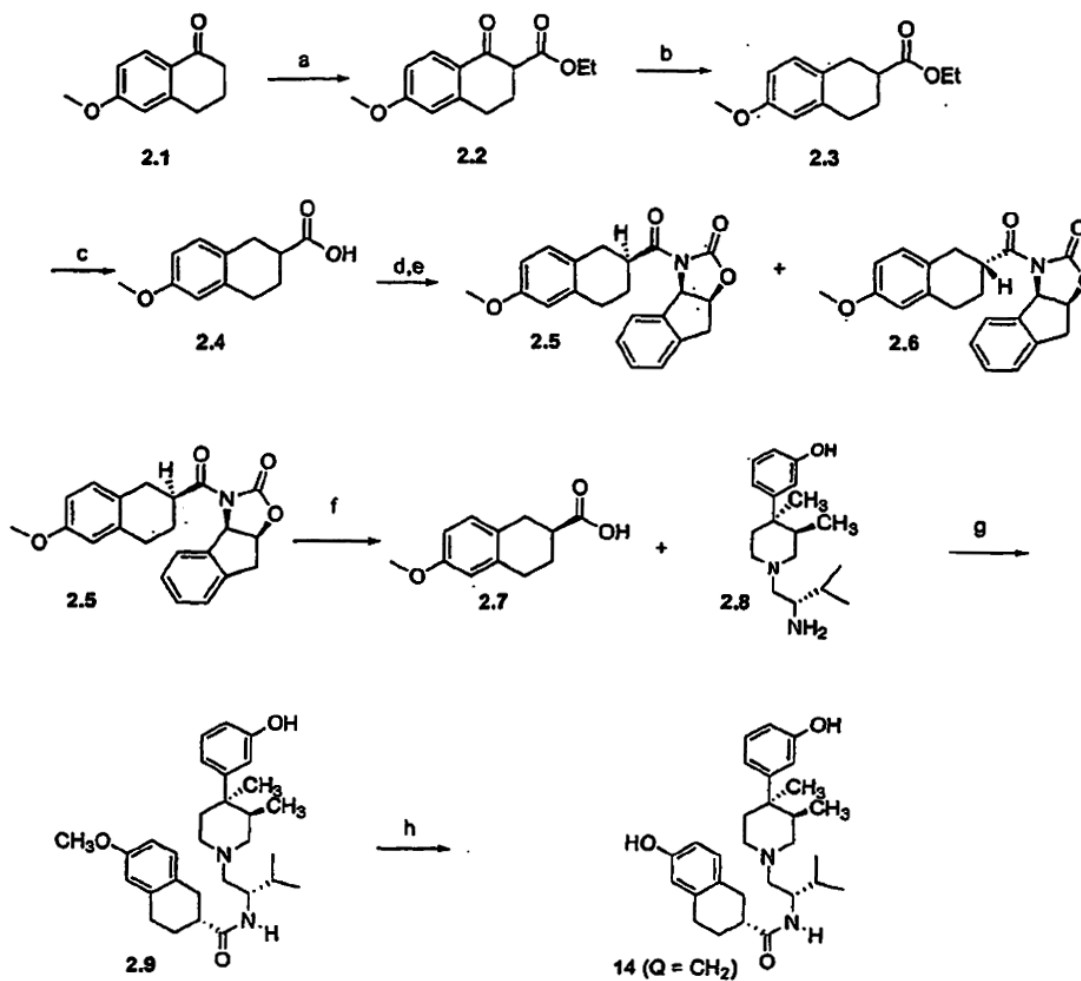
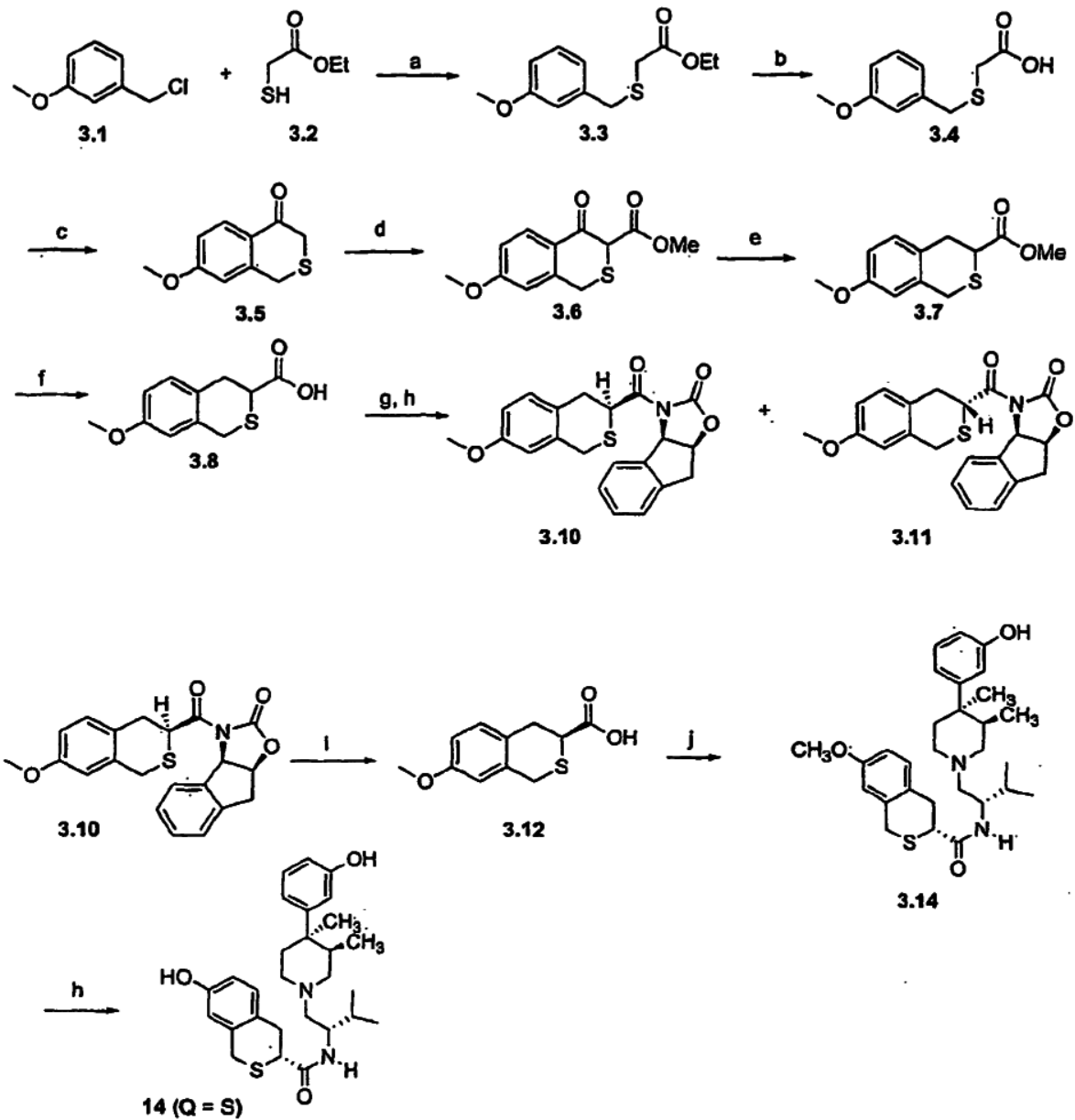


Figura 2



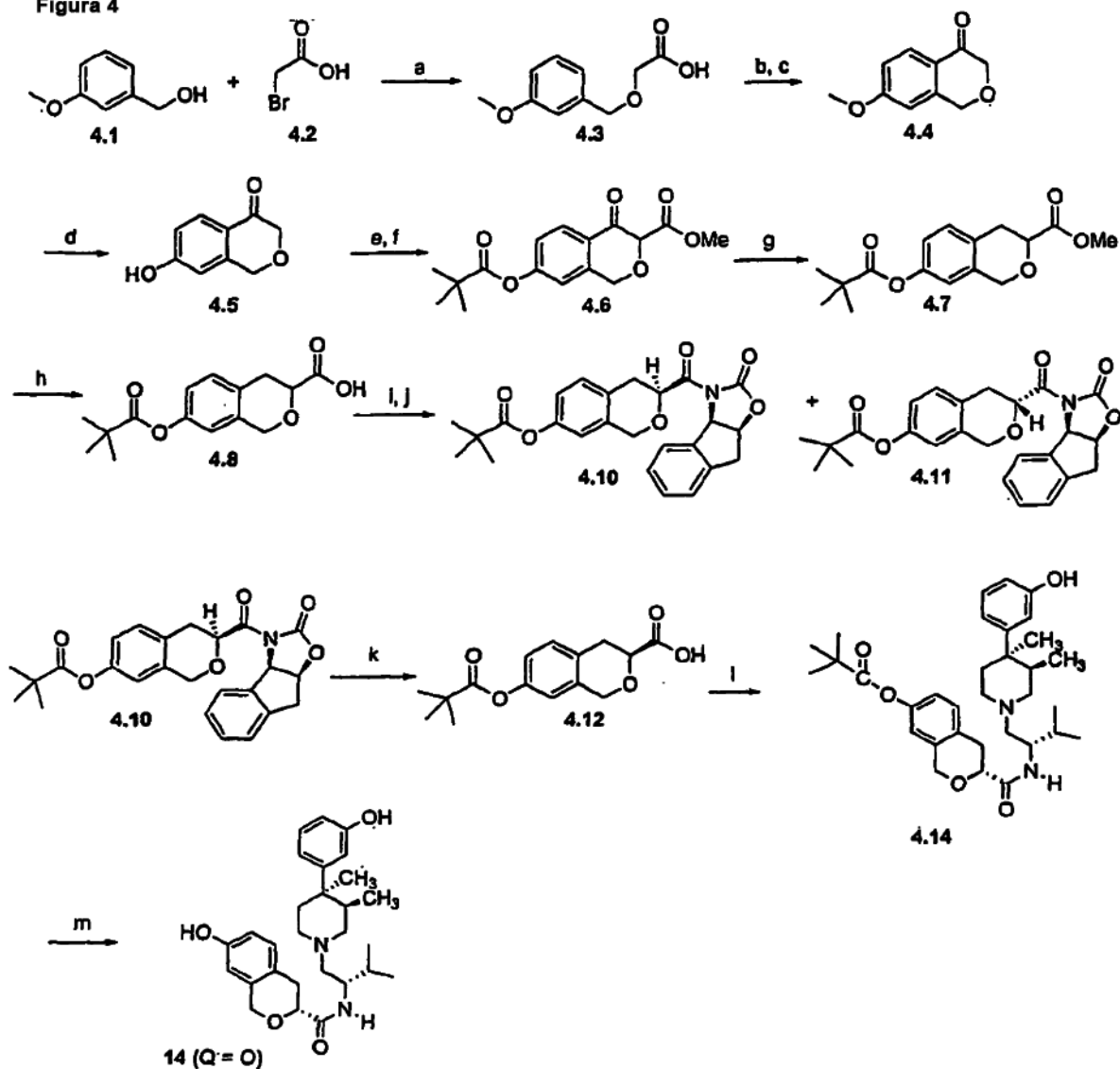
Reactivos y condiciones. (a) dietilcarbonato, THF, NaH; (b) H₂, Pd/C, EtOH, FeCl₃; (c) MeOH, NaOH; (d) SOCl₂, Tolueno; (e) EtLi, (3aR-cis)-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-2-ona (2.10), THF; (f) LiOH, 3:1 THF/H₂O, (g) BOP, TEA, THF, temperatura ambiente, (h) BBr₃, CH₂Cl₂, -78°C

Figura 3



Reactivos y condiciones: (a) NaH, DMF; (b) MeOH, KOH; (c) P2O5, tolueno, Celita; (d) Cianoforniato de metilo, LDA, HMPA, THF; (e) TFA, Et3SiH; (f) KOH, MeOH; (g) Cloruro de oxalilo, CH2Cl2; (h) EtLi, (3aR-cis)-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-2-ona (3.9), THF; (i) LiOH, 3:1 THF/H2O, (j) N-[2'S]-Amino-3'-metilbutil]-(3R,4R)-trans-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina (3.13), BOP, TEA, THF, temperatura ambiente; (h) BBr3, CH2Cl2, -78°C a 0°C.

Figura 4



Reactivos y condiciones; (a) NaH, THF; (b) Cloruro de oxalilo, CH₂Cl₂, (c) SnCl₄, Clorobenceno; 0; C; (d) NaSEt, DMF, reflujo, (e) Cloruro de pivaloilo, TEA; (f) Cianoforniato de metilo, LDA, HMPA, THF; (g) TFA, Et₃SiH; (h) NaHCO₃, MeOH; (i) cloruro de oxalilo, CH₂Cl₂; (j) EtLi, (3aR-cis)-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]oxazol-2-ona (4.9), THF, (k) LiOH, 3:1 THF/H₂O, 0; C(l) N-[(2'S)-Amino-3'-metilbutil]-(3R,4R)-trans-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina /4.13), BOP, TEA, THF, temperatura ambiente; (m) HCl 3M, dioxano.

Figura 5A

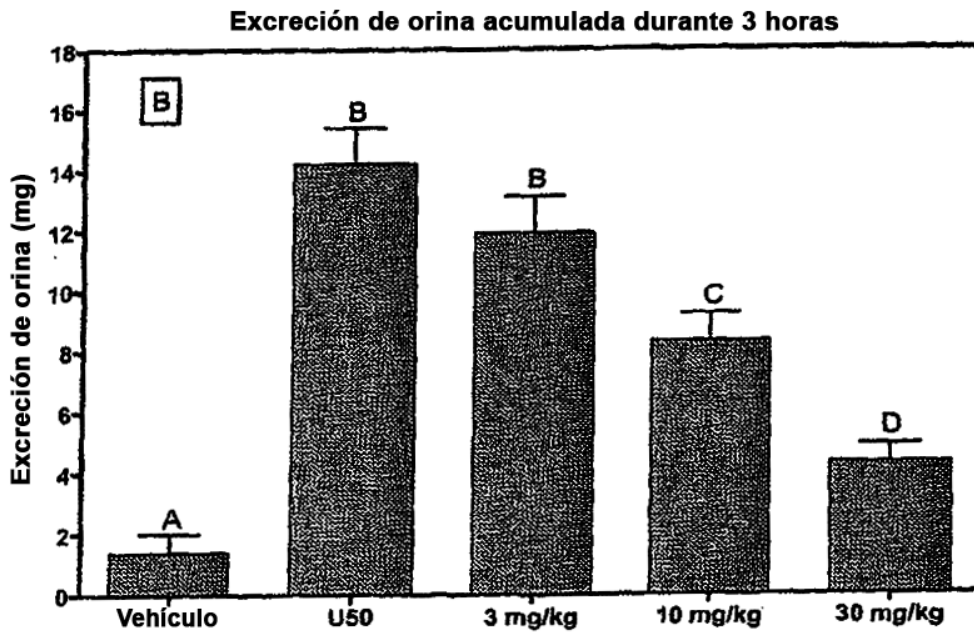
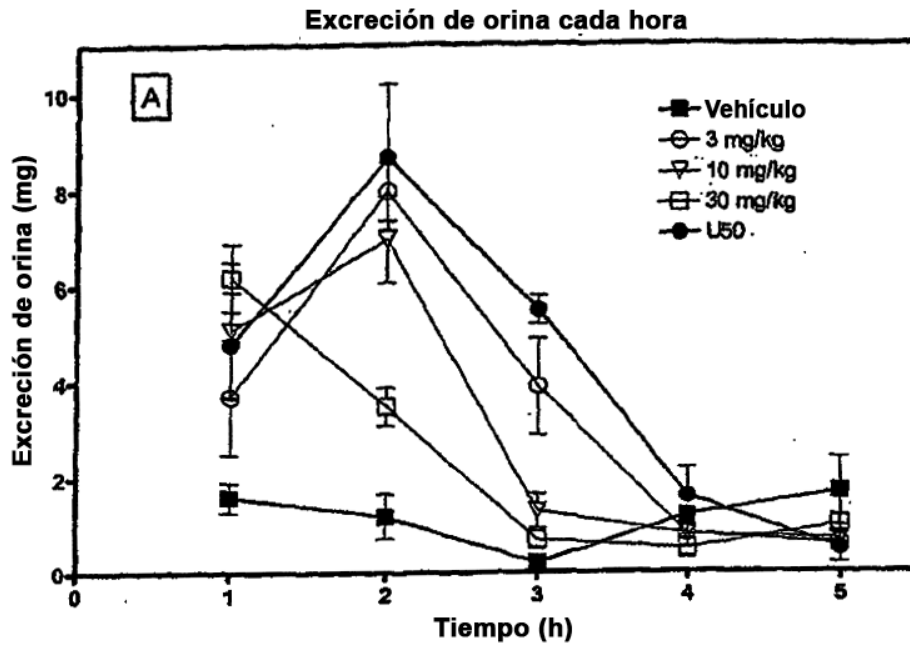


Figura 5B

Figura 6

