

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 225**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.04.2003 E 03747269 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2012 EP 1511741**

54 Título: **Derivados de éster de un ácido decahidroisoquinolin-3-carboxílico como analgésicos**

30 Prioridad:

26.04.2002 US 376120 P

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

14.03.2013

73 Titular/es:

**ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
LILLY CORPORATE CENTER
INDIANAPOLIS IN 46285, US**

72 Inventor/es:

ORNSTEIN, PAUL, LESLIE

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 398 225 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 éster de un ácido decahidroisoquinolin-3-carboxílico como analgésicos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevas formas de profármaco de ácido (3S,4aR,6R,8aR)-6-[2-(1(2)H-tetrazol-5-il)etil]-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolin-3-carboxílico, a composiciones farmacéuticas que contienen las formas de profármaco, y a usos de las formas de profármaco.

Antecedentes de la invención

10 La patente US N° 5.670.516 divulga que ciertos derivados de decahidroisoquinolina son antagonistas de los receptores AMPA y, como tales, son útiles en el tratamiento de muchas afecciones diferentes, incluyendo el dolor y la migraña. Además, el documento WO 01/02367 A3, publicado el 11 de Enero, 2001, divulga formas de profármaco diéster del antagonista selectivo de GluR₅ ácido 3S,4aR,6S,8aR-6-((4-caxboxi)fenil)metil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolin-3-carboxílico. Bleakman et al., Molecular Pharmacology, 49; 581-585 (1996) divulga que el compuesto ácido (3S,4aR,6R,8aR)-6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolin-3-carboxílico bloquea las respuestas mediadas por los receptores AMPA así como las respuestas mediadas por los receptores GluR₅, pero no afecta a las respuestas mediadas por el receptor GluR₆.

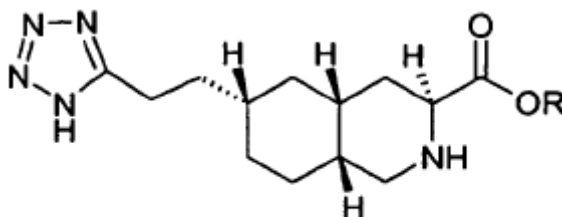
15 Un objeto de la presente invención es proporcionar monoésteres de ácido (3S,4aR,6R,8aR)-6-[2-(1(2) H-tetrazol-5-il)etil]-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolin-3-carboxílico que proporcionan una biodisponibilidad mejorada del monoácido de origen en un paciente. Además, un objeto de la presente invención es proporcionar monoésteres de ácido (3S,4aR,6R,8aR)-6-[2-(1(2)H-tetrazol-5-il) etil]-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolin-3-carboxílico que se convierten sustancialmente en el monoácido de origen en el paciente.

Sumario de la invención

25 Ahora, se ha descubierto que los nuevos monoésteres del monoácido, ácido (3S,4aR,6R,8aR)-6-[2-(1(2)H-tetrazol-5-il)etil]-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolin-3-carboxílico proporciona una biodisponibilidad significativamente mejorada del monoácido en comparación con la proporcionada por la administración del propio monoácido. Además, los monoésteres se convierten sustancialmente en el monoácido en el paciente. El monoácido se describe en la patente US 5.670.516, expedida el 23 de septiembre de 1997.

30 Bleakman et al., Molecular Pharmacology, 49; 581-585 (1996) divulga que el compuesto ácido (3S,4aR,6R,8aR)-6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolin-3-carboxílico bloquea las respuestas mediadas por los receptores AMPA así como las respuestas mediadas por los receptores GluR₅, pero no afecta a las respuestas mediadas por el receptor GluR₆

De esta manera, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I:



Fórmula I

en la que R representa alquilo C₂-C₁₀, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 La presente invención proporciona además un compuesto de Fórmula I para su uso como antagonista de los receptores AMPA o GluR₅.

Además, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de un trastorno neurológico.

La presente invención proporciona además un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento del dolor o la migraña, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I.

45 La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de Fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno neurológico.

La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de Fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor o la migraña.

Descripción detallada de la invención

5 Tal como se usa en la presente memoria, el término "profármaco" se refiere a un derivado de monoéster de un fármaco funcional de ácido carboxílico, cuyo derivado, cuando se administra a un paciente, se convierte en el monoácido (fármaco). La escisión hidrolítica enzimática y/o química de los compuestos de la presente invención se produce de manera que el ácido monocarboxílico de origen (fármaco) es liberado.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "Compuesto A" se refiere a ácido (3S,4aR,6R,8aR)-6-[2-(1(2)H-tetrazol-5-il)etil]-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolin-3-carboxílico.

10 Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "Compuesto B" se refiere a éster etílico de ácido 6-[2-(2H-tetrazol-5-il)-etil]-decahidro-isoquinolina-3-carboxílico.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "Compuesto C" se refiere a 2-etil-butil éster de ácido 6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-decahidro-isoquinolina-3-carboxílico.

15 Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "Compuesto D" se refiere a éster isobutílico de ácido 6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-decahidro-isoquinolina-3-carboxílico.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "Compuesto E" se refiere a 3-metil-butil éster de ácido 6-[2-(2H-tetrazol-5-il)-etil]-decahidro-isoquinolina-3-carboxílico.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "compuesto F" se refiere a éster decílico de ácido 6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-decahidro-isoquinolina-3-carboxílico.

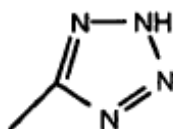
20 Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "alquilo C₂-C₄" se refiere a una cadena alifática saturada, lineal o ramificada, monovalente de 2 a 4 átomos de carbono e incluye, pero no se limita a, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y similares.

25 Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "alquilo C₂-C₆" se refiere a una cadena alifática, saturada, lineal o ramificada, monovalente de 2 a 6 átomos de carbono e incluye, pero no se limita a, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo y similares. Se entenderá que el término "alquilo C₂-C₄" está incluido dentro de la definición de "alquilo C₂-C₆".

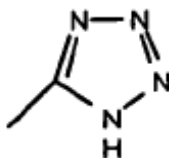
30 Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "alquilo C₂-C₁₀" se refiere a una cadena alifática, saturada, lineal o ramificada, monovalente de 2 a 10 átomos de carbono e incluye, pero no se limita a, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, isopentilo, hexilo, 2,3-dimetil-2-butilo, heptilo, 2,2-dimetil-3-pentilo, 2-metil-2-hexilo, octilo, 4-metil-3-heptilo y similares. Se entenderá que las expresiones "alquilo C₂-C₄" y "alquilo C₂-C₆" están incluidos dentro de la definición de "alquilo C₂-C₁₀".

Tal como se usa en la presente memoria, los términos "Me", "Et", "Pr", "iPr", "Bu" y "t-Bu" se refieren a metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y tert-butilo, respectivamente, y similares.

35 Los compuestos de la presente invención contienen un anillo de tetrazol, el cual se conoce que existe como estructuras tautoméricas. El tetrazol, que tiene el doble enlace en el átomo de nitrógeno en la posición 1 y el hidrógeno en el átomo de nitrógeno en la posición 2 se denomina como un tetrazol 2H y está representado por la estructura siguiente.



40 La forma tautomérica correspondiente en la que el hidrógeno está en el átomo de nitrógeno en la posición 1 y el doble enlace en el átomo de nitrógeno en la posición 4 se denomina como tetrazol 1H. El tetrazol 1H está representado por la fórmula siguiente.



5

Las mezclas de los dos tautómeros se denominan en la presente memoria como tetrazoles 1(2)H. La presente invención contempla ambas formas tautoméricas, así como la combinación de los dos tautómeros.

La designación “◀” se refiere a un enlace que sobresale hacia fuera desde el plano de la página.

10 La designación “⋯⋯⋯⋯⋯⋯⋯⋯⋯” se refiere a un enlace que sobresale hacia atrás fuera del plano de la página.

La presente invención incluye los hidratos y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I. Un compuesto de la presente invención puede poseer un grupo funcional suficientemente básico que puede reaccionar con cualquiera de entre un número de ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable.

15 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a sales de los compuestos de Fórmula I que son sustancialmente no tóxicas para los organismos vivos. Las sales farmacéuticamente aceptables típicas incluyen las sales preparadas mediante reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido orgánico o mineral farmacéuticamente aceptable. Dichas sales son conocidas también como sales de adición de ácido.

20 Los ácidos empleados normalmente para formar sales de adición de ácido son ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido p-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético, ácido trifluoroacético y similares. Los ejemplos de dichas sales farmacéuticamente aceptables son el sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, bromuro, yoduro, acetato, trifluoroacetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formato, clorhidrato, diclorhidrato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexino-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, α-hidroxi-
25 butirato, glicolato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naphthalen-2-sulfonato, mandelato y similares. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables preferentes son las formadas con ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, y las formadas con ácidos orgánicos tales como ácido maleico, ácido oxálico, ácido trifluoroacético y ácido metanosulfónico.

30 Debería reconocerse que el contraión particular que forma una parte de cualquier sal de la presente invención normalmente no es de naturaleza crítica, siempre que la sal en su conjunto sea farmacológicamente aceptable y siempre que el contraión no contribuya a cualidades no deseadas de la sal en su conjunto. Se entiende además que dichas sales pueden existir como un hidrato.

35 Tal como se usa en la presente memoria, el término "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tiene estructuras tridimensionales diferentes que no son intercambiables. Las estructuras tridimensionales se denominan configuraciones. Tal como se usa en la presente memoria, el término "enantiómero" se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí. La expresión "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al cual están unidos cuatro grupos diferentes. Tal como se usa
40 en la presente memoria, el término "diastereómeros" se refiere a estereoisómeros que no son enantiómeros. Además, dos diastereómeros que tienen una configuración diferente en sólo un centro quiral se denominan, en la presente memoria, como "epímeros". Las expresiones "racemato", "mezcla racémica" o "modificación racémica" se refieren a una mezcla de partes iguales de enantiómeros.

45 El término "enriquecimiento enantiomérico" tal como se usa en la presente memoria, se refiere al aumento en la cantidad de un enantiómero en comparación con el otro. Un procedimiento conveniente para expresar el enriquecimiento enantiomérico conseguido es el concepto de exceso enantiomérico, o "ee", que se encuentra usando la ecuación siguiente:

$$ee = \frac{E^1 - E^2}{E^1 + E^2} \times 100$$

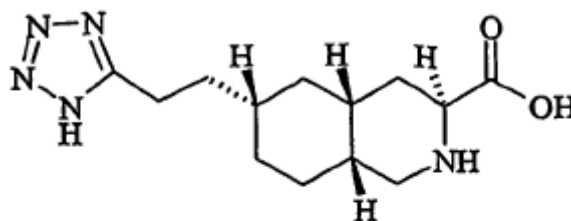
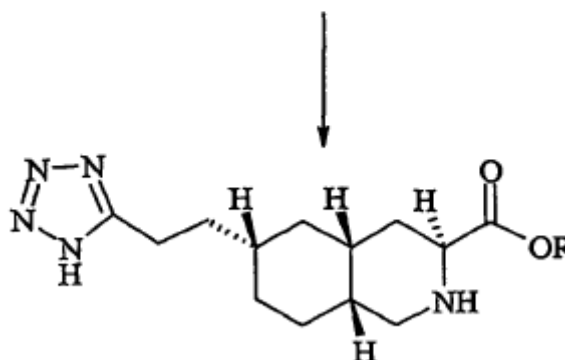
en la que E^1 es la cantidad del primer enantiómero y E^2 es la cantidad del segundo enantiómero. De esta manera, si la proporción inicial de los dos enantiómeros es 50:50, tal como está presente en una mezcla racémica, y se consigue un enriquecimiento enantiomérico suficiente para producir una proporción final de 50:30, el ee con respecto al primer enantiómero es del 25%. Sin embargo, si la proporción final es de 90:10, el ee con respecto al primer enantiómero es del 80%. Un ee superior al 90% es preferente, un ee superior al 95% es más preferente y un ee superior al 99% es más especialmente preferente. El enriquecimiento enantiomérico es determinado fácilmente por una persona con conocimientos en la materia usando técnicas y procedimientos estándar, tales como cromatografía de gases o cromatografía líquida de alto rendimiento con una columna quiral. La elección de la columna quiral, el eluyente y las condiciones necesarias para efectuar la separación del par enantiomérico está dentro del conocimiento de una persona con conocimientos ordinarios en la materia. Además, los enantiómeros de los compuestos de Fórmula I pueden ser resueltos por una persona con conocimientos ordinarios en la materia usando técnicas estándar bien conocidas en la técnica, tales como las descritas por J. Jacques, et al., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981.

Los compuestos de la presente invención tienen uno o más centros quirales y pueden existir en una diversidad de configuraciones estereoisoméricas. Como una consecuencia de estos centros quirales, los compuestos de la presente invención se dan como racematos, mezclas de enantiómeros y como enantiómeros individuales, así como diastereómeros y mezclas de diastereómeros. La totalidad de dichos racematos, enantiómeros y diastereómeros están dentro del alcance de la presente invención.

Los términos "R" y "S" se usan en la presente memoria tal como se usan comúnmente en química orgánica para indicar la configuración específica de un centro quiral. El término "R" (rectus) se refiere a aquella configuración de un centro quiral con una relación horaria de prioridades de grupos (del más alto al segundo más bajo) cuando se mira a lo largo del enlace hacia el grupo de menor prioridad. El término "S" (sinister) se refiere a aquella configuración de un centro quiral con una relación antihoraria de prioridades de grupos (el más alto al segundo más bajo) cuando se mira a lo largo del enlace hacia el grupo de menor prioridad. La prioridad de los grupos se basa en su número atómico (en orden de número atómico decreciente). Una lista parcial de las prioridades y una discusión de la estereoquímica está contenida en "Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice" (JH Fletcher, et al, eds, 1974) en las páginas 103-120.

Los estereoisómeros y enantiómeros específicos de los compuestos de Fórmula (I) pueden ser preparados por una persona con conocimientos ordinarios en la materia utilizando técnicas y procedimientos bien conocidos, tales como los descritos por Eliel y Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, Capítulo 7, Separation of Stereoisomers. Resolution. Racemization, y por Coolet and Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley & Sons, Inc., 1981. Por ejemplo, los estereoisómeros y enantiómeros específicos pueden ser preparados mediante síntesis estereoespecífica usando materiales de partida enantiomérica y geoméricamente puros, o enantiomérica o geoméricamente enriquecidos. Además, los estereoisómeros y enantiómeros específicos se pueden resolver y recuperar mediante técnicas tales como cromatografía sobre fases estacionarias quirales, resolución enzimática o recristalización fraccionada de sales de adición formadas por reactivos usados para ese propósito.

Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar mediante técnicas y procedimientos fácilmente disponibles para una persona con conocimientos ordinarios en la materia. Más específicamente, los compuestos de Fórmula I pueden prepararse químicamente, por ejemplo, siguiendo las rutas sintéticas expuestas en los Esquemas a continuación. Sin embargo, la descripción siguiente no pretende ser limitativa del alcance de la presente invención de ninguna manera. Por ejemplo, las etapas de síntesis específicas para la ruta descrita en la presente memoria se pueden combinar de diferentes maneras para preparar los compuestos de Fórmula I. Todos los sustituyentes, a menos que se indique lo contrario, son tal como se ha definido previamente. Los reactivos y materiales de partida están fácilmente disponibles para una persona con conocimientos ordinarios en la materia. Por ejemplo, ciertos materiales de partida pueden ser preparados por una persona con conocimientos ordinarios en la materia siguiendo los procedimientos divulgados en las patentes US Nos. 5.356.902 (expedida el 18 de Octubre, 1994) y 5.446.051 (expedida el 29 de Agosto, 1995) y 5.670.516 (expedida el 23 de Septiembre 1997). Otros reactivos y materiales de partida necesarios para los procedimientos siguientes pueden realizarse mediante procedimientos que se seleccionan de entre técnicas estándar de química orgánica y heterocíclica, técnicas que son análogas a las síntesis de compuestos estructuralmente similares conocidos, y los procedimientos descritos en los Ejemplos, incluyendo cualquier procedimiento nuevo.

Esquema I**Compuesto A****Fórmula I**

En el Esquema I, el compuesto A se esterifica para proporcionar el monoéster de Fórmula I bajo condiciones estándares bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, el compuesto A se disuelve en un disolvente orgánico adecuado y se trata con un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico. Los ejemplos de disolventes orgánicos adecuados incluyen alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol propílico, alcohol isopropílico, alcohol n-butílico, alcohol isobutílico, alcohol t-butílico, alcohol pentílico, alcohol isopentílico, alcohol hexílico, alcohol 3-metilpentílico, alcohol 2-etilbutílico, alcohol n-heptílico, alcohol n-octílico, alcohol decílico y similares. La reacción se calienta a aproximadamente 40°C a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 4 horas a aproximadamente 16 horas. A continuación, el producto se aísla y se purifica usando técnicas bien conocidas por una persona con conocimientos ordinarios en la materia, tales como técnicas de extracción y cromatografía.

Por ejemplo, la reacción anterior se enfría, se diluye con un disolvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo, se lava con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra bajo vacío para proporcionar el compuesto de Fórmula I. Este material puede ser purificado adicionalmente mediante cromatografía flash sobre gel de sílice con un eluyente adecuado, tal como acetato de etilo/hexano.

Como alternativa, el compuesto A se disuelve en un disolvente orgánico adecuado y se trata con un exceso de cloruro de tionilo. Los ejemplos de disolventes orgánicos adecuados son alcohol metílico anhidro, alcohol etílico, alcohol propílico, alcohol isopropílico, alcohol butílico, alcohol isobutílico, alcohol t-butílico, alcohol pentílico, alcohol isopentílico, alcohol hexílico, alcohol 3-metilpentílico, alcohol 2-etilbutílico, alcohol n-epílico, alcohol n-octílico, alcohol decílico y similares. La solución se agita a reflujo durante aproximadamente 1 a 3 horas, y a temperatura ambiente durante aproximadamente 8 a 16 horas. A continuación, la mezcla se concentra bajo vacío, y el residuo se purifica en una manera análoga a los procedimientos descritos anteriormente para obtener el monoéster de profármaco de Fórmula I.

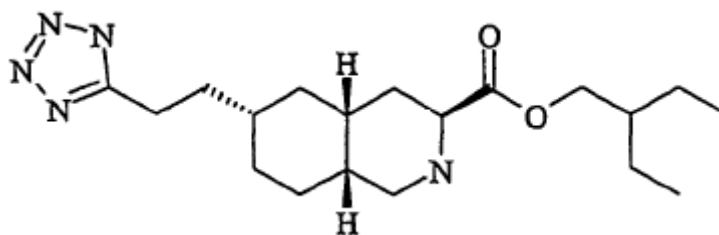
Las sales farmacéuticamente aceptables de Fórmula I se preparan fácilmente por una persona con conocimientos ordinarios en la materia usando técnicas y procedimientos estándar. Por ejemplo, el producto anterior se suspende en éter de dietilo, que se ha saturado con gas HCl. La mezcla se agita durante aproximadamente 1 a 3 horas. A continuación, el precipitado se filtra y se lava con éter de dietilo bajo vacío para proporcionar la sal farmacéuticamente aceptable del monoéster de profármaco de Fórmula I.

Los ejemplos siguientes representan síntesis típicas de los compuestos de Fórmula I, tal como se ha descrito en general anteriormente. Estos ejemplos son sólo ilustrativos y no pretenden limitar la invención, de ninguna manera. Los reactivos y materiales de partida están fácilmente disponibles para una persona con conocimientos ordinarios en la materia. Tal como se usan en la presente memoria, los términos siguientes tienen los significados indicados: "eq" o "equiv." se refiere a

equivalentes; "g" se refiere a gramos, "mg" se refiere a miligramos; "l" se refiere a litros; "ml" se refiere a mililitros; "μl" se refiere a microlitros; "mol" se refiere a moles; "mmol" se refiere a milimoles; "kg/cm²" se refiere a kilogramos por centímetro cuadrado; "min" se refiere a minutos; "h" se refiere a horas; "C" se refiere a grados Celsius, "CCF" se refiere a cromatografía en capa fina; "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alto rendimiento; "δ" se refiere a partes por millón campo abajo de tetrametilsilano; "THF" se refiere a tetrahidrofurano; "DMF" se refiere a N,N-dimetilformamida; "DMSO" se refiere a sulfóxido de metilo; "aq" se refiere a acuoso; "EtOAc" se refiere a acetato de etilo; "iPrOAc" se refiere a acetato de isopropilo; "MeOH" se refiere al metanol, "MTBE" se refiere a tert-butil metil éter, y "RT" se refiere a temperatura ambiente.

Ejemplo 1

2-etil-butil éster de ácido 6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-decahidro-isoquinolina-3-carboxílico

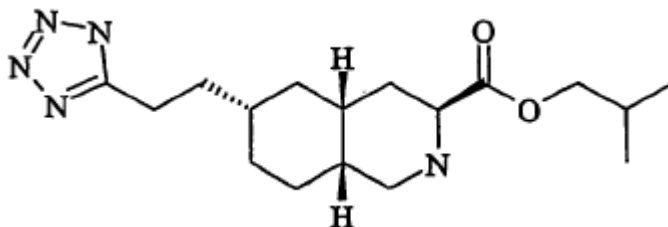


A una solución de 2,5 g (8,4 mmol) de monohidrato de ácido 6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-decahidroisoquinolina-3-carboxílico (preparado tal como se describe en J. Med. Chem., 39 (11), pp 2232-2244, (1996) o la patente US N° 5.670.516 (expedida el 23 de Septiembre, 1997)) en 20 ml de 2-etil-1-butanol, se añaden 6,8 ml (92,8 mmol) de cloruro de tionilo. La solución se agita a 120°C durante 3 h. La mezcla se concentra en vacío y el residuo se lava con éter etílico. El residuo se purifica mediante SPE (Oasis HLB) para obtener el compuesto del título.

Espectro de masas por electropulverización: M+1 = 364.

Ejemplo 2

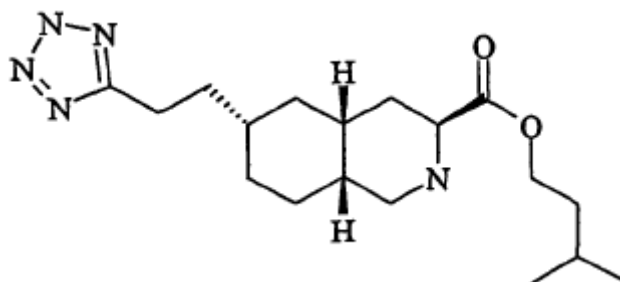
Éster isobutílico de ácido 6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-decahidro-isoquinolina-3-carboxílico



Preparado según los procedimientos esencialmente tal como se describe en el Ejemplo 1, anterior, usando 20 ml de 2-metil-1-propanol para obtener el compuesto del título. Espectro de masas por electropulverización: M+1 = 336.

Ejemplo 3

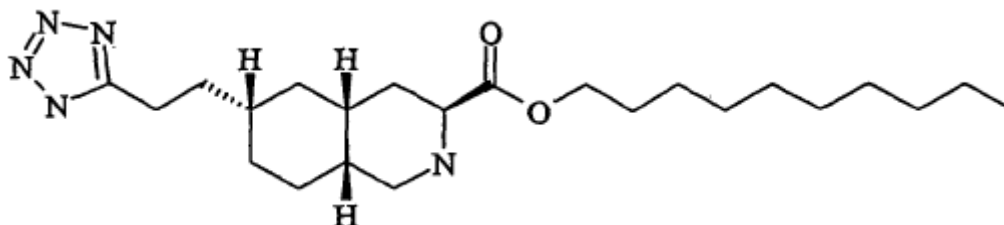
3-metil-butil éster de ácido 6-[2-(2H-tetrazol-5-il)-etil]-decahidro-isoquinolina-3-carboxílico



Preparado según los procedimientos esencialmente tal como se describe en el Ejemplo 1, anterior, usando 20 ml de 3-metil-1-butanol para obtener el compuesto del título. Espectro de masas por electropulverización: $M+1 = 350$.

Ejemplo 4

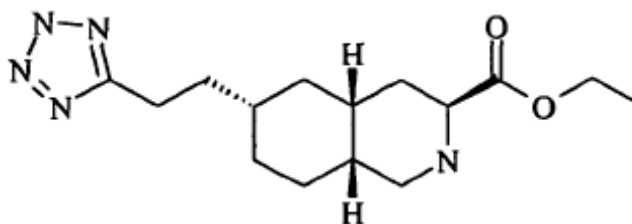
Éster decílico de ácido 6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-decahidro-isoquinolina-3-carboxílico



Una solución de 2,5 g (8,4 mmol) de monohidrato de ácido 6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-decahidroisoquinolina-3-carboxílico en 50 ml de alcohol decílico saturado con cloruro de hidrógeno (g) se calienta a 120°C durante la noche. La mezcla se concentra en vacío y el residuo se purifica mediante SPE (Oasis HLB) para obtener el compuesto del título. Espectro de masas por electropulverización: $M+1 = 420$.

Ejemplo 5

Éster etílico del ácido 6-[2-(2H-tetrazol-5-il)-etil]-decahidro-isoquinolina-3-carboxílico



Una solución de 6,0 g (21,5 mmol) de monohidrato de ácido 6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-decahidroisoquinolina-3-carboxílico en 70 ml de etanol saturado con cloruro de hidrógeno (g) se calienta a reflujo durante la noche. La mezcla se concentra en vacío, se suspende en éter dietílico y se concentra de nuevo en vacío. El residuo se suspende en éter dietílico y se calienta a reflujo durante 3 h. El sólido se filtra y se lava con éter dietílico, para obtener 7,4 g (100%) del compuesto del título. Espectro de masas por electropulverización: $M+1 = 308$.

Aspectos particulares de los compuestos de Fórmula I:

La lista siguiente establece varios agrupamientos de sustituyentes particulares de los compuestos de Fórmula I. Se entenderá que los compuestos de Fórmula I que tienen dichos sustituyentes particulares representan aspectos particulares de la presente invención. Se entenderá además que cada uno de estos agrupamientos se puede combinar con otros agrupamientos proporcionados, para crear todavía aspectos particulares adicionales de la presente invención.

De esta manera, un aspecto particular de los nuevos compuestos de Fórmula I es uno en el que:

- (a) R representa 2-etil butilo, isobutilo, 3-metil butilo, decilo o etilo; o
- (b) R representa etilo.

Resultados farmacológicos

Los siguientes datos in vivo, en ratas, perros y monos, representan un ejemplo de la mejora en la biodisponibilidad de los profármacos de monoéster de la presente invención sobre el monoácido del ácido (3S,4aR,6R,8aR)-6-[2-(1(2)H-tetrazol-5-il)etil]-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolin-3-carboxílico.

El porcentaje de biodisponibilidad se determina usando la ecuación siguiente:

$$\frac{\text{AUC p.o.}}{\text{AUC i.v.}} \times \frac{\text{dosis i.v.}}{\text{dosis p.o.}} \times 100 = \% \text{ Biodisponibilidad}$$

en la que AUC representa el área bajo la curva, p.o. representa dosis oral, e i.v. representa dosis intravenosa.

5 Biodisponibilidad en perros:

Perros Beagle (2 machos y 1 hembra) reciben una dosis oral y, más tarde, una dosis iv de ácido (3S,4aR,6R,8aR)-6-[2-(1(2) H-tetrazol-5-il) etil-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolin-3-carboxílico (10 mg/kg de p.o.; 1 mg/Kg i.v.) para determinar la biodisponibilidad oral. Posteriormente, los mismos tres perros recibieron una dosis oral de 10 mg/kg de un profármaco de éster (por ejemplo, éster etílico de ácido (3S,4aR,6R,8aR)-6-[2-(1(2)H-tetrazol-5-il)etil-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolin-3-carboxílico, sal de HCl) para determinar si el profármaco incrementaría o no la biodisponibilidad del ácido de origen. Las concentraciones plasmáticas de ácido (3S,4aR,6R,8aR)-6-[2-(1(2)H-tetrazol-5-il) etil-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolin-3-carboxílico se determinaron mediante LC/MS/MS.

Procedimientos de estudio:

15 Fase en vivo: El ácido (3S,4aR,6R,8aR)-6-[2-(1(2)H-tetrazol-5-il)etil-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolin-3-carboxílico (sal HCl) se disuelve en hidróxido de sodio diluido para la administración oral (30 mg/ml) y en 10% de etanol/agua para la administración iv (10 mg/ml). Se disuelve éster etílico de ácido (3S,4aR,6R,8aR)-6-[2-(1(2)H-tetrazol-5-il)etil-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolin-3-carboxílico, sal de HCl en agua para administración oral (30 mg/ml). Los perros pesaban entre 12 y 15 kg.

Resultados:

20 Se determinó que la biodisponibilidad oral para el ácido (3S,4aR,6R,8aR)-6-[2-(1(2)H-tetrazol-5-il)etil-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolin-3-carboxílico era del 18% en los perros. Cuando se administró éster etílico de ácido (3S,4aR,6R,8aR)-6-[2-(1(2)H-tetrazol-5-il)etil-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolin-3-carboxílico (sal de HCl), la biodisponibilidad aumentó al 33,1%. El uso de la forma de profármaco éster etílico de ácido (3S,4aR,6R,8aR)-6-[2-(1(2)H-tetrazol-5-il)etil-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolin-3-carboxílico (sal de HCl), proporcionó aproximadamente un incremento de 2 veces en la biodisponibilidad sobre el ácido original.

La Tabla 1 dada a continuación resume los parámetros farmacocinéticos encontrados para los Compuestos A y B después de una administración de 1 mg/kg (i.v.) o una administración de 10 mg/kg (p.o.) a perros Beagle.

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos del compuesto A en perros Beagle después de una dosis de 1 mg/kg del Compuesto A (i.v.) y una dosis de 10 mg/kg de Compuesto A o el profármaco éster etílico, el Compuesto B (p.o.).

Compuesto	T _{max} (Hr)	C _{max} (ng/ml)	AUC (ng hr/ml)	% Biodisp.	Mejora
A (ácido), i.v. (1 mg/kg)	-	2.820	4.220	-	-
A (ácido), p.o. (10 mg/kg)	4	1.227	7.577	18,0	1
B (éster), p.o. (10 mg/kg)	4	1.662	13.953	33,1	~2X

30

Biodisponibilidad en ratas

35 Ratas Fischer macho reciben una dosis oral o iv de ácido (3S,4aR,6R,8aR)-6-[2-(1(2)H-tetrazol-5-il)etil-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolin-3-carboxílico (30 mg/kg p.o.; 10 mg/kg iv) para determinar la biodisponibilidad oral. Un grupo separado de ratas reciben una dosis oral de 10 mg/kg de un profármaco de éster (por ejemplo, éster etílico de ácido (3S,4aR,6R,8aR)-6-[2-(1(2)H-tetrazol-5-il)etil-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolin-3-carboxílico, sal de HCl) para determinar si el profármaco incrementaría o no la biodisponibilidad del ácido original. Las concentraciones plasmáticas de ácido (3S,4aR,6R,8aR)-6-[2-(1(2)H-tetrazol-5-il)etil-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolin-3-carboxílico se determinaron mediante LC/MS/MS.

Procedimientos de estudio:

Fase en vivo: El ácido (3S,4aR,6R,8aR)-6-[2-(1(2)H-tetrazol-5-il)etil-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolin-3-carboxílico (sal HCl) se disuelve en hidróxido de sodio diluido para administración oral (15 mg/ml) y en 10% de etanol/agua para la administración iv (10 mg/ml). El éster etílico de ácido (3S,4aR,6R,8aR)-6-[2-(1(2)H-tetrazol-5-il)etil-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolin-3-carboxílico, sal de HCl se disuelve en agua para administración oral (15 mg/ml).
 5 Se utilizan 344 ratas Fischer macho que pesan entre 218 y 244 g. Las muestras plasmáticas se recogieron a 0,5, 1, 2, 4, 6, 8,10 y 24 horas (3 ratas por punto de tiempo).

Resultados:

Se determinó que la biodisponibilidad oral para ácido (3S,4aR,6R,8aR)-6-[2-(1(2)H-tetrazol-5-il)etil-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolin-3-carboxílico era del 3,6% en ratas. Cuando se administró éster etílico de ácido (3S,4aR,6R,8aR)-6-[2-(1(2)H-tetrazol-5-il)etil-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolin-3-carboxílico (sal de HCl), la biodisponibilidad aumentó al 17,7%. El uso de la forma de profármaco éster etílico de ácido (3S,4aR,6R,8aR)-6-[2-(1(2)H-tetrazol-5-il)etil-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolin-3-carboxílico (sal de HCl), proporcionó aproximadamente un incremento de 5 veces en la biodisponibilidad sobre el ácido de origen.
 10

La tabla 2 dada a continuación resume los parámetros farmacocinéticos encontrados para los Compuestos A y B después de una administración de 10 mg/kg (iv) o una administración de 30 mg/kg (po) a ratas Fischer.
 15

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos del compuesto A en ratas Fischer después de una dosis de 10 mg/kg de Compuesto A o el profármaco de éster, Compuesto B. *

Compuesto	T _{max} (Hr)	C _{max} (ng/ml)	AUC (ng hr/ml)	% Biodisp.	Mejora
A (ácido), i.v. (10 mg/kg)	-	11.022	6.727	-	
A (ácido), p.o. (30 mg/kg)		93	241	3,6	1
B (éster), p.o. (30 mg/kg)		265	1.192	17,7	~5X

Biodisponibilidad en monos cynomolgus

20 Dos monos macho y dos monos hembra reciben una dosis oral y, más tarde, una dosis iv de ácido (3S,4aR,6R,8aR)-6-[2-(1(2)H-tetrazol-5-il) etil-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolina-3-carboxílico (oral: 3 mg/kg, iv: 0,3 mg/kg) para determinar la biodisponibilidad oral. Los mismos animales reciben también posteriormente una dosis oral de 3 mg/kg de dosis de éster etílico de ácido (3S,4aR,6R,8aR)-6-[2-(1(2)H-tetrazol-5-il)etil-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolina-3-carboxílico para determinar si la forma de profármaco de éster aumenta la biodisponibilidad del ácido de origen. Las concentraciones plasmáticas del ácido de origen se determinaron mediante LC/MS/MS.
 25

Diseño del estudio

30 Cuatro monos cynomolgus (2/sexo) reciben una dosis oral única de ácido (3S,4aR,6R,8aR)-6-[2-(1(2)H-tetrazol-5-il) etil-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolina-3-carboxílico (3 mg/kg) en el día 0, una única dosis iv de ácido (3S,4aR,6R,8aR)-6-[2-(1(2)H-tetrazol-5-il) etil-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolina-3-carboxílico (0,3 mg/kg) en el día 4 y una sola dosis oral de éster etílico de ácido (3S,4aR,6R,8aR)-6-[2-(1(2)H-tetrazol-5-il)etil-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolina-3-carboxílico (3 mg/kg) en el día 8. Las muestras de sangre se recogen 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 8 horas después de la dosis para la dosificación oral y 0,167, 0,33, 0,67, 1, 1,5, 2, 3 y 4 horas después de la dosis para la dosificación iv. Las soluciones de dosificación, tanto para el ácido como para el éster se preparan en cloruro de sodio al 0,9%.

35 Resultados:

La biodisponibilidad oral para el ácido (3S,4aR,6R,8aR)-6-[2-(1(2)H-tetrazol-5-il)etil-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolin-3-carboxílico se determinó que era del 4,5% en monos. Cuando se administró el éster etílico de ácido (3S,4aR,6R,8aR)-6-[2-(1(2)H-tetrazol-5-il) etil-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolin-3-carboxílico (sal de HCl), la biodisponibilidad aumentó al 11,4%. El uso de la forma de profármaco éster etílico de ácido (3S,4aR,6R,8aR)-6-[2-(1(2)H-tetrazol-5-il)etil-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolin-3-carboxílico (sal de HCl), proporcionó aproximadamente un incremento de 2,5 veces en la biodisponibilidad sobre el ácido de origen.
 40

La Tabla 3 dada a continuación resume los parámetros farmacocinéticos encontrados para los Compuestos A y B después de la administración i.v. u oral a monos cynomolgus.

Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos del compuesto A en monos cynomolgus después de una dosis iv y po del Compuesto A o el profármaco de éster, Compuesto B.

Compuesto	T _{max} (Hr)	C _{max} (ng/ml)	AUC (ng hr/ml)	% Biodisp.	Mejora
A (ácido), i.v. (3 mg/kg)	-	1.622	1.076	-	
A (ácido), p.o. (3 mg/kg)	6	77	479	4,5	1
B (éster), p.o. (3 mg/kg)	2	301	1225	11,4	~2,5X

5

La presente invención proporciona además un compuesto de Fórmula I para su uso para antagonizar los receptores AMPA o GluR₅, de la clase más grande de receptores de aminoácidos excitatorios. La estimulación excesiva o inapropiada de los receptores de aminoácidos excitatorios conduce a daño o pérdida celular neuronal por medio de un mecanismo conocido como excitotoxicidad. Se ha sugerido que este proceso media en la degeneración neuronal en una diversidad de trastornos y afecciones neurológicas. Las consecuencias médicas de dicha degeneración neuronal hacen que la disminución de estos procesos neurológicos degenerativos sea un objetivo terapéutico importante. Por ejemplo, la excitotoxicidad de los receptores de amino ácidos excitatorios se ha visto implicada en la fisiopatología de numerosos trastornos neurológicos, incluyendo la etiología de déficits cerebrales posteriores a cirugía de bypass cardíaco e injerto, apoplejía, isquemia cerebral, lesiones de la médula espinal como resultado de trauma o inflamación, hipoxia perinatal, paro cardíaco y daño neuronal hipoglucémico. Además, la excitotoxicidad se ha visto implicada en afecciones crónicas neurodegenerativas, incluyendo enfermedad de Alzheimer, Corea de Huntington, ataxias hereditarias, demencia inducida por el SIDA, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad idiopática y de Parkinson inducida por fármacos, así como daño ocular y retinopatía. Otros trastornos neurológicos implicados con la excitotoxicidad y/o disfunción glutamato incluyen la espasticidad muscular, incluyendo temblores, tolerancia a fármacos y síndrome de abstinencia, edema cerebral, trastornos convulsivos, epilepsia, depresión, ansiedad y trastornos relacionados con la ansiedad, tales como el síndrome de estrés post-traumático, discinesia tardía, y psicosis relacionada con la depresión, esquizofrenia, trastorno bipolar, manía e intoxicación por drogas o adicción (véase, en general, la patente US N° 5.446.051 y 5.670.516). Los antagonistas de los receptores de aminoácidos excitatorios también pueden ser útiles como agentes analgésicos y para el tratamiento o la prevención de diversas formas de cefalea, incluyendo cefalea en racimos, cefalea de tipo tensional y cefalea crónica diaria. Además, la solicitud de patente internacional publicada WO 98/45720 informa de que la excitotoxicidad de los receptores de amino ácidos excitatorios participa en la etiología de los estados de dolor agudo y crónico, incluyendo dolor grave, dolor intratable, dolor neuropático, dolor post-traumático.

También se conoce que los ganglios del trigémino, y sus vías nerviosas asociadas, están asociados con sensaciones dolorosas de la cabeza y la cara, tales como dolor de cabeza y, en particular migraña, Moskowitz (Cephalalgia, 12,5-7, (1992) propusieron que unos desencadenantes desconocidos estimulan los ganglios del trigémino que, a su vez, inervan la vasculatura dentro del tejido cefálico, dando lugar a la liberación de neuropéptidos vasoactivos desde los axones que inervan la vasculatura. Estos neuropéptidos inician una serie de eventos que conducen a la inflamación neurogénica de las meninges, una consecuencia de lo cual es el dolor. Esta inflamación neurogénica es bloqueada mediante sumatriptán a dosis similares a las requeridas para tratar la migraña aguda en humanos. Sin embargo, dichas dosis de sumatriptán se asocian con contraindicaciones como resultado de las propiedades vasoconstrictoras concomitantes de sumatriptán. (véase MacIntyre, PD, et al, British Journal of Clinical Pharmacology, 34,541-546 (1992), Chester, A.H., et al, Cardiovascular Research, 24, 932-937 (1990); Conner, H.E., et al., European Journal of Pharmacology, 161,91-94 (1990)). Recientemente, se ha informado de que todos los cinco miembros del subtipo kainato de receptores ionotrópicos de glutamato se expresan en las neuronas de ganglio trigémino de rata y, en particular, se han observado altos niveles de GluR₅ y KA2. (Sahara et al., The Journal of Neuroscience, 17 (17), 6611 (1997)). Como tal, la migraña presenta todavía otro trastorno neurológico que puede estar implicado con la excitotoxicidad del receptor de glutamato.

El uso de un agente neuroprotector, tal como un antagonista del receptor de amino ácido excitador, se cree que es útil en el tratamiento o la prevención de todos los trastornos indicados anteriormente y/o en la reducción de la cantidad de daño neurológico asociado con estos trastornos. Por ejemplo, los estudios han demostrado que los antagonistas de receptor de AMPA son neuroprotectores en modelos de isquemia focal y global. Se ha informado de que el antagonista competitivo del receptor de AMPA NBQX (2,3-dihidroxi-6-nitro-7-sulfamoilbenzof[quin]oxalina) es eficaz en la prevención de daño isquémico global y focal. Sheardown et al, Science, 247 571 (1990); Buchan et al, Neuroreport, 2473 (1991); LePeillet et al, Brain Research, 571 115 (1992). Se ha demostrado que los antagonistas no competitivos del receptor AMPA GKYI

52466 son un agente neuroprotector eficaz en modelos de isquemia global en ratas. LaPeillet et al., Brain Research, 571, 115 (1992). La publicación de solicitud de patente europea N° 590789A1 y las patentes US N° 5.446.051 y 5.670.516 describen que ciertos compuestos derivados de decahidroisoquinolina son antagonistas del receptor de AMPA y, como tales, son útiles en el tratamiento de una multitud de condiciones de trastornos, incluyendo el dolor y cefalea migrañosa. El documento WO 98/45270 describe que ciertos compuestos derivados de decahidroisoquinolina son antagonistas selectivos del receptor de iGluR₅ y son útiles para el tratamiento de diversos tipos de dolor, incluyendo, dolor grave, crónico, intratable y neuropático.

Como tales, se cree que los compuestos de la presente invención son útiles para tratar trastornos neurológicos, tal como se ha indicado anteriormente. Dichos compuestos podrían satisfacer una necesidad largamente sentida de tratamientos seguros y eficaces para trastornos neurológicos, sin atender a los efectos secundarios. De esta manera, la presente invención proporciona además un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de un trastorno neurológico. Más particularmente, la presente invención proporciona además un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento del dolor o la migraña. De esta manera, se favorece el tratamiento de trastornos neurológicos y enfermedades neurodegenerativas.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "paciente" se refiere a un mamífero, tal como un ratón, cobaya, rata, perro, mono o ser humano. Se entiende que el paciente preferente es un ser humano.

El término "tratar", tal como se usa en la presente memoria, incluye su significado generalmente aceptado que incluye prohibir, prevenir, impedir y ralentizar, detener o invertir la progresión, la gravedad, de un síntoma resultante. Como tales, los usos del compuesto de la invención abarcan tanto la administración terapéutica como la profiláctica.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad o dosis del compuesto, tras una administración de dosis única o múltiple al paciente, que proporciona el efecto deseado en el paciente bajo diagnóstico o tratamiento.

Una cantidad eficaz puede ser determinada fácilmente por el médico, como persona con conocimientos en la materia, mediante el uso de técnicas conocidas y observando los resultados obtenidos bajo circunstancias análogas. En la determinación de la cantidad o dosis eficaz de compuesto administrado, el médico encargado considera una serie de factores, incluyendo, pero sin limitarse a: la especie de mamífero, su tamaño, edad, y salud general; la enfermedad específica implicada, el grado de implicación o la gravedad de la enfermedad, la respuesta del paciente individual, el compuesto particular administrado, el modo de administración, las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosis seleccionado, el uso de medicación concomitante y otras circunstancias relevantes.

Una dosis diaria típica contendrá de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg del compuesto activo de la presente invención. Preferentemente, las dosis diarias serán de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, más preferentemente de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg.

Al efectuar el tratamiento de un paciente afectado por una afección, enfermedad o trastorno descrito anteriormente, un compuesto de Fórmula (I) puede ser administrado en cualquier forma o modo que haga que el compuesto monoácido de origen esté biodisponible en cantidades eficaces, incluyendo las rutas oral y parenteral. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar por vía oral, subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, intranasal, rectal, bucal y similares. Como alternativa, el compuesto puede administrarse por infusión continua. La administración oral es generalmente preferente. Una persona con conocimientos en la técnica de preparación de formulaciones puede seleccionar fácilmente la forma y el modo de administración apropiados dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado, el estado de la enfermedad a tratar, el estadio de la enfermedad y otras circunstancias relevantes.

Un lector con conocimientos ordinarios en la materia entenderá que todos los compuestos usados en la presente invención son capaces de formar sales, y que las formas de sal de los productos farmacéuticos se usan comúnmente, frecuentemente debido a que se cristalizan y purifican más fácilmente que las bases libres. En todos los casos, el uso de los productos farmacéuticos descritos anteriormente como sales se contempla en la presente descripción, y frecuentemente es preferente, y las sales farmacéuticamente aceptables de todos los compuestos están incluidas en sus nombres.

Según otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas se preparan mediante procedimientos conocidos usando ingredientes bien conocidos y fácilmente disponibles. En la preparación de las composiciones de la presente invención, normalmente, el ingrediente activo se mezclará con un vehículo, o se diluirá con un vehículo, o se incluirá dentro de un vehículo, y puede estar en forma de una cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el vehículo sirve como diluyente, puede ser un material

sólido, semi-sólido o líquido que actúa como vehículo, excipiente o medio para el ingrediente activo. Las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, bolsitas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles, ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta el 10% en peso del compuesto activo, cápsulas suaves y duras de gelatina, supositorios, soluciones estériles inyectables y polvos estériles envasados.

5 Algunos ejemplos de vehículos, excipientes y diluyentes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma, acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio celulosa, microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, jarabe acuoso, metil celulosa, metil y propil hidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio y aceite mineral. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes aromatizantes. Las composiciones de la invención pueden ser formuladas de manera que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente empleando procedimientos bien conocidos en la técnica.

15 Preferentemente, las composiciones se formulan en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosis de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, más preferentemente de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 300 mg (por ejemplo 25 mg) del ingrediente activo. La expresión "forma de dosificación unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéutico adecuado. Los siguientes ejemplos de formulación son sólo ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención de ninguna manera.

20 **Formulación 1**

Las cápsulas duras de gelatina se preparan usando los ingredientes siguientes:

	Cantidad (mg/cápsula)
Profármaco	250
Almidón, seco	200
Estearato de magnesio	10
Total 460	

Los ingredientes anteriores se mezclan y se rellenan en cápsulas de gelatina dura en cantidades de 460 mg.

Formulación 2

25 Se preparan comprimidos que contienen 60 mg cada uno de ingrediente activo, tal como se indica a continuación:

	Cantidad (mg/comprimido)
Profármaco	60
Almidón	45
Celulosa microcristalina	35
Polivinilpirrolidona	4
Carboximetil almidón sódico	4,5
Estearato de magnesio	0,5
Talco	1
Total 150	

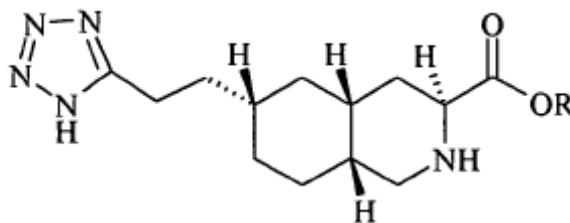
El ingrediente activo, el almidón y la celulosa se pasan a través de un tamiz US de malla N° 45 y se mezclan a fondo. La solución de polivinilpirrolidona se mezcla con los polvos resultantes que, a continuación, se pasan a través de un tamiz US de malla N° 14. Los gránulos producidos de esta manera se secan a 50°C y se pasan a través de un tamiz US de malla N°

18. El carboximetil almidón sódico, el estearato de magnesio y el talco, previamente pasados por un tamiz US de malla N° 60, se añaden a continuación a los gránulos que, después de mezclar, se comprimen en una máquina de comprimidos para obtener comprimidos que pesan 150 mg cada uno.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula:

5



en el que R representa alquilo C₂-C₁₀ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R representa 2-etil butilo, isobutilo, 3-metil butilo, decilo o etilo.

10

3. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, que es 2-etil-butil éster de ácido (3S,4aR,6R,8aR)-6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidro-isoquinolina-3-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, que es éster isobutílico de ácido (3S,4aR,6R,8aR)-6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidro-isoquinolina-3-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, que es 3-metil butil éster de ácido (3S,4aR,6R,8aR)-6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidro-isoquinolina-3-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, que es éster decílico de ácido (3S,4aR,6R,8aR)-6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidro-isoquinolina-3-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de trifluoroacetato.

25

8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, que es éster etílico de ácido (3S,4aR,6R,8aR)-6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidro-isoquinolina-3-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Compuesto según la reivindicación 8, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal clorhidrato.

10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, que es monohidrato de clorhidrato de éster etílico de ácido (3S,4aR,6R,8aR)-6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidro-isoquinolina-3-carboxílico.

30

11. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Una composición farmacéutica para el tratamiento del dolor o la migraña, que comprende un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en terapia.

35

14. Compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en el tratamiento del dolor.

15. Compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en el tratamiento de la migraña.