

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 748**

51 Int. Cl.:

<b>C07C 229/28</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/216</b>	(2006.01)
<b>C07C 229/34</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/45</b>	(2006.01)
<b>C07C 237/06</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/495</b>	(2006.01)
<b>C07C 237/14</b>	(2006.01)	<b>A61P 1/00</b>	(2006.01)
<b>C07C 237/20</b>	(2006.01)		
<b>C07C 237/48</b>	(2006.01)		
<b>C07D 295/185</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/165</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/166</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/197</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2008 E 08859523 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2013 EP 2231589**

54 Título: **Compuestos de aminotetralina como antagonistas del receptor de opioide mu**

30 Prioridad:

**11.12.2007 US 7127 P**

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

**08.05.2013**

73 Titular/es:

**THERAVANCE, INC. (100.0%)  
901 GATEWAY BOULEVARD  
SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**LEADBETTER, MICHAEL R.;  
TRAPP, SEAN G.;  
LONG, DANIEL D.;  
JACOBSEN, JOHN R. y  
AXT, SABINE**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 402 748 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**

Compuestos de aminotetralina como antagonistas del receptor de opioide mu.

5 Antecedentes de la invenciónÁmbito de la invención

10 La invención se refiere a compuestos de aminotetralina, que son útiles como antagonistas del receptor de opioide mu. La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y en ella se describen métodos de uso de tales compuestos para el tratamiento o mejora de estados patológicos mediados por la actividad del receptor de opioide mu y procesos y compuestos intermedios útiles para la obtención de tales compuestos.

15 Estado de la técnica

Ahora se acepta en general que los opioides endógenos tienen un rol complejo en la fisiología gastrointestinal. Los receptores de opioides se expresan en todo el cuerpo, no solo el sistema nervioso central sino también en regiones periféricas, incluido el tracto gastrointestinal (GI).

20 Los compuestos que actúan como agonistas de los receptores de opioides, de los que la morfina es un ejemplo representativo, son los pilares de la terapia analgésica para el tratamiento del dolor, desde moderado a severo. Por desgracia, el uso de analgésicos opioides suele llevar asociados efectos adversos en el tracto GI, que se denominan con el término genérico de disfunción intestinal inducida por opioides (opioid-induced bowel dysfunction, OBD). La OBD incluye síntomas tales como el estreñimiento, el vaciado gástrico reducido, el dolor abdominal y la incomodidad, el hinchamiento, las náuseas y el reflujo gastroesofágico. Es probable que los receptores de opioides centrales y periféricos participen en la ralentización del tránsito gastrointestinal después del uso de opioides. Sin embargo, los indicios sugieren que los receptores de opioides periféricos del tracto GI son los principales causantes de los efectos adversos que tienen los opioides en la función GI.

30 Dado que los efectos secundarios de los opioides están mediados de forma predominante por los receptores periféricos, mientras que la analgesia tiene un origen central, resulta que un antagonista periféricamente selectivo puede bloquear potencialmente los efectos secundarios no deseables relacionados con el GI sin interferir en los efectos centrales beneficiosos de la analgesia y sin precipitar los síntomas de abstinencia del sistema nervioso central.

35 De los tres subtipos principales de receptores de opioides, denominados mu, delta y kappa, se cree que los analgésicos opioides más empleados clínicamente actúan a través de la activación del receptor del opioide mu para desplegar la analgesia y para alterar la movilidad del GI. Se espera, pues, que los antagonistas de opioide mu periféricamente selectivos sean útiles para el tratamiento de la disfunción intestinal inducida por los opioides. Los agentes preferidos deberán presentar una unión significativa con los receptores de opioide mu "in vitro" y deberán ser activo en modelos animales de GI "in vivo".

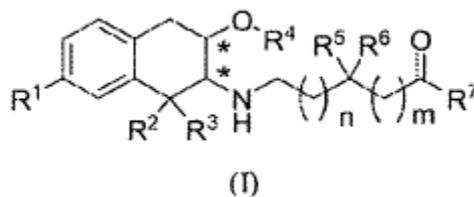
45 El íleo postoperatorio (POI) es un trastorno de movilidad reducida del tracto GI, que se produce después de la cirugía abdominal o de otros tipos. Los síntomas del POI son similares a los de la OBD. Además, dado que los pacientes quirúrgicos se suelen tratar durante y después de la operación con analgésicos opioides, la duración del POI puede combinarse con la movilidad GI reducida asociada con el uso de opioides. Se espera, pues, que los antagonistas de opioide mu útiles para el tratamiento de la OBD sean beneficiosos para el tratamiento del POI.

50 Los compuestos basados en la estructura de tetralina y provistos de actividad fisiológica ya son conocidos por J. Med. Chem. 47 (21), pp. 5069-5075, 2004; Bioorg. Med. Chem. Lett. 12(21), pp. 3141-3143, 2002; WO 00/37426; y US-6,498,196.

55 Resumen de la invención

La invención proporciona nuevos compuestos que poseen actividad antagonista del receptor de opioide mu y compuestos intermedios para la obtención de los mismos.

60 Por consiguiente, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I):



en la que:

- 5  $R^1$  es  $-OR^a$  o  $-C(O)NR^bR^c$ ;  
 $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son con independencia entre sí alquilo  $C_{1-3}$ ;  
 $R^5$  y  $R^6$  se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno, bencilo y fenilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido por halógeno, o  $R^5$  y  $R^6$  junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopentilo o ciclohexilo,  
10  $R^7$  se elige entre hidroxilo, alcoxi  $C_{1-3}$  y  $-NR^8R^9$ ;  
 $R^8$  y  $R^9$  se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , ciclohexilo y bencilo, o  $R^8$  y  $R^9$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un piperidinilo o piperazinilo, dichos piperidinilo y piperazinilo están opcionalmente sustituidos por metilo;  
 $R^a$ ,  $R^b$  y  $R^c$  son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo  $C_{1-3}$ ;  
15 n es el número 0, 1, 2, 3 ó 4; y m es el número 0 ó 1;  
en la que los sustituyentes de los centros quirales marcados con un asterisco están en la configuración trans;  
con la condición de que si  $n + m = 1$  y  $R^7$  es hidroxilo o alcoxi  $C_{1-3}$ , entonces  $R^5$  y  $R^6$  se eligen con independencia entre sí entre bencilo y fenilo, o  $R^5$  y  $R^6$  junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclohexilo;  
20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención proporciona también una composición farmacéutica, que contiene un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 25 La invención tiene su utilidad en un método para el tratamiento de una enfermedad o estado patológico asociado con la actividad del receptor de opioide mu, p.ej. un trastorno de movilidad reducida del tracto gastrointestinal, por ejemplo la disfunción intestinal inducida por opioides y el íleo postoperatorio, el método consiste en administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o de una composición farmacéutica de la invención.

- 30 Los compuestos de la invención pueden ser también útiles como herramientas de investigación, es decir, para estudiar sistemas o muestras biológicas, o para estudiar la actividad de otros compuestos químicos. Por consiguiente, en otro de sus aspectos metodológicos, la invención proporciona un método de uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como herramienta de investigación para estudiar un sistema o una muestra biológica "in vitro" o para descubrir nuevos compuestos que tengan actividad de receptor de opioide mu, el método consiste en poner en contacto un sistema o muestra biológicos "in vitro" con un compuesto de la invención y determinar los efectos causados por el compuesto en el sistema o en la muestra biológicos.

- 40 En aspecto separados y distintos, la invención proporciona también procesos de síntesis aquí descritos, que son útiles para obtener los compuestos de la invención.

- 45 La invención proporciona también un compuesto de la invención aquí descrito para el uso en la terapia médica. Los compuestos de la invención pueden utilizarse también para la fabricación de una formulación o medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad o estado patológico asociado con la actividad del receptor de opioide mu, p.ej. un trastorno de motilidad reducida del tracto gastrointestinal, en un mamífero.

#### Descripción detallada de la invención

- 50 La invención proporciona compuestos de aminotetralina, antagonistas de receptores de opioide mu, de la fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y compuestos intermedios para la obtención de los mismos. Los sustituyentes y valores siguientes se proponen para proporcionar ejemplos representativos de varios aspectos de esta invención. Se facilitan estos valores representativos para definir con mayor detalles tales aspectos y con ello no se pretende excluir otros valores ni limitar el alcance de la invención.

- 55 En un aspecto específico,  $R^1$  es  $-OR^a$  o  $-C(O)NR^bR^c$ .

En otro aspecto específico,  $R^1$  es  $-OH$  o  $-C(O)NH_2$ .

En otro aspecto específico adicional, R<sup>1</sup> es -C(O)NH<sub>2</sub>.

En un aspecto específico, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son con independencia entre sí alquilo C<sub>1-3</sub>.

En otro aspecto específico, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son con independencia entre sí metilo o etilo.

En otros aspectos adicionales, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son ambos etilo; o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son ambos metilo.

En un aspecto específico, R<sup>4</sup> es metilo.

En un aspecto específico, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno, bencilo y fenilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido por halógeno, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopentilo o ciclohexilo.

En otro aspecto específico, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno, bencilo y fenilo, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclohexilo.

En otros aspectos específicos adicionales, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son en cada caso fenilo; o uno de R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es hidrógeno y el otro es bencilo; o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclohexilo.

En otro aspecto específico adicional, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son ambos hidrógeno.

En un aspecto específico, R<sup>7</sup> se elige entre hidroxilo, alcoxi C<sub>1-3</sub> y -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, dichos R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, ciclohexilo y bencilo, o R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un piperidinilo o piperazinilo, dichos piperidinilo y piperazinilo están opcionalmente sustituidos por metilo.

En otro aspecto específico, R<sup>7</sup> se elige entre hidroxilo y alcoxi C<sub>1-3</sub>. En otro aspecto específico, R<sup>7</sup> es hidrógeno, metilo o etilo.

En otro aspecto específico adicional, R<sup>7</sup> es -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, dichos R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, ciclohexilo y bencilo, o R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un piperidinilo o piperazinilo, dichos piperidinilo y piperazinilo están opcionalmente sustituidos por metilo.

En otro aspecto adicional, R<sup>7</sup> es -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, dichos R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son ambos hidrógeno. En otro aspecto adicional, R<sup>7</sup> es -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, dichos R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y bencilo o R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un piperidinilo.

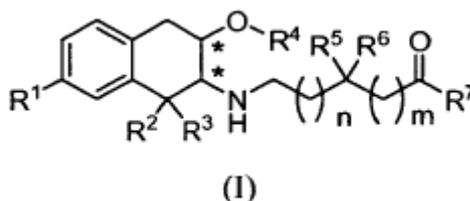
En un aspecto específico, n es el número 0, 1, 2, 3 ó 4; y m es el número 0 ó 1.

En otro aspecto, n es el número 0, 1, 2, 3 ó 4 y m es el número 0. En otro aspecto adicional, n es el número 1 y m es el número 0. En otro aspecto, n es el número 1 y m es el número 1. En otro aspecto adicional, n es el número 0 y m es el número 0.

En otro aspecto adicional, n y m son ambos el número 0, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son ambos hidrógeno y R<sup>7</sup> es -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>.

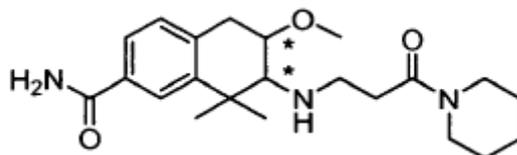
Tal como se ha descrito previamente, el ácido carboxílico de la invención, en el que n y m son ambos el número 0 y R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son ambos hidrógeno, es un compuesto intermedio útil para la obtención de las amidas de la invención, en las que R<sup>7</sup> es -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>. La invención proporciona además compuestos de los presentes ejemplos 1-34.

Todos los compuestos de la invención están en configuración trans con respecto a los centros quirales indicados con asteriscos en la fórmula (I):



Los compuestos pueden ser un diastereómero o enantiómero puro, por ejemplo, el isómero en el que los centros quirales son (S),(S), o una mezcla de los isómeros (S),(S) y (R),(R). Tales mezclas de isómeros se indican en la presente con el prefijo trans.

La convención para las denominaciones químicas que se emplea en la presente se ilustra con el compuesto del ejemplo 1:



5

que es la amida del ácido trans-6-metoxi-8,8-dimetil-7-(3-oxo-3-piperidin-1-il-propilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico según las convenciones de la IUPAC puestas en la práctica en el programa informático AutoNom, (MDL Information Systems, GmbH, Frankfurt, Alemania) con la adición del prefijo trans. Por conveniencia, el grupo 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino bicyclico se llamará como alternativa en la presente adoptando el nombre trivial de "aminotetralina".

10

15

Además de la estereoquímica del grupo aminotetralina, los compuestos de la invención pueden contener un centro quiral en el átomo de carbono, al que están unidos los sustituyentes  $R^5$  y  $R^6$ . Por consiguiente, la invención incluye a los diastereómeros puros, las mezclas de diastereómeros, mezclas racémicas y mezclas de isómeros enriquecidas con estereoisómeros, a menos que se indique otra cosa. Cuando se especifica la estereoquímica de un compuesto, se da por supuesto para los expertos que pueden estar presentes cantidades menores de otros estereoisómeros en las composiciones de la invención, a menos que se indique otra cosa, con la condición de que cualquier utilidad de la composición en su conjunto no se elimine con la presente de tales isómeros adicionales.

20

#### Definiciones

25

Cuando se describen los compuestos, composiciones y métodos de la invención, los siguientes términos tienen los significados siguientes, a menos que se indique otra cosa.

30

El término "alquilo" significa un grupo hidrocarburo saturado monovalente, que puede ser lineal o ramificado, o combinaciones de los mismos. A menos que se definan de otro modo, dichos grupos alquilo contienen típicamente de 1 a 10 átomos de carbono. Los grupos alquilo representativos incluyen, por ejemplo, al metilo, etilo, n-propilo (n-Pr), isopropilo (i-Pr), n-butilo (n-Bu), sec-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-etilbutilo, 2,2-dimetilpentilo, 2-propilpentilo y similares.

35

El término "halógeno" o "halo" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "compuesto" indica un compuesto que se obtiene por síntesis o se obtiene por otro método cualquiera, por ejemplo por el metabolismo "in vivo".

40

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" indica una cantidad suficiente para realizar el tratamiento cuando se administra a un paciente que necesite dicho tratamiento.

45

El término "tratamiento" se emplea aquí para indicar el tratamiento de una enfermedad, un trastorno o un estado patológico de un paciente, por ejemplo de un mamífero (en especial de una persona humana), e incluye uno o varios de los siguientes:

(a) prevenir la aparición de la enfermedad, trastorno o estado patológico, es decir, un tratamiento profiláctico del paciente;

(b) mejorar la enfermedad, trastorno o estado patológico, es decir, eliminar o provocar la regresión de la enfermedad, trastorno o estado patológico del paciente;

(c) suprimir la enfermedad, trastorno o estado patológico, es decir, frenar o detener el desarrollo de la enfermedad, trastorno o estado patológico del paciente; o

50

(d) aliviar los síntomas de la enfermedad, trastorno o estado patológico del paciente.

55

El término "sal farmacéuticamente aceptable" indica una sal preparada a partir de un ácido o una base, que es aceptable para la administración al paciente, por ejemplo a un mamífero. Dichas sales pueden derivarse de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables y de bases farmacéuticamente aceptables. Normalmente las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención se obtienen a partir de ácidos.

60

Las sales derivadas de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a las sales de los ácidos: acético, adípico, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico,

oxálico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico, xinofoico (ácido 1-hidroxi-2-naftoico), naftaleno-1,5-disulfónico y similares.

5 El término "grupo protector de amino" significa un grupo protector apropiado para impedir reacciones no deseadas de un nitrógeno de amino. Los grupos protectores de amino representativos incluyen, pero no se limitan a: formilo; grupos acilo, por ejemplo grupos alcanóilo, por ejemplo acetilo y trifluoracetilo; grupos alcóxicarbonilo, por ejemplo tert-butoxicarbonilo (Boc); grupos arilmetoxicarbonilo, por ejemplo benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc); grupos arilmetilo, por ejemplo bencilo (Bn), trilito (Tr), difenilmetilo y 1,1-di-(4'-metoxifenil)metilo; grupos sililo, por ejemplo trimetilsililo (TMS) y tert-butildimetilsililo (TBDMS); y similares.

10 El término "grupo protector de hidroxilo" significa un grupo apropiado para impedir reacciones no deseadas de un grupo hidroxilo. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero no se limitan a: grupos alquilo, por ejemplo metilo, etilo y tert-butilo; grupos acilo, por ejemplo grupos alcanóilo, por ejemplo acetilo; grupos arilmetilo, por ejemplo bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm) y difenilmetilo (benzhidrilo, DPM); grupos sililo, por ejemplo trimetilsililo (TMS) y tert-butildimetilsililo (TBS); y similares.

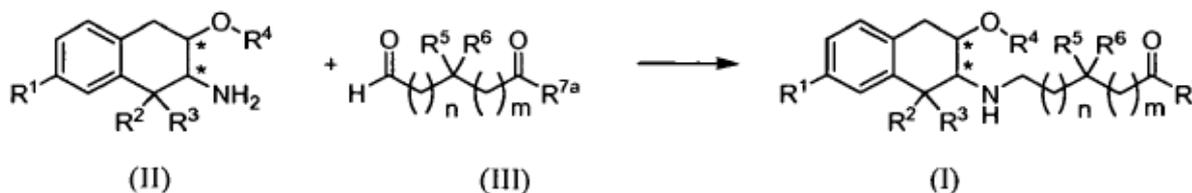
### 15 Procedimientos generales de síntesis

Los compuestos de la invención pueden obtenerse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles aplicando los siguientes métodos y procedimientos generales. Aunque un aspecto particular de la presente invención se ilustra en los esquemas siguientes, los expertos podrán reconocer que todos los aspectos de la presente invención se pueden obtener aplicando los métodos aquí descritos o aplicando otros métodos, reactivos y materiales de partida, que los expertos ya conocen. Se apreciará además que a pesar de que se indican condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, proporciones molares entre los reactivos, disolventes, presiones, etc.), podrán aplicarse también otras condiciones de proceso, a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar en función de los reactivos y disolventes concretos que se empleen, pero los expertos podrán determinar tales condiciones mediante procedimientos rutinarios de optimización.

Además resultará evidente para los expertos en química orgánica que los grupos protectores convencionales pueden ser necesarios para impedir que ciertos grupos funciones sufran reacciones no deseadas. Ya es conocida en la técnica la elección del grupo protector apropiado para un grupo funcional concreto así como de las condiciones adecuadas para la protección y desprotección. Por ejemplo, T.W. Greene y G.M. Wuts han descrito numerosos grupos protectores, su introducción y su eliminación en: *Protecting Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, Wiley, Nueva York, 1999, y las referencias que allí se citan.

35 En un método de síntesis, los compuestos de la fórmula (I) de la invención pueden obtenerse del modo descrito en el esquema A (los sustituyentes y variables indicados en los siguientes esquemas tienen los significados definidos anteriormente, a menos que se indique otra cosa).

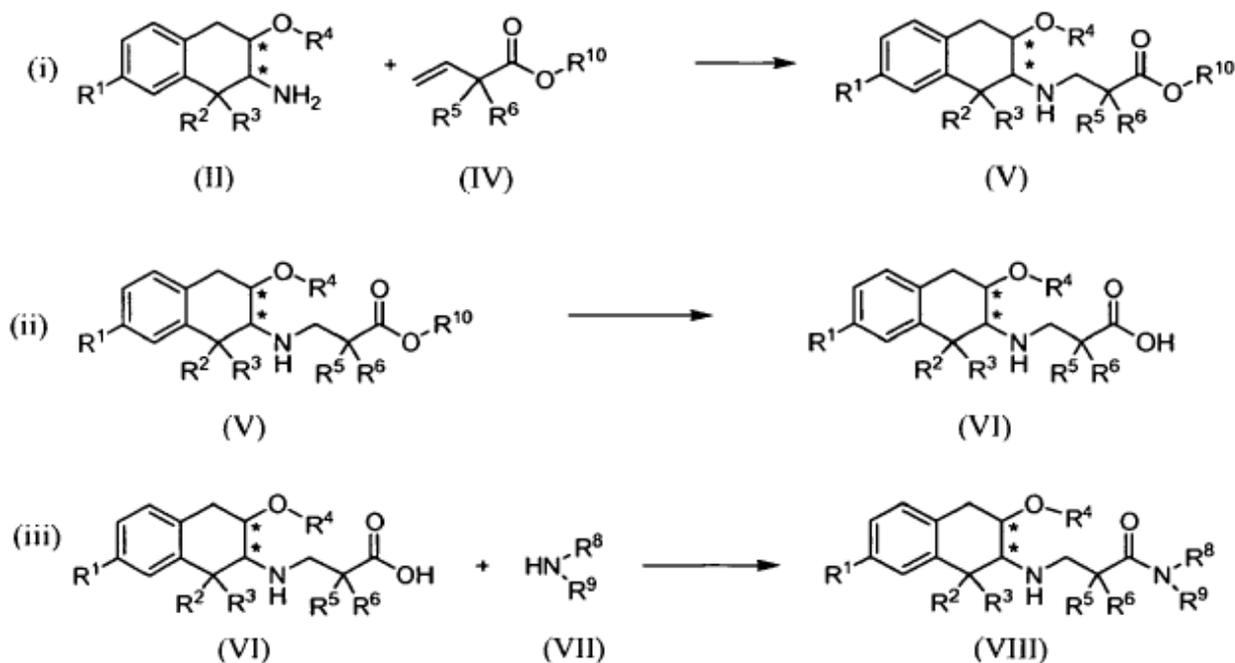
### Esquema A



40 La variable R<sup>7a</sup> del compuesto intermedio (III) significa R<sup>7</sup> o R<sup>7a</sup> significa -OP<sup>1</sup>, dicho P<sup>1</sup> es un grupo protector de hidroxilo, en tal caso el proceso incluye además un paso de desprotección, no representado, para obtener un compuesto de la fórmula (I), en la que R<sup>7</sup> es hidroxilo. Si R<sup>7a</sup> es alcóxi C<sub>1-3</sub>, el producto de la reacción puede ser una mezcla de un éster y un ácido carboxílico, es decir, una mezcla de un compuesto de la fórmula (I), en la que R<sup>7</sup> es alcóxi C<sub>1-3</sub> y un compuesto de la fórmula (I), en la que R<sup>7</sup> es hidroxilo.

50 En el esquema A se somete el compuesto intermedio (II) a una N-alkilación reductora por reacción con el aldehído (III). La reacción se lleva a cabo normalmente poniendo en contacto el compuesto intermedio (II) con entre 1 y 2 equivalentes de un aldehído de la fórmula (III) en un diluyente inerte apropiado, por ejemplo diclorometano, metanol o 2-metiltetrahidrofuran, en presencia aprox. de entre 1 y 6 equivalentes de un agente reductor y entre 1 y 2 equivalentes de una base, por ejemplo de trietilamina o N,N-diisopropiletilamina. La reacción se lleva a cabo normalmente a una temperatura comprendida entre 0°C y temperatura ambiente durante un tiempo comprendido entre media hora y 3 horas o hasta que la reacción haya prácticamente finalizado. Los agentes reductores típicos incluyen al triacetoxiborhidruro sódico, borhidruro sódico y cianoborhidruro sódico.

En otro método de síntesis se pueden obtener los compuestos de la fórmula (I), en la que n y m son ambos el número 0, por uno o más de los pasos de reacción del esquema B, en función del valor que tenga la variable  $R^7$ :

5 Esquema B

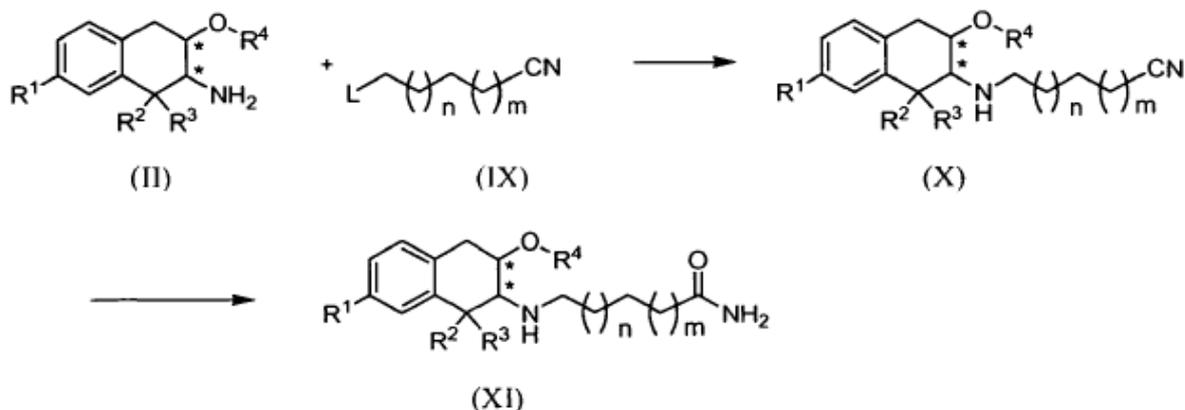
10 en el que  $R^{10}$  significa alquilo  $C_{1-3}$ . En el paso (i), por adición de la amina del compuesto intermedio (II) al reactivo olefina (IV) se obtiene un éster (V) de la invención ( $R^7$  es alcoxi  $C_{1-3}$ ). El éster puede convertirse en el ácido carboxílico (VI) de la invención ( $R^7$  es hidroxilo) (paso (ii)), que a su vez puede hacerse reaccionar con una amina  $\text{HNR}^8\text{R}^9$  (VII) para formar la amida (VIII) de la invención ( $R^7$  es  $-\text{NR}^8\text{R}^9$ ) (paso (iii)).

15 La reacción de adición de Michael del paso (i) se lleva a cabo normalmente poniendo en contacto el compuesto intermedio aminotetralina (II) con entre 2 y 5 equivalentes de compuesto intermedio (IV) en un diluyente prótico, por ejemplo, etanol, en presencia aprox. de entre 1 y 3 equivalentes de una base, por ejemplo la trietilamina o la N,N-diisopropiletilamina. La reacción se lleva a cabo normalmente a una temperatura comprendida entre 70 y 100°C durante un tiempo comprendido entre 1 y 4 días o hasta que la reacción haya prácticamente finalizado. En la reacción del paso (ii), por tratamiento del éster (V) con entre 2 y 6 equivalentes de una base, por ejemplo el hidróxido sódico, se obtiene el ácido carboxílico (VI).

25 Finalmente, tal como se representa en el paso (iii), para obtener las amidas (VIII) se pone en contacto el reactivo amina (VII) con entre 2 y 5 equivalentes del ácido (VI) en un diluyente inerte, en presencia de una base, del modo descrito previamente y en presencia aprox. de entre 3 y 6 equivalentes de un agente activador, por ejemplo el N,N-carbonildiimidazol (CDI), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (HATU) o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC). La reacción se lleva a cabo normalmente a una temperatura comprendida entre 25°C y 100°C durante un tiempo comprendido entre 2 horas y 24 horas, o hasta que la reacción haya prácticamente finalizado.

30 En otro método adicional de síntesis pueden obtenerse las amidas de la invención, en las que  $R^5$  y  $R^6$  son ambos hidrógeno, del modo descrito en el esquema C:

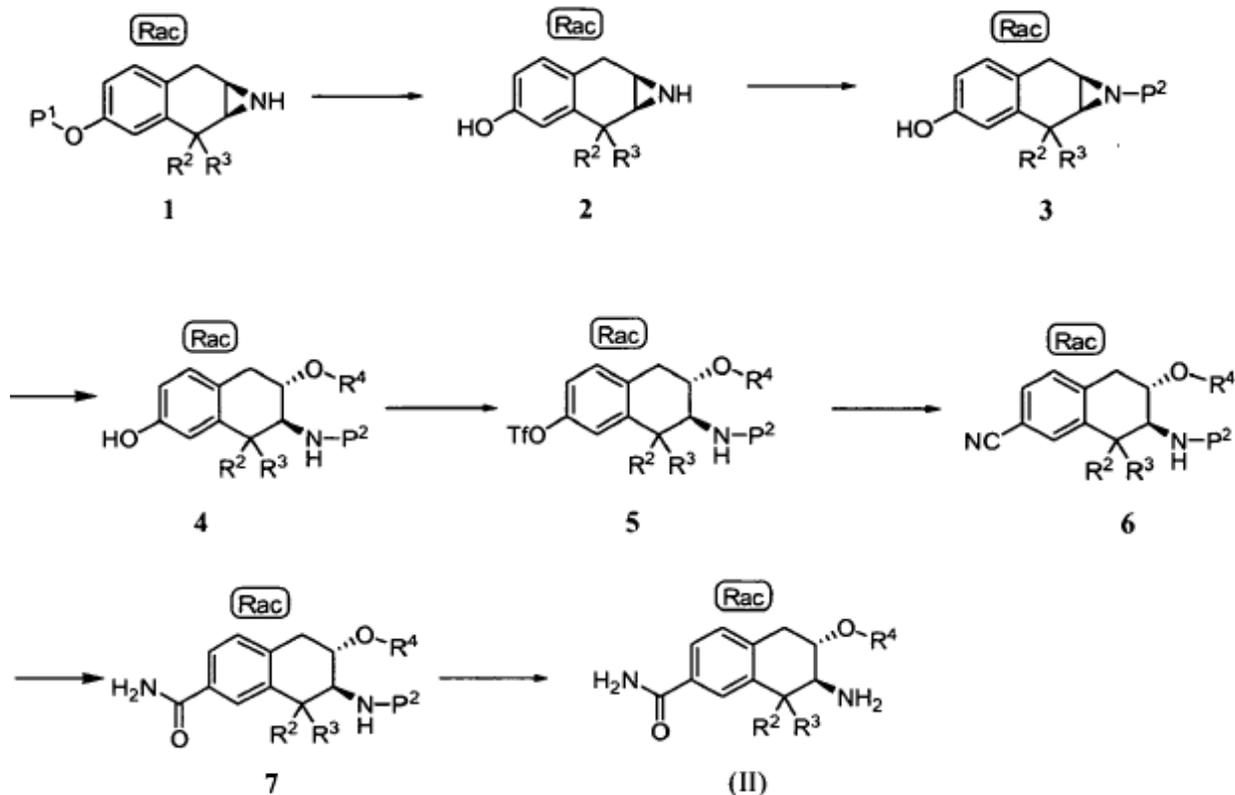
## Esquema C



- 5 en el que L es un grupo saliente halógeno, por ejemplo el bromo. En primer lugar se forma el compuesto intermedio (X) poniendo en contacto la aminotetralina (II) con aprox. 1 equivalente del haloalquilnitrilo (IX) en presencia aprox. de entre 2 y 4 equivalentes de una base, por ejemplo, el carbonato sódico. Después se hidroliza el nitrilo (X) para generar la amida (XI). Como alternativa, si está disponible, puede añadirse directamente un reactivo de la fórmula L-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-C(O)NH<sub>2</sub>, en la que q es n+m+2, por ejemplo, la 6-bromohexanamida, al compuesto intermedio (II) para obtener el compuesto (XI).
- 10

Un procedimiento ilustrativo de obtención de un compuesto intermedio aminotetralina (II), en el que la variable R<sup>1</sup> es -C(O)NH<sub>2</sub>, se representa en el esquema D.

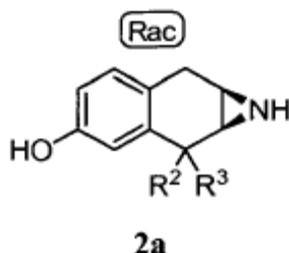
## 15 Esquema D



- 20 en el que P<sup>1</sup> significa un grupo protector de hidroxilo, P<sup>2</sup> indica un grupo protector de amino y -OTf indica un trifluorometanosulfonato (normalmente triflato). La notación "Rac" indica que el compuesto es una mezcla racémica de la estructura particular representada y que la estructura tiene la estereoquímica opuesta en los centros quirales.

Como grupo protector  $P^1$  es útil un alquilo pequeño. Empleando un alquilo como  $P^1$ , el compuesto intermedio aziridina 1 puede hacerse reaccionar con HBr para generar un compuesto intermedio 2, que se aísla de modo conveniente en forma sólida como sal HBr. Normalmente se pone en contacto el compuesto intermedio 1 con un exceso de HBr, por ejemplo entre 12 y 18 equivalentes. La eficiencia de la reacción se mejora incluyendo un catalizador de transferencia de fases. La reacción se lleva a cabo normalmente a una temperatura entre 90 y 110°C durante un tiempo comprendido entre 10 y 20 horas o hasta que la reacción haya prácticamente finalizado. Empleando el Boc, por ejemplo, como grupo protector  $P^2$ , se forma el compuesto intermedio 3 tratando el compuesto 2 con una base, con lo cual se reconstituye el anillo de aziridina "in situ" y añadiendo entre 1 y 1,3 equivalentes de dicarbonato de di-tert-butilo (abreviado por  $(Boc)_2O$ ) en condiciones convencionales de reacción para obtener el compuesto intermedio 3.

Como alternativa, el grupo  $P^1$  del compuesto intermedio aziridina 1 se desprotege en dos pasos por reacción con HBr o  $BBr_3$  y posterior tratamiento con una base para generar el compuesto intermedio 2a:



que seguidamente se protege en el nitrógeno de la aziridina, por ejemplo por reacción con  $(Boc)_2O$  para formar el compuesto intermedio 3. A continuación se pone en contacto la aziridina protegida sobre amino 3 con un gran exceso de un alcohol  $R^4OH$  en presencia de un catalizador ácido suave, por ejemplo el tosilato de piridio, para obtener el compuesto intermedio 4.

Se puede obtener un compuesto intermedio aminotetralina de la fórmula (II), en la que  $R^1$  es -OH, por desprotección del compuesto intermedio 4. Por ejemplo, cuando el grupo protector  $P^2$  es el Boc, se obtiene el compuesto intermedio fenol de la fórmula (II) tratando el compuesto 4 con un ácido. De modo similar puede obtenerse un compuesto intermedio aminotetralina de la fórmula (II), en la que  $R^1$  es -OR<sup>a</sup> y dicho  $R^1$  es alquilo  $C_{1-3}$ , partiendo de un compuesto intermedio de la fórmula I, en la que  $P^1$  es el alquilo pequeño deseado y omitiendo el paso inicial de desprotección.

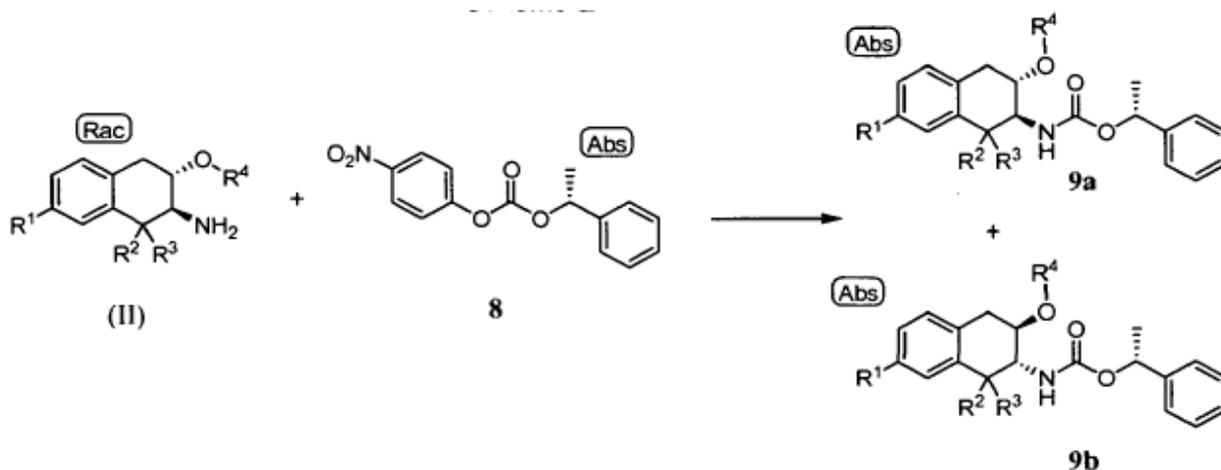
Los restantes pasos del esquema B representan la conversión de la aminotetralina sustituida por hidroxilo 4 en un compuesto intermedio carboxamida sustituida 7 y un paso final de desprotección. El hidroxilo del compuesto intermedio 4 se convierte en primer lugar en el triflato poniendo en contacto el compuesto 4 en un diluyente inerte con entre 1 y 2 equivalentes de cloruro de trifluorometanosulfonilo en presencia aprox. de entre 1 y 3 equivalentes de una base, por ejemplo trietilamina, para formar el compuesto intermedio 5. Por reacción del compuesto 5 con cianuro de cinc en presencia de un catalizador de metal de transición, se obtiene el compuesto intermedio 6. Esta reacción se lleva a cabo normalmente a una temperatura entre 80°C y 120°C en atmósfera de gas inerte, durante un tiempo comprendido entre media hora y 2 horas o hasta que la reacción haya prácticamente finalizado.

A continuación se hidroliza el nitrilo del compuesto intermedio 6 para generar la carboxamida del compuesto intermedio 7. Tal como se describe en los ejemplos siguientes, en un método de síntesis se pone en contacto el nitrilo 6 con entre 5 y 8 equivalentes de perborato sódico monohidratado en un diluyente inerte, por ejemplo metanol. La reacción se lleva a cabo a una temperatura entre 50 y 60°C durante un tiempo comprendido entre 12 y 24 horas o hasta que la reacción haya prácticamente finalizado. Los procesos alternativos de hidrólisis de un nitrilo para formar una amida incluyen el uso de un catalizador de platino, en particular, hidrido(ácido dimetilfosfonoso-kP)[hidrógeno-bis(dimetilfosfinito-kP)]platino(II) y el tratamiento con peróxido de hidrógeno, del modo descrito en los ejemplos siguientes. Finalmente se desprotege el compuesto intermedio 7 por un tratamiento convencional con un ácido para obtener la aminotetralina de la fórmula (II).

Puede obtenerse un compuesto intermedio de la fórmula (II), en la que  $R^1$  es  $-C(O)NR^bR^c$  y dichos  $R^b$  y  $R^c$  son alquilo, a partir del compuesto intermedio 6 por conversión del nitrilo en un ácido carboxílico por hidrólisis en presencia de una base y posterior condensación amídica con una amina de la fórmula  $HNR^bR^c$ .

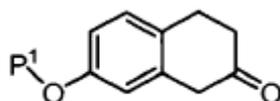
Los enantiómeros individuales de la fórmula (II) pueden separarse empleando un relleno quiral. En el esquema C se ilustra el uso del compuesto auxiliar quiral, el carbonato de 4-nitro-fenilo y de (R)-1-fenil-etilo (8):

Esquema E



5 para sintetizar un par de diastereómeros no racémicos 9a y 9b que pueden separarse. La notación "Abs" indica el compuesto quiral concreto representado. Se pone en contacto la aminotetralina racémica (II) con entre 0,8 y 1,2 equivalentes del compuesto auxiliar quiral 8 en un diluyente inerte, en presencia aprox. de entre 2 y 4 equivalentes de una base, por ejemplo la trietilamina, para formar una mezcla diastereomérica de compuestos intermedios 9a y 9b. La reacción se lleva a cabo normalmente a una temperatura entre 80 y 95°C durante un tiempo comprendido entre 4 y 20 horas o hasta que la reacción haya prácticamente finalizado. Los diastereómeros 9a y 9b pueden separarse por cromatografía de líquidos de alta eficacia (HPLC) y recogerse por separado o por una cristalización, en la que cristalice con preferencia el diastereómero 9a, quedando en la solución de modo predominante el diastereómero 9b. Finalmente, se puede eliminar el grupo carbamato de los diastereómeros 9a y 9b aislados por tratamiento con un ácido, para generar los enantiómeros individuales de la aminotetralina (II). El compuesto auxiliar quiral 8 puede obtenerse por reacción del (R)-1-feniletanol con clorocarbamato de p-nitrofenilo del modo descrito en los ejemplos siguientes.

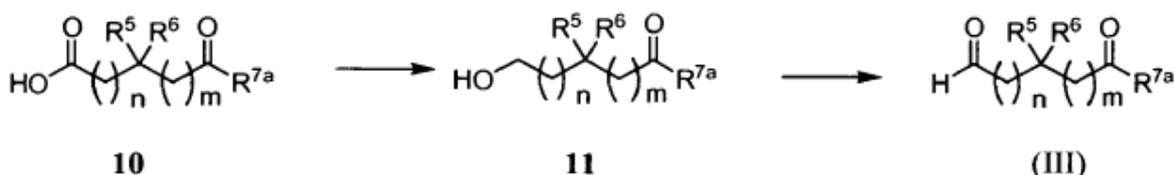
20 Puede obtenerse el compuesto intermedio aziridina 1 empleado en el esquema D por reacción de una 3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona sustituida:



25 con un haluro de alquilo para introducir los sustituyentes alquilo R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> en la posición 2, tratamiento con una sal de hidroxilamina para convertir el grupo carboxi en oxima y posterior tratamiento con hidruro de litio y aluminio u otro agente reductor para convertir la oxima en la aziridina 1, del modo de descrito, por ejemplo, en US 6,844,368 y en la siguiente obtención 12.

30 El aldehído (III) empleado en el esquema A se obtiene de modo conveniente a partir del correspondiente ácido carboxílico 10 del modo descrito en el esquema F.

Esquema F



35 Por reducción con borano del ácido carboxílico 10 se obtiene el alcohol 11. La reacción se lleva a cabo normalmente poniendo en contacto el ácido 10 con aprox. 2 equivalentes de un complejo de borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano, a una temperatura entre -5 y 0°C. Después se oxida el alcohol 11 para generar el aldehído (III) en

presencia de reactivos oxidantes, por ejemplo el sulfóxido de dimetilo con un agente activante del tipo complejo de trióxido de azufre-piridina. El compuesto intermedio 10, empleado para la obtención de los compuestos de la invención, en los que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclohexilo, se genera de modo conveniente a partir del anhídrido 1,1-ciclohexanodiácético (véase el ejemplo 14).

Más detalles acerca de las condiciones específicas de reacción y otros procedimientos de obtención de los compuestos representativos de la invención o de los compuestos intermedios de su síntesis se describen en los siguientes ejemplos.

Por consiguiente, en un aspecto del método, la invención proporciona un proceso de obtención un compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo, el proceso consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II) con (a) un compuesto de la fórmula (III), y, si R<sup>7a</sup> es -OP<sup>1</sup>, eliminar el grupo protector P<sup>1</sup>, o con (b) un compuesto de la fórmula (IV) para generar un compuesto de la fórmula (V), y opcionalmente poner en contacto el compuesto (V) con una base para formar un compuesto de la fórmula (VI), y opcionalmente hacer reaccionar el compuesto (VI) con una amina de la fórmula (VII); o (c) un compuesto de la fórmula (IX) para obtener un compuesto de la fórmula (X) e hidrolizar el compuesto (X) para obtener un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo.

#### Composiciones farmacéuticas

Los compuestos de aminotetralina de la invención se administran típicamente a un paciente en forma de composición farmacéutica o formulación. Tales composiciones farmacéuticas pueden administrarse al paciente por cualquier vía aceptable de administración incluidos, pero sin limitarse a ellos, los modos de administración oral, rectal, vaginal, nasal, inhalado, tópico (incluido el transdérmico) y parenteral.

Por consiguiente, en uno de sus aspectos de composición, la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Opcionalmente, si se desea, estas composiciones farmacéuticas pueden contener otros agentes terapéuticos y/o de formulación. Cuando se habla de composiciones, el "compuesto de la invención" puede indicar también el "agente activo". Tal como se emplea aquí, el término "compuestos de la invención" incluye los compuestos de la fórmula (I) y además las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del compuesto, a menos que se indique otra cosa.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención suelen contener una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Normalmente, tales composiciones farmacéuticas contendrán del 0,1 al 95% en peso de agente activo; con preferencia, del 5 al 70% en peso; y con mayor preferencia del 10 al 60% en peso de agente activo.

En las composiciones farmacéuticas de la invención puede utilizarse cualquier vehículo o excipiente convencional. La elección de un vehículo o excipiente concreto o de combinaciones de vehículos o excipientes dependerá del modo de administración que se vaya a emplear para tratar un paciente particular o del tipo de enfermedad o estado patológico. En este sentido, la obtención de una composición adecuada para un modo concreto de administración es perfectamente conocida de los expertos en ciencia farmacéutica. Además, los vehículos o excipientes utilizados en estas composiciones son productos comerciales. Para mayor ilustración se remite a las técnicas convencionales de formulación, descritas por ejemplo en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); y H.C. Ansel y col., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7ª edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Los ejemplos representativos de materiales que pueden utilizarse como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a los siguientes: azúcares, por ejemplo lactosa, glucosa y sucrosa; almidonas, por ejemplo almidón de maíz y almidón de patata; celulosa, por ejemplo celulosa microcristalina y sus derivados, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, por ejemplo manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, por ejemplo propilenglicol; polioles, por ejemplo glicerina, sorbita, manita y polietilenglicol; ésteres, por ejemplo oleato de etilo y laurato de etilo; agar; tampones, por ejemplo hidróxido magnésico e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones tampón fosfato; gases propelentes comprimidos, por ejemplo hidrocarburos clorofluorados e hidrocarburos fluorados; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas se fabrican normalmente por mezclado a fondo, íntimo, del agente activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes opcionales. Después puede moldearse la mezcla uniforme resultante o cargarse en tabletas, cápsulas, píldoras, y similares empleando procedimientos y equipos convencionales.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se envasan con preferencia en formas de dosificación unitarias. El término "forma de dosificación unitaria" indica una unidad físicamente discreta, idónea para la dosificación a un

paciente, es decir, cada unidad contiene una cantidad predeterminada del agente activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, ya sea sola, ya sea en combinación con una o más unidades adicionales. Por ejemplo, dichas formas de dosificación unitarias pueden ser cápsulas, tabletas, píldoras y similares, o envases unitarios apropiados para la administración parenteral.

En otra forma de ejecución, las composiciones farmacéuticas son apropiadas para la administración oral. Las composiciones apropiadas para la administración oral pueden presentarse en forma de cápsulas, tabletas, píldoras, rombos, sellos, grageas, polvos, gránulos; soluciones o suspensiones en un líquido acuoso o no acuoso; emulsiones líquidas de aceite en agua o agua en aceite; elixires o jarabes; y similares; cada uno de ellos contiene una cantidad predeterminada del compuesto de la presente invención como agente activo.

Cuando se destinan a la administración oral en una forma de dosificación sólida (es decir, en forma de cápsulas, tabletas, píldoras y similares), la composición contendrá normalmente el agente activo y uno o varios vehículos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo citrato sódico o fosfato dicálcico. Las formas de dosificación sólida pueden contener además: cargas de relleno o extensores, por ejemplo almidonas, celulosa microcristalina, lactosa, sucrosa, glucosa, manita, y/o ácido silícico; aglutinantes, por ejemplo carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sucrosa y/o acacia; humectantes, por ejemplo glicerina; agentes desintegrantes, por ejemplo agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos y/o carbonato sódico; agentes retardantes de solución, por ejemplo parafinas; acelerantes de absorción, por ejemplo compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, por ejemplo alcohol cetílico y/o monoestearato de glicerina; absorbentes, por ejemplo caolín y/o arcilla de tipo bentonita; lubricantes, por ejemplo talco, estearato cálcico, estearato magnésico, polietilenglicoles sólidos, lauril-sulfato sódico, y/o mezclas de los mismos; agentes colorantes; y agentes tampón.

En las composiciones farmacéuticas pueden estar presentes además los agentes de liberación, agentes humectantes, agentes de recubrimiento, edulcorantes, saborizantes y fragancias, conservantes y antioxidantes. Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: antioxidantes solubles en agua, por ejemplo ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato sódico, metabisulfato sódico, sulfito sódico y similares; antioxidantes solubles en aceite, por ejemplo palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y similares; y agentes quelantes de metales, por ejemplo ácido cítrico, ácido etilendiaminatetraacético, sorbita, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares. Los ejemplos de agentes de recubrimiento de tabletas, cápsulas, píldoras y similares incluyen los empleados para los recubrimientos entéricos, por ejemplo acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropil-metilcelulosa, copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato, acetato-trimelitato de celulosa, carboximetil-etilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropil-metilcelulosa y similares.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden formularse para que proporcionen una liberación lenta o controlada del agente activo empleando, a título ilustrativo, hidroxipropilmetilcelulosa en varias proporciones u otras estructuras poliméricas, liposomas y/o microesferas. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener agentes opacificantes y pueden formularse de modo que liberen el agente activo solamente o de modo preferido en una cierta porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente de modo retardado. Los ejemplos de composiciones englobantes que pueden utilizarse incluyen las sustancias poliméricas y las ceras. El agente activo puede presentarse también en forma microencapsulada, si procede, en uno o varios de los excipientes descritos previamente.

Las formas líquidas de dosificación idóneas para la administración oral incluyen, a título ilustrativo, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Las formas líquidas de dosificación contienen normalmente el agente activo y un diluyente inerte, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, por ejemplo alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (p.ej. aceites de semilla de algodón, de cacahuate, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerina, alcohol tetrahidrofúrico, polietilenglicoles y ésteres de sorbita de ácidos grasos y mezclas de los mismos. Las suspensiones pueden contener agentes de suspensión, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietileno-sorbita y ésteres de sorbita, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto y mezclas de los mismos.

Los compuestos de la invención pueden administrarse también por vía parenteral (p.ej. por inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraperitoneal). Para tal administración, el agente activo se mezcla normalmente con un vehículo apropiado para la administración parenteral y se presenta, a título ilustrativo, en forma de soluciones acuosas estériles, soluciones salinas, alcoholes de peso molecular bajo, por ejemplo propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales, gelatina, ésteres de ácidos grasos, por ejemplo oleato de etilo y similares. Las formulaciones parenterales pueden contener también uno o más antioxidantes, solubilizantes, estabilizantes, conservantes, agentes humectantes, emulsionantes y agentes dispersantes. Estas formulaciones pueden esterilizarse por ejemplo empleando un medio inyectable estéril, un agente esterilizante, filtración, irradiación o calor.

Como alternativa, las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan para la administración por inhalación. Las composiciones apropiadas para la administración por inhalación se presentarán normalmente en

forma de aerosol o de polvo. Tales composiciones se administran normalmente empleando dispositivos dosificadores bien conocidos, por ejemplo inhaladores de dosis calibrada, inhaladores de polvo seco, inhaladores de tipo nebulizador o dispositivos similares de administración.

- 5 Cuando se administran por inhalación empleando un envase presurizado, las composiciones farmacéuticas de la invención contendrán normalmente el ingrediente activo y un propelente idóneo, por ejemplo el diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluorometano, dióxido de carbono u otros gases apropiados. Además, la pharmaceutical composición puede presentarse también en forma de cápsula o cartucho (hechos, por ejemplo, de gelatina) que contiene un compuesto de la invención y un polvo apropiado para utilizar en un inhalador de polvo. Las bases apropiadas para los polvos incluyen, a título ilustrativo, la lactosa o el almidón.

15 Los compuestos de la invención pueden administrarse también por vía transdérmica, empleando los sistemas y excipientes ya conocidos para dicha administración transdérmica. Por ejemplo, el compuesto puede mezclarse con intensificadores de penetración, por ejemplo propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, azacicloalcan-2-onas y similares e incorporarse a un emplastro o a un sistema similar de administración. Si se desea, en estas composiciones transdérmicas pueden emplearse excipientes adicionales, que incluyen agentes de gelificación, emulsionantes y tampones.

20 Si se desea, los compuestos de esta invención pueden administrarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. En esta forma de ejecución, un compuesto de esta invención se mezcla físicamente con el otro agente terapéutico para formar una composición que contiene ambos agentes; o bien cada agente estará presente en composiciones separadas y distintas, que se administrarán al paciente de forma simultánea o sucesiva en cualquier orden.

25 Por ejemplo, un compuesto de la fórmula I puede combinarse con un segundo agente terapéutico aplicando procedimientos y equipos convencionales para fabricar una composición que contenga un compuesto de la fórmula I y un segundo agente terapéutico. Además, los agentes terapéuticos pueden combinarse con un vehículo farmacéuticamente aceptable para fabricar una composición farmacéutica, que contiene un compuesto de la fórmula I, un segundo agente terapéutico y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 En esta forma de ejecución, los componentes de la composición se mezclan normalmente para formar una mezcla física. Después se administra la mezcla física en una cantidad terapéuticamente eficaz por cualquiera de las vías o modos de administración aquí descritos.

35 Como alternativa, los agentes activos pueden mantenerse separados y distintos antes de la administración al paciente. En esta forma de ejecución, los agentes no se mezclan físicamente entre sí antes de la administración, pero se administran de modo simultáneo o en momentos separados en forma de composiciones separadas. Cuando se administran por separado, los agentes se administrarán en momentos suficientemente próximos en el tiempo para poder proporcionar el efecto terapéutico deseado. Estas composiciones pueden envasarse por separado o pueden envasarse en un solo kit. Los dos agentes terapéuticos del kit pueden administrarse por la misma vía de administración o por vías diferentes.

45 En particular, los compuestos de la invención pueden combinarse con agentes terapéuticos analgésicos opioides. Tal como se ha descrito previamente, el uso de analgésicos opioides suele llevar asociados efectos secundarios no deseables, por ejemplo, el estreñimiento, el vaciado gástrico reducido, el dolor abdominal, el hinchamiento, las náuseas y el reflujo gastroesofágico. Estos efectos adversos pueden ser suficientemente severos para tener que limitar el uso del analgésico opioide que se administra al paciente hasta un nivel subóptimo. La coadministración de un compuesto de la invención con un opioide es probable que reduzca o prevenga los efectos secundarios, con lo cual se aumentará la utilidad del agente analgésico para aliviar el dolor.

50 Los analgésicos opioides que pueden utilizarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a: morfina, hidromorfona, oximorfona, petidina, codeína, dihidrocodeína, oxicontina, oxycodona, hidrocodona, sufentanilo, fentanilo, remifentanilo, buprenorfina, butorfanol, tramadol, metadona, heroína, propoxifeno, meperidina, levorfenol, pentazocina y combinaciones de analgésicos opioides con ibuprofeno o acetaminofeno. Los compuestos de la invención podrían utilizarse en dosis comprendidas aprox. entre 0,05 y 100 mg al día en el caso de un paciente medio de 70 kg de peso, cuando se combinan con un analgésico opioide en su dosis terapéutica, por ejemplo, cuando se combinan con oxycodona en una dosis comprendida aprox. entre 5 mg y 160 mg al día.

60 Además, en combinación con los compuestos presentes pueden utilizarse agentes procinéticos que actúan por mecanismos distintos a los del antagonismo del receptor de opioide mu. Por ejemplo, como segundo agente terapéutico pueden utilizarse agonistas del receptor de 5-HT<sub>4</sub>, por ejemplo el tegaserod, renzapride, mosapride, prucalopride,  $\{(1S,3R,5R)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il\}$ amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico,  $\{(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il\}$ amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico, o 4-(4- $\{[(2-isopropil-1H-benzoimidazol-4-carbonil)amino]-metil\}$ -piperidin-1-ilmetil)piperidina-1-carboxilato de metilo.

Los agentes procinéticos útiles adicionales incluyen, pero no se limitan a: agonistas del receptor de 5-HT<sub>3</sub> (p.ej. pumosestrag), agonistas del receptor de 5-HT<sub>1A</sub> (p.ej. AGI 001), ligandos alfa-2-delta (p.ej. PD-217014), agentes que abren el canal del cloruro (p.ej. lubiprostone), antagonistas de dopamina (p.ej. itopride, metaclopramida, domperidona), agonistas de GABA-B (p.ej. baclofeno, AGI 006), agonistas de opioide kappa (p.ej. asimadolina), antagonistas muscarínicos M<sub>1</sub> y M<sub>2</sub> (p.ej. acotiamida), agonistas de motilina (p.ej. mitemcinal), activadores de guanilato-ciclasa (p.ej. MD-1100) y agonistas del secretagogo acetilado ghrelin (p.ej. Tzp 101, RC 1139).

Ya se conocen en la técnica numerosos ejemplos adicionales de tales agentes terapéuticos y cualquiera de tales agentes terapéuticos conocidos puede emplearse en combinación con los compuestos de esta invención. El o los agentes secundarios, si se incluyen, estarán presentes en una cantidad terapéuticamente eficaz, es decir, cualquier cantidad que produzca un efecto terapéuticamente beneficioso cuando se coadministra junto con un compuesto de la invención. Las dosis apropiadas de los demás agentes terapéuticos administrados en combinación con un compuesto de la invención se sitúan normalmente en el intervalo comprendido entre 0,05 µg/día y 100 mg/día.

Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden incluir opcionalmente un segundo agente terapéutico ya descrito previamente.

Los siguientes ejemplos ilustran las composiciones farmacéuticas representativas de la presente invención.

Ejemplo de formulación A: Cápsulas de gelatina dura para la administración oral

Se mezclan a fondo un compuesto de la invención (50 g), lactosa secada por atomización (200 g) y estearato magnésico (10 g). Se envasa la composición resultante en una cápsula de gelatina dura (260 mg de composición por cápsula).

Ejemplo de formulación B: Cápsulas de gelatina dura para la administración oral

Se mezclan a fondo un compuesto de la invención (20 mg), almidón (89 mg), celulosa microcristalina (89 mg) y estearato magnésico (2 mg) y se pasan por un tamiz de malla n° 45 U.S. Se envasa la composición resultante en una cápsula de gelatina dura (200 mg de composición por cápsula).

Ejemplo de formulación C: Cápsulas de gelatina para la administración oral

Se mezclan a fondo un compuesto de la invención (10 mg), monooleato de polioxietileno-sorbita (50 mg) y almidón en polvo (250 mg) y se envasan en una cápsula de gelatina (310 mg de composición por cápsula).

Ejemplo de formulación D: Tabletas para la administración oral

Se pasan por un tamiz de malla n° 45 U.S. Un compuesto de la invención (5 mg), almidón (50 mg) y celulosa microcristalina (35 mg) y se mezclan a fondo. Se mezcla una solución de polivinilpirrolidona (al 10 % en peso en agua, 4 mg) con los polvos resultantes y se pasa esta mezcla por un tamiz de malla n° 14 U.S. Se secan los gránulos resultantes a 50-60°C y se pasan por un tamiz de malla n° 18 U.S. Se añaden a los gránulos el carboximatil-almidón sódico (4,5 mg), estearato magnésico (0,5 mg) y talco (1 mg), que previamente se han pasado por un tamiz de malla n° 60 U.S. Una vez mezclados se comprime la mezcla en una máquina de fabricar tabletas, obteniéndose una tableta que pesa 100 mg.

Ejemplo de formulación E: Tabletas para la administración oral

Se mezclan a fondo un compuesto de la invención (25 mg), celulosa microcristalina (400 mg), dióxido de silicio calcinado (10 mg) y ácido esteárico (5 mg) y se comprimen para formar tabletas (440 mg de composición por tableta).

Ejemplo de formulación F: Tabletas de una ranura para la administración oral

Se mezclan a fondo un compuesto de la invención (15 mg), almidón de maíz (50 mg), croscarmelosa sódica (25 mg), lactosa (120 mg) y estearato magnésico (5 mg) y se comprimen para formar una tableta de una ranura (215 mg de composición por tableta).

Ejemplo de formulación G: Suspensión para la administración oral

Se mezclan a fondo los ingredientes siguientes para formar una suspensión para la administración oral que contiene 100 mg de ingrediente activo por 10 ml de suspensión:

65	Ingredientes	Cantidad
	compuesto de la invención	0,1 g

## ES 2 402 748 T3

	ácido fumárico	0,5 g
	cloruro sódico	2,0 g
	metil-paraben	0,15 g
	propil-paraben	0,05 g
5	azúcar granulado	25,5 g
	sorbita (solución al 70%)	12,85 g
	Veegum k (Vanderbilt Co.)	1,0 g
	aroma	0,035 ml
	colorantes	0,5 mg
10	agua destilada, completar hasta	100 ml

Ejemplo de formulación H: Composición de polvo seco

15 Se mezcla un compuesto micronizado de la invención (1 mg) con lactosa (25 mg) y se envasa en un cartucho de gelatina para inhalación. Se administra el contenido del cartucho empleando un inhalador de polvo.

Ejemplo de formulación J: Formulación inyectable

20 Se mezcla un compuesto de la invención (0,1 g) con una solución tampón de citrato sódico 0,1 M (15 ml). Se ajusta el pH de la solución resultante a 6 empleando una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico o una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico. Después se añade una solución salina normal estéril en tampón citrato hasta alcanzar un volumen total de 20 ml.

Ejemplo de formulación K: Tabletas de una ranura para la administración oral

25 Se mezclan a fondo un compuesto de la invención (10 mg), clorhidrato de oxicodona (10 mg), almidón de maíz (50 mg), croscarmelosa sódica (25 mg), lactosa (120 mg) y estearato magnésico (5 mg) y después se comprimen para formar una tableta de una ranura (220 mg de composición por tableta).

30 Ejemplo de formulación L: Formulación inyectable

35 Se mezclan un compuesto de la invención (0,1 g) y clorhidrato de oxicodona (0,1 g) con una solución tampón de citrato sódico 0,1 M (15 ml). Se ajusta el pH de la solución resultante a 6 empleando ácido clorhídrico acuoso 1 N o hidróxido sódico acuoso 1 N. Después se añade una solución salina normal estéril en tampón citrato hasta alcanzar un volumen total de 20 ml.

40 Se da por supuesto de cualquier forma de los compuestos de la invención (es decir, la base libre, una sal farmacéutica o un solvato), que sea apropiada para el modo concreto de administración, podrá utilizarse en las composiciones farmacéuticas recién descritas.

### Utilidad

45 Los compuestos de aminotetralina de la invención son antagonistas del receptor de opioide mu y por ello se espera que sean útiles para tratar estados patológicos mediados por el receptor de opioide mu o asociados con la actividad del receptor de opioide mu, es decir, estados patológicos que pueden mejorarse con el tratamiento con un antagonista del receptor de opioide mu. Se espera en particular que los compuestos de la invención sean útiles para tratar los efectos adversos asociados con los analgésicos opioides, es decir, los síntomas tales como el estreñimiento, el vaciado gástrico reducido, el dolor abdominal, el hinchamiento, las náuseas y el reflujo gastroesofágico, que en su conjunto se denominan disfunción intestinal inducida por opioides. Se espera además  
50 que los antagonistas de receptores de opioide mu de la invención sean útiles para tratar el íleo postoperatorio, un trastorno de motilidad reducida del tracto gastrointestinal que aparece después de la cirugía abdominal o de otros tipos. Además se ha sugerido que los compuestos antagonistas del receptor de opioide mu antagonista pueden utilizarse para acabar con las náuseas y los vómitos inducidos por los opioides. Además, estos antagonistas de receptores de opioide mu que presentan cierta penetración central pueden ser útiles para el tratamiento de la  
55 dependencia de o de la adicción a fármacos narcóticos, al alcohol o al juego, o para la prevención, el tratamiento y/o la mejora de la obesidad.

60 Dado que los compuestos de la invención aumentan la motilidad del tracto gastrointestinal (GI) en los modelos animales, se espera que los compuestos sean útiles para tratar trastornos del tracto GI causados por una motilidad reducida en mamíferos, incluidos los humanos. Dichos trastornos de motilidad GI incluyen a título ilustrativo el estreñimiento crónico, el síndrome del intestino irritable predominante en estreñimiento (C-IBS), la gastroparesis diabética e idiopática y la dispepsia funcional.

65 Por lo tanto, en un aspecto la invención encuentra su utilidad en un método para aumentar la motilidad del tracto gastrointestinal en un mamífero, el método consiste en administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de

la invención.

5 Cuando se emplean para tratar trastornos de motilidad reducida del tracto GI u otros estados patológicos mediados por los receptores de opioide mu, los compuestos de la invención se administrarán normalmente por vía oral en una sola dosis diaria o en múltiples dosis al día, aunque pueden utilizarse también otras formas de administración. Por ejemplo, en especial cuando se emplean para tratar el ileo postoperatorio, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía parenteral. La cantidad de agente activo administrada por dosis o la cantidad total administrada al día la decidirá normalmente el facultativo, tomando en consideración las circunstancias relevantes, incluido el estado patológico a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto concreto administrado y su actividad relativa, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la severidad de los síntomas del paciente y similares.

10 Las dosis apropiadas para tratar trastornos de motilidad reducida del tracto GI u otros trastornos mediados por los receptores de opioide mu se situarán entre 0,0007 y 20 mg/kg/día de agente activo, incluidos desde 0,0007 hasta 1,4 mg/kg/día. Para una persona humana media de 70 kg de peso, esto significará una cantidad comprendida entre 0,05 y 100 mg de agente activo al día.

15 Los compuestos de la invención pueden utilizarse para tratar la disfunción intestinal inducida por opioides. Cuando se emplean para tratar la disfunción intestinal inducida por opioides, los compuestos de la invención se administrarán normalmente por vía oral en una sola dosis al día o en múltiples dosis al día. La dosis para tratar la disfunción intestinal inducida por opioides se situará con preferencia entre 0,05 y 100 mg al día.

20 La invención encuentra su utilidad en un método para tratar un mamífero que sufre una enfermedad o estado patológico asociado con la actividad del receptor de opioide mu, el método consiste en administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o de una composición farmacéutica, que contiene un compuesto de la invención.

25 Tal como se ha descrito previamente, los compuestos de la invención son antagonistas de receptores de opioide mu. La invención encuentra, pues, también su utilidad en un método para antagonizar un receptor de opioide mu en un mamífero, el método consiste en administrar un compuesto de la invención al mamífero.

30 Los antagonistas de receptores de opioide mu de la invención se administran opcionalmente en combinación con otro agente o agentes terapéuticos, en particular, en combinación con analgésicos opioides o con agentes procinéticos que actúan por mecanismos distintos a los del opioide mu. Por consiguiente, en otro aspecto, las composiciones de la invención contienen además una cantidad terapéuticamente eficaz de un analgésico opioide o de otro agente procinético. La invención encuentra su utilidad, por ejemplo, en un método para reducir o prevenir un efecto secundario asociado con el uso de un agente opioide en un mamífero, el método consiste en administrar a un mamífero un agente opioide y un compuesto de la invención.

35 Además, los compuestos de la invención son útiles como herramientas de investigación para estudiar sistemas o muestras biológicas que tengan receptores de opioide mu, o para descubrir nuevos compuestos que tengan actividad de receptor de opioide mu. En tales estudios puede utilizarse cualquier sistema o muestra biológico apropiado que tenga receptores de opioide mu, los estudios pueden realizar "in vitro" o "in vivo". Los sistemas o muestras biológicas representativas, apropiados para tales estudios, incluyen, pero no se limitan a: células, extractos celulares, membranas plasmáticas, muestras de tejidos, mamíferos (por ejemplo ratones, ratas, cobayas, conejos, perros, cerdos, etc.) y similares. Los efectos de poner en contacto un sistema o muestra biológico, que contiene un receptor de opioide mu, con un compuesto de la invención se determinan aplicando procedimientos y equipos convencionales, por ejemplo un ensayo de unión de radioligando y ensayos funcionales aquí descritos u otros ensayos funcionales ya conocidos en la técnica. Dichos ensayos funcionales incluyen, pero no se limitan a: cambios mediados por el ligando en el adenosina-monofosfato cíclico intracelular (cAMP), cambios mediados por el ligando en la actividad de la enzima adenilil-ciclase, cambios mediados por el ligando en la incorporación de análogos de guanosina-trifosfato (GTP), por ejemplo el GTPγS[S<sup>35</sup>] (guanosina-5'-O-(γ-tio)trifosfato) o GTP-Eu, a membranas aisladas mediante un intercambio catalizado por el receptor de análogos de GTP por análogos de GDP y cambios mediados por el ligando en los iones calcio intracelulares libres. Una concentración apropiada de un compuesto de la invención para dichos estudios se situará normalmente entre 1 nanomolar y 500 nanomolar.

40 Cuando se emplean los compuestos de la invención como herramientas de investigación para descubrir nuevos compuestos que tengan actividad en el receptor de opioide mu, los datos de unión al receptor de opioide mu o los datos funcionales de un compuesto de ensayo o de un grupo de compuestos de ensayo se compararán con los datos de unión al receptor de opioide mu o los datos funcionales de un compuesto de la invención para identificar los compuestos de ensayo que tengan una actividad de unión o funcional superior, suponiendo que la tengan. Este aspecto de la invención incluye como formas de ejecución separadas no solo la generación de datos comparativos (realizando ensayos apropiados), sino también el análisis de los datos del ensayo para identificar los compuestos de ensayo que sean de interés.

45 50 55 60 65 Entre otras propiedades, en los ensayos funcionales del receptor mu se ha encontrado que los compuestos de la invención despliegan una unión potente con los receptores de opioide mu y poco o ningún agonismo. Por

consiguiente, los compuestos de la invención son antagonistas potentes de los receptores de opioide mu. Además, los compuestos de la invención han demostrado una actividad predominantemente periférica si se compara con la actividad en el sistema nervioso central en modelos animales. Por lo tanto se espera que estos compuestos que contrarresten las reducciones de la motilidad GI inducidas por los opioides, sin interferir en los efectos centrales beneficiosos de la analgesia. Estas propiedades y la utilidad de los compuestos de la invención pueden demostrarse realizando varios ensayos "in vitro" e "in vivo", que los expertos conocen perfectamente. Los ensayos representativos se describen con detalle en los ejemplos siguientes.

### Ejemplos

Los siguientes ejemplos de síntesis y biológicos se facilitan para ilustrar la invención y en modo alguno se han pensado para limitar el alcance de la invención. En los ejemplos que siguen se emplean las abreviaturas siguientes, que tienen los significados aquí definidos a menos que se indique otra cosa. Las abreviaturas que no se definen a continuación tienen los significados aceptados en general.

ACN = acetonitrilo  
 AcOH = ácido acético  
 Boc = tert-butoxicarbonilo  
 (Boc)<sub>2</sub>O = dicarbonato de di-tert-butilo  
 DCM = diclorometano  
 DIPEA = N,N-diisopropiletilamina  
 DMF = N,N-dimetilformamida  
 DMSO = sulfóxido de dimetilo  
 EtOAc = acetato de etilo  
 EtOH = etanol  
 HATU = hexafluorofosfato de N,N,N,N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio  
 MeOH = metanol  
 MeTHF = 2-metil-tetrahidrofurano  
 MTBE = éter de metilo y tert-butilo  
 RT = t.amb. = temperatura ambiente  
 TFA = ácido trifluoroacético  
 THF = tetrahidrofurano

Los reactivos y disolventes se adquieren de suministradores comerciales (Aldrich, Fluka, Sigma, etc.) y se emplean sin más purificación. Las reacciones se llevan a cabo en atmósfera de nitrógeno, a menos que se indique otra cosa. El progreso de la reacción se controla por cromatografía de capa fina (CCF), cromatografía analítica de líquidos de alta eficacia (HPLC anal.) y espectrometría de masas. Las mezclas reaccionantes se separan del modo descrito específicamente en cada reacción; normalmente se purifican por extracción y otros métodos como son la cristalización dependiente de la temperatura y del disolvente y la precipitación. Las mezclas reaccionantes se purifican además de forma rutinaria por HPLC preparativa, normalmente empleando rellenos de Microsorb C18 y Microsorb BDS para las columnas y utilizando eluyentes convencionales. La caracterización de los productos de reacción se lleva a cabo de forma rutinaria por espectrometría de masas y RMN-<sup>1</sup>H. Para registrar los RMN se disuelven las muestras en un disolvente deuterado (CD<sub>3</sub>OD, CDCl<sub>3</sub>, o DMSO-d<sub>6</sub>) y los espectros RMN-<sup>1</sup>H se registran en un instrumento Varian Gemini 2000 (400 MHz) en condiciones estándar de observación. La identificación por espectrometría de masas de los compuestos se realiza por un método de ionización de electropulverización (ES-EM) con un instrumento del modelo API 150 EX de la empresa Applied Biosystems (Foster City, CA) o un instrumento del modelo 1200 LC/MSD de la empresa Agilent (Palo Alto, CA).

Obtención 1: 7,7-dietil-5-hidroxi-1a,2,7,7a-tetrahidro-1-aza-ciclopropa[b]naftaleno-1-carboxilato de tert-butilo

a. bromhidrato del 7-amino-6-bromo-8,8-dietil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol

En un matraz se introducen el 7,7-dietil-5-metoxi-1a,2,7,7a-tetrahidro-1H-1-aza-ciclopropa[b]naftaleno (268 g, 1,16 moles) y bromuro de hidrógeno (1,97 l, 17,38 moles) y después el bromuro de tetra-n-butilamonio (38 g, 0,12 moles). Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante una noche con agitación, se enfría a temperatura ambiente y se vierte sobre acetato de etilo agitado (2,5 l). Se aísla el producto por filtración, se lava la torta del filtro con acetato de etilo (2 x 200 ml) y se seca, obteniéndose el producto en bruto (370 g) en forma de sólido purpúreo. Se suspende el producto en bruto en etanol (1,50 l) y se calienta a 80°C durante 30 min. Se enfría la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 1 h y se filtra. Se lavan el matraz y la torta del filtro con etanol (2 x 100 ml), después con acetato de etilo (100 ml) y se seca durante una noche, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido (275 g, pureza ~96%).

b. 7,7-dietil-5-hidroxi-1a,2,7,7a-tetrahidro-1-aza-ciclopropa[b]naftaleno-1-carboxilato de tert-butilo

A una suspensión del bromhidrato de 7-amino-6-bromo-8,8-dietil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol (20,0 g, 52,8 mmoles) y acetato de etilo (200 ml) se le añade hidróxido sódico 1,0 M en agua (106 ml). Se agita la mezcla

reaccionante a 25°C durante 2 h, dicarbonato de di-tert-butilo (15 g, 68 mmoles) en acetato de etilo (5 ml) se añade y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Following removal de two-thirds de the acetato de etilo (135 ml), heptano (135 ml) se añade y se agita la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 30 min y después a 5°C durante una noche. Se filtra la suspensión y se enjuaga la torta del filtro con agua (100 ml), se enjuaga con heptano (50 ml) y se seca con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (14,3 g).

Obtención 2: trans-(7-ciano-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbamato de tert-butilo

a. trans-(1,1-dietil-7-hidroxi-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbamato de tert-butilo

A una suspensión del 7,7-dietil-5-hidroxi-1a,2,7,7a-tetrahidro-1-aza-ciclopropa[b]naftaleno-1-carboxilato de tert-butilo (170,0 g, 535,6 mmoles) y metanol (1700 ml) se le añade el p-toluenosulfonato de piridinio (13,4 g, 53,6 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 40°C durante 4 h. Se reduce el volumen en el evaporador rotatorio a ~300 ml, formándose una suspensión blanca viscosa. Se aísla el producto por filtración; se lava la torta del filtro con metanol frío (50 ml) y se seca en el aire durante 3 h, obteniéndose el compuesto epigrafiado (150 g). Se concentra el líquido filtrado a ~50 ml, se agita a 0°C durante 2 h, se filtra y se seca, obteniéndose un producto adicional (25 g).

b. trans-trifluor-metanosulfonato de 7-tert-butoxicarbonilamino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilo

Se agita a temperatura ambiente durante 15 min una mezcla del trans-(1,1-dietil-7-hidroxi-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbamato de tert-butilo (195,0 g, 0,558 moles), trietilamina (160 ml, 1,1 moles) y acetato de etilo (2000 ml), se enfría a 0°C y después se le añade lentamente el cloruro de trifluor-metanosulfonilo (150 g, 0,89 moles), manteniendo la temperatura interior por debajo de 4°C. Se agita la suspensión resultante a 0°C durante 1 h. Se añaden lentamente más cantidad de trietilamina (16 ml) y de cloruro de trifluor-metanosulfonilo (15,0 g) manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una hora más. Se añade salmuera diluida (1,0 l) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 10 min. Se separan las fases; se lava la fase orgánica con una solución diluida de NaHCO<sub>3</sub> (1,0 l), se concentra hasta ~350 ml en el evaporador rotatorio a 28°C y se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se añade heptano (700 ml) y se agita la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 30 min, se enfría a 4°C y se agita durante 1 h. Se filtran los sólidos, se lavan con heptano y se secan con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (193,0 g, pureza >97 %). Se concentra el líquido filtrado, se suspende en una mezcla de acetato de isopropilo y heptano (1:3, 60 ml) durante 30 min, se filtra y se seca, obteniéndose una cantidad adicional de producto (45,0 g, pureza >97%).

c. trans-(7-ciano-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbamato de tert-butilo

Se disuelve a temperatura ambiente el trifluor-metanosulfonato de 7-tert-butoxicarbonilamino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilo (236,6 g, 0,49 moles) en N,N-dimetilformamida (851 ml, 10,99 moles) y agua (23,8 ml, 1,32 moles). Se purga la solución con nitrógeno durante 5 min y después se conecta al vacío del laboratorio durante 5 min. Se repiten dos veces la purga con nitrógeno y la exposición al vacío. Se añaden a la mezcla reaccionante con agitación el cianuro de cinc (34,2 g, 0,29 moles), el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (4,4 g, 4,8 mmoles) y el 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (5,4 g, 9,7 mmoles). Se purga la mezcla reaccionante con nitrógeno durante 5 min, se calienta en atmósfera de nitrógeno a 110°C durante 1 h, se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de Celite. Se vierte lentamente la mezcla reaccionante filtrada sobre agua (3 l), se enfría a 0°C con agitación, se agita a 0°C durante 30 min y se filtra. Se lava la torta del filtro con agua (500 ml), se seca en aire durante 2 h, se suspende en etanol (1 l) con agitación durante 1 h y se filtra, obteniéndose el compuesto epigrafiado (165,0 g, pureza >96%). Se seca el líquido filtrado (21,6 g), se disuelve en etanol (110 ml) con agitación durante 1 h, se filtra la suspensión resultante y se seca con vacío, obteniéndose un producto adicional (10,2 g, pureza >98%).

Obtención 3: trans-(7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbamato de tert-butilo

Se calienta a 55°C durante 15 min una suspensión del producto de la obtención 2 (160,0 g, 446,3 mmoles) y metanol (3,3 l), se le añaden el perborato sódico monohidratado (280 g, 2800 mmoles) y agua (330 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a 55°C durante una noche. Se añade más cantidad de perborato sódico monohidratado (90 g), se calienta la mezcla reaccionante a 55°C durante una noche, se enfría a temperatura ambiente y se separan por filtración los sólidos inorgánicos. Se trasvasa el líquido filtrado a un matraz de 5 l y se elimina la mayor parte del disolvente en el evaporador rotatorio. A la suspensión resultante se le añaden agua (1,1 l) y acetato de etilo (450 ml) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 20 min. Se filtra la mezcla reaccionante, se lava la torta del filtro con agua (200 ml), después con acetato de etilo (200 ml) y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado (123 g, pureza ~95%). Se concentra el líquido filtrado a sequedad y se seca con vacío, obteniéndose un producto adicional (18 g, pureza: 65 %).

Obtención 4: trans-(7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbamato de tert-butilo

A una mezcla del trans-(7-ciano-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbamato de tert-butilo (33,0 g, 92 mmoles), etanol (45 ml), DMF (25 ml) y agua (7,5 ml) se le añade hidrido(ácido dimetilfosfonoso-kP) [hidrógeno

bis(dimetilfosfinito-kP)]platino(II) (0,25 g, 0,58 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 24 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra a sequedad con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (36,3 g), que se emplea sin más purificación; (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para el C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> = 377,24; hallado = 377,8. RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 7,92 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 9,4 Hz) 3,81 (t, J = 10,0 Hz), 3,58 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,58 (dd, J = 16,9 Hz, 9,4 Hz, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,56-1,45 (m, 4H), 1,41 (s, 9H), 0,58 (m, 6H).

Obtención 5: trans-(7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbamato de tert-butilo

A una solución del trans-(7-ciano-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbamato de tert-butilo (8,5 g, 24 mmoles) en DMSO (105 ml) se le añade el K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,98 g, 36 mmoles) y se agita la mezcla hasta que todos los sólidos se hayan disuelto. A esta solución se le añade peróxido de hidrógeno del 30 % (12,2 ml, 120 mmoles) en porciones de 0,5 ml durante 45 min a una velocidad tal, que la temperatura se mantenga en 30-35°C. Se diluye la mezcla reaccionante con agua (200 ml) y acetato de isopropilo (500 ml) y se le añade el metabisulfito sódico (10 g) para reducir el exceso de peróxidos. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con acetato de isopropilo (3 x 150 ml) y MeOH al 10% en acetato de isopropilo (2 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (3 x 150 ml) y una solución saturada de NaCl (100 ml), se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (9,4 g), (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para el C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> = 377,24; hallado = 377,6.

Obtención 6: amida del ácido trans-7-amino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico

Se añade por goteo a ~5°C durante 2 h el cloruro de acetilo (278,8 ml, 3920 mmoles) al etanol (382 ml, 6530 mmoles) manteniendo la temperatura interior por debajo de 20°C. Se añade en porciones durante 15 min, manteniendo la temperatura interior por debajo de 30°C, la solución resultante a una suspensión del trans-(7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbamato de tert-butilo (123,0 g, 327 mmoles) y etanol (500 ml) que se ha enfriado previamente a 10°C. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h y se concentra a ~200 ml en el evaporador rotatorio. Se añade acetato de etilo (200 ml), se agita la suspensión resultante a 0°C durante 30 min, se filtra y se seca, obteniéndose la sal clorhidrato del compuesto epigrafiado (102 g, pureza >98%) en forma de sólido blanco.

Obtención 7: carbonato de 4-nitro-fenilo y de (R)-1-fenil-etilo

Se enfría a 0°C una mezcla del (R)-1-fenil-etanol (60,6 g, 0,496 moles), la piridina (42,5 ml, 0,526 moles) y el 2-metil-tetrahidrofurano (600 ml) y se le añade durante 15 min el cloroformiato de p-nitrofenilo (100 g, 0,496 moles), manteniendo la temperatura interior por debajo de 5°C. Se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 2 h. A la mezcla reaccionante se le añade HCl 1,0 M en agua (300 ml). Se separan las fases. Se lava la fase orgánica con HCl 1 N (300 ml) y salmuera (300 ml), se filtra, se concentra a sequedad en el evaporador rotatorio y se seca con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (140 g) en forma de aceite amarillo transparente.

Obtención 8: amida del ácido (6S,7S)-7-amino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico

a. ((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbamato de (R)-1-fenil-etilo

Se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla del carbonato de 4-nitro-fenilo y de (R)-1-fenil-etilo (102 g, 357 mmoles), la N,N-dimetilformamida (200 ml) y la trietilamina (32,7 ml, 235 mmoles). A la mezcla reaccionante se le añaden el clorhidrato de la amida del ácido trans-7-amino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico (100 g, 320 mmoles), la N,N-dimetilformamida (320 ml) y la trietilamina (98,0 ml, 703 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 85°C durante 5 h y después se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se elimina aproximadamente el 90% de la DMF por destilación a 70°C, se enfría a temperatura ambiente el aceite viscoso resultante y se reparte entre acetato de etilo (1,5 l) y salmuera diluida (500 ml). Se lava la fase orgánica con NaOH 1 M (3 x 500 ml) y se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se elimina la mayor parte del disolvente en el evaporador rotatorio, se añaden al residuo 3 volúmenes de acetato de etilo y se agita la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 30 min, se filtra y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado (48 g, pureza química y óptica >99%).

Se lava el líquido filtrado con NaOH 1 M (200 ml) y después con salmuera diluida (2 x 200 ml). Se elimina la mayor parte del disolvente en el evaporador rotatorio, formándose un aceite viscoso, al que se le añade acetato de etilo (100 ml). Se añade una pizca de cristales del compuesto epigrafiado, se agita la mezcla reaccionante durante ~30 min y se enfría a 0°C. Se agita la suspensión resultante de poca viscosidad durante 5 min y se filtra; se lavan el matraz y la torta del filtro con acetato de etilo (2 x 15 ml), obteniéndose una cantidad adicional del compuesto epigrafiado (4,1 g, 97% pureza química y óptica >99%, rendimiento combinado = 38%).

b. amida del ácido (6S,7S)-7-amino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico

Se añade por goteo a ~5°C durante 40 min el cloruro de acetilo (193 ml, 2710 mmoles) al etanol (260 ml, 4500

mmoles), manteniendo la temperatura interior por debajo de 30°C. Se añade la solución resultante a 10°C durante 5 min a una mezcla de ((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbamato de (R)-1-feniletilo (49,0 g, 115 mmoles) y etanol (200 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche y se concentra a ~100 ml en el evaporador rotatorio. Se añade el acetato de etilo (100 ml), se agita la suspensión resultante a 0°C durante 30 min y se filtra. Se lava la torta del filtro con acetato de etilo y se seca, obteniéndose la sal clorhidrato del compuesto epigrafiado (30 g, >99 % pureza). Se reduce el volumen del líquido filtrado casi a sequedad. Se añade el alcohol isopropílico (20 ml) y se agita la suspensión viscosa resultante durante 30 min y se filtra. Se lava la torta del filtro con acetato de etilo (2 x 20 ml) y se seca con vacío durante una noche, obteniéndose una cantidad adicional de producto (5,5 g, pureza >97%). RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) = 0,49 (t, 3H), 0,63 (t, 3H), 1,62 (q, 2H), 1,89 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,60 (dd, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,50 (dd, 1H), 3,82 (q, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,31 (br, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,98 (br, 1H), 8,15 (br, 3H).

Obtención 9: trans-7-amino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol

A una solución del trans-(1,1-dietil-7-hidroxi-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbamato de tert-butilo (6,0 g, 17,2 mmoles) en diclorometano (60 ml) se le añade una solución 4,0 N de HCl en dioxano (21,5 ml, 86 mmoles) durante aproximadamente 2 min. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche, se concentra a presión reducida y se seca con vacío, obteniéndose la sal clorhidrato del compuesto epigrafiado (5,5 g) (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para el C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> = 250,36; hallado = 250,2. RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm) = 9,26 (s, 1H), 8,09 (br s, 3H), 6,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,61 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,30 (dd, J = 15,8 Hz, 5,9 Hz, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,43 (dd, J = 15,5 Hz, 9,6 Hz, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,66-1,50 (m, 2H), 0,66 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,54 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Obtención 10: (6S,7S)-7-amino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol y (6R,7R)-7-amino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol

a. ((2R,3R)-1,1-dietil-7-hidroxi-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbamato de (R)-1-fenil-etilo (RR) y ((2S,3S)-1,1-dietil-7-hidroxi-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbamato de (R)-1-feniletilo (55)

Se calienta a 90°C una mezcla de la sal clorhidrato del trans-7-amino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol (1,00 g, 3,5 mmoles), el carbonato de 4-nitro-fenilo y de (R)-1-fenil-etilo (800 mg, 2,8 mmoles), la trietilamina (707 mg, 7,0 mmoles) y la DMF (3,5 ml). Pasadas 4 h, se añade una porción adicional de carbonato de 4-nitro-fenilo y de (R)-1-fenil-etilo (200 mg, 0,7 mmoles) y se continúa el calentamiento durante 3 h más. Se enfría la mezcla reaccionante y se deja en reposo a temperatura ambiente durante una noche. Se elimina la DMF a presión reducida y se disuelve el residuo en acetato de etilo (25 ml). Se lava la fase orgánica con una solución de carbonato sódico al 10 % y una solución saturada de cloruro sódico, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a sequedad. Se disuelve el residuo en metanol (6 ml) y se le añade una solución 1,0 N de hidróxido sódico en metanol (3,0 ml, 3,0 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 min, a continuación se le añade una solución acuosa de ácido acético al 50 % (2 ml). Se concentra la mezcla reaccionante hasta aproximadamente 4 ml y se le añade una solución acuosa de acetonitrilo al 50% (15 ml).

Se separan los diastereómeros en bruto por HPLC preparativa y se recogen por separado. Se disuelve el producto en bruto en una mezcla 1:1 de acetonitrilo/agua y se separa en las condiciones siguientes: columna: Microsorb C18 100A 8 μm; caudal: 50 ml/min; disolvente A: >99 % de agua, 0,05 % de TFA; disolvente B: >99 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA; gradiente (tiempo (min)/% de B): 0/15, 4/15, 8/40, 60/55. Se recogen las fracciones puras de cada isómero y se elimina el acetonitrilo a presión reducida. Se extrae el producto con diclorometano (3 x 30 ml), se secan los extractos orgánicos con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran, obteniéndose los compuestos epigrafiados.

RR: 435 mg (rendimiento = 39 %) (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para el C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub> = 398,52; hallado = 398,2. RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm) 9,01 (s, 1H), 7,37-7,26 (m, 5H), 7,05 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,86 (d, 8,2, 1H), 6,52 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,70 (quar, J = 6,7 Hz, 1H), 3,77 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,17 (dd, J = 15,9, 6,0 Hz, 1H), 2,43 (m, 1H), 1,57-1,52 (m, 2H), 1,56 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,44-1,33 (m, 2H), 0,60 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,51 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

SS: 363 mg (rendimiento = 32 %) (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para el C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub> = 398,52; hallado = 398,2. RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm) 9,02 (s, 1H), 7,39-7,24 (m, 5H), 7,03 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,85 (d, 8,3, 1H), 6,53 (dd, J = 8,1, 2,6 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,69 (quar, J = 6,7 Hz, 1H), 3,75 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,14 (dd, J = 15,9, 5,9 Hz, 1H), 2,37 (dd, J = 15,7, 9,5, 1H), 1,65-1,41 (m, 4H), 1,46 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,64-0,60 m, 6H).

b. (6S,7S)-7-amino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol

Se trata el ((2S,3S)-1,1-dietil-7-hidroxi-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbamato de (R)-1-feniletilo (635 mg, 1,60 mmoles) con HCl 4,0 N en dioxano (6,0 ml, 24 mmoles) y se agita a t.amb. Pasados 3 días, se elimina el disolvente a presión reducida y se tritura el sólido residual con diclorometano al 50 % en heptano (4 ml). Se recoge el sólido en un embudo Büchner (de filtración con vacío) y se seca con vacío, obteniéndose la sal clorhidrato del

compuesto epigrafiado (462 mg). (m/z):  $[M+H]^+$  calculado para el  $C_{15}H_{23}NO_2 = 250,36$ ; hallado = 250,2. RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 9,23 (s, 1H), 8,02 (br s, 3H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,61 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,44 (dd, J = 15,9 Hz, 9,8 Hz, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,62-1,52 (m, 2H), 0,66 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,55 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

5

c. (6R,7R)-7-amino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol

Con arreglo al procedimiento de paso anterior y empleando el ((2R,3R)-1,1-dietil-7-hidroxi-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbamato de (R)-1-feniletilo se obtiene la sal clorhidrato del compuesto epigrafiado. (m/z):  $[M+H]^+$  calculado para el  $C_{15}H_{23}NO_2 = 250,36$ ; hallado = 250,4. RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 9,23 (s, 1H), 8,02 (br s, 3H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,61 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,44 (dd, J = 15,7 Hz, 10,2 Hz, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,62-1,52 (m, 2H), 0,66 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,55 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

10

Obtención 11: ((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbamato de (R)-1-fenil-etilo (SS) y ((2R,3R)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbamato de (R)-1-fenil-etilo (RR)

15

Se calienta a 85°C una mezcla del carbonato de 4-nitro-fenilo y de (R)-1-fenil-etilo (7,35 g, 25,6 moles), el clorhidrato de la amida del ácido trans-7-amino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico (4,0 g, 13 mmoles), la trietilamina (5,3 ml, 38 moles) y la DMF (13 ml). Pasadas 2,5 horas se enfría la mezcla reaccionante y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con EtOAc en DCM (gradiente del 10 % al 50 %), formándose una mezcla que contiene los compuestos epigrafiados (6,96 g). Se separa la mezcla de diastereómeros por HPLC preparativa en las condiciones descritas para la obtención 10 (a) excepto que ahora se emplea el gradiente siguiente (tiempo (min)/% de B): 0/5, 4/5, 8/37, 60/42. Se recogen las fracciones puras de cada isómero y se liofilizan, obteniéndose los compuestos epigrafiados. SS: 1,4 g (26%) (m/z):  $[M+H]^+$  calculado para el  $C_{25}H_{32}N_2O_4 = 425,24$ ; hallado = 425,6. RR: 1,5 g (28%) (m/z):  $[M+H]^+$  calculado para el  $C_{25}H_{32}N_2O_4 = 425,24$ ; hallado = 425,4.

20

25

Análisis de difracción de rayos X de cristal único del diastereómero SS

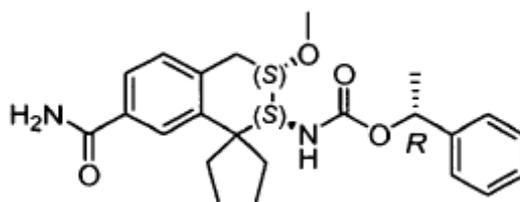
En un vial de HPLC abierto, que se sumerge parcialmente en un vial de 20 ml que contiene una mezcla 1:9 de acetonitrilo:agua (4 ml), se disuelve el SS (3 mg) en acetonitrilo (100 ml). Se cierra el vial de 20 ml y se mantiene a temperatura ambiente para obtener cristales de SS grandes birrefringentes, de forma acicular.

30

Los datos de la estructura cristalina según la difracción de rayos X se obtiene para un solo cristal de dimensiones 0,44 x 0,13 x 0,10 mm aplicando una radiación de Mo  $K_{\alpha}$  ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ) en un difractorómetro Nonius KappaCCD equipado con un cristal de grafico y un monocromador de rayos incidentes y se analiza en un ordenador LINUX PC empleando el programa informático SHELX97. Se derivan los siguiente parámetros de red cristalina: la célula unitaria es hexagonal y tiene estas dimensiones: a = 17,451 Å, b = 17,451 Å, c = 19,822 Å  $\alpha = 90,00^\circ$ ,  $\beta = 90,00^\circ$ ,  $\gamma = 120,00^\circ$ , volumen de la celdilla (V) = 5228 Å<sup>3</sup>, el grupo espacial es P 3<sub>1</sub>21. La molécula contiene tres centros quirales. De la configuración R conocida del carbono que lleva el grupo fenilo:

35

40



45

se determinan los dos centros restantes y se encuentra que tienen la configuración S.

Se analizan los cristales restantes por difracción de rayos X del material en polvo. Los picos de difracción de rayos X del material en polvo previstos por los datos cristalográficos derivados del cristal único están en buena coincidencia con los picos observados de difracción de rayos X del material en polvo.

Obtención 12: amida del ácido trans-7-amino-8,8-dimetil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico

50

a. 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona

Se enfría a 0°C una suspensión de tert-butóxido sódico (21,1 g, 220 mmoles) en THF (100 ml). Se añade por goteo durante 40 min una solución de la 7-metoxi-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (17,6 g, 100 mmoles) e yoduro de metilo (30,1 g, 220 mmoles) en THF (100 ml) y pasados 10 min se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Se añaden agua (200 ml) y EtOAc (600 ml). Se separan las fases, se lava la fase orgánica con agua (5 x 100 ml) y una solución saturada de NaCl (100 ml), se filtra y se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, obteniéndose el compuesto epigrafiado (20

55

g).

b. oxima de la 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona

5 A una solución de la 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (25,4 g, 98 mmoles) en metanol (175 ml) se le añade una solución de clorhidrato de la hidroxilamina (20,5 g, 295 mmoles) y acetato sódico (24,2 g, 295 mmoles) en agua (175 ml), se calienta la mezcla reaccionante a 70°C durante 3 h y se enfría con hielo durante 30 min. Se recogen los sólidos en un embudo Büchner (de filtración con vacío), se agitan con metanol (125 ml) a 50°C durante 30 min y después a t.amb. durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C; se recogen los sólidos en un  
10 embudo Büchner, se enjuagan con metanol frío (20 ml) y se secan con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (14,7 g).

c. (1aS,7aR)-4-metoxi-2,2-dimetil-1a,2,7,7a-tetrahidro-1H-1-aza-ciclopropa[b]-naftaleno

15 A una solución de la oxima de la 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (15,3 g, 70 mmoles) en THF (240 ml) se le añade la dietilamina (18 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se le añade lentamente durante 20 min una solución 2,0 M de hidruro de litio y aluminio en THF (100 ml, 200 mmoles) para controlar la velocidad de desprendimiento de hidrógeno. Se calienta la mezcla reaccionante a 70°C durante 1 h, se enfría a 0°C y se le añaden el Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O (20 g), salmuera (60 ml) y EtOAc (300 ml). Se lavan los sólidos con EtOAc (4 x 100 ml); se  
20 reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (4 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran, obteniéndose el producto epigrafiado en bruto (14,3 g). Se disuelve el producto en bruto en EtOAc (500 ml), se extrae con HCl 0,1 N (100 ml), después con HCl 0,3 N (225 ml). Se añade el carbonato sódico (8 g, 75 mmoles) a la fase acuosa, que se extrae con EtOAc (4 x 200 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite (10,1 g), que cristaliza en  
25 reposo, formándose un sólido marrón; (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para el C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO = 204,14; hallado = 204,2.

d. trans-(7-hidroxi-3-metoxi-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ill-carbamato de tert-butilo

30 Se sintetiza el compuesto epigrafiado aplicando un procedimiento similar al de las obtenciones 1(b) y 2(a). RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 9,04 (s, 1H), 6,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,1 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 1,34 (s, 9H), 1,16 (s, 3H), 1,00 (s, 3H).

e. trans-(7-carbamoil-3-metoxi-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ill-carbamato de tert-butilo.

35 Se sintetiza el compuesto epigrafiado aplicando un procedimiento similar al de las obtenciones 2(b), 2(c) y 5; (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para el C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> = 349,21; hallado = 349,1.

f. amida del ácido trans-(7-amino-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico

40 A una suspensión del trans-(7-carbamoil-3-metoxi-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbamato de tert-butilo (9,22 g, 26,4 mmoles) en DCM (100 ml) se le añade lentamente HCl 4 N en dioxano (25 ml, 100 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 15 h, se concentra a sequedad, se tritura con DCM (25 ml) durante 30 min, se filtra, se enjuaga con DCM (3 x 15 ml) y se seca con vacío. Se añade etanol (100 ml) y se concentra la mezcla  
45 reaccionante con vacío, obteniéndose la sal HCl del compuesto epigrafiado (7,17 g) en forma de polvo blanco; (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para el C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> = 249,16; hallado = 249,1. RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 8,18 (s, 3H), 8,00 (s, 1H), 7,92 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,0 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,43 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,67 (dd, J = 16,4 Hz, 10,2 Hz), 1,50 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

50 Ejemplo 1: amida del ácido trans-6-metoxi-8,8-dimetil-7-(3-oxo-3-piperidin-1-il-propilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico

a. 3-(trans-7-carbamoil-3-metoxi-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-propionato de etilo

55 Se calienta a 70°C una mezcla del clorhidrato de la amida del ácido trans-7-amino-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico (0,25 g, 0,88 mmoles), etanol anhidro (0,90 ml), trietilamina (0,14 ml, 1,32 mmoles) y acrilato de etilo (0,14 ml, 1,0 mmoles). Pasadas 23 h se añade más cantidad de acrilato de etilo (0,04 ml 0,3 mmoles) y se continúa el calentamiento. Cinco horas después de la adición se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se reúne con otro lote (escala de 0,36 mmoles) y se concentra con vacío. Se emplea el  
60 compuesto epigrafiado (0,61 g) sin más purificación; (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para el C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> = 349,21; hallado = 349,0.

b. ácido 3-(trans-7-carbamoil-3-metoxi-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-propiónico

65 A una suspensión del 3-(trans-7-carbamoil-3-metoxi-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-propionato de etilo (0,60 g, 1,24 mmoles) en metanol (3 ml) y agua (1 ml) se añade NaOH 2N (2 ml, 4 mmoles). Pasada 1 h se

concentra la mezcla reaccionante a ~3 ml, se disuelve con una solución acuosa de AcOH al 50% y se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sal TFA (0,40 g, 74%). (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para el C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> = 321,18; hallado = 321,0. RMN-H<sup>1</sup> (d<sub>6</sub>-DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 9,05 (br s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,89 (d, J = 1,6 Hz, 1 H) 7,65 (br s, 1H), 7,64 (dd, J = 7,8 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,57-3,32 (m, 4H), 3,40 (s, 3H), 2,79-2,50 (m, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

c. amida del ácido trans-6-metoxi-8,8-dimetil-7-(3-oxo-3-piperidin-1-il-propilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico

A una solución de la sal TFA del ácido 3-(trans-7-carbamoil-3-metoxi-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-propiónico racémico (40 mg, 0,092 mmoles) en DMF (1 ml) se le añaden la N,N-diisopropiletilamina (35 µl, 0,020 mmoles), la piperidina (20 µl, 0,020 mmoles) y una solución 0,5 N de hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (HATU) (0,22 ml, 0,11 mmoles) y se deja la mezcla reaccionante en reposo a temperatura ambiente durante 15 horas. Se diluye la mezcla reaccionante con AcOH acuoso del 50 % y se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sal TFA (45 mg, 97%); (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para el C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> = 388,26; hallado = 388,5.

### Ejemplos 2-9

Se obtienen los compuestos de los ejemplos 2-9 con arreglo al procedimiento del ejemplo 1.

Tabla 1

ej. nº	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	fórmula	[M+H] <sup>+</sup> calc.	[M+H] <sup>+</sup> hallado
2	2,2-dimetilpropilo	H	C <sub>22</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	390,28	390,3
3	bencilo	H	C <sub>24</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	410,24	410,4
4	bencilo	metilo	C <sub>25</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	424,25	424,2
5	etilo	etilo	C <sub>21</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	376,26	376,4
6	n-propilo	n-propilo	C <sub>23</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	404,29	404,8
7	n-butilo	H	C <sub>21</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	376,26	376,4
8	n-butilo	metilo	C <sub>22</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	390,28	391,0
9	n-hexilo	H	C <sub>23</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	404,29	404,8

**Ejemplo 10:** 2-bencil-3-(trans-1,1-dietil-7-hidroxi-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-propionato de etilo

a. Obtención del ácido etil(fenilmetil)propanodioico

A una solución del bencilmalonato de dietilo (20,0 g, 80 mmoles) en etanol (500 ml) se le añade hidróxido potásico (4,7 g, 84 mmoles) en forma de lentejas. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h y se concentra a sequedad con vacío. Se disuelve el residuo en agua (300 ml), se trasvasa a un embudo de separación y se lava con éter (2 x 150 ml). Se acidifica la solución acuosa a pH ~2 por adición de HCl conc. y se extrae con éter (2 x 400 ml). Se seca la fase orgánica con MgSO<sub>4</sub>, se filtra y concentra a sequedad con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de residuo aceite (16,9 g, 95 %), que se emplea sin más purificación.

b. Obtención de 2-bencil-acrilato de etilo

En un matraz de fondo redondo se enfría el producto del paso anterior (10 g, 45 mmoles) con un baño de hielo y después se le añaden con agitación durante 10 min la dietilamina (4,8 ml) y una solución acuosa de formaldehído al 37 % (4,8 ml). Se agita la mezcla durante 7 h, se diluye con agua (100 ml) y se extrae con éter (500 ml). Se lava la fase orgánica con HCl 2 M (300 ml), una solución saturada de bicarbonato sódico (300 ml) y una solución de salmuera, se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite (6,07 g, 71 %). RMN-H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) = 7,15-7,08 (m, 3H), 7,07-7,05 (m, 2H), 6,07 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,41 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,06-3,99 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 1,14-1,07 (t, J = 6,6 Hz, 2H).

c. 2-bencil-3-(trans-1,1-dietil-7-hidroxi-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-propionato de etilo

Se calienta a 100°C durante 4 días una mezcla del clorhidrato de trans-7-amino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol (0,12 g, 0,42 mmoles), el 2-bencil-acrilato de etilo (0,40 g, 2,1 mmoles), la N,N-diisopropiletilamina (0,17 ml, 1,0 mmoles) y etanol (2 ml), se enfría a temperatura ambiente y se diluye con una mezcla 1:1 de H<sub>2</sub>O/ACN. Se purifica la solución en bruto por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sal TFA (35

mg, rendimiento = 15 %).

Ejemplo 11: ácido 2-bencil-3-(trans-1,1-dietil-7-hidroxi-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-propiónico

5 Se calienta a 40°C durante 4 h una mezcla del 2-bencil-3-(trans-1,1-dietil-7-hidroxi-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-propionato de etilo-TFA (0,035 g, 0,063 mmoles), hidróxido sódico 3 N (0,21 ml) y tetrahidrofurano (0,21 ml) y se enfría a temperatura ambiente. Se elimina el tetrahidrofurano a presión reducida y se ajusta el pH de la fase acuosa restante a 8 con hidróxido sódico 1 N. Se extrae el producto con acetonitrilo (2 x 0,5 ml) y se concentra a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado (20,0 mg, rendimiento = 77,2 %); (m/z):  
10  $[M+H]^+$  calculado para el  $C_{25}H_{33}NO_4$  = 412,25; hallado = 412,5.

Ejemplo 12: 2-bencil-3-(trans-1,1-dimetil-7-hidroxi-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-propionato de etilo

15 Con arreglo al procedimiento del ejemplo 10 y empleando el clorhidrato de la amida del ácido trans-7-amino-8,8-dimetil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico se sintetiza la sal TFA del compuesto epigrafiado; (m/z):  $[M+H]^+$  calculado para el  $C_{25}H_{33}NO_4$  = 412,25; hallado = 412,5.

Ejemplo 13: 2-bencil-3-(trans-1,1-dimetil-7-hidroxi-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-propionato de etilo

20 Con arreglo al procedimiento del ejemplo 11 y empleando la sal TFA del 2-bencil-3-(trans-1,1-dimetil-7-hidroxi-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-propionato de etilo se sintetiza la sal TFA del compuesto epigrafiado; (m/z):  $[M+H]^+$  calculado para el  $C_{23}H_{29}NO_4$  = 384,22; hallado = 384,5.

25 Ejemplo 14: ácido 1-[2-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-etil]-ciclohexil-acético

a. ácido (1-benciloxicarbonilmetil-ciclohexil)-acético

30 Se agita a 80°C durante una noche una mezcla del anhídrido 1,1-ciclohexanodiacético (5,0 g, 27 mmoles), piridina (2,2 ml, 27 mmoles), alcohol bencílico (2,8 ml, 27 mmoles) y tolueno (5,0 ml, 47 mmoles). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se reparte entre acetato de etilo y HCl 1 N. Se lava la fase orgánica tres veces con HCl 1 N y salmuera. Se seca el extracto orgánico con sulfato sódico, se filtra y se concentra a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado (7,06 g, rendimiento = 89 %) en forma de aceite transparente; RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 11,96 (s, 1H), 7,32 (m, 5H), 5,03 (s, 2H), 2,52 (s, 2H), 2,34 (s, 2H), 1,40 (m, 10H).

b. [1-(2-hidroxi-etil)-ciclohexil]-acetato de bencilo

40 Se enfría a 0°C una solución del ácido (1-benciloxicarbonilmetil-ciclohexil)-acético (3,0 g, 10 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) y se le añade por goteo durante 5 min un complejo de borano-THF 1 M en tetrahidrofurano (21 ml, 20 mmoles). Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se agita a temperatura ambiente durante 1 h y se enfría a 0°C. Se añade lentamente el metanol para interrumpir la reacción. Se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se agita durante 30 min y se concentra a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado (2,2 g).

45 c. [1-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-acetato de bencilo

50 Se enfría a 0°C una mezcla del [1-(2-hidroxi-etil)-ciclohexil]-acetato de bencilo (1,3 g, 47 mmoles), sulfóxido de dimetilo (0,83 ml, 12 mmoles), la N,N-diisopropiletilamina (2,0 ml, 12 mmoles) y diclorometano (20 ml) y se le añade un complejo de trióxido de azufre-piridina (1,9 g, 12 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 2 h y se interrumpe la reacción con HCl 0,1 N. Se desecha la fase acuosa. Se lava el extracto orgánico dos veces con HCl 0,1 N y salmuera. Se seca el extracto orgánico con sulfato sódico, se filtra y se concentra a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,17 g).

d. ácido 1-[2-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilaminol-etil)-ciclohexil]-acético

55 A una mezcla del [1-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-acetato de bencilo (0,088 g, 0,32 mmoles), el clorhidrato de la amida del ácido (6S,7S)-7-amino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico (0,050 g; 0,16 mmoles), la trietilamina (0,022 ml, 0,16 mmoles), diclorometano (1,2 ml) y metanol (0,5 ml) se le añade el triacetoxiborhidruro sódico (0,083 g, 0,39 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se añaden una solución saturada de carbonato sódico (10 ml) y diclorometano (20 ml). Se recoge el extracto orgánico. Se extrae la fase acuosa con más cantidad de diclorometano (10 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a sequedad. Se disuelve el residuo en bruto en etanol. Se añade el hidróxido de litio (0,040 g, 2,0 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche y se concentra a sequedad. Se disuelve el residuo en una mezcla 1:1 de AcOH/H<sub>2</sub>O y se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sal TFA (10 mg, rendimiento = 11 % en 2 pasos); (m/z):  $[M+H]^+$  calculado para el  $C_{26}H_{40}N_2O_4$  = 445,30; hallado = 445,5.

Ejemplos 15-16

5 Con arreglo al procedimiento del ejemplo 14 y empleando el clorhidrato de la aminotetralina apropiado se obtienen las sales TFA de los compuestos epigrafiados.

Ejemplo 15: ácido {1-[2-(trans-1,1-dietil-7-hidroxi-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ilamino)-etil]-ciclohexil}-acético; (m/z) [M+H]<sup>+</sup> calculado para el C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub> = 418,29; hallado = 418,3.

10 Ejemplo 16: ácido {1-[2-(1,1-dimetil-7-hidroxi-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ilamino)-etil]-ciclohexil}-acético; (m/z) [M+H]<sup>+</sup> calculado para el C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>4</sub> = 390,26; hallado = 390,6.

Ejemplo 17: N-ciclohexil-2-[1-[2-((2S,3S)-7-hidroxi-3-metoxi-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ilamino)-etil]-ciclohexil]-acetamida

15 a. ácido (1-ciclohexilcarbamoilmetil-ciclohexil)-acético

Se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla del anhídrido 1,1-ciclohexanodiacético (0,911 g, 5,0 mmoles), la ciclohexilamina (0,63 ml, 5,5 mmoles) y el diclorometano (10,0 ml). Se diluye la mezcla reaccionante con H<sub>2</sub>O (5 ml) y se acidifica la fase acuosa a pH ~5 con HCl 6 N. Se recoge la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa con más cantidad de diclorometano (5 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (1,63 g, pureza = 95 %); (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para el C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub> = 282,21; hallado = 282,5.

25 b. N-ciclohexil-2-[1-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-acetamida

Se sintetiza el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento del ejemplo 14 (b) y (c); (m/z) [M+H]<sup>+</sup> calculado para el C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub> = 266,20; hallado = 266,3.

30 c. N-ciclohexil-2-(1-[2-(trans-7-hidroxi-3-metoxi-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ilaminol-etil)-ciclohexil]-acetamida

A una mezcla de la N-ciclohexil-2-[1-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-acetamida (0,09 g, 0,33 mmoles), el clorhidrato del trans-7-amino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-ol (0,078 g; 0,30 mmoles), la N,N-diisopropilamina (0,11 ml, 0,61 mmoles) y el diclorometano (2 ml) se le añade a 0°C el triacetoxiborhidruro sódico (0,32 g, 1,51 mmoles). Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 45 min. Se añaden agua e hidróxido sódico 0,1 N para interrumpir la reacción, manteniendo el pH < 9. Se diluye la suspensión con diclorometano (10 ml). Se recoge el extracto orgánico. Se extrae la fase acuosa con más cantidad de diclorometano (10 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a sequedad. Se disuelve el residuo en una mezcla 1:1 de AcOH/H<sub>2</sub>O y se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sal TFA (22 mg, rendimiento = 12 %); (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para el C<sub>29</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> = 471,35; hallado = 471,4.

Ejemplo 18: 2-[1-[2-(7-hidroxi-3-metoxi-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ilamino)-etil]-ciclohexil]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona

45 Se sintetiza el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento de los ejemplos 14 y 17 y empleando la 1-metilpiperazina en el paso (a); (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para el C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> = 472,35; hallado = 472,3.

Ejemplo 19: 4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ilamino)2,2-difenil-butirato de metilo (19-A) y ácido 4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ilamino)-2,2-difenil-butírico (19-B)

a. 4-bromo-2,2-difenil-butirato de metilo

55 En una corriente de nitrógeno se mezclan a temperatura ambiente el ácido 4-bromo-2,2-difenilbutírico (5,0 g, 16 mmoles), el cloruro de tionilo (1,1 ml, 16 mmoles), la N,N-dimetilformamida (0,02 ml, 0,20 mmoles) y el cloroformo (16 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo, se agita a reflujo durante 4 h y se enfría a 0°C. Se añade metanol (50 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra a sequedad, formándose un aceite marrón. Se purifica el material en bruto a través de SiO<sub>2</sub> (120 g) empleando como eluyente EtOAc al 10 % en hexanos, obteniéndose el compuesto epigrafiado (3,9 g) en forma de aceite transparente, que cristaliza en reposo; RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 7,33-7,20 (m, 10H), 3,70 (s, 3H), 3,12-3,08 (m, 2H), 2,98-2,93 (m, 2H).

b. 2,2-difenil-4-oxo-butirato de metilo

65 Se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla del 4-bromo-2,2-difenil-butirato de metilo (0,10 g,

0,300 mmoles), el N-óxido de la trimetilamina (0,09 g, 1,2 mmoles) y el sulfóxido de dimetilo (0,5 ml, 7 mmoles). Se trata la mezcla reaccionante con salmuera fría. Se extrae el producto en bruto tres veces con diclorometano, se seca con un lecho de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto, que se emplea sin más purificación.

5 c. 4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilaminol-2,2-difenil-butirato de metilo (19-A) y ácido 4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilaminol-2,2-difenil-butírico (19-B)

10 A una mezcla del clorhidrato de la amida del ácido (6S,7S)-7-amino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico (0,025 g, 0,08 mmoles), el 2,2-difenil-4-oxo-butirato de metilo (0,021 g, 0,08 mmoles), la trietilamina (0,011 ml, 0,08 mmoles), el diclorometano (1,0 ml) y metanol (0,5 ml) se le añade a temperatura ambiente el triacetoxiborhidruro sódico (0,092 g, 0,44 m moles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con una solución saturada de bicarbonato sódico. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano. Se desecha la fase acuosa. Se lava el extracto orgánico dos veces con salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra a sequedad. Se disuelve el producto en bruto en metanol (2 ml) y se le añade hidróxido sódico 5 N (0,10 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 50°C durante una noche, se diluye con una mezcla 1:1 de AcOH/H<sub>2</sub>O (1,5 ml), se filtra y se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose los compuestos epigrafiados en forma de sus sales TFA.

20 19-A: (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para el C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> = 529,30; hallado = 529,1.  
19-B: (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para el C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> = 515,28; hallado = 515,2.

Ejemplo 20: amida del ácido trans-7-(3-dimetilcarbamoil-3,3-difenil-propilamino)-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico

25 Se calienta a 80°C una mezcla del clorhidrato de la amida del ácido trans-7-amino-8,8-dimetil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico (0,10 g; 0,39 mmoles), el bromuro de (3,3-difenildihidrofuran-2-ilidina)dimetilamonio (0,14 g, 0,39 mmoles), el carbonato sódico (0,082 g, 0,79 mmoles) y la N,N-dimetilformamida (1,0 ml) y se agita durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se filtra y se diluye con una mezcla 1:1 de AcOH/H<sub>2</sub>O (3 ml). Se purifica la solución en bruto por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sal TFA (29 mg, rendimiento = 12 %); (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para el C<sub>32</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> = 514,30; hallado = 514,4.

35 Ejemplo 21: 4-(trans-7-hidroxi-3-metoxi-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-N,N-dimetil-2,2-difenil-butiramida

Se sintetiza el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento del ejemplo 20 empleando el clorhidrato del trans-7-amino-8,8-dimetil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol; (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para el C<sub>31</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O = 487,29; hallado = 487,3.

40 Ejemplo 22: amida del ácido trans-(1,1-dietil-7-hidroxi-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-heptanoico

a. trans-7-(1,1-dietil-7-hidroxi-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilaminol-heptanonitrilo

45 Se calienta a 80°C una mezcla del clorhidrato del trans-7-amino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol (0,15 g; 0,53 mmoles), el 7-bromoheptanonitrilo (0,10 g, 0,53 mmoles), el carbonato sódico (0,11 g, 1,52 mmoles) y la N,N-dimetilformamida (2,0 ml) y se agita durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se filtra y se diluye con una mezcla 1:1 de AcOH/H<sub>2</sub>O (3 ml). Se purifica la solución en bruto por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sal TFA (39 mg, rendimiento = 16 %); (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para el C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> = 359,26; hallado = 359,4.

b. amida del ácido trans-(1,1-dietil-7-hidroxi-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilaminol-heptanoico

55 A una solución del producto del paso anterior (39 mg, 0,083 mmoles) en sulfóxido de dimetilo (1,0 ml), se le añade el carbonato potásico (23 mg, 0,16 mmoles) y después se le añade por goteo el peróxido de hidrógeno (solución al 30% en peso en agua, 0,10 ml, 0,91 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con una solución saturada de sulfito sódico. Se diluye la mezcla reaccionante con una mezcla 1:1 de AcOH/H<sub>2</sub>O (4,0 ml) y se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sal TFA (6,3 mg, rendimiento = 16 %); (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para el C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> = 377,27; hallado = 377,5.

Ejemplo 23: amida del ácido 7-(5-carbamoil-pentilamino)-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico

65 Se calienta a 80°C una mezcla del clorhidrato de la amida del ácido trans-7-amino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico (50 mg, 0,16 mmoles), la 6-bromohexanamida (31 mg, 0,16 mmoles), el carbonato sódico (34 mg, 0,32 mmoles) y la dimetilformamida (1,0 ml) y se agita durante una noche. Se enfría la mezcla

reaccionante a temperatura ambiente, se filtra y se diluye con una mezcla 1:1 de AcOH/H<sub>2</sub>O (3 ml). Se purifica la solución en bruto por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sal TFA (11 mg, rendimiento = 14 %); (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para el C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> = 390,27; hallado = 390,4.

5 Ejemplos 24-31

Se obtienen los compuestos de la tabla 2 con arreglo a los procedimientos del ejemplo 22 (ejemplos 24-28) o del ejemplo 23 (ejemplos 29-31).

10 Tabla 2

ej. n.º	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup>	p	fórmula	[M+H] <sup>+</sup> calc.	[M+H] <sup>+</sup> hallado
24	-C(O)NH <sub>2</sub>	Et, Et	4	C <sub>23</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	404,28	404,4
25	-C(O)NH <sub>2</sub>	Et, Et	2	C <sub>21</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	376,25	376,2
26	-OH	Et, Et	2	C <sub>20</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	349,24	349,3
27	-OH	Et, Et	1	C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	335,23	335,2
28	-C(O)NH <sub>2</sub>	Et, Et	1	C <sub>20</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	362,24	362,4
29	-OH	Et, Et	3	C <sub>21</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	363,26	363,3
30	-C(O)NH <sub>2</sub>	Me, Me	3	C <sub>20</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	362,24	362,4
31	-OH	Me, Me	3	C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	335,23	335,5

Ejemplo 32: ácido 5-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ilamino)-3-(4-cloro-fenil)-pentanoico

15 a. éster monoetílico del ácido 3-(4-cloro-fenil)-pentanodioico

Se calienta a reflujo una solución del ácido 3-(4-clorofenil)glutárico (1,0 g, 4,1 mmoles) en anhídrido acético (20 ml, 200 mmoles), se agita durante 17 h, se enfría a temperatura ambiente y se concentra a sequedad. Se seca el residuo en bruto con vacío durante 1 h. Se disuelve el anhídrido en bruto en etanol (30 ml) y se le añade la trietilamina (3,0 ml, 22 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 17 h y se concentra a sequedad. Se disuelve el residuo en bruto en diclorometano (5 ml) y se purifica a través de SiO<sub>2</sub> (40 g) empleando MeOH al 5 % en DCM, obteniéndose el producto epigrafiado (0,785 g, rendimiento = 70 %) en forma de aceite transparente. RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 12,09 (s, 1H), 7,30-7,22 (m, 4H), 3,93-3,87 (m, 2H), 3,4 (m, 1H), 2,71-2,46 (s, 4H), 1,0 (t, J = 7 Hz, 3H).

b. 3-(4-cloro-fenil)-5-oxo-pentanoato de etilo

Se sintetiza el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento del ejemplo 14 (b) y (c); RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm): protón de aldehído en 9,47 ppm.

c. ácido 5-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ilamino)-3-(4-cloro-fenil)-pentanoico

Se sintetiza el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento del ejemplo 14 (d) empleando el 3-(4-cloro-fenil)-5-oxo-pentanoato de etilo; (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para el C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> = 487,23; hallado = 487,3.

Ejemplos 33 y 34

Se sintetizan los compuestos siguientes con arreglo a procedimientos similares a los aplicados en el ejemplo anterior.

Ejemplo 33: ácido 5-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ilamino)-3-fenil-pentanoico; (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para el C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> = 453,28; hallado = 453,4.

Ejemplo 34: ácido 1-[2-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ilamino)etil]-ciclohexano-carboxílico; (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para el C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> = 431,29; hallado = 431,6.

Ensayo 1: Ensayo de unión de radioligando a los receptores de opioides mu humano, delta humano y kappa de cobaya

## a. Preparación de membrana

5 Se cultivan células CHO-K1 (ovario de hámster chino), transfectadas de modo estable con cDNA de receptor de opioides mu humano o kappa de cobaya, en medio que consta de medio Ham's-F12 suplementado con un 10% de FBS, 100 unidades/ml de penicilina-100 µg/ml de estreptomina y 800 µg/ml de geneticina en una incubadora humidificada con un 5% de CO<sub>2</sub>, a 37°C. Se determinan los niveles de expresión del receptor (B<sub>máx</sub> ~2,0 y ~0,414 pmol/mg de proteína, respectivamente) empleando la diprenorfina-[H<sup>3</sup>] (actividad específica ~50-55 Ci/mmoles) en un ensayo de unión de radioligando a membrana.

10 Se cultivan las células hasta una confluencia del 80-95% (<25 pasajes de subcultivo). Para los pasajes de las líneas celulares se incuba una monocapa celular a temperatura ambiente durante 5 minutos y se recolectan por agitación mecánica en 10 ml de PBS suplementado con EDTA 5 mM. Después de la resuspensión se transfieren las células a 40 ml de medio de cultivo fresco para centrifugación a 1000 rpm durante 5 minutos y suspenden de nuevo en medio de cultivo fresco en una proporción apropiada de división.

15 Para la preparación de membrana se recolectan las células por agitación mecánica suave con EDTA 5 mM en PBS y posterior centrifugación (2500 g durante 5 minutos). Se suspende de nuevo los culotes en tampón de ensayo (ácido 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-etanosulfónico ácido N-(2-hidroxietil)piperazina-N'-(2-etanosulfónico 50 mM) (HEPES)), de pH 7,4 y se homogeneizan con un disruptor Polytron sobre hielo. Se centrifugan los materiales homogeneizados resultantes (1200 g durante 5 minutos), se descargan los culotes y se centrifugan los líquidos sobrenadantes (40.000 g durante 20 minutos). Se lavan los culotes una vez por resuspensión en tampón de ensayo, después se centrifugan de nuevo (40.000 g durante 20 minutos). Se suspenden de nuevo los culotes finales en tampón de ensayo (equivalente 1 matraz T-225/1 ml de tampón de ensayo). Se determina la concentración de proteína empleando un kit del tipo Bradford Protein Assay de Bio-Rad y se guardan las membranas en partes alícuotas congeladas a -80°C, hasta el momento requerido.

20 Las membranas de receptor de opioides delta humanos (hDOP) se adquieren de Perkin Elmer. Los valores K<sub>d</sub> y B<sub>máx</sub> facilitados para estas membranas, determinados por análisis de saturación en ensayos de unión de radioligando natriindol-[H<sup>3</sup>], son de 0,14 nM (pK<sub>d</sub> = 9,85) y 2,2 pmol/mg de proteína, respectivamente. La concentración de proteína se determina empleando el kit Bradford Protein Assay de Bio-Rad. Se almacenan las membranas en partes alícuotas congeladas a -80°C, hasta el momento de su utilización.

## b. Ensayos de unión de radioligando

35 Los ensayos de fijación de radioligando se realizan en una placa de ensayo de polipropileno de 96 hoyos, con una profundidad de hoyo de 1,1 ml, de tipo Axygen, en un volumen total de ensayo de 200 µl, que contienen la cantidad apropiada de proteína de membrana (~3, ~2 y ~20 µg para el mu, delta y kappa, respectivamente) en tampón de ensayo suplementado con un 0,025% de albúmina de suero bovino (BSA). Los estudios de fijación de saturación para la determinación de los valores K<sub>d</sub> del radioligando se efectúan empleando la diprenorfina-[H<sup>3</sup>] en 8-12 concentraciones diferentes, comprendidas entre 0,001 nM y 5 nM. Los ensayos de desplazamiento para la determinación de los valores pK<sub>i</sub> de los compuestos se realizan con diprenorfina-[H<sup>3</sup>] 0,5, 1,2 y 0,7 nM para el mu, delta y kappa, respectivamente y once concentraciones de compuesto comprendidas entre 10 pM y 100 µM.

45 Los datos de unión se analizan mediante un análisis de regresión no lineal empleando el paquete de programas informáticos GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) empleando el modelo de 3 parámetros para la competición sobre un sitio. Se fija el mínimo de la curva en el valor de la unión no específica, determinada en presencia de naloxona 10 µM. Los valores K<sub>i</sub> de los compuestos de ensayo se calcula, con el programa Prism, desde los mejores valores de ajuste IC<sub>50</sub> y el valor K<sub>d</sub> del radioligando, empleando la ecuación de Cheng-Prusoff (K<sub>i</sub> = IC<sub>50</sub>/(1 + ([L]/K<sub>d</sub>))), en la que [L] = la concentración de diprenorfina-[H<sup>3</sup>]. Los resultados se expresan como logaritmo decimal negativo de los valores K<sub>i</sub>, el pK<sub>i</sub>.

50 Los compuestos ensayados que tienen un valor pK<sub>i</sub> elevado en estos ensayos tienen una afinidad elevada de unión al receptor de opioide mu, delta o kappa. Los compuestos finales mencionados en los ejemplos 1-16 se someten a estos ensayos. Todos los compuestos tienen un valor pK<sub>i</sub> comprendido entre 8,7 y 10,9 para el receptor de opioide mu humano. Por ejemplo, los compuestos de los ejemplos 1, 11 y 24 tienen valores pK<sub>i</sub> de 10,0, 8,9 y 9,1, respectivamente. Los compuestos de la invención poseen también valores pK<sub>i</sub> comprendidos entre 6,3 y 10,2 para los receptores de opioides delta humano y kappa de cobaya.

60 Ensayo 2: activación mediada por el agonista del receptor de opioide mu en membranas preparadas a partir de células CHO-K1 que se expresan en el receptor de opioide mu humano

65 En este ensayo se determinan los valores de potencia y de actividad intrínseca de los compuestos ensayados midiendo la cantidad de GTPγS[S<sup>35</sup>] unido, presente después de la activación del receptor en las membranas preparadas con células CHO-K1 que se expresan en el receptor de opioide mu humano. A continuación sigue la descripción del ensayo GTP-Eu. Se aplica un método similar empleando el radioligando GTPγS[S<sup>35</sup>], en el que la cantidad de GTPγS[S<sup>35</sup>] unido se determina empleando un contador de centelleo líquido del tipo Packard Topcount.

## a. Preparaciones de membrana de receptor de opioide mu

5 Las membranas de receptor de opioide mu humano (hMOP) se preparan del modo recién descrito o bien se adquieren de Perkin Elmer. Los valores  $pK_d$  y  $B_{m\acute{a}x}$  facilitados de las membranas adquiridas se determinan por análisis de saturación en ensayos de unión de radioligando diprenorfina- $[H^3]$ , son de 10,06 y 2,4 pmol/mg de proteína, respectivamente. La concentración de proteína se determina empleando el kit Bradford Protein Assay de Bio-Rad. Se almacenan las membranas en partes alícuotas congeladas a  $-80^\circ C$ , hasta el momento de su utilización. Se diluyen el GTP-Eu y el GDP liofilizados a 10  $\mu M$  y 2 mM, respectivamente en  $H_2O$  bidestilada, después se mezclan y se permiten permanecer a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de transferirlos a muestras alícuotas individuales para el almacenamiento a  $-20^\circ C$ .

## b. Ensayo de sustitución del nucleótido GTP-Eu mu humano

15 Los ensayos de sustitución del nucleótido GTP-Eu se realizan utilizando el kit de unión llamado DELPHIA GTP (Perkin Elmer) en placas filtrantes de 96 hoyos del tipo AcroWell, con arreglo a las instrucciones del fabricante. Se preparan las membranas del modo descrito previamente y antes de comenzar el ensayo se diluyen partes alícuotas hasta una concentración de 200  $\mu g/ml$  en tampón de ensayo (HEPES 50 mM, de pH 7,4 a  $25^\circ C$ ), después se homogeneizan durante 10 segundos en un homogeneizador Polytron. Los compuestos de ensayo se reciben como soluciones patrón 10 mM en DMSO, se diluyen hasta 400  $\mu M$  con tampón de ensayo que contiene un 0,1 % de BSA y después se realizan diluciones en serie (1:5) para generar diez concentraciones de compuesto comprendidas entre 40 pM y 80  $\mu M$ . Se diluyen el GDP y GTP-Eu hasta 40  $\mu M$  y 0,4 nM, respectivamente, con tampón de ensayo. Se realiza el ensayo en un volumen total de 100  $\mu l$  que contiene 5  $\mu g$  de proteína de membrana, el compuesto ensayado está comprendido entre 10 pM y 20  $\mu M$ , el GDP 1  $\mu M$  y el GTP-Eu 10 nM diluido con  $MgCl_2$  10 mM, NaCl 50 mM y un 0,0125% de BSA (concentraciones finales de ensayo). En cada placa se incluye una curva de concentración-respuesta DAMGO (Tyr-D-Ala-Gly-(methyl)Phe-Gly-ol) (comprendida entre 12,8 pM y 1  $\mu M$ ).

30 Las placas de ensayo se preparan inmediatamente antes de realizar el ensayo después de la adición de 25  $\mu l$  de compuesto a ensayar, 25  $\mu l$  de GDP y de GTP-Eu. El ensayo se inicia con la adición de 25  $\mu l$  de proteína de membrana y se mantiene en incubación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se filtran las placas de ensayo con un colector-distribuidor de vacío Waters conectado al vacío del laboratorio y regulado a 10-12 in. de Hg y se lavan con una solución de lavado GTP a temperatura ambiente (2 x 300 ml). Los fondos de las placas se secan con material secante para quitar el exceso de líquido. Después se leen las placas inmediatamente para determinar la cantidad de GTP-Eu unido, para ello se mide la fluorescencia resuelta en el tiempo (TRF) en un lector de tipo Packard Fusion Plate Reader. Vehículo: DMSO sin superar una concentración final de ensayo del 1 %.

40 La cantidad de GTP-Eu unido es proporcional al grado de activación de los receptores de opioide mu causado por el compuesto ensayado. La actividad intrínseca (IA), expresada como porcentaje, se determina como la proporción entre la cantidad de GTP-Eu unido observada por la activación causada por el compuesto ensayado y la cantidad observada por activación causada por el DAMGO, del que se supone que es un agonista total (IA = 100). Los compuestos finales de los ejemplos 1-31 demuestran tener actividades intrínsecas inferiores aprox. a 25. Por ejemplo, los compuestos de los ejemplos 1, 11 y 24 tienen valores de IA determinados en el ensayo con GTP-EU de 0, -6 y 13, respectivamente. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención han demostrado que actúan como antagonistas del receptor de opioide mu humano.

45 Ensayo 3: Modelo de rata para la eficacia "in vivo"

50 En este ensayo se evalúa la eficacia de los compuestos ensayados en un modelo de tránsito gastrointestinal, que es un indicativo de la actividad periférica. Este estudio ha sido aprobado por el Institutional Animal Care and Use Committee at Theravance, Inc. y cumple las exigencias de la Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, publicada por la National Academy of Sciences (©1996).

## a. Ensayo de vaciado gástrico en ratas

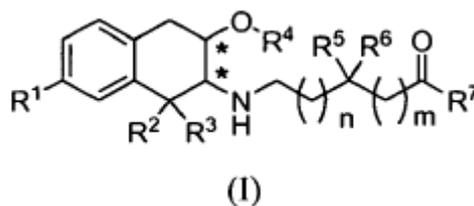
55 Se evalúan los compuestos a ensayar en un ensayo de vaciado gástrico de las ratas para determinar su capacidad de contrarrestar el vaciado gástrico retardado inducido con la loperamida. Se mantienen las ratas en ayunas durante una noche anterior a la administración de los compuestos ensayar o del vehículo por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular u oral en dosis comprendidas entre 0,001 y 30 miligramos/kilogramo (mg/kg). Después de la administración del compuesto ensayado se realiza la administración subcutánea de loperamida en una dosis de 1 mg/kg o del vehículo. Cinco minutos después de la administración de la loperamida o del vehículo, se administra a los animales un pienso de carbón no nutritivo, no absorbible, por gavaje (alimentación forzada por sonda esofágica) oral y se permite a los animales el acceso al agua durante los sesenta minutos que dura el ensayo. Se eutanizan los animales por asfixia con dióxido de carbono y después se someten a toracotomía, extirpándoles cuidadosamente el estómago. Se efectúa la ligación del estómago por el esfínter esofágico inferior y por el esfínter pilórico, para impedir que pueda vaciarse durante la separación del tejido. El peso del estómago se determina después de quitar las ligaduras.

b. Análisis de los datos y resultados

- 5 Se analizan los datos empleando el paquete de programas informáticos GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Se trazan las curvas porcentuales de compensación (inversión) por análisis de regresión no lineal emplando el modelo sigmoidal de dosis-respuesta (pendiente variable) y se calculan los valores de mejor encaje de la  $ID_{50}$ . Los mínimos y máximos de la curva se fijan para los valores de control de loperamida (que indican una compensación del 0%) y los controles de vehículo (que indican una compensación del 100 %), respectivamente. Los resultados se expresan como  $ID_{50}$ , la dosis requerida para compensar (contrarrestar) en un 50% los efectos de la loperamida, en miligramos por kilogramo. El compuesto del ejemplo 1, administrado por vía oral, presenta un valor de  $ID_{50}$  de 0,48 mg/kg en el modelo del vaciado gástrico.
- 10

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



5

en la que:

R<sup>1</sup> es -OR<sup>a</sup> o -C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son con independencia entre sí alquilo C<sub>1-3</sub>;

10 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno, bencilo y fenilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido por halógeno, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopentilo o ciclohexilo,

R<sup>7</sup> se elige entre hidroxilo, alcoxi C<sub>1-3</sub> y -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>;

15 R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, ciclohexilo y bencilo, o R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un piperidinilo o piperazinilo, dichos piperidinilo y piperazinilo están opcionalmente sustituidos por metilo;

R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>;

n es el número 0, 1, 2, 3 ó 4; y

m es el número 0 ó 1;

20 en la que los sustituyentes de los centros quirales marcados con un asterisco están en la configuración trans; con la condición de que si n + m = 1 y R<sup>7</sup> es hidroxilo o alcoxi C<sub>1-3</sub>, entonces R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se eligen con independencia entre sí entre bencilo y fenilo, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclohexilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es -OH o -C(O)NH<sub>2</sub>.

3. El compuesto de de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en el que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son con independencia entre sí metilo o etilo.

30

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en el que R<sup>4</sup> es metilo.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno, bencilo y fenilo, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclohexilo.

35

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son ambos hidrógeno.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en el que R<sup>7</sup> es -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> y dichos R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se eligen con independencia entre sí entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y bencilo o R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un piperidinilo.

40

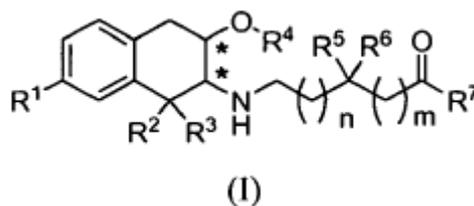
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en el que n es el número 0 y m es el número 0.

9. Una composición farmacéutica que contiene el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable y que también contiene opcionalmente un agente analgésico opioide.

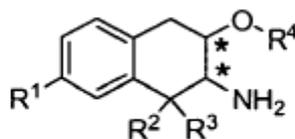
45

10. Un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula I, reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8:

50



o una sal del mismo, en el que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $n$  y  $m$  tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, que consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):

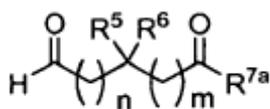


(II)

5

con

(a) un compuesto de la fórmula (III):



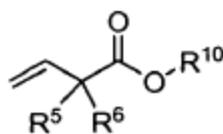
(III)

10

en la que  $R^{7a}$  es  $R^7$  u  $-OP^1$  y dicho  $P^1$  es un grupo protector de hidroxilo y opcionalmente eliminar el grupo protector; o

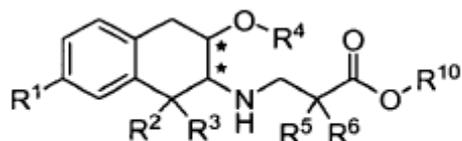
(b) un compuesto de la fórmula (IV):

15



(IV)

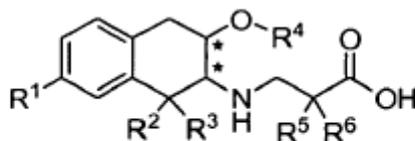
en la que  $R^{10}$  es alquilo  $C_{1-3}$  para formar un compuesto de la fórmula (V):



(V)

20

y opcionalmente poner en contacto el compuesto (V) con una base para generar un compuesto de la fórmula (VI):

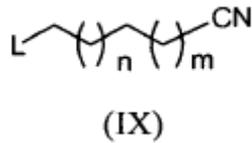


(VI)

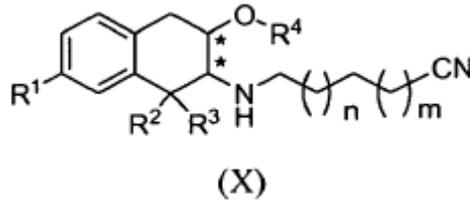
25

y opcionalmente hacer reaccionar el compuesto (VI) con una amina de la fórmula  $HNR^8R^9$ ; o

(c) un compuesto de la fórmula (IX):



en la que L es un grupo saliente halógeno, para formar un compuesto de la fórmula (X):



- 5 e hidrolizar el compuesto (X)  
para obtener un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo.
- 10 11. Un compuesto reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, para el uso en la terapia.
12. El compuesto de la reivindicación 11, para el uso en el tratamiento de la disfunción intestinal inducida por opioides o del íleo postoperatorio.
- 15 13. El compuesto de la reivindicación 11, para el uso en reducir o prevenir un efecto secundario asociado con el uso de un agente opioide en un mamífero, por administración a un mamífero de un opioide y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8.
- 20 14. Un método de estudio de una muestra o sistema biológico "in vitro", que contiene un receptor de opioide mu, el método consiste en:  
(a) poner en contacto la muestra o el sistema biológico "in vitro" con un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8; y  
(b) determinar el efecto causado por el compuesto en la muestra o sistema biológico.
- 25