

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 354**

51 Int. Cl.:

C07C 233/36	(2006.01) A61P 1/00	(2006.01)
C07C 233/78	(2006.01) A61P 25/04	(2006.01)
C07C 235/10	(2006.01) A61K 31/16	(2006.01)
C07C 237/48	(2006.01) A61K 31/13	(2006.01)
C07C 255/24	(2006.01) C07C 335/16	(2006.01)
C07C 275/24	(2006.01)	
C07C 275/34	(2006.01)	
C07C 311/14	(2006.01)	
C07D 307/68	(2006.01)	
C07D 333/38	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2009 E 09727561 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013 EP 2280933**

54 Título: **Derivados de 2-aminotetralina como antagonistas del receptor de opioide mu**

30 Prioridad:

01.04.2008 US 41445 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.11.2013

73 Titular/es:

**THERAVANCE, INC. (100.0%)
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 431 354 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2-aminotetralina como antagonistas del receptor de opioide mu

5 Antecedentes de la invención

Sector de la invención

La invención está dirigida a derivados de amino y amido-aminotetralina y compuestos relacionados que son útiles como antagonistas del receptor mu opioide. La invención está también dirigida a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y es utilizable en procedimientos de utilización de dichos compuestos para el tratamiento o mejora de estados médicos mediados por la actividad del receptor mu opioide. Se describen procesos e intermediarios útiles para la preparación de dichos compuestos.

15 Estado de la técnica

Se acepta en la actualidad de modo general que los opioides endógenos desempeñan un papel complejo en la fisiología gastrointestinal. Los receptores de opioides se expresan en todo el cuerpo, tanto en el sistema nervioso central como en las regiones periféricas incluyendo el tubo gastrointestinal (GI).

Los compuestos que funcionan como agonistas en los receptores de opioides, de los cuales un ejemplo prototipo es la morfina, son las bases de la terapia de analgésicos para el tratamiento de dolor de moderado a severo. Desafortunadamente, la utilización de analgésicos opioides está asociada frecuentemente a efectos secundarios adversos en el tubo GI, colectivamente designados disfunciones del intestino inducidas por opioides (OBD). La disfunción OBD incluye síntomas tales como estreñimiento, vaciado gástrico disminuido, dolores abdominales e incomodidad, hinchamiento, náuseas y reflujo gastroesofágico. Tanto los receptores de opioides centrales como periféricos están probablemente involucrados en la ralentización del tránsito gastrointestinal después de la utilización de opioides. No obstante, las pruebas sugieren que los receptores periféricos de opioides en el tubo GI son básicamente responsables de los efectos adversos de los opioides en la función GI.

Dado que los efectos secundarios de los opioides están mediados predominantemente por receptores periféricos, mientras que la analgesia es central en su origen, un antagonista periférico selectivo puede potencialmente bloquear efectos secundarios indeseables relacionados con GI sin interferir con los efectos centrales benéficos de los analgésicos o precipitando síntomas de retirada del sistema nervioso central.

De los tres subtipos de receptores de opioides principales designados mu, delta y kappa, la mayor parte de analgésicos opioides utilizados clínicamente se cree que actúan por vía de activación del receptor de opioide mu ejerciendo efectos analgésicos y alterando la motilidad del GI. De acuerdo con ello, los antagonistas de opioides mu periféricamente selectivos se espera que sean útiles para el tratamiento de la disfunción intestinal inducida por opioides. Los agentes preferentes demostrarán una unión significativa a receptores de opioides mu in vitro y serán activos in vivo en modelos animales de GI. Se describen antagonistas receptores de opioides en Grundt, P. y otros, J. Med. Chem., vol. 47, no.21 (2004), p.5069-5075.

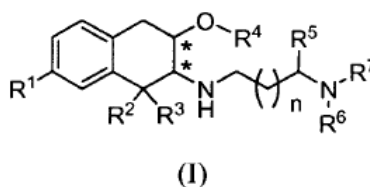
El íleo postoperatorio (POI) es un desorden de motilidad reducida del tubo GI que tiene lugar después de cirugía abdominal o de otro tipo. Los síntomas de POI son similares a los de OBD. Además, dado que los pacientes quirúrgicos son tratados frecuentemente durante y después de la cirugía con analgésicos opioides, la duración de POI se puede combinar por la motilidad reducida de GI asociada al uso de opioides. Los antagonistas de opioides mu útiles para tratar OBD se espera, por lo tanto, que sean también beneficiosos en el tratamiento de POI.

50 Resumen de la invención

La invención da a conocer nuevos compuestos que poseen actividad antagonista del receptor de opioide mu.

De acuerdo con ello, la invención da a conocer un compuesto de fórmula (I):

55



en el que
 R^1 es $-OR^a$ o $-C(O)NR^bR^c$;

R^2 , R^3 y R^4 son cada uno de ellos independientemente C_{1-3} alquilo;

R^5 es seleccionado entre hidrógeno, $-CH_2$ -ciclohexilo, bencilo, $-CH_2OH$ y $C(O)OH$;

R^6 es hidrógeno o C_{1-3} alquilo;

5 R^7 es seleccionado entre hidrógeno $-C(O)R^8$, $-C(O)NHR^9$, $-C(S)NHR^{10}$, $-S(O)_2R^{11}$, y C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con $-C(O)NH_2$, $-OH$, $-CN$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, ciclohexilo o fenilo, en el que ciclohexilo y fenilo son cada uno de ellos opcionalmente sustituidos con uno o dos halo; R^8 es seleccionado entre fenilo, bencilo, C_{5-6} cicloalquilo, furanilo, tiofenilo, y C_{1-6} alquilo, en el que fenilo, bencilo y C_{5-6} cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos halo o con $-S(O)_2NH_2$, y C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre $-OH$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2CH_3$, fenilo y $-OCH_2OCH_3$;

10 R^9 es seleccionado entre C_{1-6} alquilo, fenilo, bencilo y $-CH_2$ -ciclohexilo, en el que fenilo y bencilo están cada uno de ellos opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halo, $-OCH_3$ y $-CF_3$;

R^{10} es seleccionado entre C_{1-6} alquilo, fenilo y bencilo en los que fenilo y bencilo están opcionalmente sustituidos por uno o dos halo;

15 R^{11} es seleccionado entre C_{1-6} alquilo, ciclohexilo y fenilo, en el que fenilo está opcionalmente sustituido por $-NHC(O)CH_3$ o con 1 a 5 fluoro;

R^a , R^b y R^c son cada uno independientemente hidrógeno o C_{1-3} alquilo; y

n es 0 ó 1;

en el que los sustituyentes en los centros quirales marcados por asteriscos se encuentran en configuración trans;

20 a condición de que cuando R^1 es $-OR^a$, entonces, como mínimo, uno de R^5 y R^7 no es hidrógeno o C_{1-6} alquilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La invención da a conocer también una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable..

25 La invención es utilizable en un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad o estado asociado con una actividad del receptor de opioide mu, por ejemplo, un desorden de motilidad reducida del tubo gastrointestinal, tal como disfunción de intestino inducida por opioides e íleo postoperatorio, comprendiendo el procedimiento la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición farmacéutica de la invención.

30 Los compuestos de la invención pueden ser utilizados también como herramientas de investigación, es decir, para estudiar sistemas biológicos o muestras biológicas o para estudiar la actividad de otros compuestos químicos. De acuerdo con ello, la invención también es utilizable en un procedimiento de utilización de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como herramienta de investigación para estudiar un sistema biológico o una muestra para descubrir nuevos compuestos que tienen actividad de receptor de opioide mu, comprendiendo el procedimiento el contacto de un sistema biológico o muestra con un compuesto de la invención y determinando los efectos provocados por el compuesto en el sistema biológico o en la muestra.

40 En aspectos separados y distintos, la invención da a conocer también procesos sintéticos e intermediarios que son útiles para preparar compuestos de la invención.

45 La invención facilita también un compuesto de la invención, tal como se describe en la misma, para utilización en terapia médica y es utilizable en la utilización de un compuesto de la invención en la fabricación de una formulación o medicamento para tratar una enfermedad o estado asociado con actividad de receptor de opioide mu, por ejemplo un desorden de motilidad reducida del tubo gastrointestinal en un mamífero.

Descripción detallada de la invención

50 La invención da a conocer antagonistas del receptor de opioide mu de fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables del mismo e intermediarios para su preparación. Los siguientes sustituyentes y valores están destinados a facilitar ejemplos representativos de varios aspectos de esta invención. Estos valores representativos están destinados a definir adicionalmente dichos aspectos y no están destinados a excluir otros valores o a limitar el alcance de la invención.

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

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

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

En un aspecto específico, R^2 , R^3 y R^4 son cada uno de ellos independientemente C_{1-3} alquilo.

En otro aspecto específico, R^2 y R^3 son cada uno de ellos independientemente metilo o etilo.

60 En otros aspectos adicionales específicos, R^2 y R^3 son cada uno de ellos etilo o bien R^2 y R^3 son cada uno de ellos metilo.

En un aspecto específico, R^4 es metilo.

En un aspecto específico, R^5 es seleccionado entre hidrógeno, CH_2 -ciclohexilo, bencilo, $-CH_2OH$ y $-C(O)OH$.

En otro aspecto específico, R^5 es seleccionado entre hidrógeno, CH_2 -ciclohexilo y bencilo. En otro aspecto específico, R^5 es hidrógeno ó $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$. En otro aspecto específico adicional, R^5 es $-\text{CH}_2$ -ciclohexilo o bencil. En otro aspecto específico adicional, R^5 es hidrógeno.

En un aspecto específico, R^5 es hidrógeno o C_{1-3} alquilo.

5 En otro aspecto, R^6 es hidrógeno o metilo. En otro aspecto adicional, R^6 es hidrógeno.

En un aspecto específico, R^7 se selecciona entre hidrógeno, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^9$, $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}^{10}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ y C_{1-6} alquilo, opcionalmente sustituido por $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, ciclohexilo o fenilo, en los que ciclohexilo y fenilo están cada uno de ellos opcionalmente sustituidos con uno o dos halo;

En un aspecto específico, R^7 se selecciona entre hidrógeno $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^9$, $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}^{10}$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$.

10 En otro aspecto específico, R^7 es C_{1-6} alquilo, opcionalmente sustituido por $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, ciclohexilo o fenilo en los que ciclohexilo y fenilo están sustituidos cada uno de ellos opcionalmente con uno o dos halo.

15 En un aspecto específico, R^7 es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, en el que R^8 se selecciona entre fenilo, bencilo, C_{5-6} cicloalquilo, furanilo, tiofenilo y C_{1-6} alquilo, en el que fenilo, bencilo y C_{5-6} cicloalquilo están sustituidos cada uno de ellos opcionalmente con uno o dos halo o con $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ y C_{1-6} alquilo están sustituidos cada uno de ellos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados entre $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, fenilo y $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$.

20 En otro aspecto específico, R^7 es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ en el que R^8 se selecciona entre fenilo, C_{5-6} cicloalquilo, y C_{1-6} alquilo, en el que fenilo y C_{5-6} cicloalquilo están opcionalmente sustituidos por uno o dos halo.

En un aspecto específico, R^7 es $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^9$, en el que R^9 se selecciona entre C_{1-6} alquilo, fenilo, bencilo y $-\text{CH}_2$ -ciclohexilo, en el que fenilo y bencilo están cada uno de ellos opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados entre halo, $-\text{OCH}_3$, y $-\text{CF}_3$.

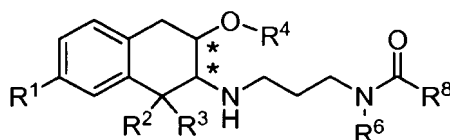
25 En otro aspecto específico, R^7 es $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}^{10}$, en el que R^{10} se selecciona entre C_{1-6} alquilo, fenilo, y bencilo, en el que fenilo y bencilo están cada uno de ellos opcionalmente sustituidos por uno o dos halo.

30 En otro aspecto específico adicional, R^7 es $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$, en el que R^{11} se selecciona entre C_{1-6} alquilo, ciclohexilo, y fenilo, en el que fenilo está opcionalmente sustituido por $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}$, o por 1 a 5 fluoro;

En un aspecto específico, R^a , R^b , y R^c son cada uno de ellos independientemente hidrógeno o C_{1-3} alquilo. En otro aspecto específico R^a es hidrógeno. En otro aspecto adicional, R^b , y R^c son cada uno de ellos independientemente hidrógeno.

35 En un aspecto específico, n es 0, ó 1. En otro aspecto específico, n es 1. En otro aspecto específico adicional n es 0.

En un aspecto, la invención da a conocer compuestos de fórmula (II):



(II)

40 en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 y R^8 son los definidos anteriormente y en el que los sustituyentes en los centros quirales marcados por asteriscos se encuentran en configuración trans.

45 Se incluyen dentro de este aspecto, compuestos de fórmula (II), en los que

R^1 es $-\text{OH}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;

R^2 y R^3 son cada uno de ellos metilo o bien R^2 y R^3 son cada uno de ellos etilo;

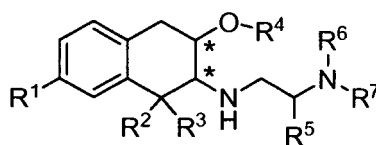
R^4 es metilo; y

R^8 es seleccionado entre, C_{5-6} cicloalquilo, y C_{1-6} alquilo, en los que fenilo y C_{5-6} cicloalquilo están finalmente

50 sustituidos por uno o dos halo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, la invención da a conocer compuestos de fórmula (III):



(III)

en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son los definidos anteriormente y en el que los sustituyentes en los centros quirales marcados por asteriscos se encuentran en configuración trans.

En particular, la invención da a conocer compuestos de fórmula (III) en el que:

R^1 es -OH o bien -C(O)NH₂;

R^2 y R^3 son cada uno de ellos metilo o R^2 y R^3 son cada uno de ellos etilo;

R^4 es metilo;

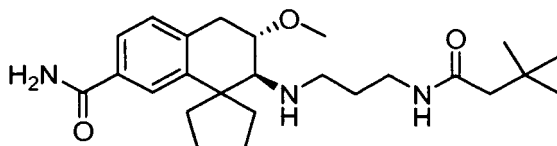
R^5 es bencilo; y

R^6 y R^7 son cada uno de ellos hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La invención da a conocer además los compuestos de los Ejemplos 1 a 162.

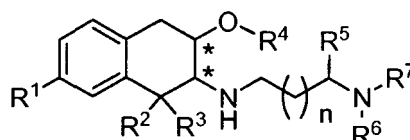
La convención de designación química utilizada en esta descripción es ilustrada por el compuesto del Ejemplo 12.



que es amida del ácido

(6S,7S)-7-[3-(3,3-dimetil-butirilamino)-propiloaminol-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico de acuerdo con las convenciones IUPAC implementado en software AutoNom, (MDL Information Systems, GmbH, Frankfurt, Alemania). A efectos de comodidad, el grupo bicíclico, 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilamino se designa alternativamente por el nombre común "aminotetralina".

Todos los compuestos de la invención se encuentran en configuración trans con respecto a los dos centros quirales, tal como se ha indicado por asteriscos en la fórmula (I):



Además de la estereoquímica del grupo de aminotetralina, los compuestos de la invención pueden contener un centro quiral en el átomo de carbono, al que está fijado el sustituyente R^5 . Los compuestos pueden ser un isómero puro o un diastereómero, por ejemplo, el isómero (6S),(7S) del compuesto del ejemplo 12 representado anteriormente, o una mezcla del isómero (6S),(7S) y el isómero (6R),(7R). Estas mezclas están indicadas en esta descripción por el prefijo trans. De acuerdo con ello, la invención incluye isómeros puros o diastereómeros, mezclas de isómeros o diastereómeros, mezclas racémicas, y mezclas de isómeros enriquecidos con estereoisómeros, siempre que no se indique de otro modo. Cuando se especifica la estereoquímica de un compuesto, se comprenderá por los técnicos en la materia que pequeñas cantidades de otros estereoisómeros pueden encontrarse presentes en las composiciones de la invención si no se indica de otro modo, a condición de que cualquier utilización de la composición en su conjunto no queda eliminada por la presencia de los otros isómeros indicados.

La presente invención incluye también compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I), es decir, compuestos de fórmula (I) en los que un átomo ha sido sustituido o enriquecido con un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que predomina en la naturaleza. Se incluyen entre los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en un compuesto de fórmula (I), sin que quede limitado a ello, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{36}Cl y ^{18}F son de particular interés los compuestos de fórmula (I) enriquecidos en tritio o carbono-14, cuyos compuestos pueden ser utilizados, por ejemplo, en estudios de distribución en tejidos. Asimismo, son de particular interés compuestos de fórmula (I) enriquecidos en deuterio, especialmente en un lugar del metabolismo, cuyos compuestos se espera que tengan una mayor estabilidad metabólica. Son asimismo de particular interés los compuestos de fórmula (I) enriquecidos en un isótopo emisor de

positrones, tal como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , cuyos compuestos pueden ser utilizados, por ejemplo, en estudios de Topografía Por Emisión de Positrones (PET).

Definiciones

5 Cuando se describen los compuestos, composiciones y procedimientos de la invención, los siguientes términos tienen los significados que se indican sino se indica de otro modo.

10 El término "alquilo" significa un grupo hidrocarburo saturado monovalente que puede ser lineal o ramificado o combinaciones de los mismos. Si no se define de otro modo, estos grupos alquilo contienen de manera típica de 1 a 10 átomos de carbono. Son grupos alquilo representativos, a título de ejemplo, metilo (Me), etilo (Et), n-propilo (n-Pr), isopropilo (i-Pr), n-butilo (n-Bu), secbutilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-etilbutilo, 2,2-dimetilpentilo, 2-propilpentilo, y similares.

15 El término "compuesto" significa un compuesto que ha sido preparado sintéticamente o preparado de cualquier otra manera, tal como, por ejemplo, por metabolismo in vivo.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad suficiente para llevar a cabo el tratamiento cuando se administra a un paciente que necesita el tratamiento.

20 El término "tratamiento" utilizado en esta descripción, significa el tratamiento de una enfermedad, desorden, o estado médico en un paciente, tal como un mamífero (particularmente un humano) que comprende uno o varios de los siguientes:

- 25 (a) impedir que ocurra la enfermedad, desorden, o estado médico, es decir, tratamiento profiláctico de un paciente;
- (b) mejora de la enfermedad, desorden o estado médico, es decir, eliminar o provocar la regresión de la enfermedad, desorden o estado médico en un paciente, incluyendo contrarrestar los efectos de otros agentes terapéuticos;
- (c) suprimir la enfermedad, desorden, o estado médico, es decir, ralentizar o detener el desarrollo de la
- 30 enfermedad, desorden, o estado médico en un paciente; o bien
- (d) aliviar los síntomas de la enfermedad, desorden, o estado médico en un paciente.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal preparada a partir de un ácido o una base que es aceptable para administración a un paciente, tal como un mamífero. Estas sales se pueden derivar de ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables y bases farmacéuticamente aceptables. De manera típica,

35 las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la presente invención son preparadas a partir de ácidos. Se incluyen entre las sales derivadas de ácidos farmacéuticamente aceptables, sin que ello sea limitativo, ácidos acético, adípico, bencenosulfónico, benzoico, camforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, glicólico, hidrobromico, hidroclicrico, láctico, maleico, málico, mandélico, metansulfónico, mícico, nítrico, oxálico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico, xinafoico (ácido 1-hidroxi-2-naftoico), ácido naftalen-1,5-disulfónico y similares.

40 El término "grupo amino-protector" significa un grupo protector adecuado para prevenir reacciones no deseadas en un nitrógeno amino. Entre los grupos protectores de amino representativos se incluyen, sin que ello sea limitativo, formilo; grupos acilo, por ejemplo, grupos alcanilo, tales como grupos acetilo y tri-fluoracetilo; alcóxicarbonilo, tales como tert-butoxicarbonilo (Boc); grupos arilmetoxicarbonilo, tales como benciloxicarbonilo (Cbz) y grupos 9-fluorenilmetoxicarbonil (Fmoc); grupos arilarilmetilo, tales como bencilo (Bn), tritil (Tr), y 1,1-di-(4'-metoxifenil)metilo; grupos sililo, tales como trimetilsililo (TMS) y tert-butildimetilsililo (TBDMS); y similares.

50 El término "grupo hidroxiprotector" significa un grupo protector adecuado para prevenir reacciones no deseadas en un grupo hidroxilo. Se incluyen entre los grupos hidroxiprotectores representativos, sin que ello sea limitativo, grupos alquilo, tales como metilo, etilo, y tert-butilo; grupos acilo, por ejemplo, alcanilo, tal como acetilo, grupos arilmetilo, tales como bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm), y difenilmetilo (benzohidrido, DPM); grupos sililo, tales como trimetilsililo (TMS) y tert-butildimetilsililo (TBS); y similares.

Procedimientos Sintéticos Generales

60 Los compuestos de la invención, se pueden preparar a partir de materiales iniciales de partida fácilmente disponibles utilizando los siguientes procedimientos y procesos generales. Si bien, un aspecto específico de la presente invención se ha mostrado en los esquemas siguientes, los expertos en la materia reconocerán que todos los aspectos de la presente invención pueden ser preparados utilizando los métodos descritos en la presente invención o utilizando otros métodos, reactivos y materiales iniciales, conocidos por los expertos en la materia. También se apreciará que donde se facilitan condiciones típicas o preferentes de procesos (por ejemplo, temperaturas de

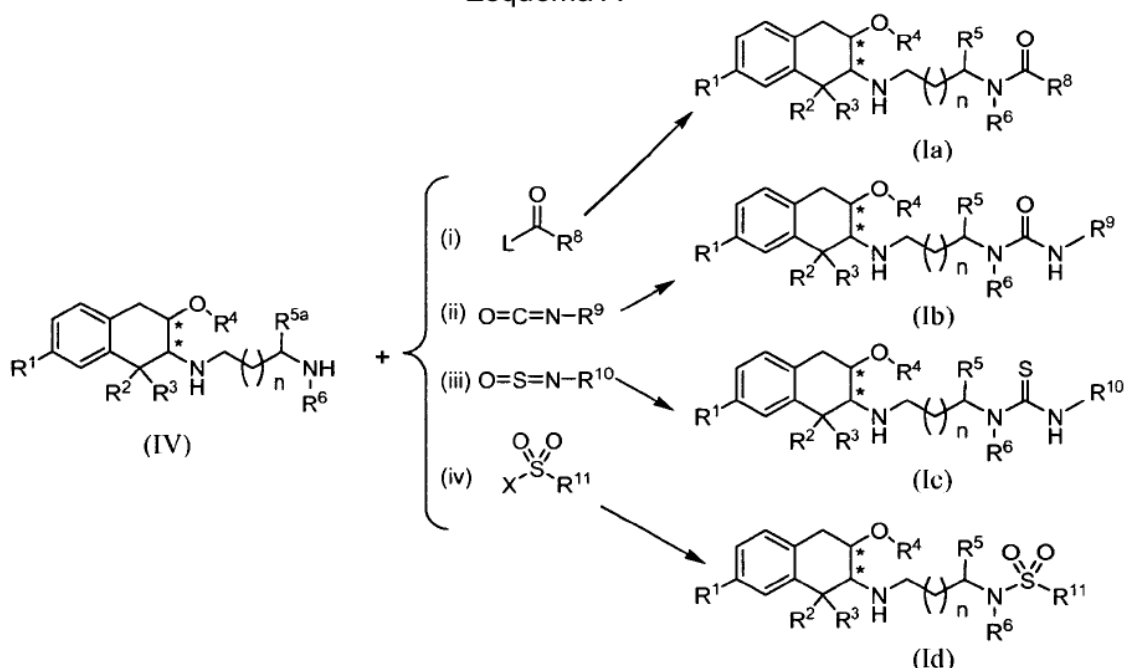
65 reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.) también se pueden utilizar otras condiciones de proceso si no se indica de otro modo. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los

reactivos de disolventes específicos utilizados, pero estas condiciones se pueden determinar por un experto en la materia por procedimientos de optimización rutinarios.

Además, tal como quedará evidente a los expertos en la materia, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para impedir que ciertos grupos funcionales sufran reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional específico, así como condiciones adecuadas para protección y desprotección, son bien conocidos en esta técnica. Por ejemplo, numerosos grupos protectores y su introducción y eliminación se describen en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, Wiley, New York, 1999, y referencias citadas en los mismos.

En procedimientos típicos de síntesis, se prepararan compuestos de la invención de fórmula (I), en los que R^7 es $-C(O)R^8$, $-C(O)NHR^9$, $-C(S)NHR^{10}$, o $-S(O)_2R^{11}$, tal como se muestra en el esquema A. (Los sustituyentes y variables mostrados en los esquemas siguientes tienen las definiciones que se facilitan anteriormente, si no se indica de otro modo).

Esquema A

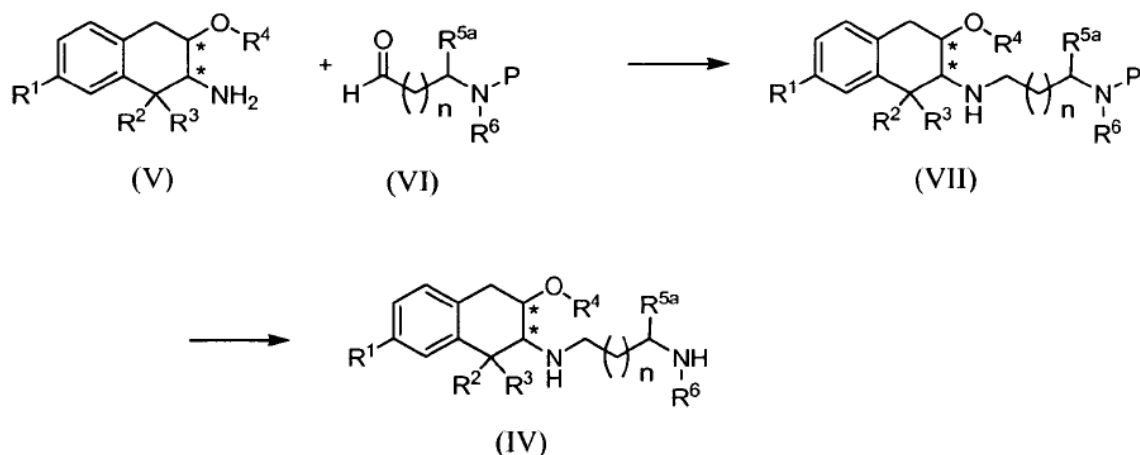


En el esquema A, R^{5a} representa R^5 o una forma protegida de R^5 , L representa un grupo saliente, tal como cloro o bromo, o $L-C(O)R^8$ representa ácido carboxílico, y X representa un grupo saliente halo. Cuando R^{5a} representa una forma protegida de R^5 , las reacciones incluyen también una etapa de desprotección que no se ha mostrado. La reacción (i) en la que L es un grupo saliente halo, y las reacciones (ii), (iii), y (iv) pueden ser llevadas a cabo en condiciones similares de reacción. De manera típica, el intermediario (IV) recibe contacto entre 1 y 2 aproximadamente, equivalentes del reactivo haluro de ácido, isocianato, isotiocianato, o sulfonylhaluro mostrado anteriormente en un diluyente inerte, tal como diclorometano, en presencia de un exceso de una base, por ejemplo, entre 2 y 5 equivalentes aproximadamente de una base, tal como N,N-diisopropiletilamina o trietilamina. Entre los diluyentes inertes adecuados se incluyen también 1,1,2,2-tetracloroetano, tetrahydrofurano, dimetilacetamida, y similares. La reacción es conducida típicamente a una temperatura en un rango de unos -50°C hasta unos 30°C durante aproximadamente un cuarto de hora hasta unas 24 horas, o hasta que la reacción se ha completado sustancialmente.

Cuando el reactivo $L-C(O)R^8$ representa un ácido carboxílico, la reacción (i) es conducida típicamente por contacto del intermediario (IV) con entre aproximadamente 1 y 5 equivalentes del ácido $HO-C(O)R^8$ en un diluyente inerte, en presencia de un exceso de una base, tal como se ha descrito anteriormente y en presencia de aproximadamente de entre 1 y 6 equivalente de un agente de activación, tal como N,N-carbonil diimidazol (CDI), N,N,N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio hexafluorofosfato (HATU) o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC). La reacción es conducida típicamente a una temperatura en un rango aproximado de 25°C hasta 100°C durante unas 2 horas hasta unas 16 horas, o hasta que la reacción se ha completado sustancialmente.

El intermediario (IV) del esquema A puede ser preparado tal como se muestra en el esquema B:

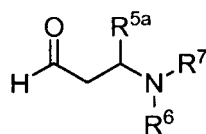
Esquema B



en los que P representa un grupo amino-protector. Un intermediario (V) de aminotetralina es N-alquilado reductivamente por reacción con un aldehído de fórmula (VI) para proporcionar un intermediario protegido (VII) que es desprotegido por procedimientos convencionales para proporcionar el intermediario (IV).

La reacción inicial se lleva a cabo típicamente por contacto del intermediario (V) con entre 1 y 2 equivalentes aproximadamente de un aldehído de fórmula (VI) de un diluyente adecuado, tal como diclorometano, en presencia de entre aproximadamente 1 y 2 equivalentes de un agente reductor. La reacción es llevada a cabo típicamente a una temperatura de un rango de aproximadamente 0 °C hasta temperatura ambiente durante aproximadamente una hora hasta unas 24 horas o hasta que la reacción se haya completado sustancialmente. Entre los agentes reductores típicos se incluyen el triacetoxiborohidruro, borohidruro de sodio, y cianoborohidruro de sodio. El producto (VII) es aislado por medios convencionales y desprotegido para proporcionar el intermediario (IV). En la reacción del esquema B, el intermediario (V) puede ser dispuesto en forma de base libre o en forma de sal. En este último caso, se pueden utilizar opcionalmente en la reacción, entre unos 1 y 3 equivalentes de una base.

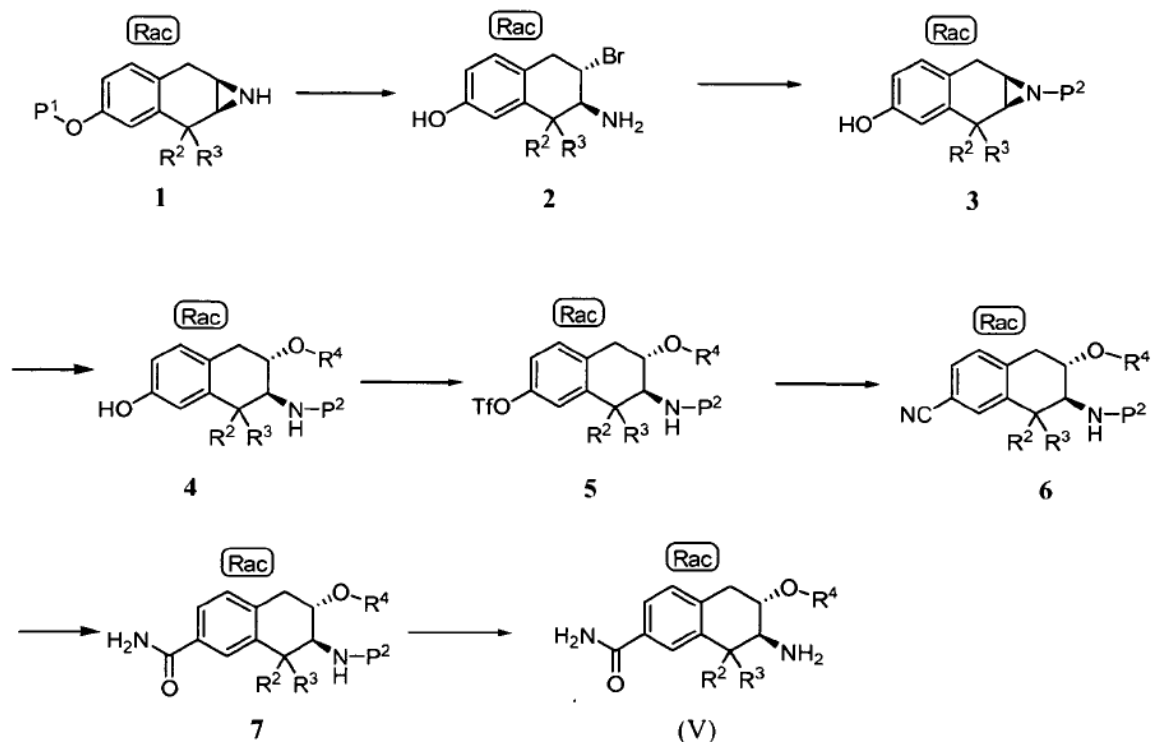
Un procedimiento alternativo para preparar compuestos de fórmula (I) sigue la ruta del esquema B utilizando el intermediario de aldehído (VIII):



en lugar del aldehído (VI).

Un proceso a título de ejemplo para la preparación de un intermediario de aminotetralina (V), en el que R¹ es -C(O)NH₂ se muestra en el esquema C.

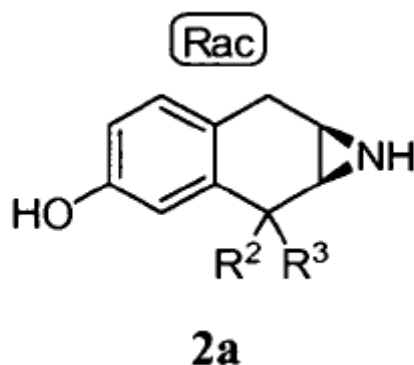
Esquema C



en las que P^1 representa un grupo hidroxi-protector, P^2 representa un grupo amino protector y $-OTf$ representa sulfonato de trifluorometano (comunmente, triflato). La notación "Rac" indica que el compuesto es una mezcla racémica de la estructura específica mostrada y la estructura tiene la estereoquímica opuesta en los centros quirales.

Un pequeño alquilo es útil como grupo protector P^1 . Utilizando un alquilo para P^1 se puede hacer reaccionar el intermediario 1, aziridina, con HBr para conseguir el intermediario 2 que es aislado convenientemente como sal HBr. De manera típica, el intermediario 1 se lleva a contacto con un exceso, por ejemplo, entre unos 12 y 18 equivalentes de HBr. La eficiencia de la reacción mejora al incluir un catalizador de transferencia de fase. La reacción se lleva a cabo típicamente a una temperatura comprendida entre unos 90 y 110°C durante aproximadamente unas 10 y 20 horas o hasta que la reacción ha quedado sustancialmente completa. Utilizando Boc, por ejemplo, para el grupo protector P^2 , se forma a continuación el intermediario 3, tratando 2 con una base, que reforma el anillo de aziridina in situ y añadiendo entre 1 y 1,3 equivalentes aproximadamente de di-tert-butildicarbonato (comúnmente $(Boc)_2O$) en condiciones de reacción convencionales para proporcionar el intermediario 3.

De manera alternativa, el grupo P^1 del intermediario de aziridina 1 es desprotegido en dos etapas por reacción con HBr o BBr_3 y subsiguientemente tratamiento con una base para conseguir el intermediario 2a:



que es protegido a continuación en el nitrógeno de la aziridina, por ejemplo, por reacción con (Boc)₂O para proporcionar el intermediario 3.

A continuación, la aziridina amino-prottegida 3 se lleva a contacto con un gran exceso de un alcohol R⁴OH en presencia de un catalizador ácido suave, tal como tosiloato de piridina para conseguir el intermediario 4.

Se puede preparar un intermediario de aminotetralina de fórmula (V) en el que R¹ es OH por desprotección del intermediario 4. Por ejemplo, cuando el grupo protector P² es Boc, el intermediario de fenol de fórmula (V) se obtiene tratando 4 con un ácido. De manera similar, se puede preparar de forma análoga un intermediario de aminotetralina de fórmula (V) en el que R¹ es -OR^a en el que R^a es C₁₋₃alquilo empezando con un intermediario de fórmula 1 en el que P¹ es el alquilo pequeño deseado y omitiendo la etapa inicial de desprotección.

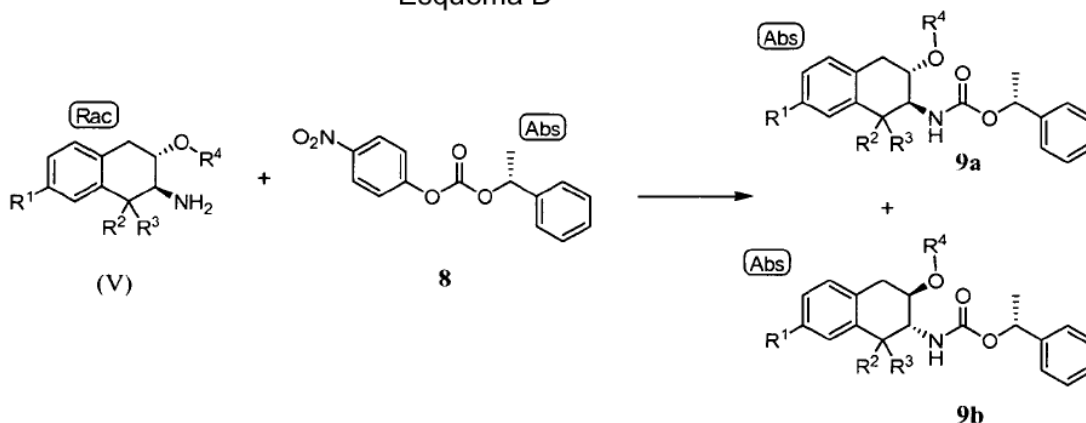
El resto de etapas del esquema C muestra la conversión de la aminotetralina 4 hidroxilada en un intermediario 7 carboxamida sustituida y la etapa final de desprotección. El hidróxido de un intermediario 4 es convertido en primer lugar en triflato al establecer contacto 4 en un diluyente inerte con aproximadamente entre 1 y 2 equivalentes de cloruro de trifluorometansulfonilo en presencia aproximadamente de 1 a 3 equivalentes de una base, tal como trietilamina para proporcionar el intermediario 5. La reacción de 5 con cianuro de zinc en presencia de un catalizador de metal de transición proporciona el intermediario 6. Esta reacción se lleva a cabo de manera típica a una temperatura comprendida aproximadamente entre 80°C y 120°C bajo una atmósfera inerte durante aproximadamente desde media a 2 horas o hasta que la reacción quede completa sustancialmente.

A continuación, el nitrilo del intermediario 6 es hidrolizado a la carboxamida del intermediario 7. Tal como se ha descrito en los ejemplos indicados a continuación, en un procedimiento de síntesis, el nitrilo 6 se lleva a contacto con entre 5 y 8 equivalentes aproximadamente de perborato sódico monohidratado en un diluyente inerte tal como metanol. La reacción es llevada a cabo a una temperatura comprendida entre aproximadamente 50 y 60°C durante un tiempo aproximado de 12 a 24 horas o hasta que la reacción quede sustancialmente completa. Se incluyen entre los procesos alternativos para la hidrólisis de un nitrilo pasando a una amida la utilización de platino catalizador, en particular, hidruro (ácido dimetilfosfonio-kP)[hidrógeno bis(dimetilfosfinito-kP)] platino (II) y tratamiento con peróxido de hidrógeno, tal como se ha descrito en los siguientes ejemplos. Finalmente, el intermediario 7 es desprotegido por tratamiento convencional con un ácido para proporcionar la aminotetralina de la fórmula (V).

Se puede preparar un intermediario de fórmula (V) en el que R¹ es -C(O)NR^bR^c en el que R^b y R^c son alquilo, a partir del intermediario 6 convirtiendo el nitrilo en ácido carboxílico por hidrólisis en presencia de una base seguido de acoplamiento de amida con una amina de fórmula HNR^bR^c.

Los enantiómeros individuales de fórmula (V) se pueden separar utilizando un quiral auxiliar. El esquema D muestra la utilización del quiral auxiliar ácido carbónico 4-nitro-fenil éster (R)-1-fenil-etil éster (8):

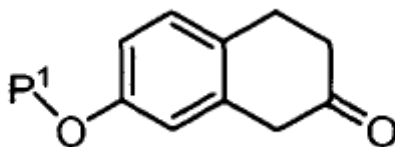
Esquema D



para preparar un par de diastereómeros no racémicos 9a y 9b que pueden ser separados. La notación "Abs" indica el compuesto quiral específico que se ha mostrado. La aminotetralina racémica (V) establece contacto con aproximadamente 0,8 a 1,2 equivalentes del auxiliar quiral 8 en un diluyente inerte en presencia entre aproximadamente 2 y 4 equivalentes de una base tal como trietilamina para preparar una mezcla diastereomérica de intermediarios 9a y 9b. La reacción se lleva a cabo típicamente a una temperatura comprendida entre 80 y 95°C durante entre 4 y 20 horas aproximadamente o hasta que la reacción quede sustancialmente completa. Los diastereómeros 9a y 9b pueden ser separados por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y recogidos separadamente o por cristalización en el que el diastereómero 9a ha cristalizado preferentemente, dejando de manera predominante el diastereómero 9b en solución. Finalmente, el grupo carbamato puede ser eliminado de los diastereómeros 9a y 9b aislados por tratamiento con un ácido para proporcionar los enantiómeros individuales de

aminotetralina (V). El auxiliar quiral 8 puede ser preparado por reacción de (R)-1-feniletanol con cloroformato de p-nitrofenil, tal como se describe en los ejemplos siguientes.

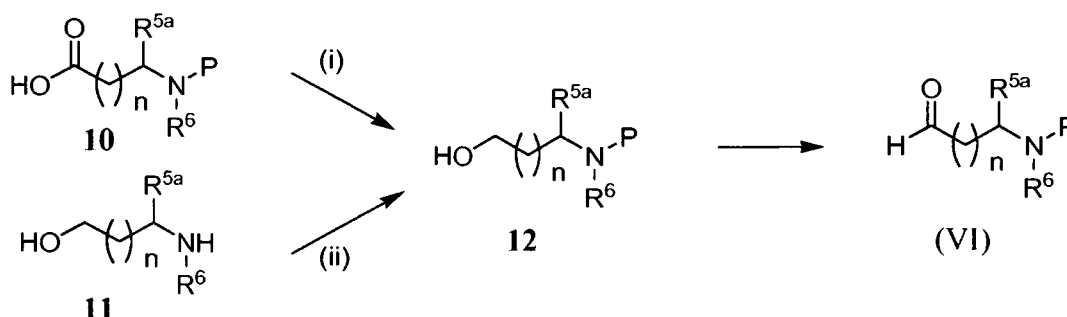
El intermediario de aziridina 1, utilizado en el esquema C puede ser obtenido por reacción de 3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona sustituida:



con un haluro de alquilo para añadir los sustituyentes de alquilo R^2 y R^3 en posición 2, tratamiento con una sal de hidroxilamina para convertir el carboxi en oxima y tratamiento siguiente con hidruro de aluminio, litio u otro agente reductor para convertir la oxima en la aziridina 1, tal como se ha descrito, por ejemplo, en los documento US 6.844.368 y en la preparación 13, más adelante.

El aldehído (VI) utilizado en el esquema B es preparado de manera conveniente a partir de materiales iniciales disponibles comercialmente, tales como el ácido carboxílico 10 o el alcohol 11, tal como se ha mostrado en el esquema E.

Esquema E



En la ruta (i), la reducción de borano del ácido carboxílico 10 proporciona el alcohol 12. La reacción es conducida de manera típica por contacto del ácido 10 con aproximadamente 2 equivalentes de un complejo borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano a una temperatura comprendida entre unos -5 y unos 0°C. El alcohol 12 es oxidado a continuación al aldehído (VI). Los reactivos de oxidación útiles incluyen dimetilsulfóxido activado por un complejo de trióxido de azufre-piridina e hipoclorito sódico con catalizador de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (TEMPO). Para algunos valores de las variables R^{5a} y R^6 , se dispone de un alcohol no protegido 11, que se puede proteger, tal como se ha mostrado en la ruta (ii), para conseguir el intermediario 12.

Otros detalles respecto a las condiciones específicas de reacción y otros procesos para preparar compuestos representativos de la invención o intermediarios de la misma se describen en los ejemplos que se adjuntan más adelante.

De acuerdo con ello, en un aspecto del procedimiento, la invención da a conocer un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, comprendiendo el proceso (a) la reacción de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula $L-C(O)R^8$, $O=C=N=R^9$, $O=S=N=R^{10}$ ó $X-S(O)_2R^{11}$; (b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VIII) y cuando R^{5a} es una forma protegida de R^5 , eliminar el grupo protector para proporcionar un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo.

Composiciones farmacéuticas

Los compuestos aminotetralina de la invención son administrados de forma típica a un paciente en forma de una composición o formulación farmacéutica. Estas composiciones farmacéuticas se pueden administrar al paciente por cualquier ruta aceptable de administración, incluyendo, sin que ello sea limitativo, las vías oral, rectal, vaginal, nasal, inhalación, tópica (incluyendo transdérmica) y parenteral de administración.

De acuerdo con ello, en uno de sus aspectos de las composiciones, la invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable o excipiente y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Opcionalmente, dichas composiciones farmacéuticas pueden contener otros agentes terapéuticos y/o de formulación

en caso deseado. Cuando se explican las composiciones, el "compuesto de la invención" se puede designar también como "agente activo". Tal como se utiliza en la descripción, el término "compuesto de la invención" está destinado a incluir compuestos de fórmula (I) así como las especies incorporadas en las fórmulas (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic) y (Id). "Compuesto de la invención" incluye además sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del compuesto si no se indica de otro modo.

Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen de manera típica una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los técnicos en la materia observarán, no obstante, que una composición farmacéutica puede comprender más de una cantidad terapéuticamente efectiva, es decir, composiciones en masa o menos de una cantidad terapéuticamente efectiva, es decir, dosis unitarias individuales diseñadas para administración múltiple para conseguir un efecto terapéuticamente efectivo.

De manera típica, estas composiciones farmacéuticas contendrán desde aproximadamente 0,1 a 95% en peso del agente activo, preferentemente de 5 hasta 70% aproximadamente en peso, y más preferentemente desde 10 a 60% aproximadamente en peso del agente activo.

Se puede utilizar cualquier portador o excipiente convencional en las composiciones farmacéuticas de la invención. La elección de un portador o excipiente específico o combinaciones de portadores o excipientes dependerá de la forma de administración utilizada para tratar un paciente específico o tipo de estado médico o estado de enfermedad. A este respecto, la preparación de una composición farmacéutica adecuada para una forma particular de administración se encuentra dentro del campo de la técnica de artes farmacéuticas. De forma adicional, los portadores o excipientes utilizados en composiciones farmacéuticas de esta invención se encuentran a disposición en el comercio. De forma adicionalmente ilustrativa, se describen técnicas de formulación convencionales en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); y H.C. Ansel y otros, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7ª Edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Se incluyen entre los ejemplos representativos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables, sin que ello sea limitativo, los siguientes: azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata, celulosa tal como celulosa microcristalina y sus derivados, tales como carboximetil celulosa sódica, etil celulosa y acetato de celulosa, tragacanto en polvo, malta, gelatina, talco, excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites, tales como aceite de cacahuate, aceite de semillas de algodón, aceite de semillas de maíz, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilen glicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilen glicol; ésteres, tales como etil oleato y etil laurato; agar; agentes tampón, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones tampón de fosfato; y otras sustancias compatibles no tóxicas utilizadas en composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas son preparadas de manera típica por mezcla completa e íntima o combinación del agente activo con un portador farmacéuticamente aceptable y uno o varios ingredientes opcionales. La mezcla resultante uniformemente mezclada puede ser conformada o introducida en tabletas, cápsulas, pastillas y similares utilizando procedimiento y equipos convencionales.

Las composiciones farmacéuticas de la invención están envasadas preferentemente en forma de unidad de dosificación. El término "forma de dosis unitaria" se refiere a una unidad físicamente separada, adecuada para la dosificación de un paciente, es decir, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de agente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, sola o en combinación con una o varias unidades adicionales. Por ejemplo, dichas formas de dosis unitaria pueden ser cápsulas, tabletas, pastillas y similares o unidades de envasado adecuadas para administración parenteral.

En una realización, las composiciones farmacéuticas de la invención son adecuadas para administración oral. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral pueden adoptar forma de cápsulas, tabletas, pastillas, rombos, sellos, grageas, polvos, gránulos; o como solución a la suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como emulsión aceite en agua o agua en aceite; o como elixir o jarabe y similares; conteniendo cada uno de ellos una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como ingrediente activo.

Cuando está destinado a administración oral en forma de dosis sólida (por ejemplo, cápsulas, tabletas, pastillas y similares) las composiciones farmacéuticas de la invención comprenderán de manera típica el agente activo y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables, tales como citrato sódico o fosfato dicálcico. Opcionalmente o de forma alternativa, dichas formas de dosificación sólida pueden comprender también: cargas o extendedores, tales como almidones, celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; agentes de unión, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinil pirrolidona, sacarosa y/o acacia; humectantes, tales como glicerol; agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos, y/o carbonato sódico; agentes retardantes de solución, tales como parafina; aceleradores

de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternarios; agentes humectantes, tales como alcohol cetílico y/o monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y/o arcilla bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato cálcico, estearato magnésico, polietilén glicoles sólidos, lauril sulfato sódico, y/o mezclas de los mismos; agentes de color y agentes tampón.

También se pueden encontrar presentes en las composiciones farmacéuticas de la invención agentes de liberación, agentes humectantes, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, de sabor y perfumantes, conservantes y antioxidantes. Se incluyen entre los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables: antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato sódico, metabisulfato sódico, sulfito sódico y similares; antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo; hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, lecitina, propil gallato, alfa-tocoferol y similares; así como agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiamina tetraacético, sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares. Agentes de recubrimiento para tabletas, cápsulas, pastillas y similares, incluyendo los que se utilizan para recubrimientos entéricos tales como ftalato acetato de celulosa, ftalato acetato de polivinilo, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, copolímeros de éster de ácido metacrílico-ácido metacrílico, trimelitato acetato de celulosa, carboximetil etil celulosa, succinato acetato de hidroxipropil metil celulosa, y similares.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser formuladas también para proporcionar liberación lenta o controlada del agente activo utilizando, a título de ejemplo, hidroxipropil metil celulosa en proporciones variables u otras matrices de polímero, liposomas y/o microesferas. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener opcionalmente agentes de opacidad y se pueden formular de manera que liberen el ingrediente activo solamente, o preferentemente, en una cierta parte del tubo gastrointestinal, opcionalmente de forma retardada. Son ejemplos de composiciones de incorporación que se pueden utilizar, las sustancias polímeras y ceras. El agente activo puede adoptar también forma microencapsulada, en caso apropiado, con uno o varios de los excipientes anteriormente descritos.

Se incluyen entre las formas de dosificación líquida adecuadas para administración oral, a título de ilustración, emulsiones farmacéuticamente aceptables, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires. Las formas de dosificación líquida comprenden típicamente el agente activo y un diluyente inerte, tal como por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilén glicol 1,3-butilén glicol, aceites (especialmente aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de maíz, aceite de germen de trigo, aceite de oliva, aceite de recino y aceite de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofuril, polietilén glicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos. Las suspensiones, además del ingrediente activo, pueden contener agentes de suspensión, tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearil etoxilados, polioxietilén sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto y mezclas de los mismos.

Los compuestos de esta invención pueden ser también administrados parenteralmente (por ejemplo, por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular o intraperitoneal). Para administración parenteral, el agente activo es mezclado de manera típica con un vehículo apropiado para administración parenteral, incluyendo, a título de ejemplo, soluciones acuosas estériles, soluciones salinas, alcoholes de bajo peso molecular tales como propilén glicol, polietilén glicol, aceites vegetales, gelatina, ésteres de ácidos grasos tales como etiloleato y similares. Las formulaciones parenterales pueden contener también uno o varios antioxidantes, solubilizantes, estabilizantes, preservantes, humectantes, emulsionantes, tampones o agentes dispersantes. Estas formulaciones se pueden hacer estériles por utilización de un medio inyectable estéril, un agente esterilizante, por filtración, irradiación o calor.

De manera alternativa, las composiciones farmacéuticas de la invención son formuladas para administración por inhalación. Composiciones farmacéuticas adecuadas para administración por inhalación adoptarán de manera típica forma de un aerosol o un material en polvo. Estas composiciones son administradas de manera general utilizando dispositivos de administración bien conocidos, tales como inhaladores de dosis controlada, inhaladores de polvo seco, nebulizadores o dispositivos de administración similares.

Cuando se administra por inhalación utilizando un contenedor a presión, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenderán de manera típica un ingrediente activo y un propulsor adecuado, tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas apropiado. De manera adicional, la composición farmacéutica puede adoptar forma de cápsula o cartucho (preparado, por ejemplo, a partir de gelatina), comprendiendo el compuesto de la invención y un material en polvo adecuado para su utilización en un inhalador de polvo. Se incluyen entre las bases de polvo adecuadas, a título de ejemplo, lactosa o almidón.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados también por vía transdérmica utilizando sistemas de suministro transdérmico conocidos y excipientes. Por ejemplo, el agente activo se puede mezclar con incrementadores de la permeación, tales como propilén glicol, polietilén glicol monolaurato, azacicloalcan-2-onas y similares y se pueden incorporar en un parche o sistema de administración similar. Se pueden utilizar excipientes

adicionales incluyendo agentes gelificantes, emulsionantes y tampones en dichas composiciones transdérmicas en caso deseado.

5 En caso deseado, los compuestos de la invención pueden ser administrados en combinación con uno o varios agentes terapéuticos. En esta realización, un compuesto de la invención es mezclado físicamente con los otros agentes terapéuticos para formar una composición que contiene ambos agentes; o bien cada agente se encuentra presente en composiciones separadas y distintas que son administradas a pacientes simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden.

10 Por ejemplo, un compuesto de fórmula I puede ser combinado con un segundo agente terapéutico utilizando procedimientos y equipos convencionales para formar una composición que comprende un compuesto de fórmula I y un segundo agente terapéutico. De manera adicional, los agentes terapéuticos pueden ser combinados con un portador farmacéuticamente aceptable para formar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, un segundo agente terapéutico y un portador farmacéuticamente aceptable. En esta realización, los
15 componentes de la composición son mezclados o combinados de manera típica para crear una mezcla física. La mezcla física es administrada a continuación en una cantidad terapéuticamente efectiva utilizando cualquiera de las rutas que se describen.

20 De manera alternativa, los agentes terapéuticos pueden permanecer separados y distintos antes de la administración al paciente. En esta realización, los agentes no son mezclados físicamente entre sí antes de la administración, sino que son administrados simultáneamente o en momentos separados como composiciones separadas. Cuando se administran separadamente, los agentes son administrados con suficiente proximidad en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico deseado. Estas composiciones pueden ser envasadas separadamente o pueden ser envasadas conjuntamente como kit. Los dos agentes terapéuticos del kit pueden ser
25 administrados por la misma ruta de administración o por diferentes rutas de administración.

En particular, los compuestos de la invención pueden ser combinados con agentes terapéuticos analgésicos opioides. Tal como se ha descrito en lo anterior, la utilización de analgésicos opioides se asocia frecuentemente con efectos secundarios poco deseables, tales como por ejemplo, estreñimiento, vaciado gástrico disminuido, dolor abdominal, hinchamiento, náuseas y reflujo gastroesofágico. Estos efectos adversos pueden ser suficientemente graves para limitar la dosis del analgésico opioide que puede ser administrado a un paciente en un nivel subóptimo. La administración simultánea de un compuesto de la invención con un opioide es probable que reduzca o impida efectos secundarios, incrementando la utilidad del agente analgésico para aliviar dolores.

30 Entre los analgésicos opioides que se pueden utilizar en combinación con compuestos de la presente invención se incluyen, sin que ello sea limitativo, morfina, hidromorfona, oximorfona, petidina, codeína, dihidrocodeína, oxicontina, oxicodona, hidrocodona, sulfentanil, fentanil, remifentanil, buprenorfina, butorfanol, tramadol, metadona, heroína, propoxifeno, meperidina, levorfenol, pentazocina y combinaciones de analgésicos opioides con ibuprofeno o acetaminofeno. Se pueden utilizar compuestos de la invención en dosis comprendidas aproximadamente entre 0,05
40 y 100 mg por día para un paciente de peso promedio de 70 kg, en combinación con un analgésico opioide a su dosis terapéutica, por ejemplo, en combinación con oxicodona con una dosis comprendida entre unos 5 mg y unos 160 mg por día.

Además, se pueden utilizar agentes procinéticos que actúan mediante mecanismos distintos al del antagonismo del receptor de opioide mu en combinación con los presentes compuestos. Por ejemplo, agonistas del receptor 5-HT₄, tales como tegaserod, renzaprida, mosaprida, prucaloprida, 1-isopropil-1H-indazol-3-ácido
45 carboxílico{(1S,3R,5R)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida, 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-ácido carboxílico {(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-hidroxi-3-(metansulfonil-metil-amino)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida, o metil éster del ácido 4-(4-[[[2-isopropil-1H-benzoimidazol-4-carbonil]amino]metil]-piperidin-1-ilmetil)piperidina-1 carboxílico como
50 segundo agente terapéutico.

Entre los agentes procinéticos útiles adicionales se incluyen sin que ello sea limitativo, agonistas del receptor 5-HT₃ (por ejemplo, pumosestrag), antagonistas del receptor 5-HT_{1A} (por ejemplo, AGI 001), ligandos alfa-2-delta (por ejemplo, PD-217014), abridores del canal del cloro (por ejemplo, lubiprostona), antagonistas de dopamina (por ejemplo, itoprida, metaclopramida, domperidona), agonistas de GABA-B (por ejemplo, baclofen, AGI 006), agonistas opioides kappa (por ejemplo, asimadolina), antagonistas muscarínicos M₁ y M₂ (por ejemplo, acotiamida), agonistas de motilina (por ejemplo, mitemcinal), activadores de guanilato ciclasa (por ejemplo, MD-1100) y agonistas de ghrelina (por ejemplo, Tzp 101, RC 1139).

60 Se conocen en la técnica numerosos ejemplos adicionales de dichos agentes terapéuticos y cualquiera de dichos agentes terapéuticos puede ser utilizado en combinación con los compuestos de esta invención. Los agentes secundarios, en caso de que existan, se encuentran presentes en una cantidad terapéuticamente efectiva, es decir, en una cantidad que produce un efecto terapéuticamente beneficioso cuando se administran simultáneamente con un compuesto de la invención. Las dosis adecuadas para los otros agentes terapéuticos administrados en
65

combinación con un compuesto de la invención son típicamente del rango de uno 0,05 µg/día hasta unos 100 mg/día.

De acuerdo con ello, las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen opcionalmente un segundo agente terapéutico, tal como se ha descrito anteriormente.

Los siguientes ejemplos muestran composiciones farmacéuticas representativas de la presente invención:

Ejemplo de formulación A: cápsulas de gelatina dura para administración oral

Un compuesto de la invención (50 g), lactosa secada por pulverización (200 g) y estearato magnésico (10 g) son mezclados de modo completo. La composición resultante se carga en cápsulas de gelatina dura (260 mg de composición por cápsula).

Ejemplo de formulación B: cápsulas de gelatina dura para administración oral

Un compuesto de la invención (20 mg), almidón (89 mg), celulosa microcristalina (89 mg) y estearato magnésico (2 mg) son mezclados de manera completa y a continuación se hacen pasar a través de una criba de malla número 45 US. La composición resultante es cargada en cápsulas de gelatina dura (200 mg de composición por cápsula).

Ejemplo de formulación C: cápsulas de gelatina dura para administración oral

Un compuesto de la invención (10 mg), monooleato de polioxietilén sorbitán (50 mg) y almidón en polvo (250 mg) son mezclados de modo completo y a continuación son cargados en cápsulas de gelatina (310 mg de composición por cápsula).

Ejemplo de formulación D: tabletas para administración oral

Un compuesto de la invención (5 mg), almidón (50 mg) y celulosa microcristalina (35 mg) se hacen pasar por una criba de malla número 45 US y se mezclan de manera completa. Se mezcla una solución de polivinilpirrolidona (10% en peso en agua, 4 mg) con los materiales en polvo resultantes y esta mezcla es pasada a continuación a través de una criba de malla número 14 US. Los gránulos producidos de esta manera son secados a 50-60°C y pasados por una criba de malla número 18 US. A continuación se añaden a los gránulos de almidón carboximetil sódico (4,5 mg), estearato magnésico (0,5 mg) y talco (1 mg), que han sido pasados previamente a través de una criba de malla número 60 US y a continuación, se añaden los gránulos. Después de la mezcla, ésta es comprendida en una máquina de fabricación de tabletas para conseguir tabletas con un peso de 100 mg.

Ejemplo de formulación E: tabletas para administración oral

Un compuesto de la invención (25 mg), celulosa microcristalina (400 mg), dióxido de silicio ahumado (10 mg) y ácido esteárico (5 mg) son mezclados de manera completa y a continuación son comprimidos para formar tabletas (440 mg de composición por tableta).

Ejemplo de formulación F: tabletas con ranura única para administración oral

Un compuesto de la invención (15 mg), almidón de maíz (50 mg), croscarmelosa sódica (25 mg), lactosa (120 mg) y estearato magnésico (5 mg) son mezclados de manera completa y a continuación son comprimidos para formar tabletas de ranura única (215 mg de composición por tableta).

Ejemplo de formulación G: suspensión para administración oral

Los siguientes ingredientes son mezclados de forma completa para formar una suspensión para administración oral que contiene 100 mg de ingrediente activo por 10 ml de suspensión:

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la invención	0,1 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro sódico	2,0 g
Metilparaben	0,15 g
Propilparaben	0,05 g
Azúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (70% solución)	12,85 g
Veegum k (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Agente de sabor	0,035 ml
Agentes de color	0,5 mg
Agua destilada	hasta 100 ml

Ejemplo de formulación H: composición en polvo seco

5 Un compuesto micronizado de la invención (1 mg) es mezclado con lactosa (25 mg) y a continuación es cargado en un cartucho de inhalación de gelatina. El contenido del cartucho es administrado utilizando un inhalador de polvo.

Ejemplo de formulación J: formulación inyectable

10 Un compuesto de la invención (0,1 g) es mezclado con una solución tampón de citrato sódico 0,1 M (15 ml). El pH de la solución resultante se ajusta a pH 6 utilizando ácido clorhídrico acuoso 1 N o hidróxido sódico acuoso 1N. A continuación, se añade solución salina normal en tampón citrato estéril para proporcionar un volumen total de 20 ml.

Ejemplo de formulación K: tabletas de ranura única para administración oral

15 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) son mezclados de forma completa y a continuación comprimidos para formar tabletas de ranura única (220 mg de composiciones por tableta).

Ejemplo de formulación L: formulación inyectable

20 Un compuesto de la invención (0,1 mg) y clorhidrato de oxicodona (0,1 g) se mezclan con solución tampón de citrato sódico 0,1 M (15 ml). El pH de la solución resultante se ajusta a pH 6 utilizando ácido clorhídrico acuoso 1N o hidróxido sódico acuoso 1N. Se añade a continuación solución salina estéril normal en tampón citrato para proporcionar un volumen total de 20 ml.

25 Se comprenderá que cualquier forma de los compuestos de la invención (es decir, base libre, sal farmacéutica o solvato) que es adecuada para la forma particular de administración, puede ser utilizada en las composiciones farmacéuticas explicadas anteriormente.

30 Utilización

Los compuestos de aminotetralina de la invención son antagonistas en el receptor de opioide μ y por lo tanto, se puede esperar que sean útiles para el tratamiento de estado médicos mediados por los receptores de opioides μ o asociados con actividad de receptor de opioide μ , es decir, condiciones médicas que se mejoran por tratamiento con un antagonista receptor de opioide μ . En particular, los compuestos de la invención se puede esperar que son útiles para tratar efectos adversos asociados con la utilización de analgésicos opioides, es decir, síntomas tales como estreñimiento, vaciado gástrico disminuido, dolor abdominal, hinchamiento, náuseas y reflujo gastroesofágico, designados de manera colectiva como disfunción del intestino inducida por opioides. Los antagonistas receptores de opioides μ de la invención se espera también que sean útiles para el tratamiento de íleo postoperatorio, desorden de motilidad reducida del tubo gastrointestinal que tiene lugar después de cirugía abdominal o de otro tipo. Además, se ha sugerido que los compuestos antagonistas receptores de opioide μ pueden ser utilizados para invertir náuseas y vómitos inducidos por opioides. Además, los antagonistas de receptores de opioides μ que muestran cierta penetración central, pueden ser útiles en el tratamiento de la dependencia o adicción a drogas narcóticas, alcohol o juego o en la prevención, tratamiento y/o mejora de la obesidad.

45 Dado que los compuestos de la invención aumentan la motilidad del tubo gastrointestinal (GI) en modelos animales, se espera que los compuestos sean útiles para el tratamiento de desórdenes del tubo GI causados por motilidad reducida en mamíferos, incluyendo humanos. Estos desórdenes de motilidad GI incluyen, a título de ejemplo, estreñimiento crónico, síndrome de intestino irritable de estreñimiento predominante (C-IBS), gastroparesis diabética e idopática y dispepsia funcional.

50 Por lo tanto, según un aspecto, la invención es útil en un procedimiento de incremento de la motilidad del tubo gastrointestinal en un mamífero, comprendiendo dicho procedimiento la administración a un mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención.

60 Cuando se utiliza para tratar desórdenes de motilidad reducida del tubo GI u otros estados mediados por receptores de opioides μ , los compuestos de la invención serán administrados típicamente de forma oral en una dosis diaria única o en dosis múltiples diarias si bien se pueden utilizar otras formas de administración. Por ejemplo, particularmente, cuando se utiliza para tratar íleo postoperatorio, los compuestos de la invención pueden ser administrados por vía parenteral. La cantidad de agente activo administrada por dosis o cantidad total administrada por día será determinada de manera típica por un médico, en base a circunstancias relevantes, incluyendo la enfermedad a tratar, la ruta de administración escogida, el compuesto real administrado y su actividad relativa, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y otros similares.

65

Las dosis adecuadas para el tratamiento de desórdenes de motilidad reducida del tubo GI u otros desórdenes mediados por receptores de opioides mu estarán comprendidas entre aproximadamente 0,0007 a aproximadamente 20 mg/kg/día de agente activo, incluyendo desde aproximadamente 0,0007 a aproximadamente 1,4 mg/kg/día. Para un humano con un peso promedio de 70 kg, esto significaría una cantidad de 0,05 a unos 100 mg por día de agente activo.

En un aspecto de la invención, los compuestos de la invención son utilizables cuando se utilizan para tratar disfunción del intestino inducida por opioides. Cuando se utiliza para tratar disfunción del intestino inducida por opioides, los compuestos de la invención son administrados de manera típica oralmente en una única dosis diaria o en múltiples dosis diarias. Preferentemente, la dosis para el tratamiento de disfunción del intestino inducida por opioides está comprendida desde aproximadamente 0,05 a 100 mg por día.

Según otro aspecto de la invención, los compuestos de la invención son utilizables cuando se utilizan para tratar íleo postoperatorio. Cuando se utilizan para tratar íleo postoperatorio, los compuestos de la invención serán administrados de manera típica por vía oral o intravenosa en una sola dosis diaria o en múltiples dosis por día. Preferentemente, la dosis para tratamiento de íleo postoperatorio estará comprendida desde aproximadamente 0,05 a unos 100 mg por día.

Tal como se ha descrito anteriormente, los compuestos de la invención son antagonistas de receptores de opioides mu. La invención es utilizable, por lo tanto, en un procedimiento de antagonizar un receptor de opioides mu en un mamífero, comprendiendo el procedimiento la administración de un compuesto de la invención al mamífero.

Los antagonistas de receptor de opioide mu de la invención son administrados opcionalmente en combinación con otros agentes terapéuticos, en particular, en combinación con analgésicos opioides o con agentes procinéticos que actúan a través de mecanismos opioides no mu. De acuerdo con ello, según otro aspecto, los compuestos a utilizar en terapia y las composiciones de la invención comprenderán además una cantidad terapéuticamente efectiva de un analgésico opioide o de otro agente procinético. La invención es utilizable, por ejemplo, en un procedimiento para la reducción o prevención de efectos secundarios asociados con la utilización de un agente opioide en un mamífero, comprendiendo el procedimiento la administración del agente opioide a un mamífero y un compuesto de la invención.

Además, los compuestos de la invención son útiles también como herramientas de investigación para investigar o estudiar sistemas biológicos o muestras biológicas que tienen receptores de opioides mu o para descubrir nuevos compuestos que tienen actividad de receptor de opioide mu. Cualquier sistema biológico adecuado o muestra biológica que tiene receptores de opioides mu que se pueden utilizar en estudios que pueden ser conducidos in vitro o in vivo. Los sistemas biológicos o muestras representativas adecuados para dichos estudios, incluyen sin que ello sea limitativo, células, extractos celulares, membranas de plasma, muestras de tejidos, mamíferos (tales como ratones, ratas, cobayas, conejos, perros, cerdos, etc) y similares. Los efectos de establecer contacto de un sistema o muestra biológica que comprende un receptor de opioide mu con un compuesto de la invención, están determinados utilizando procedimientos y equipos convencionales, tal como la prueba de unión de radioligandos y la prueba funcional que se describe u otros ensayos funcionales conocidos en la técnica. Estas pruebas funcionales, incluyen sin que ello sea limitativo, cambios mediados por ligandos en monofosfato de adenosina cíclico intracelular (cAMP), cambios mediados por ligandos en la actividad de la enzima adenilil ciclasa, cambios mediados por ligandos en la incorporación de análogos de trifosfato de guanosa (GTP) tales como [³⁵S]GTPγS (5'-O-(γ-tio)trifosfato de guanosa) o GTP-Eu en membranas aisladas mediante intercambio de análogos de GTP catalizados por receptor para análogos de GDP y cambios mediados por ligandos en iones calcio intracelular libres. Una concentración adecuada del compuesto de la invención para dichos estudios está comprendida de manera típica desde aproximadamente 1 nanomolar hasta aproximadamente 500 nanomolar.

Cuando se utilizan los compuestos de la invención como herramientas de investigación para descubrir nuevos compuestos que tienen actividad de receptor de opioide mu, se comparan datos de unión o datos funcionales para un compuesto de prueba o grupo de compuestos de prueba a los datos de unión o funcionales del receptor de opioide mu para un compuesto de la invención para identificar compuestos de prueba que tienen una actividad de unión o funcional superior. Este aspecto de la invención incluye, como realizaciones separadas, tanto la generación de datos de comparación (utilizando los ensayos apropiados) y los análisis de datos de prueba para identificar compuestos de prueba de interés.

Entre otras propiedades, los compuestos de la invención se ha observado que muestran una potente unión a receptores de opioides mu y poco o ningún agonismo en ensayos funcionales de receptores mu. Por lo tanto, los compuestos de la invención son potentes antagonistas de receptores de opioides mu. Además, los compuestos de la invención han demostrado actividad periférica predominante en comparación con la actividad en el sistema nervioso central en modelos animales. Por lo tanto, estos compuestos se puede esperar que inviertan las reducciones de motilidad GI inducidas por opioides sin interferir con los efectos beneficiosos centrales de los analgésicos. Estas propiedades, así como la utilidad de los compuestos de la invención, se pueden utilizar demostrando diferentes ensayos in vitro e in vivo bien conocidos para los técnicos en la materia. Se describen ensayos representativos en mayor detalle en los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos sintéticos y biológicos se muestran para ilustrar de la invención. En los siguientes ejemplos, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados si no se indica lo contrario. Las abreviaciones no definidas a continuación tienen el significado generalmente aceptado.

AcOH = ácido acético
 Boc = tert-butoxicarbonilo
 10 (Boc)₂O = di-tert-butil dicarbonato
 DCM = diclorometano
 DIPEA = N,N-diisopropiletilamina
 DMF = N,N-dimetilformamida
 DMSO = dimetil sulfóxido
 15 EtOAc = acetato de etilo
 EtOH = etanol
 HATU = N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio hexafluorofosfato
 MeOH = metanol
 MeTHF = 2-metil-tetrahidrofurano
 20 TA = temperatura ambiente
 TFA = ácido trifluoroacético
 THF = tetrahidrofurano

Se compararon reactivos y disolventes de suministradores comerciales (Aldrich, Fluka, Sigma, etc.) y se utilizaron sin purificación adicional. Se realizaron las reacciones en atmósfera de nitrógeno si no se indica de otro modo. El avance de las mezclas de reacción fue controlado por cromatografía de capa delgada (TLC), cromatografía líquida de alto rendimiento analítica (anal. HPLC) y espectrometría de masas. Las mezclas de reacción fueron preparadas tal como se describe de manera específica en cada reacción; de forma común fueron purificadas por extracción y otros procedimientos de purificación tales como cristalización dependiente de temperatura y de disolvente y precipitación. Además, las mezclas de reacción fueron purificadas de forma rutinaria mediante HPLC preparativo, utilizando de manera típica rellenos de columna Microsorb C18 y Microsorb BDS y eluyentes convencionales. La caracterización de los productos de reacción fue llevada a cabo de forma rutinaria por espectrometría de masas y ¹H-RMN. Para medición de RMN, se disolvieron las muestras en disolvente deuterado (CD₃OD, CDCl₃ o DMSO-d₆) y se consiguieron espectros ¹H-RMN con un aparato Varian Gemini 2000 (400 MHz) en condiciones de observación estándar. La identificación espectrométrica de masas de los compuestos fue llevada a cabo por un procedimiento de ionización de electropulverización (ESMS) con un aparato de Applied Biosystems (Foster City, CA) modelo API 150 EX o un aparato Agilent (Palo Alto, CA) modelo 1200 LC/MSD.

Preparación 1: tert-butil éster del ácido 7,7-dietil-5-hidroxi-1a,2,7,7a-tetrahidro-1-azaciclopropa[b]naftalen-1-carboxílico

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

Se añadió 7,7-dietil-5-metoxi-1a,2,7,7a-tetrahidro-1H-1-azaciclopropa[b]naftaleno (268 g, 1,16 mol) y bromuro de hidrógeno (1,97 L, 17,38 mol) a un matraz, seguido por bromuro de tetra-N-butilamonio (38 g, 0,12 mol). La mezcla de reacción fue calentada a 100°C durante una noche con agitación, se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió en acetato de etilo con agitación (2,5 L). El producto fue aislado por filtración, la torta de filtración fue lavada con acetato de etilo (2 x 200 mL) y secada para producir producto en bruto (370 g) como sólido purpúreo. El producto en bruto fue suspendido en etanol (1,50 L) después se calentó a 80°C durante 30 min. La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente durante 1 h, y se filtró. El matraz y la torta de filtración se lavaron con etanol (2 x 100 mL) y después con acetato de etilo (100 mL) y se secaron durante una noche para proporcionar el compuesto del título (275 g, ~96% pureza).

b. tert-butil éster del ácido 7,7-dietil-5-hidroxi-1a,2,7,7a-tetrahidro-1-aza-ciclopropa[b]naftalen-1-carboxílico

A una suspensión de bromhidrato de 7-amino-6-bromo-8,8-dietil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol (20,0 g, 52,8 mmol) y acetato de etilo (200 mL) se añadió hidróxido sódico 1,0 M en agua (106 mL). La mezcla de reacción fue agitada a 25°C durante 2 h, se añadió di-tert-butildicarbonato (15 g, 68 mmol) en acetato de etilo (5 mL) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la eliminación de dos tercios del acetato de etilo (135 mL), se añadió heptano (135 mL) y la suspensión resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 30 min y después a 5°C durante una noche. La suspensión fue filtrada, y la torta de filtración fue aclarada con agua (100 mL), aclarada con heptano (50 mL) y secada en vacío para proporcionar el compuesto del título (14,3 g).

Preparación 2: tert-butil éster del ácido trans-(7-ciano-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-carbámico

a. tert-butil éster del ácido trans-(1,1-dietil-7-hidroxi-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico

A una suspensión de tert-butil éster del ácido 7,7-dietil-5-hidroxi-1a,2,7,7a-tetrahidro-1-azaciclopropa[b]naftalen-1-carboxílico (170,0 g, 535,6 mmol) y metanol (1700 mL) se añadió p-toluensulfonato de piridinio (13,4 g, 53,6 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a 40°C durante 4 h. El volumen fue reducido por evaporación rotatoria a ~300 mL resultando en una suspensión blanca espesa. El producto fue aislado por filtración; la torta de filtración fue lavada con metanol frío (50 mL) y secada en aire durante 3 h para proporcionar el compuesto del título (150 g). El filtrado fue reducido a ~50 mL y agitado a 0°C durante 2 h, filtrado y secado para proporcionar producto adicional (25 g).

b. 7-tert-butoxicarbonilamino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il éster del ácido trans-trifluorometansulfónico

Se agitó una mezcla de tert-butil éster del ácido trans-(1,1-dietil-7-hidroxi-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico (195,0 g, 0,558 mol), trietilamina (160 mL, 1,1 mol) y acetato de etilo (2000 mL) a temperatura ambiente durante 15 min y se enfrió a 0°C seguido por adición lenta de cloruro de trifluoro-metansulfonilo (150 g, 0,89 mol) manteniendo la temperatura interna por debajo de 4°C. La suspensión resultante fue agitada a 0°C durante 1 h. Se añadió lentamente trietilamina adicional (16 mL) seguido por cloruro de trifluorometansulfonilo adicional (15,0 g) manteniendo una temperatura inferior a 5°C. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante otra hora. Se añadió salmuera diluida (1,0 L) y la mezcla de reacción fue agitada durante 10 min a temperatura ambiente. Las capas fueron separadas; la capa orgánica fue lavada con NaHCO₃ diluido (1,0 L) y después concentrada a ~350 mL por evaporación rotatoria a 28°C y agitada a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió heptano (700 mL) y la suspensión resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 30 min, enfriada a 4°C y agitada durante 1 h. Los sólidos fueron filtrados, lavados con heptano, y después secados en vacío para proporcionar el compuesto del título (193,0 g, >97% pureza). El filtrado fue concentrado, suspendido en una mezcla de acetato de isopropilo y heptano (1:3, 60 mL) durante 30 min, filtrado y secado para proporcionar producto adicional (45,0 g, >97% pureza).

c. tert-butil éster del ácido trans-(7-ciano-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroftalen-2-il)-carbámico

Se disolvió 7-tert-butoxicarbonilamino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il éster del ácido trifluorometansulfónico (236,6 g, 0,49 mol) en N,N-dimetilformamida (851 mL, 10,99 mol) y agua (23,8 mL, 1,32 mol) a temperatura ambiente. La solución fue purgada con nitrógeno durante 5 min, y después conectada al vacío del laboratorio durante 5 min. El purgado con nitrógeno y exposición a vacío del se repitió dos veces. A la mezcla de reacción se añadió cianuro de zinc (34,2 g, 0,29 mol), tris(dibenciliden acetona)dipaladio(0) (4,4 g, 4,8 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (5,4 g, 9,7 mmol) con agitación. La mezcla de reacción fue purgada con nitrógeno durante 5 min, calentada bajo nitrógeno a 110°C durante 1 h, enfriada a temperatura ambiente y después filtrada mediante celita. La mezcla de reacción filtrada se añadió lentamente a agua (3 L), se enfrió a 0°C con agitación, se agitó durante 30 min a 0°C, y después se filtró. La torta de filtración fue lavada con agua (500 mL) y secada en aire durante 2 h, se suspendió en etanol (1 L) con agitación durante 1 h, y después se filtró para proporcionar el compuesto del título (165,0 g, >96% pureza). El filtrado fue secado (21,6 g) y se disolvió en etanol (110 mL) con agitación durante 1 h, y la suspensión resultante fue filtrada y secada en vacío para proporcionar producto adicional (10,2 g, >98% pureza).

Preparación 3: tert-butil éster del ácido trans-(7-carbamoi-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico

Una suspensión del producto de la preparación 2 (160,0 g, 446,3 mmol) y metanol (3,3 L) se calentaron a 55°C durante 15 min, se añadió perborato sódico monohidratado (280 g, 2800 mmol) y agua (330 mL) y la mezcla de reacción fue calentada a 55°C durante una noche. Se añadió perborato sódico monohidratado adicional (90 g) y la mezcla de reacción fue calentada a 55°C durante una noche, después se enfrió a temperatura ambiente, y los sólidos inorgánicos fueron separados por filtración. El filtrado fue transferido a un matraz de 5 L y se eliminó la mayor parte del disolvente por evaporación rotatoria. Se añadió agua (1,1 L) y acetato de etilo (450 mL) a la suspensión resultante y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 20 min. Se filtró la mezcla de reacción y la torta de filtración fue lavada con agua (200 mL) y después con acetato de etilo (200 mL) y secada para proporcionar el compuesto del título (123 g, ~95% pureza). El filtrado fue concentrado hasta sequedad y se secó en vacío para proporcionar producto adicional (18 g, 65% pureza).

Preparación 4: tert-butil éster del ácido trans-(7-Carbamoi-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico

Se añadió hidruro(ácido dimetilfosfonio-kP) [hidrógeno bis(dimetilfosfinito-kP)]platino(II) (0,25 g, 0,58 mmol) a una mezcla de tert-butil éster del ácido trans-(7-ciano-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico (33,0 g, 92 mmol), etanol (45 mL), DMF (25 mL) y agua (7,5 mL) y la mezcla de reacción fue calentada a 80°C durante 24 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad en vacío para proporcionar el compuesto del título (36,3 g) que se usó sin purificación adicional. (m/z): [M+H]⁺ calculado para

$C_{21}H_{32}N_2O_4$ 377,24; encontrado 377,8. 1H NMR (d_6 -DMSO, 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).

5 Preparación 5: tert-butil éster del ácido trans-(7-Carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-carbámico

Se añadió K_2CO_3 (4,98 g, 36 mmol) a una solución de tert-butil éster del ácido trans-(7-ciano-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-carbámico (8,5 g, 24 mmol) en DMSO (105 mL), y la mezcla fue agitada hasta
10 disolverse todos los sólidos. Se añadió 30% de peróxido de hidrógeno (12,2 mL, 120 mmol) a la solución en partes de 0,5 mL durante 45 min a una velocidad para mantener la temperatura 30-35°C. La mezcla de reacción fue disuelta con agua (200 mL) y acetato de isopropilo (500 mL), y se añadió metabisulfito sódico (10 g) para reducir
15 excesos de peróxidos. Las capas fueron separadas y se extrajo la capa acuosa con acetato de isopropilo (3 x 150 mL) y 10% de MeOH/acetato de isopropilo (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (3 x 150 mL) y NaCl saturado (100 mL), secadas con Na_2SO_4 y concentradas para proporcionar el compuesto del título (9,4 g). (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{12}N_2O_4$ 377,24; encontrado 377,6.

Preparación 6: amida del ácido trans-7-amino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-carboxílico

20 Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (278,8 mL, 3920 mmol) a etanol (382 mL, 6530 mmol) a -5°C durante 2 h manteniendo la temperatura interna por debajo de 20°C. Se añadió la solución resultante en porciones durante 15 min, manteniendo la temperatura interna por debajo de 30°C, a una suspensión de tert-butil éster del ácido trans-(7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-carbámico (123,0 g, 327 mmol) y etanol (500 mL) que se había enfriado a 10°C. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 h, y
25 concentrada a ~200 mL por evaporación rotatoria. Se añadió acetato de etilo (200 mL) y la suspensión resultante fue agitada a 0°C durante 30 min, filtrada y secada para proporcionar la sal de clorhidrato del compuesto del título (102 g, >98% pureza) como sólido blanco.

Preparación 7: 4-nitro-fenil éster (R)-1-fenil-etil éster del ácido carbónico

30 Una mezcla de (R)-1-fenil-etanol (60,6 g, 0,496 mol), piridina (42,5 mL, 0,526 mol) y 2-metil-tetrahydro-furano (600 mL) se enfrió a 0°C y se añadió p-nitrofenil cloroformato (100 g, 0,496 mol) durante 15 min manteniendo la temperatura interna por debajo de 5°C. La mezcla de reacción fue calentada a temperatura ambiente y agitada durante 2 h. Se añadió HCl 1,0 M en agua (300 mL) a la mezcla de reacción. Las capas fueron separadas. La capa
35 orgánica fue lavada con HCl 1N (300 mL) y salmuera (300 mL), filtrada, concentrada hasta sequedad por evaporación rotatoria, y secada en vacío para proporcionar el compuesto del título (140 g) como aceite amarillo claro.

Preparación 8: amida del ácido (6S,7S)-7-Amino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-carboxílico

40 a. (R)-1-fenil-etil éster del ácido ((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-carbámico

Se agitó una mezcla de 4-nitro-fenil éster (R)-1-fenil-etil éster del ácido carbónico (102 g, 357 mmol), N,N-dimetilformamida (200 mL) y trietilamina (32,7 mL, 235 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. Se
45 añadió a la mezcla de reacción clorhidrato de amida del ácido trans-7-amino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-carboxílico (100 g, 320 mmol), N,N-dimetilformamida (320 mL) y trietilamina (98,0 mL, 703 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 85°C durante 5 h y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se eliminó aproximadamente el 90% del DMF por destilación a 70°C y el aceite espeso resultante fue enfriado a temperatura ambiente y después se dividió entre acetato de etilo (1,5 L) y salmuera diluida (500 mL). La capa
50 orgánica fue lavada con NaOH 1M (3 x 500 mL) y secada con Na_2SO_4 . La mayor parte del disolvente fue eliminado por evaporación rotatoria, se añadieron 3 volúmenes de acetato de etilo y la suspensión resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 30 min, filtrada y secada para proporcionar el compuesto del título (48 g, >99% pureza química y óptica).

55 El filtrado fue lavado con NaOH 1 M (200 mL) y después con salmuera diluida (2 x 200 mL). La mayor parte del disolvente fue eliminada por evaporación rotatoria proporcionando un aceite espeso al que se le se añadió acetato de etilo (100 mL). Se añadió una pequeña cantidad de semillas del compuesto del título y la mezcla de reacción fue enfriada a 0°C después de agitación durante ~30 min. La suspensión diluida resultante fue agitada durante 5 min y filtrada; el matraz y la torta de filtración fueron lavados con acetato de etilo (2 x 15 mL) para proporcionar compuesto
60 del título adicional (4,1 g, 97% pureza química y >99% óptica, 38% rendimiento combinado).

b. amida del ácido (6S,7S)-7-Amino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-carboxílico

65 Se añadió gota a gota acetil cloruro (193 mL, 2710 mmol) a etanol (260 mL, 4500 mmol) a -5°C durante 40 min manteniendo la temperatura interna por debajo de 30°C. La solución resultante se añadió durante 5 min, a 10°C, a una mezcla de (R)-1-feniletil éster del ácido ((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-

-naftalen-2-il)-carbámico (49,0 g, 115 mmol) y etanol (200 mL). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante una noche, y concentrada a ~100 mL por evaporación rotatoria. Se añadió acetato de etilo (100 mL) y la suspensión resultante fue agitada a 0°C durante 30 min y filtrada. La torta de filtración fue lavada con acetato de etilo y secada para proporcionar la sal de clorhidrato del compuesto del título (30 g, >99% pureza). El volumen del filtrado fue reducido casi hasta sequedad. Se añadió alcohol isopropílico (20 mL) y la suspensión espesa resultante fue agitada durante 30 min y filtrada. La torta de filtración fue lavada con acetato de etilo (2 x 20 mL) y secada en vacío durante una noche para proporcionar compuesto del título adicional (5,5 g, >97% pureza). ¹H NMR (DMSO-d₆): 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).

Preparación 9: trans-7-Amino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol

Se añadió una solución de 4,0 N HCl en dioxano (21,5 mL, 86 mmol) a una solución de tert-butil éster del ácido trans-(1,1-dietil-7-hidroxi-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico (6,0 g, 17,2 mmol) en diclorometano (60 mL) durante aproximadamente 2 min. Después de agitación a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla de reacción fue concentrada a presión reducida y secada en vacío para proporcionar el compuesto del título (5,5 g) (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₂₃NO₂ 250,36; encontrado 250,2. ¹H NMR (d₆-DMSO, 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).

Preparación 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. (R)-1-fenil-etil éster (RR) del ácido ((2R,3R)-1,1-dietil-7-hidroxi-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico y (R)-1-fenil-etil éster (SS) del ácido ((2S,3S)-1,1-dietil-7-hidroxi-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico

Una mezcla de sal de clorhidrato de trans-7-amino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol (1,00 g, 3,5 mmol), 4-nitro-fenil éster (R)-1-fenil-etil éster del ácido carbónico (800 mg, 2,8 mmol), trietilamina (707 mg, 7,0 mmol) y DMF (3,5 mL) fue calentada a 90°C. Después de 4 h se añadió una parte adicional de 4-nitro-fenil éster (R)-1-fenil-etil éster del ácido carbónico (200 mg, 0,7 mmol), y se calentó a continuación durante otras 3 h. La mezcla de reacción fue enfriada y se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. Se eliminó el DMF a presión reducida y el residuo fue disuelto en acetato de etilo (25 mL). Los productos orgánicos fueron lavados con 10% de carbonato sódico y cloruro sódico saturado, se secó con Na₂SO₄ y se concentró hasta sequedad. El residuo fue disuelto en metanol (6 mL) y se añadió 1,0 N de solución de hidróxido sódico en metanol (3,0 mL, 3,0 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 30 min, momento en el que se añadió el 50% del ácido acético acuoso (2 mL). La mezcla de reacción fue concentrada a aproximadamente 4 mL, y se añadió el 50% acetonitrilo acuoso (15 mL).

Los diastereómeros en bruto fueron separados por HPLC preparativa y recogidos separadamente. Se disolvió el producto en bruto en 1:1 acetonitrilo/agua y se separó bajo las condiciones siguientes: columna: columna Microsorb C18 100A 8mm; velocidad de flujo: 50 mL/min; Disolvente A: >99% agua, 0,05% TFA; Disolvente B: >99% acetonitrilo, 0,05% TFA; Gradiente (tiempo(min)/% B): 0/15, 4/15, 8/40, 60/55. Las fracciones puras de cada uno se agruparon y se eliminó el acetonitrilo a presión reducida. Se extrajo el producto en diclorometano (3 x 30 mL), se secaron los extractos orgánicos con Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar los compuestos del título.

RR: 435 mg (39% rendimiento) (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₃₁NO₄ 398,52; encontrado 398,2. ¹H NMR (d₆-DMSO, 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, 1 H), 6,52 (dd, J=8,0, 2,4 Hz, 1H), 6,48 (d, J=2,3 Hz, 1H), 5,70 (q, 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 (32% rendimiento) (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₃₁NO₄ 398,52; encontrado 398,2. ¹H NMR (d₆-DMSO, 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 trató (R)-1-feniletil éster del ácido ((2S,3S)-1,1-Dietil-7-hidroxi-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico (635 mg, 1,60 mmol) con 4,0 N HCl en dioxano (6,0 mL, 24 mmol) y se agitó a TA. Después de 3 días, el disolvente fue eliminado a presión reducida y el sólido residual fue triturado con 50% diclorometano en heptano (4 mL). El sólido fue recogido en un embudo Buchner y secado en vacío para proporcionar el compuesto del título (462 mg). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₂₃NO₂ 250,36; encontrado 250,2. ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ (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).

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

Siguiendo el procedimiento de la etapa anterior utilizando (R)-1-feniletil éster del ácido ((2R,3R)-1,1-dietil-7-hidroxi-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico, se preparó el compuesto del título. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₂₃NO₂ 250,36; encontrado 250,4. ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ (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).

Preparación 11: (R)-1-fenil-etil éster (SS) del ácido ((2S,3S)-7-carbamoyl-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico y (R)-1-fenil-etil éster (RR) del ácido ((2R,3R)-7-carbamoyl-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico

Una mezcla de 4-nitro-fenil éster (R)-1-fenil-etil éster del ácido carbónico (7,35 g, 25,6 mol), clorhidrato de amida del ácido trans-7-amino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico (4,0 g, 13 mmol) y trietilamina (5,3 mL, 38 mol) en DMF (13 mL) fue calentada a 85°C. Después de 2,5 horas, la mezcla de reacción se enfrió y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se eliminó el disolvente en vacío y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice eluido con EtOAc en DCM (10% a 50% gradiente) para proporcionar una mezcla que contenía los compuestos del título (6,96 g). La mezcla de diastereómeros fue separada por HPLC preparativa bajo las condiciones descritas en la preparación 10 (a) excepto para el uso del siguiente gradiente (tiempo(min)/% B): 0/5, 4/5, 8/37, 60/42. Las fracciones puras de cada isómero fueron agrupadas y liofilizadas para proporcionar los compuestos del título.

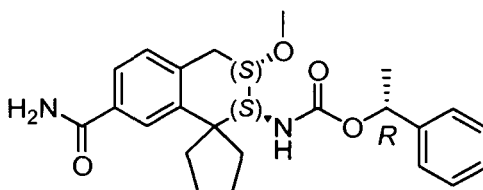
SS: 1,4 g (26%) (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₂N₂O₄ 425,24; encontrado 425,6.

RR: 1,5 g (28%) (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₂N₂O₄ 425,24; encontrado 425,4.

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

Se disolvió SS (3 mg) en acetonitrilo (100 mL) en un vial de HPLC abierto, que fue sumergido parcialmente en un vial de 20 mL que contenía 1:9 acetonitrilo:agua (4 mL). El vial de 20 mL fue capsulado y se mantuvo a temperatura ambiente para proporcionar cristales grandes aciculares birefringentes de SS.

Los datos de estructura del cristal de difracción de rayos X fueron obtenidos por un cristal único de dimensiones 0,44 x 0,13 x 0,10 mm utilizando radiación de Mo K_α (λ = 0,71073 Å) en un difractómetro Nonius KappaCCD equipado con cristal de grafito y monocromador de haz incidente, y se analizó en un PC LINUX utilizando el software SHELX97. Los siguientes parámetros de la red fueron deducidos: la célula unitaria es hexagonal con dimensiones a = 17,451 Å, b = 17,451 Å, c = 19,822 Å, α = 90,00°, β = 90,00°, γ = 120,00°, volumen de célula (V) = 5228 Å³, el grupo espacial es P 3₁21. La molécula contiene tres centros quirales. A partir de la conocida configuración R del carbono que lleva grupo fenilo:



los dos centros restantes fueron determinados para estar en la configuración S.

Se analizaron los cristales restantes por difracción de rayos X en polvo. Los picos de difracción de rayos X en polvo previstos de los datos cristalográficos derivados del cristal único estaban de acuerdo con los picos de difracción de rayos X en polvo observados.

Preparación 12: amida del ácido (6R,7R)-7-amino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico

Se trató (R)-1-feniletil éster del ácido ((2R,3R)-7-carbamoyl-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico (1,7 g, 4,0 mmol) con 4,0 N HCl en dioxano (20 mL, 80 mmol) y se agitó a TA. Después de 24 h, se eliminó el disolvente a presión reducida y el sólido residual se trituró con 50% de diclorometano en hexano (15 mL). El sólido fue recogido en un embudo Buchner, se aclaró con 50% de diclorometano en hexano (10 mL) y se secó en vacío para proporcionar el compuesto del título como sal de clorhidrato (1,2 g). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₆H₂₄N₂O₂ 277,19; encontrado 277,4. ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ (ppm) 8,19 (br s, 3H), 7,98 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,19 (d, J=7,8 Hz, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 2,63 (dd, J=16,8 Hz, 9,7 Hz, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,64 (quar, J=7,7 Hz, 2H), 0,62 (t, J=7,5 Hz, 3H), 0,50 (t, J=7,0 Hz, 3H).

Preparación 13: amida del ácido trans-7-Amino-8,8-dimetil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico

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

Una suspensión de tert-butoxido sódico (21,1 g, 220 mmol) en THF (100 mL) se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota durante 40 min una solución de 7-metoxi-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (17,6 g, 100 mmol) y yoduro de metilo (30,1 g, 220 mmol) en THF (100 mL), y la mezcla de reacción fue calentada a temperatura ambiente después de 10 min. Se añadió agua (200 mL) y EtOAc (600 mL). Las capas fueron separadas, la capa orgánica fue lavada con agua (5 x 100 mL) y NaCl saturado (100 mL), filtrada y secada con Na₂SO₄ para proporcionar el compuesto del título (20 g).

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

Se añadió una solución de clorhidrato de hidroxilamina (20,5 g, 295 mmol) a una solución de 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (25,4 g, 98 mmol) en metanol (175 mL) y acetato sódico (24,2 g, 295 mmol) en agua (175 mL) y la mezcla de reacción fue calentada a 70°C durante 3 h, y se enfrió en hielo durante 30 min. El sólido fue recogido en un embudo Buchner, agitado con metanol (125 mL) a 50°C durante 30 min, y después agitado a TA durante una noche. La mezcla de reacción fue enfriada a 0°C; se recogió el sólido en un embudo Buchner, se aclaró con metanol frío (20 mL) y se secó en vacío para proporcionar el compuesto del título (14,7 g).

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

Se añadió dietilamina (18 mL) a una solución de oxima de 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (15,3 g, 70 mmol) en THF (240 mL). La mezcla de reacción fue enfriada a 0°C y se añadió lentamente 2,0 M de una solución de hidruro de litio y aluminio en THF (100 mL, 200 mmol) durante 20 min para controlar la velocidad de evolución de hidrógeno. La mezcla de reacción fue calentada a 70°C durante 1 h, enfriada a 0°C y se añadió Na₂SO₄ 10H₂O (20 g), salmuera (60 mL), y EtOAc (300 mL). El sólido fue lavado con EtOAc (4 x 100 mL); las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (4 x 100 mL) y salmuera (100 mL), secadas con Na₂SO₄, y concentradas para proporcionar producto del título en bruto (14,3 g). El producto en bruto fue disuelto en EtOAc (500 mL), extraído con HCl 0,1 N (100 mL), después con HCl 0,3 N (225 mL). Se añadió carbonato sódico (8 g, 75 mmol) a la capa acuosa que fue extraída con EtOAc (4 x 200 mL). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como aceite (10,1 g) que se cristalizó en reposo en un sólido de color canela. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₃H₁₇NO 204,14; encontrado 204,2.

d. tert-butil éster del ácido trans-(7-Hidroxi-3-metoxi-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico

Utilizando un procedimiento similar al de las preparaciones 1(b) y 2(a), se preparó el compuesto del título. ¹H NMR (d₆-DMSO, 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), 3,15 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 1,34 (s, 9H), 1,16 (s, 3H), 1,00 (s, 3H).

e. tert-butil éster del ácido trans-(7-Carbamoil-3-metoxi-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico

Utilizando un procedimiento similar al de las preparaciones 2(b), 2(c), y 5, se preparó el compuesto del título. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₂₈N₂O₄ 349,21; encontrado 349,1.

f. clorhidrato de la amida del ácido trans-(7-Amino-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico

Se añadió 4 N de HCl en dioxano (25 mL, 100 mmol) lentamente a una suspensión de tert-butil éster del ácido trans-(7-carbamoil-3-metoxi-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico (9,22 g, 26,4 mmol) en DCM (100 mL). La mezcla de reacción fue agitada a TA durante 15 h, concentrada hasta sequedad, triturada con DCM (25 mL) durante 30 min, filtrada, aclarada con DCM (3 x 15 mL) y secada en vacío. Se añadió etanol (100 mL) y la mezcla de reacción se concentró en vacío para proporcionar la sal de HCl del compuesto del título (7,17 g) como polvo blanco. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₂₀N₂O₂ 249,16; encontrado 249,1. ¹H NMR (d₆-DMSO, 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).

Preparación 14: tert-butil éster del ácido (3-oxo-propil)-carbámico

Una mezcla de tert-butil éster del ácido (3-hidroxi-propil)-carbámico (3,0 g, 0,017 mol), N,N-diisopropiletilamina (7,31 mL, 0,042 mol) y dimetil sulfóxido (1,84 mL, 0,026 mol) en diclorometano (100 mL) fue enfriada a 0°C y sometida a atmósfera de nitrógeno. Se añadió un complejo de trióxido de azufre-piridina (6,68 g, 0,042 mol) bajo corriente de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h. La mezcla de reacción fue interrumpida utilizando 0,1 N de HCl. La capa acuosa se descartó. Se lavó el extracto orgánico con 0,1 N de HCl adicional (2 x) y salmuera (2 x), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (2,8 g) como aceite claro que se utilizó sin purificación adicional. ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 9,57 (s, 1H), 6,81 (bs, 1H), 3,19-3,14 (m, 2H), 2,49-2,44 (m, 2H), 1,3 (s, 9H).

Preparación 15: tert-butil éster del ácido Metil-(3-oxo-propil)-carbámico

a. (3-Hidroxi-propil)-metil amina

- 5 Se disolvió tetrahidrofurano (100 mL) en tert-butil éster del ácido (3-Hidroxi-propil)-carbámico (5,0 g, 0,028 mol) y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio (2,0 M en THF, 21,4 mL, 0,043 mol) durante 20 min. La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 17 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se interrumpió con sulfato sódico decahidratado. La suspensión se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título en bruto como aceite claro (2,3 g, 90% rendimiento).

b. tert-butil éster del ácido (3-Hidroxi-propil)-metil-carbámico

- 15 Se disolvió el producto de la etapa anterior (2,3 g, 0,026 mol) en diclorometano y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota una solución de di-tert-butil dicarbonato (5,67 g, 0,026 mol) en diclorometano (10 mL) durante 5 min. La reacción se agitó durante 1 h después se interrumpió con HCl 0,1N y se extrajo con diclorometano (2x). El producto en bruto fue lavado con salmuera (2x), secado sobre sulfato sódico, filtrado, y concentrado hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional. ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 4,39 (t, J=4,89 Hz, 1H), 3,37 (q, J=6,46 Hz, 2H), 3,17 (t, J=7,24 Hz, 2H), 2,75 (bs, 3H), 1,58 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

c. tert-butil éster del ácido metil-(3-oxo-propil)-carbámico

Seguendo el procedimiento de la preparación 14, se preparó el compuesto del título. ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ (ppm): protón aldehído @ 9,62 (s, 1H).

Preparación 16: tert-butil éster del ácido (2-oxo-etil)-carbámico

Seguendo el procedimiento de la preparación 14, se preparó el compuesto del título. ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 9,44 (s, 1H).

Preparación 17: bencil éster del ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-4-oxo-butírico

- 35 Se disolvió 1-bencil éster del ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-succínico (2,62 g, 8,10 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno en THF (40 mL) y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota 1.0 M de un complejo borano-THF en THF (15 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h, se interrumpió cuidadosamente con MeOH (20 mL) y se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción se trató con MeOH (2 x 15 mL) y se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con HCl 1N (10 mL), bicarbonato sódico saturado (10 mL) y salmuera (10 mL). Se secó el extracto orgánico sobre sulfato sódico, se filtró y se purificó sobre SiO₂ para proporcionar el intermediario bencil éster del ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-4hidroxi-butírico como aceite transparente e incoloro (1,2 g), que se utilizó en el procedimiento de la preparación 14 para preparar el compuesto del título.

Preparación 18: amida del ácido trans-7-(3-amino-propilamino)-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico

a. tertbutil éster del ácido (3-(trans-7-carbamoi-3-metoxi-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-propil)-carbámico

- 50 Se disolvieron clorhidrato de amida del ácido trans-7-Amino-8,8-dimetil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico (0,75 g, 2,64 mmol), tert-butil éster del ácido (3-oxo-propil)-carbámico (0,55 g, 3,16 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,38 mL, 7,92 mmol) en diclorometano (15 mL) a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,03 g, 4,85 mmol) y la reacción se agitó durante 17 h a temperatura ambiente. Se añadió bicarbonato sódico saturado, y la mezcla de reacción fue extraída con diclorometano. El extracto orgánico fue secado con Na₂SO₄ y concentrado para proporcionar el compuesto del título como base libre en bruto (1,07 g, 100% rendimiento, 79% pureza). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₃₅N₃O₄, 406,3; encontrado, 406,5.

b. amida del ácido trans-7-(3-Amino-propilamino)-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico

- 60 Se añadió 4,0 M de HCl en dioxano (3,3 mL, 13,2 mmol) a una suspensión del producto de la etapa anterior (1,07g, 2,64 mmol) en diclorometano (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 17 h a temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se trituró con hexanos, y se filtró para proporcionar el compuesto del título como sal de HCl. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₇H₂₇N₃O₂, 306,2; encontrado, 306,5.

Preparación 19: intermediarios de amina

- 65 Seguendo el procedimiento de la preparación 18, se prepararon los siguientes intermediarios de amina. clorhidrato de amida del ácido trans-7-(3-amino-propilamino)-6-metoxi-8,8-dietil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₃₁N₃O₂, 334,24; encontrado, 334,5.

clorhidrato de amida del ácido trans-6-metoxi-8,8-dimetil-7-(3-metilamino-propilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{29}N_3O_2$, 320,23; encontrado, 320,4.

clorhidrato de amida del ácido trans-7-(2-Amino-etilamino)-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{16}H_{25}N_3O_2$, 292,19; encontrado, 292,5.

5 clorhidrato de amida del ácido trans-8,8-dietil-6-metoxi-7-(3-metilamino-propilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{20}H_{33}N_3O_2$, 348,26; encontrado, 348,2.

clorhidrato de amida del ácido trans-8,8-Dietil-6-metoxi-7-(2-metilamino-etilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{19}H_{31}N_3O_2$, 334,24; encontrado, 334,2.

10 bencil éster TFA del ácido (S)-2-Amino-4-((2S,3S)-7-carbamoil-3-metoxi-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-butírico (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{33}N_3O_4$, 440,25; encontrado, 440,4.

Preparación 20: amida del ácido trans-7-((R)-2-Amino-3-hidroxi-propilamino)-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico

15 Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,10 g, 0,80 mmol) seguido por tert-butil (4S)-4-formil-2,2-dimetil-1,3-oxazolidin-3-carboxilato (0,18 g, 0,80 mmol) a una suspensión de clorhidrato de la amida del ácido trans-7-amino-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico (229,3 mg, 0,81 mmol) en una mezcla de diclorometano (2,0 mL) y metanol (0,3 mL). Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,20 g, 0,97 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se disolvió en acetato de etilo (40 mL). La

20 suspensión fue lavada con bicarbonato sódico saturado (15 mL) y salmuera (15 mL), secada sobre sulfato sódico, filtrada y concentrada para proporcionar una espuma blanca. Se trató la espuma blanca con AcOH (1,0 mL) y 6N HCl (1,0 mL) a 70°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se evaporó con acetato de etilo (3 x 2 mL) para proporcionar la sal de clorhidrato del compuesto del título como polvo verdoso oscuro (304 mg, 96% rendimiento). (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{27}N_3O_3$, 322,21; encontrado, 322,2.

25 Preparación 21: tert-butil éster del ácido (R)-1-bencil-2-(trans-7-carbamoil-3-metoxi-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-etil-carbámico

30 Se agitó una mezcla de sal de HCl de amida del ácido trans-7-amino-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico (1,0 g, 3,51 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1,36 g, 10,5 mmol), (R)-(+)-2-(tert-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropanal (875 mg, 3,51 mmol) y DCM (35 mL) a TA durante 15 min. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,49 g, 7,02 mmol) y la reacción se agitó a TA. Después de 2 días, se añadió $NaHCO_3$ saturado (10 mL). Las capas fueron separadas y la capa acuosa se extrajo con DCM (10 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con NaCl saturado (10 mL), secadas (Na_2SO_4) y concentradas para proporcionar el compuesto del título (2,2 g).

35 Ejemplo 1: amida del ácido trans-7-[3-(Ciclohexancarbonil-amino)-propilamino]-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico

40 Se disolvió clorhidrato de amida del ácido trans-7-(3-Amino-propilamino)-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico (0,05 g, 0,16 mmol) en N,N-diisopropiletilamina (0,085 mL, 0,49 mmol) y diclorometano (2 mL). La mezcla de reacción fue enfriada a 0°C y se añadió cloruro de ciclohexancarbonilo (0,022 mL, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 17 h y después se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en 1:1 AcOH/ H_2O (1,5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como sal de TFA (7,3 mg, 8,4% rendimiento). (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{17}N_3O_3$, 416,28; encontrado, 416,4.

Ejemplo 2: amida del ácido trans-6-Metoxi-8,8-dimetil-7-[3-(3-fenil-ureido)-propilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico

50 Se disolvió clorhidrato de amida del ácido trans-7-(3-Amino-propilamino)-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico (50 mg, 0,16 mmol) en N,N-diisopropiletilamina (0,085 mL, 0,49 mmol) y diclorometano (2 mL). La mezcla de reacción fue enfriada a 0°C y se añadió isocianato de fenilo (0,018 mL, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 17 h y después se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en 1:1 AcOH/ H_2O (1,5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como sal de TFA (14 mg, 15,9% rendimiento). (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{32}N_4O_3$, 425,25; encontrado, 425,3.

Ejemplo 3: amida del ácido trans-7-(3-Ciclohexanesulfonilamino-propilamino)-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico

60 Se disolvió clorhidrato de amida del ácido trans-7-(3-Amino-propilamino)-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico (50 mg, 0,16 mmol) en N,N-diisopropiletilamina (0,085 mL, 0,49 mmol) y diclorometano (2 mL). La mezcla de reacción fue enfriada a 0°C y se añadió cloruro deciclohexansulfonilo (0,03 g, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 17 h y después se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en 1:1 AcOH/ H_2O (1,5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como sal de TFA (2,3 mg, 2,5% rendimiento). (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{37}N_3O_4S$, 452,25; encontrado, 452,2.

Ejemplo 4: amida del ácido trans-7-[3-(3-bencil-tioureido)-propilamino]-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico

Se disolvió clorhidrato de amida del ácido trans-7-(3-amino-propilamino)-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico (50 mg, 0,16 mmol) en N,N-diisopropiletilamina (0,085 mL, 0,49 mmol) y diclorometano (2 mL). La mezcla de reacción fue enfriada a 0°C y se añadió isotiocianato de bencilo (0,022 mL, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 17 h y después se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en 1:1 AcOH/H₂O (1,5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como sal de TFA (14 mg, 15,9% rendimiento). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₄N₄O₂S, 455,24; encontrado, 455,2.

Ejemplo 5: ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-3-metoxi-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-2-(ciclohexancarbonil-amino)-butírico

Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,019 mL, 0,11 mmol) seguido por cloruro de ciclohexilcarbonilo (0,0098 mL, 0,072 mmol) a una solución de bencil éster TFA del ácido (S)-2-amino-4-((2S,3S)-7-carbamoil-3-metoxi-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-butírico (20 mg, 0,036 mmol) en una mezcla de MeOH (0,2 mL) y DCM (0,5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min a temperatura ambiente y después se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en MeOH (0,5 mL) y agua (0,1 mL) y se trató con hidróxido de litio monohidratado (9,1 mg, 0,22 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 17 h y después se concentró hasta sequedad. Se disolvió el residuo en bruto en 1:1 AcOH/H₂O (1,5 mL) y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como sal de TFA (9,7 mg, 58% rendimiento). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₅R₃₇N₃O₅, 460,27; encontrado, 460,4

Ejemplo 6: ácido (S)-4-((2S,3S)-7-Carbamoil-3-metoxi-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-2-(3,5-difluoro-benzoilamino)-butírico

Siguiendo el proceso del ejemplo 5 utilizando cloruro de 3,5 difluorobenzoil se preparó la sal de TFA del compuesto del título. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₉F₂N₃O₅, 490,21; encontrado, 490,4

Ejemplo 7: amida del ácido trans-7-((R)-2-Benzoilamino-3-hidroxi-propilamino)-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico

Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,009 mL, 0,51 mmol) seguido por cloruro de benzoílo (18,1 mg, 0,13 mmol) a una solución de clorhidrato de amida del ácido trans-7-((R)-2-amino-3-hidroxi-propilamino)-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico (33,8 mg, 0,085 mmol) en diclorometano (0,5 mL) y metanol (0,2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min, se concentró, y se disolvió en MeOH (0,5 mL). La solución fue tratada con hidróxido de litio (12,2 mg, 0,51 mmol) en agua (0,1 mL) a temperatura ambiente durante 30 min y después se concentró hasta sequedad. El residuo en bruto se disolvió en 1:1 H₂O/ACN (1,5 mL) y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como sal de TFA (4,8 mg, 10,4% rendimiento). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₃₁N₃O₄, 426,2; encontrado, 426,2.

Ejemplo 8: amida del ácido trans-7-((R)-2-Amino-3-fenil-propilamino)-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico

Una solución de tert-butil éster del ácido [(R)-1-bencil-2-(trans-7-carbamoil-3-metoxi-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-etil]-carbámico (2,20 g, 3,36 mmol) en DCM (20 mL) bajo atmósfera de nitrógeno se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota 4,0 M de HCl en 1,4-dioxano (3,36 mL, 13,4 mmol). La solución transparente se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 3 h, el matraz de reacción fue almacenado a -20°C durante 4 días. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y los disolventes se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como sólido blancuzco (2,4 g).

El compuesto del título se disolvió en una mezcla de agua (5 mL) y ácido acético (3 mL) y se purificó por preparativa HPLC. Se recogió cada diastereómero separadamente y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar diastereómeros separados del compuesto del título como sales de TFA. Más isómero polar (560 mg). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₃₁N₃O₂ 382,25; encontrado 382,4; menos isómero polar (510 mg). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₃₁N₃O₂ 382,25; encontrado 382,2.

Ejemplo 9: amida del ácido trans-7-((R)-2-13-(4-cloro-bencil)-tioureido]-3-fenil-propilamino)-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico (diastereómero único)

Se añadió 4-isotiocianato de clorobencilo (38,9 mg, 0,20 mmol) a una solución de sal de TFA de amida del ácido 7-((R)-2-amino-3-fenil-propilamino)-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico (diastereómero polar mayor del ejemplo 7) (100 mg, 0,20 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (106 uL, 0,60 mmol) en DCM (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a TA. Después de 18 h, los disolventes fueron eliminados en vacío y el producto en bruto se

disolvió en 50% de AcOH/agua (8 mL) y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA (68 mg). (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_3H_{37}ClN_4O_2S$; 565,24; encontrado 565,4.

Ejemplo 10: amida del ácido trans-7-{2-[(4,4-Difluoro-ciclohexilmetil)-amino]-etilamino}-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico

a. tert-butil éster del ácido [2-(trans-7-Carbamoil-3-metoxi-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-etil]-(4,4-difluoro-ciclohexilmetil) carbámico

Se añadió la sal de clorhidrato de amida del ácido de trans-7-amino-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico (300 mg, 1,05 mmol) a 10% de Na_2CO_3 (3 mL) y se extrajo en DCM (10 x 30 mL). La capa orgánica fue secada (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar la base libre de amida del ácido trans-7-amino-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico (238 mg, 0,96 mmol). Se añadió DCM (5 mL), metanol (5 mL), tert-butil éster del ácido (4,4-difluoro-ciclohexilmetil)-(2-oxo-etil)-carbámico (305 mg, 1,05 mmol) y ácido acético (58 mg, 0,96 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (425 mg, 2,0 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. Se añadió otra parte de tert-butil éster del ácido (4,4-difluoro-ciclohexilmetil)-(2-oxo-etil)-carbámico (100 mg, 0,34 mmol) seguido por triacetoxiborohidruro sódico (60 mg, 0,28 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 15 min. Se añadió bicarbonato sódico saturado (25 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (5 x 25 mL). Los extractos orgánicos fueron secados (Na_2SO_4) y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (850 mg). (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{28}H_{43}F_2N_3O_4$, 524,33; encontrado 524,6.

b. amida del ácido trans-7-{2-[(4,4-Difluoro-ciclohexilmetil)-amino]-etilamino}-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico

Se disolvió el producto de la etapa anterior (0,96 mmol) en DCM (5 mL) y se añadió ácido trifluoroacético (5 mL). La reacción se agitó a TA durante 14 h, y después se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (455 mg) como sal de TFA. (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{35}F_2N_3O_2$, 424,28; encontrado 424,2

Ejemplo 11: amida del ácido trans-7-[3-(3,3-Dimetil-butilamino)-propilamino]-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico

a. N-(3-hidroxi-propil)-3,3-dimetil-butiramida

Se disolvió 3-Amino-1-propanol (6,0 mL, 0,078 mol) en diclorometano (68 mL) después se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota durante 10 min una solución de cloruro de tert-butilacetilo (2,7 mL, 0,020 mol) en diclorometano (25 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h después se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc (100 mL) y se lavó con salmuera (3x). El extracto orgánico fue secado sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título como aceite transparente (3,1 g, 91%rendimiento). 1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 7,64 (bs, 1H), 4,36 (t, J=5,3 Hz, 1H), 3,38-3,33 (m, 2H), 3,02 (q, J=6,8 Hz, 2H), 1,88 (s, 2H), 1,52-1,45 (m, 2H), 0,90 (s, 9H).

b. 3,3-Dimetil-N-(3-oxo-propil)-butiramida

Una mezcla del producto de la etapa anterior (1,4 g, 8,1 mmol), dimetil sulfóxido (1,4 mL, 20 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (3,5 mL, 20 mmol) en diclorometano (50 mL) se enfrió a -15°C y después se añadió complejo de trióxido de azufre-piridina (3,2 g, 20 mmol). La reacción se agitó durante 2 h. La reacción se interrumpió con 0,1N HCl y se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico fue lavado con salmuera (3 x), secado con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar el intermediario del título (1,0 g, 72% rendimiento) que se utilizó sin purificación adicional. 1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ (ppm): protón aldehído @ 9,59 (s, 1H).

c. amida del ácido trans-7-[3-(3,3-dimetil-butirilamino)-pronilamino]-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico

Una mezcla de clorhidrato de amida del ácido trans-7-amino-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico (0,50 g, 1,76 mmol), el producto de la etapa anterior (0,466 g, 2,72 mmol), y trietilamina (0,24 mL, 1,8 mol) en diclorometano (10 mL) y metanol (7,2 mL) se agitó durante 15 min a temperatura ambiente después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,56 g, 2,6 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h. La reacción se interrumpió con bicarbonato sódico saturado y el producto en bruto se extrajo con exceso de diclorometano. El extracto orgánico fue lavado con salmuera (2 x), secado con Na_2SO_4 , filtrado y se concentró hasta sequedad. El residuo en bruto se disolvió en 1:1 H_2O/ACN (10 mL) y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como sal de TFA (0,408 g, 43,8% rendimiento). (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{37}N_3O_3$, 404,28; encontrado, 404,8.

Ejemplo 12: amida del ácido (6S,7S)-7-[3-(3,3-Dimetil-butilamino)-propilamino]-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico

5 Siguiendo el proceso del ejemplo 11(c) utilizando amida del ácido (6S,7S)-7-amino-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico y 3,3-dimetil-N-(3-oxo-propil)-butiramida se preparó la sal de TFA del compuesto del título. (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{37}N_3O_3$, 404,28; encontrado, 404,4.

Ejemplo 13: amida del ácido (6R,7R)-7-[3-(3,3-Dimetil-butilamino)-propilamino]-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico

10 Siguiendo el proceso del ejemplo 11(c) utilizando amida del ácido (6R,7R)-7-amino-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico y 3,3-dimetil-N-(3-oxo-propil)-butiramida se preparó la sal de TFA del compuesto del título. (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{37}N_3O_3$, 404,28; encontrado, 404,8.

15 Ejemplo 14: amida del ácido (6S,7S)-7-[3-(Ciclohexancarboxil-amino)-propilamino]-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico

a. (3-oxo-propil)-amida del ácido ciclohexancarboxílico

20 Siguiendo el proceso del ejemplo 11 (a) y (b) utilizando cloruro de ciclohexancarboxilato se preparó el compuesto del título. 1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ (ppm): protón aldehído @ 9,81 (s, 1H).

b. amida del ácido (6S,7S)-7-[3-(ciclohexancarboxil-amino)-propilamino]-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico

25 Siguiendo el proceso del ejemplo 11(c) utilizando amida del ácido (6S,7S)-7-amino-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico y (3-oxo-propil)-amida del ácido ciclohexancarboxílico se preparó la sal de TFA del compuesto del título. (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{37}N_3O_3$, 416,28; encontrado, 416,6.

30 Ejemplo 15: amida del ácido (6R,7R)-7-[3-(Ciclohexancarboxil-amino)-propilamino]-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico

35 Siguiendo el proceso del ejemplo 11(c) utilizando amida del ácido (6R,7R)-7-amino-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico y (3-oxo-propil)-amida del ácido ciclohexancarboxílico se preparó la sal de TFA del compuesto del título. (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{37}N_3O_3$, 416,28; encontrado, 416,5.

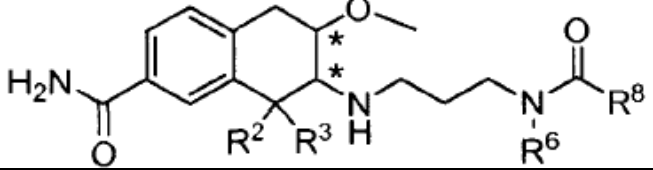
Ejemplo 16: amida del ácido trans-7-(3-Benzoilamino-propilamino)-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico

40 Se disolvió ácido benzoico (18 mg, 0,15 mmol) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (56 mg, 0,15 mmol) en DMF (1,0 mL) y se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. Se añadió HCl de amida del ácido trans-7-(3Amino-propilamino)-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico (50 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 17 h y después se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en 1:1 AcOH/H₂O (1,5 mL), se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como sal de TFA (15 mg, 19% rendimiento). (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{31}N_3O_3$, 410,24; encontrado, 410,4.

Ejemplos 17-162

50 Siguiendo los procedimientos de las preparaciones y los ejemplos anteriores, se prepararon los compuestos de las tablas 1 a 10.

Tabla 1

						
Ejemplo núm.	R ² , R ³	R ⁶	R ⁸	Fórmula	Calculado [M+H] ⁺	Encontrado [M+H] ⁺
17	Et, Et	H	Me	C ₂₁ R ₃₃ N ₃ O ₃	376,25	376,0
18	Et, Et	H	chexil	C ₂₆ H ₄₁ N ₃ O ₃	444,32	444,2
19	Et, Et	H	-CH ₂ -t-butil	C ₂₅ H ₄₁ N ₃ O ₃	432,32	432,2
20	Et, Et	H	3,5-di-F-fenil	C ₂₆ H ₃₃ F ₂ N ₃ O ₃	474,25	474,0

21	Et, Et	Me	Me	C ₂₂ H ₃₅ N ₃ O ₃	390,27	390,2
22	Et, Et	Me	chexil	C ₂₇ H ₄₃ N ₃ O ₃	458,33	458,2
23	Et, Et	Me	-CH ₂ -t-butil	C ₂₆ H ₄₃ N ₃ O ₃	446,33	446,2
24	Et, Et	Me	3,5-di-F-fenil	C ₂₇ H ₃₅ F ₂ N ₃ O ₃	488,26	488,0
25	Me, Me	H	Me	C ₁₉ H ₂₉ N ₃ O ₃	348,22	348,2
26	Me, Me	H	3,5-di-F-fenil	C ₂₄ H ₂₉ F ₂ N ₃ O ₃	446,22	446,2
27	Me, Me	H	2-tiofenil	C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₃ S	416,19	416,2
28	Me, Me	H	3-furanil	C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₄	400,22	400,2
29	Me, Me	H	3-F-fenil	C ₂₄ H ₃₀ FN ₃ O ₃	428,23	428,2
30	Me, Me	H	4-F-fenil	C ₂₄ H ₃₀ FN ₃ O ₃	428,23	428,2
31	Me, Me	H	2,3-di-F-fenil	C ₂₄ H ₂₉ F ₂ N ₃ O ₃	446,22	446,2
32	Me, Me	H	2,4-di-F-fenil	C ₂₄ H ₂₉ F ₂ N ₃ O ₃	446,22	446,2
33	Me, Me	H	2,5-di-F-fenil	C ₂₄ H ₂₉ F ₂ N ₃ O ₃	446,22	446,2
34	Me, Me	H	3,5-di-metoxi-fenil	C ₂₆ H ₃₅ N ₃ O ₅	470,26	470,2
35	Me, Me	H	3,5-di-metilfenil	C ₂₆ H ₃₅ N ₃ O ₃	438,27	438,2
36	Me, Me	H	3,5-di-F-fenil	C ₂₅ H ₃₁ F ₂ N ₃ O ₃	460,23	460,2
37	Me, Me	H	fenil	C ₂₃ H ₃₀ N ₄ O ₃	411,23	411,2
38	Me, Me	H	3,5-di-Cl-fenil	C ₂₄ H ₂₉ Cl ₂ N ₃ O ₃	478,16	479,2
39	Me, Me	H	3,5-di-CF 3-fenil	C ₂₆ H ₂₉ F ₆ N ₃ O ₃	546,21	546,2
40	Me, Me	H	3-tiofenil	C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₃ S	416,19	416,3
41	Me, Me	H	-CH ₂ -(4-Cl-fenil)	C ₂₅ H ₃₂ ClN ₃ O ₃	458,21	459,2
42	Me, Me	H	2,6-di-F-fenil	C ₂₄ H ₂₉ F ₂ N ₃ O ₃	446,22	446,2
43	Me, Me	Me	fenil	C ₂₅ H ₃₃ N ₃ O ₃	424,25	424,2
44	Me, Me	Me	3,5-di-F-fenil	C ₂₅ H ₃₁ F ₂ N ₃ O ₃	460,23	460,2
45	Me, Me	Me	3-furanil	C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O ₄	414,23	414,2
46	Me, Me	Me	2-furanil	C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O ₄	414,23	414,2
47	Me, Me	Me	chexil	C ₂₅ H ₃₉ N ₃ O ₃	430,30	430,2
48	Me, Me	Me	4,4-di-F-chexil	C ₂₅ H ₁₇ F ₂ N ₃ O ₃	466,28	466,2
49	Me, Me	H	2-etilbutil	C ₂₄ H ₃₉ N ₃ O ₃	418,30	418,4
50	Me, Me	H	1-etilpropil	C ₂₃ H ₃₇ N ₃ O ₃	404,28	404,2
51	Me, Me	H	1-metilbutil	C ₂₃ H ₃₇ N ₃ O ₃	404,28	404,2
52	Me, Me	H	1,1-di-metilpropil	C ₂₃ H ₃₇ N ₃ O ₃	404,28	404,2
53	Me, Me	H	1-propilbutil	C ₂₅ H ₄₁ N ₃ O ₃	432,32	432,4
54	Me, Me	H	1-metilpropil	C ₂₂ H ₃₅ N ₃ O ₃	390,27	390,2
55	Me, Me	H	butil	C ₂₂ H ₃₅ N ₃ O ₃	390,27	390,2
56	Me, Me	H	cpentil	C ₂₃ H ₃₅ N ₃ O ₃	402,27	402,2
57	Me, Me	H	etil	C ₂₀ H ₃₁ N ₃ O ₃	362,24	362,2
58	Me, Me	Me	etil	C ₂₁ H ₃₃ N ₃ O ₃	376,25	376,2
59	Me, Me	Me	2-etilbutil	C ₂₅ H ₄₁ N ₃ O ₃	432,32	432,4
60	Me, Me	Me	1-etilpropil	C ₂₄ H ₃₉ N ₃ O ₃	418,30	418,2
61	Me, Me	Me	1-metilbutil	C ₂₄ H ₃₉ N ₃ O ₃	418,30	418,2
62	Me, Me	Me	1,1-di-metilpropil	C ₂₄ H ₃₉ N ₃ O ₃	418,30	418,2
63	Me, Me	Me	1-propilbutil	C ₂₆ H ₄₃ N ₃ O ₃	446,33	446,4
64	Me, Me	Me	1-metilpropil	C ₂₃ H ₃₇ N ₃ O ₃	404,28	404,2
65	Me, Me	Me	butil	C ₂₃ H ₃₇ N ₃ O ₃	404,28	404,2
66	Me, Me	Me	cpentil	C ₂₄ H ₃₇ N ₃ O ₃	416,28	416,2
67	Me, Me	Me	propil	C ₂₂ H ₃₅ N ₃ O ₃	390,27	390,2

Tabla 2

Ejemplo núm.	R ² , R ³	R ⁹	Fórmula	Calculado [M+H] ⁺	Encontrado [M+H] ⁺
68	Me, Me	isopropil	C ₂₁ H ₃₄ N ₄ O ₃	391,26	391,3
69	Me, Me	1-metilpropil	C ₂₂ H ₃₆ N ₄ O ₃	405,28	405,2
70	Me, Me	-CH ₂ -chexil	C ₂₅ H ₄₀ N ₄ O ₃	445,31	445,4
71	Me, Me	-CH ₂ -fenil	C ₂₅ H ₃₄ N ₄ O ₃	439,26	439,2
72	Me, Me	4-Cl-fenil	C ₂₄ H ₃₁ ClN ₄ O ₃	459,21	459,2

73	Me, Me	-CH ₂ -(4-Cl-fenil)	C ₂₅ H ₃₃ ClN ₄ O ₃	473,22	473,2
74	Me, Me	-CH ₂ -(2-Cl-fenil)	C ₂₅ H ₃₃ ClN ₄ O ₃	473,22	473,2
75	Me, Me	-CH ₂ -(3-Cl-fenil)	C ₂₄ H ₃₁ ClN ₄ O ₃	459,21	460,2
76	Me, Me	2-Cl-fenil	C ₂₄ H ₃₁ ClN ₄ O ₃	459,21	460,2
77	Me, Me	4-metoxi-fenil	C ₂₅ H ₃₄ N ₄ O ₄	455,26	455,2
78	Me, Me	4-F-fenil	C ₂₄ H ₃₁ FN ₄ O ₃	443,24	443,2
79	Me, Me	4-metilfenil	C ₂₅ H ₃₄ N ₄ O ₃	439,26	439,2
80	Me, Me	4-isopropilfenil	C ₂₇ H ₃₈ N ₄ O ₃	467,29	467,2
81	Me, Me	4-Cl-fenil	C ₂₃ H ₂₉ ClN ₄ O ₃	445,19	446,2
82	Me, Me	2,4-di-Cl-fenil	C ₂₄ H ₃₀ Cl ₂ N ₄ O ₃	493,17	494,2
83	Me, Me	4,5-di-Cl-fenil	C ₂₄ H ₃₀ Cl ₂ N ₄ O ₃	493,17	494,2

Tabla 3

Ejemplo número.	R ² , R ³	R ⁶	R ¹¹	Fórmula	Calculado [M+H] ⁺	Encontrado [M+H] ⁺
84	Et, Et	Me	4-F-fenil	C ₂₅ H ₃₄ FN ₃ O ₄ S	492,23	492,4
85	Et, Et	H	4-F-fenil	C ₂₅ H ₃₄ FN ₃ O ₄ S	492,23	492,4
86	Et, Et	H	metil	C ₂₀ H ₃₃ N ₃ O ₄ S	412,22	412,0
87	Et, Et	H	isopropil	C ₂₂ H ₃₇ N ₃ O ₄ S	440,25	440,0
88	Et, Et	H	chexil	C ₂₅ H ₄₁ N ₃ O ₄ S	480,28	480,0
89	Me, Me	H	4-F-fenil	C ₂₃ H ₃₀ N ₃ O ₄ S	464,19	464,0
90	Et, Et	Me	metil	C ₂₁ H ₃₅ N ₃ O ₄ S	426,24	426,0
91	Et, Et	Me	isopropil	C ₂₃ H ₃₉ N ₃ O ₄ S	454,27	454,0
92	Et, Et	Me	chexil	C ₂₆ H ₄₃ N ₃ O ₄ S	494,30	494,2
93	Me, Me	H	4-NHC(O)CH ₃ -fenil	C ₂₅ H ₃₄ N ₄ O ₅ S	503,23	503,2
94	Me, Me	H	penta-F-fenil	C ₂₃ H ₂₆ F ₅ N ₃ O ₄ S	536,16	536,2
95	Et, Et	H	4-NHC(O)CH ₃ -fenil	C ₂₇ H ₃₈ N ₄ O ₅ S	531,26	531,3
96	Et, Et	H	penta-F-fenil	C ₂₅ H ₃₀ F ₅ N ₃ O ₄ S	564,19	564,5
97	Me, Me	H	fenil	C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O ₄ S	446,20	446,2

Tabla 4

Ejemplo número.	R ² , R ³	R ¹⁰	Fórmula	Calculado [M+H] ⁺	Encontrado [M+H] ⁺
98	Me, Me	-CH ₂ -fenil	C ₂₅ H ₃₄ N ₄ O ₂ S	455,24	455,2
99	Me, Me	isopropil	C ₂₁ H ₃₄ N ₄ O ₂ S	407,24	407,2
100	Me, Me	4-Cl-fenil	C ₂₄ H ₃₁ ClN ₄ O ₂ S	475,19	476,2
101	Me, Me	fenil	C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O ₂ S	441,22	441,2

Tabla 5

Figura 3 Chemical structure showing a benzene ring substituted with R^1. The benzene ring is fused to a six-membered ring containing a quaternary carbon (C1) and a chiral center (C2) marked with an asterisk (*). C2 is bonded to a methoxy group (-OCH₃) and a side chain. The side chain consists of a methylene group (-CH₂-) bonded to a chiral center (C3) marked with a hash (#). C3 is bonded to a hydrogen atom (H) and an amide group (-NH-C(=O)-R₈). The side chain is also labeled R^{5a}.							
Ejemplo núm.	R ¹	R ^{5a}	#	R ⁸	Fórmula	Calculado [M+H] ⁺	Encontrado [M+H] ⁺
102	-OH	fenil	(R)	chexil	C ₂₉ H ₄₀ N ₂ O ₃	465.30	465.4

103	-OH	fenil	(R)	-(CH ₂) ₂ chexil	C ₃₁ H ₄₄ N ₂ O ₃	493,34	493,6
104	-OH	fenil	(R)	-(CH ₂) ₂ -C(O)OH	C ₂₆ H ₃₄ N ₂ O ₅	455,25	455,4
105	-OH	fenil	(R)	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ -CH ₂ C(O)OH	C ₂₉ H ₄₀ N ₂ O ₅	497,29	497,4
106	-OH	fenil	(R)	-(CH ₂) ₂ -C(O)NH ₂	C ₂₆ H ₃₅ N ₃ O ₄	454,26	454,4
107	-OH	fenil	(R)	-(CH ₂) ₂ fenil	C ₃₁ H ₃₈ N ₂ O ₃	487,29	487,4
108	-OH	fenil	(R)	fenil	C ₂₉ H ₃₄ N ₂ O ₃	459,26	459,4
109	-OH	fenil	(R)	-CH ₂ OH	C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O ₄	413,24	413,4
110 ⁺	-C(O)NH ₂	chexil	(S)	-CH ₂ -S(O) ₂ CH ₃	C ₂₆ H ₄₁ N ₃ O ₅ S	508,28	508,2
111 ⁺	-C(O)NH	chexil	(S)	(4-S(O) ₂ NH ₂)-fenil	C ₃₀ H ₄₂ N ₄ O ₅ S	571,29	571,2
112	-C(O)NH ₂	fenil	(R)	-CH ₂ C(CH ₃)(OH)CH ₂ C(O)OH	C ₂₉ H ₃₉ N ₃ O ₆	526,28	526,4
113	-C(O)NH ₂	fenil	(R)	-(CH ₂) ₂ -C(C(O)OH)fenil	C ₃₄ H ₄₁ N ₃ O ₅	572,30	572,4
114	-C(O)NH ₂	fenil	(R)	-(CH ₂) ₄ C(O)OCH ₃	C ₃₀ H ₄₁ N ₃ O ₅	524,30	524,4
115	-C(O)NH ₂	-OH	(R)	fenil	C ₂₄ H ₂₉ Cl ₂ N ₃ O ₄	494,15	494,2
116	-C(O)NH ₂	-OH	(R)	3-Cl-fenil	C ₂₄ H ₃₀ ClN ₃ O ₄	460,19	460,2
117	-C(O)NH ₂	-OH	(R)	chexil	C ₂₄ H ₃₇ N ₃ O ₄	432,28	432,2
118	-C(O)NH ₂	-OH	(R)	isopropil	C ₂₂ H ₃₅ N ₃ O ₄	406,26	406,2
119	-C(O)NH ₂	-OH	(R)	2,2-di-metilpropil	C ₂₃ H ₃₇ N ₃ O ₄	420,28	420,2

+ Diastereómeros preparados individualmente

Tabla 6

Ejemplo núm.	R ¹	R ^{5a}	#	R ⁹	Fórmula	Calculado [M+H] ⁺	Encontrado [M+H] ⁺
120	-OH	fenil	(R)	-CH ₂ -fenil	C ₃₀ H ₃₇ N ₃ O ₃	488,28	488,4
121 ⁺	-C(O)NH ₂	fenil	(R)	-CH ₂ -chexil	C ₃₁ H ₄₄ N ₄ O ₃	521,34	521,2
122 ⁺	-C(O)NH ₂	fenil	(S)	-CH ₂ -chexil	C ₃₁ H ₄₄ N ₄ O ₃	521,34	521,2
123 ⁺	-C(O)NH ₂	chexil	(S)	-CH ₂ -chexil	C ₃₁ H ₅₀ N ₄ O ₃	527,39	527,4
124 ⁺	-C(O)NH ₂	fenil	(R)	-CH ₂ -(4-F-fenil)	C ₃₁ H ₃₇ FN ₄ O ₃	533,29	533,4
125	-C(O)NH ₂	fenil	(R)	2-CF ₃ -6-F-fenil	C ₃₁ H ₃₄ F ₄ N ₄ O ₃	587,26	587,4
126	-C(O)NH ₂	fenil	(R)	-CH ₂ -3,4-di-Cl-fenil	C ₃₁ H ₃₆ Cl ₂ N ₄ O ₃	583,22	583,2 584,2 585,2

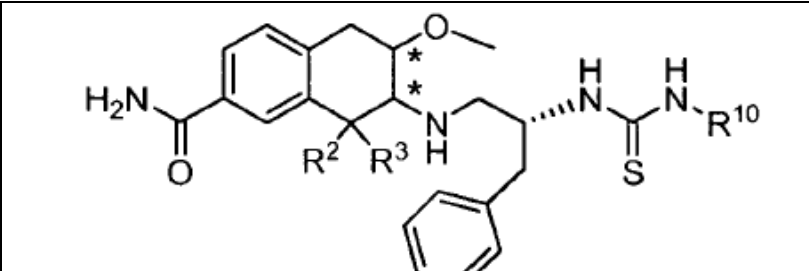
+ Diastereómeros preparados individualmente

Tabla 7

Ejemplo núm.	R ¹	R ^{5a}	#	R ¹¹	Fórmula	Calculado [M+H] ⁺	Encontrado [M+H] ⁺
127	-OH	fenil	(R)	fenil	C ₂₈ H ₃₄ N ₂ O ₄ S	495,22	495,4
128	-OH	fenil	(R)	metil	C ₂₃ H ₃₂ N ₂ O ₄ S	433,21	433,2
129 ⁺	-C(O)NH ₂	chexil	(S)	metil	C ₂₄ H ₃₉ N ₃ O ₄ S	466,27	466,2

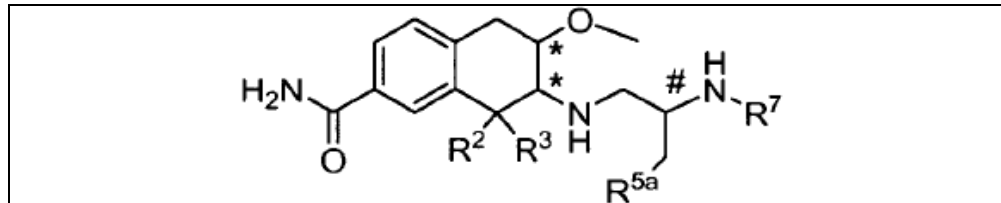
+ Diastereómeros preparados individualmente

Tabla 8

					
Ejemplo número	R ² , R ³	R ¹⁰	Fórmula	Calculado [M+H] ⁺	Encontrado [M+H] ⁺
130 ⁺	Me, Me	-CH ₂ -(4-Cl-fenil)	C ₃₁ H ₃₇ ClN ₄ O ₂ S	565,23	565,4
131	Me, Me	-CH ₂ -isopropil	C ₂₈ H ₄₀ N ₄ O ₂ S	497,29	497,4
132 ⁺	Et, Et	-CH ₂ -(4-Cl-fenil)	C ₃₃ H ₄₁ ClN ₄ O ₂ S	593,26	593,4

+ Diastereómeros preparados individualmente

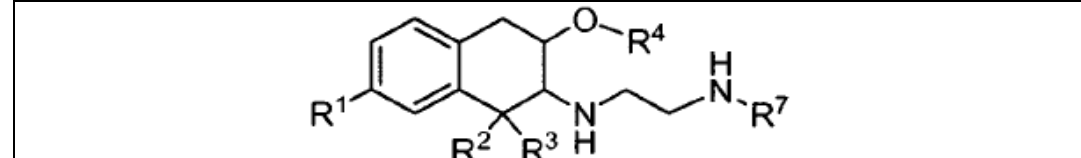
Tabla 9

							
Ejemplo número	R ² , R ³	R ^{5a}	#	R ⁷	Fórmula	Calculado [M+H] ⁺	Encontrado [M+H] ⁺
133 ⁺	Me, Me	chexil	(S)	-(CH ₂) ₂ -C(O)fenil	C ₃₂ H ₅₁ N ₃ O ₃	526,39	526,4
134 ⁺	Me, Me	chexil	(S)	-(CH ₂) ₂ -(3-F-fenil)	C ₃₁ H ₄₄ FN ₃ O ₂	510,34	510,2
135 ⁺	Me, Me	fenil	(R)	-(CH ₂) ₃ fenil	C ₃₂ H ₄₁ N ₃ O ₂	500,32	500,32
136 ^a	Me, Me	fenil	(R)	-CH ₂ -(2,6-di-F-fenil)	C ₃₂ H ₄₀ F ₂ N ₄ O ₂	551,31	551,2
137 ^a	Me, Me	fenil	(R)	-(CH ₂) ₂ -(4-F-fenil)	C ₃₁ H ₃₈ FN ₃ O ₂	504,30	504,2
138 ^a	Me, Me	fenil	(R)	-(CH ₂) ₅ -CN	C ₂₉ H ₄₀ N ₄ O ₂	477,32	477,2
139 ^a	Me, Me	fenil	(R)	-CH ₂ CH(CH ₃)OH	C ₂₆ H ₃₇ N ₃ O ₃	440,28	440,4
140 ^a	Me, Me	fenil	(R)	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -OCH ₃	C ₂₈ H ₄₁ N ₃ O ₄	484,31	484,4
141 ⁺	Me, Me	fenil	(R)	-(CH ₂) ₅ C(O)NH ₂	C ₂₉ H ₄₂ N ₄ O ₃	495,33	495,4
142 ^b	Me, Me	fenil	(R)	-CH ₂ C(O)NH ₂	C ₂₅ H ₃₄ N ₄ O ₃	439,26	439,4
143 ^a	Me, Me	fenil	(R)	-(CH ₂) ₂ OH	C ₂₅ H ₃₅ N ₃ O ₃	426,27	426,5
144 ⁺	Et, Et	fenil	(R)	-(CH ₂) ₂ OH	C ₂₇ H ₃₉ N ₃ O ₃	454,30	454,4
145 ⁺	Me, Me	fenil	(R)	H	C ₂₂ H ₃₀ N ₂ O ₂	355,23	355,5
146 ⁺	Me, Me	fenil	(S)	H	C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O ₂	382,24	382,5
147 ⁺	Me, Me	chexil	(S)	H	C ₂₃ H ₃₇ N ₃ O ₂	388,29	388,4
148 ⁺	Et, Et	fenil	(R)	H	C ₂₅ H ₃₅ N ₃ O ₂	410,27	410,2
149 ⁺	Et, Et	fenil	(S)	H	C ₂₅ H ₃₅ N ₃ O ₂	410,27	410,5

+ Diastereómeros preparados individualmente
a Preparado a partir del isómero polar mayor del ejemplo 8
b Preparado a partir del isómero polar menor del ejemplo 8

5

Tabla 10

							
Ejemplo número	R ¹	R ² , R ³	R ⁴	R ⁷	Fórmula	Calculado [M+H] ⁺	Encontrado [M+H] ⁺
150	-OH	Me, Me	Me	-CH ₂ -chexil	C ₂₂ H ₃₆ N ₂ O ₂	361,28	361,2
151	-C(O)NH ₂	Me, Me	Me	-(CH ₂) ₂ -C(O)NH ₂	C ₁₉ H ₃₀ N ₄ O ₃	363,23	363,3
152	-C(O)NH ₂	Et, Et	Me	-(CH ₂) ₂ -C(O)NH ₂	C ₂₁ H ₃₄ N ₄ O ₃	391,26	391,5
153	-C(O)NH ₂	Et, Et	Me	-S(O) ₂ -fenil	C ₂₄ H ₃₃ N ₃ O ₄ S	460,22	460,3
154	-OH	Me, Me	iPr	-CH ₂ -chexil	C ₂₄ H ₄₀ N ₂ O ₂	389,31	389,6

155	-OH	Me, Me	iPr	-CH ₂ -(4,4,-di-F-chexil)	C ₂₄ H ₃₈ F ₂ N ₂ O ₂	425,29	425,4
156	-C(O)NH ₂	Me, Me	Me	2-etilbutil	C ₂₂ H ₃₇ N ₃ O ₂	376,29	376,5
157	-C(O)NH	Me, Me	Me	-C(O)-(3,5-di-F-fenil)	C ₂₃ H ₂₇ F ₂ N ₃ O ₃	432,20	432,2
158	-C(O)NH ₂	Me, Me	Me	-C(O)CH ₂ -(3,5-di-F-fenil)	C ₂₄ H ₂₉ F ₂ N ₃ O ₃	446,22	446,2
159	-C(O)NH ₂	Me, Me	Me	-C(S)NH-(3,5-di-F-fenil)	C ₂₃ H ₂₈ F ₂ N ₄ O ₂ S	463,19	463,2
160	-C(O)NH ₂	Me, Me	Me	-C(O)NH-(3,5-di-F-fenil)	C ₂₃ H ₂₈ F ₂ N ₄ O ₃	447,21	447,2
161	-C(O)NH ₂	Me, Me	Me	-C(O)NH-(4-Cl-fenil)	C ₂₃ H ₂₉ ClN ₄ O ₃	445,19	446,2
162	-C(O)NH ₂	Me, Me	Me	-S(O) ₂ -fenil	C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₄ S	432,19	432,2

Ensayo 1: Ensayo de unión de radioligando en receptores de opioides Mu de humano, Delta de humano y Kappa de cobaya

a. Preparación de membrana

Células CHO-K1 (Ovario de Hámster Chino) establemente transfectadas con receptor de opioide Mu de humano o de kappa cADN de cobaya y se cultivaron en un medio consistente en medio de Ham F12 suplementado con 10% FBS, 100 unidades/ml de penicilina-100 µg/ml de streptomycin y 800 µg/ml de Geneticina en un incubador humidificado con 5% de CO₂ @ 37°C. Se determinaron niveles de expresión del receptor (B_{max} ~ 2,0 y ~ 0,414 pmol/mg proteína, respectivamente) utilizando [³H]-Diprenorfina (actividad específica ~ 50-55 Ci/mmol) en un ensayo de unión de radioligando de membrana.

Las células se cultivaron hasta una confluencia de 80-95% (<25 pasos subcultivo). Para paso de línea celular, la monocapa celular fue incubada durante 5 minutos a temperatura ambiente y recogida por agitación mecánica en 10 ml de PBS suplementado con 5 mM EDTA. Después de la resuspensión, las células fueron transferidas a 40 ml de medio de crecimiento nuevo para centrifugación durante 5 minutos a 1000 rpm y resuspensión en medio de crecimiento nuevo con la proporción apropiada de distribución.

Para preparación de la membrana, las células fueron recogidas por agitación mecánica suave con 5 mM EDTA en PBS seguido de centrifugación (2500 g durante 5 minutos). Las pastillas fueron suspendidas de nuevo en tampón de ensayo (50 mM ácido 4- (2-hidroxietil)piperazina-1-etansulfónico, N-(2-hidroxietil)piperazin-N'-(ácido 2-etansulfónico) (HEPES)), pH 7,4 y fue homogeneizado con un dispositivo rompedor politron sobre hielo. Los homogeneizados resultantes fueron centrifugados (1200 g durante 5 minutos), las pastillas fueron descartadas y el sobrenadante fue centrifugado (40000 g durante 20 minutos). Las pastillas fueron lavadas una vez por resuspensión en tampón de ensayo seguido por una centrifugación adicional (40000 g durante 20 minutos). Las pastillas finales fueron resuspendidas en tampón de ensayo (tampón de ensayo equivalente 1 matraz T-225/l ml). Se determinó la concentración de proteínas utilizando un equipo de Ensayo de Proteínas Bradford Bio-Rad y se almacenaron membranas en cantidades alícuotas congeladas a -80°C, hasta su utilización.

Se adquirieron membranas de receptor de opioide delta humano (hDOP) de Perkin-Elmer. El K_d y B_{max} indicados para estas membranas determinados por análisis de saturación en ensayos de unión de radioligandos de [³H]-Natrindol fueron de 0,14 nM (pK_d = 9,85) y 2,2 pmol/mg de proteína, respectivamente. La concentración de proteína fue determinada utilizando un Aparato de Ensayo de Proteínas Bradford Bio-Rad. Las membranas fueron almacenadas en cantidades alícuotas congeladas a -80°C, hasta su utilización.

b. Ensayos de una unión de radioligandos

Los ensayos de unión de radioligandos fueron llevados a cabo en una placa de ensayos de polipropileno de 96 pocillos, de pocillos profundos, de 1,1 ml Axygen con un volumen total de ensayos de 200µl conteniendo la cantidad apropiada de proteína de membrana (~3, ~2 y ~20 µg para mu, delta y kappa, respectivamente) en tampón de ensayo, suplementado con 0,025% de albúmina de suero bovino (BSA). Se llevaron a cabo estudios de unión por saturación para la determinación de valores K_d del radioligando utilizando [³H]-Diprenorfina a 8-12 concentraciones diferentes en el intervalo de 0,001 nM - 5 nM. Se llevaron a cabo ensayos de desplazamiento para determinar valores de pK_i de compuestos con [³H]-Diprenorfina a 0,5, 1,2, y 0,7 nM para mu, delta y kappa, respectivamente, y once concentraciones de compuesto comprendidas en el rango de 10 pM - 100 µM.

Los datos de unión fueron analizados por regresión no lineal con el paquete de software GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) utilizando el modelo de 3 parámetros para competición de un lugar. El mínimo de la curva fue fijado al valor para unión no específica, determinado en presencia de naloxona 10 µM. Se calcularon valores de K_i para compuestos de prueba, en el equipo Prism, a partir de los valores de mejor correspondencia de IC₅₀, y el valor K_d del radioligando, utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff (K_i= IC₅₀/(1+([L]/K_d))) en la que [L] = concentración de [³H]-Diprenorfina. Los resultados se expresan como logaritmo decádico negativo de los valores K_i, pK_i.

Los compuestos de prueba que tienen un valor pK_i más elevado en estos ensayos tienen una afinidad de unión más elevada para el receptor de opioide μ , δ o κ . Los compuestos finales indicados en los ejemplos 1-162 fueron comprobados en estos ensayos. Todos los compuestos tenían un valor de pK_i comprendido entre aproximadamente 7,6 y 10,3 en el receptor de opioide humano μ . Por ejemplo, los compuestos de los ejemplos 1, 8, 11, 12, y 16 tenían valores de pK_i de 9,8, 8,8, 9,7, 10,2 y 9,9, respectivamente. Los compuestos de la invención mostraron también valores de pK_i comprendidos entre 6,8 y 10,3 aproximadamente en los receptores de opioides δ humano y κ de cobaya.

Ensayo 2: Activación mediada por agonista del receptor de opioide μ en membranas preparadas a partir de células CHO-K1 que expresan el receptor de opioide μ humano

En este ensayo, se determinaron la potencia y la actividad intrínseca de compuestos de prueba por medición de la cantidad de [35 S] GTP γ S unido presente después de la activación del receptor en membranas preparadas a partir de células CHO-K1 expresando el receptor de opioide μ humano.

a. Preparación de la membrana de receptor de opioide μ :

Se prepararon membranas receptoras de opioide μ humano (hMOP) tal como se ha descrito anteriormente o se adquirieron de Perkin Elmer. Los valores de pK_d y B_{max} indicados para las membranas adquiridas, determinados por análisis de saturación en ensayos de unión de radioligando de [3 H]-Diprenorfina fueron de 10,06 y 2,4 pmol/mg de proteína, respectivamente. La concentración de proteína se determinó utilizando un equipo de ensayo de proteínas Bio-Rad Bradford. Las membranas fueron almacenadas en partes alícuotas congeladas a -80°C , hasta su utilización.

b. Ensayo de intercambio de nucleótidos μ humano [35 S]GTP γ S

Se prepararon membranas, tal como se ha descrito anteriormente, y antes del inicio del ensayo se diluyeron partes alícuotas hasta una concentración de 200 $\mu\text{g/mL}$ en Tampón de Ensayo (50mM HEPES, pH 7,4 a 25°C), a continuación se homogeneizaron durante 10 segundos utilizando un homogeneizador Polytron. Los compuestos de prueba fueron recibidos en forma de soluciones de material 10 mM en DMSO, diluidas a 400 μM en Tampón de Ensayo conteniendo 0,1% BSA, y se llevaron a cabo diluciones en serie (1:5) para generar diez concentraciones de compuestos comprendidos entre 40 pM - 80 μM . GDP y [35 S]GTP γ S se diluyeron a 40 μM y 0,4 nM, respectivamente, en Tampón de Ensayo. El ensayo fue llevado a cabo en un volumen total de 200 μL conteniendo 10 μg de proteína de la membrana, variando el compuesto de prueba de 10 pM - 20 μM , 10 μM GDP, y 0,1 nM [35 S]GTP γ S diluidos en 10 mM MgCl_2 , 25 mM NaCl y 0,0125% BSA (concentraciones finales de ensayo). Se incluyó en cada placa una curva de respuesta a la concentración DAMGO (Tyr-D-Ala-Gly-(metil)Phe-Gly-ol) (con rango de 12,8 pM - 1 μM).

Se prepararon placas de ensayo inmediatamente antes del ensayo después de la adición de 50 μL de la solución NaCl/ MgCl_2 /GDP, 50 μL de compuesto de prueba y 50 μL de [35 S]GTP γ S. El ensayo fue iniciado por la adición de 50 μL de proteína de membrana y se dejó incubar durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción fue terminada por filtración sobre placas de filtrado de 96 pocillos GF/B, prebloqueadas con 0,3% de polietilimina utilizando un recolector Packard Filtermate y lavando con tampón de ensayo enfriado en hielo (3 x 200 μL). Las placas se secaron durante una noche antes de la determinación de contejes unidos por centelleo de líquido en un instrumento Packard Topcount. Vehículo: DMSO sin superar 1% de la concentración del ensayo final.

La cantidad de [35 S]GTP γ S unido es proporcional al grado de activación de los receptores de opioides μ por el compuesto de prueba. La actividad intrínseca (AI) expresada como porcentaje fue determinada como proporción de la cantidad de [35 S]GTP γ S unido observada para la activación por el compuesto de prueba con respecto a la cantidad observada para la activación por DAMGO que se supone que es un agonista completo (AI=100). Todos los compuestos de la invención fueron comprobados en este ensayo y mostraron actividades intrínsecas de menos de aproximadamente 30. Por ejemplo, los compuestos de los ejemplos 1, 8, 11 y 16 tenían valores AI de 10,-7, 1 y -2, respectivamente. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención se ha demostrado que actúan como antagonistas en el receptor de opioide μ de humano.

Ensayo 3: Eficacia del modelo de rata in vivo

En este ensayo se evaluó la eficacia de los compuestos de prueba en un modelo de tránsito gastrointestinal que evalúa la actividad periférica. Este estudio fue aprobado por el Institutional Animal Care and Use Committee at Theravance, Inc., y conformado a la Guía para el Cuidado y la Utilización de Animales de Laboratorio publicada por la National Academy of Sciences (©1996).

a. Ensayo de vaciado gástrico en ratas

Se evaluaron compuestos de prueba en el ensayo de vaciado gástrico de ratas para determinar su capacidad en invertir vaciado gástrico retardado inducido por loperamida. Las ratas fueron sometidas a ayuno durante la noche anterior de la administración de los compuestos de prueba o vehículo por rutas intravenosa, subcutánea,

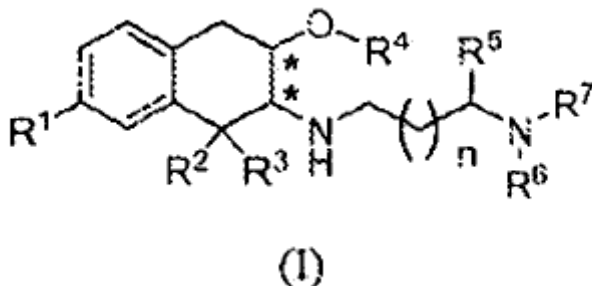
intramuscular u oral de administración a dosis comprendidas entre 0,001 a 30 miligramos/kilo (mg/kg) aproximadamente. La administración del compuesto de prueba fue seguida por administración subcutánea de loperamida con una dosis de 1 mg/kg o vehículo. Cinco minutos después de la administración de loperamida o vehículo, se administró por vía oral una comida de carbón vegetal, no nutritiva, no absorbible y los animales tuvieron acceso libre al agua para los sesenta minutos de duración del experimento. Los animales fueron eutanizados a continuación mediante asfixia por dióxido de carbono seguido de toracotomía y el estómago fue cuidadosamente seccionado. El estómago fue ligado en el esfínter esofágico inferior y el esfínter pilórico para impedir vaciado adicional durante la eliminación de tejido. Se determina entonces el peso gástrico después de la eliminación de los ligados.

b. Análisis de datos y resultados

Se analizaron los datos utilizando el paquete de software GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Se construyeron curvas de inversión porcentual mediante regresión no lineal utilizando la respuesta de dosis sigmoide (pendiente variable) y se calcularon los valores ID_{50} que se ajustaban mejor. Se fijaron mínimo y máximo de las curvas a valores de control de loperamida (indicando 0% inversión) y valores de vehículo (indicando 100% inversión), respectivamente. Los resultados se expresaron como ID_{50} , es decir, dosis requerida para inversión de 50% de los efectos de loperamida, en miligramos por kilo. Los compuestos de los ejemplos 1, 11, 12 y 16 administrados oralmente mostraron valores ID_{50} de 0,5 mg/kg, 0,4 mg/kg, 0,11 mg/kg y 0,63 mg/kg, respectivamente, en el modelo de vaciado gástrico.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



en el que

R^1 es $-OR^a$ o $-C(O)NR^bR^c$;

R^2 , R^3 y R^4 son cada uno de ellos independientemente C_{1-3} alquilo;

R^5 es seleccionado entre hidrógeno, $-CH_2$ -ciclohexilo, bencilo, $-CH_2OH$ y $C(O)OH$; R^6 es hidrógeno o C_{1-3} alquilo;

R^7 es seleccionado entre hidrógeno $-C(O)R^8$, $-C(O)NHR^9$, $-C(S)NHR^{10}$, $-S(O)_2R^{11}$, y C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con $-C(O)NH_2$, $-OH$, $-CN$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, ciclohexilo o fenilo, en el que ciclohexilo y fenilo son cada uno de ellos opcionalmente sustituidos con uno o dos halo;

R^8 es seleccionado entre fenilo, bencilo, C_{5-6} cicloalquilo, furanilo, tiofenilo, y C_{1-6} alquilo, en el que fenilo, bencilo y C_{5-6} cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos halo o con $-S(O)_2NH_2$, y C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre $-OH$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2CH_3$, fenilo y $-OCH_2OCH_3$;

R^9 es seleccionado entre C_{1-6} alquilo, fenilo, bencilo y $-CH_2$ -ciclohexilo, en el que fenilo y bencilo están cada uno de ellos opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halo, $-OCH_3$ y $-CF_3$;

R^{10} es seleccionado entre C_{1-6} alquilo, fenilo y bencilo en los que cada uno de fenilo y bencilo están opcionalmente sustituidos por uno o dos halo;

R^{11} es seleccionado entre C_{1-6} alquilo, ciclohexilo y fenilo, en el que fenilo está opcionalmente sustituido por $-NHC(O)CH_3$ o de 1 a 5 fluoro;

R^a , R^b y R^c son cada uno independientemente hidrógeno o un C_{1-3} alquilo; y

n es 0 ó 1;

en el que los sustituyentes en los centros quirales marcados por asteriscos se encuentran en configuración trans; a condición de que cuando R^1 es $-OR^a$, entonces, como mínimo, uno de R^5 y R^7 no es hidrógeno o C_{1-6} alquilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que R^1 es $-OH$ ó $-C(O)NH_2$.

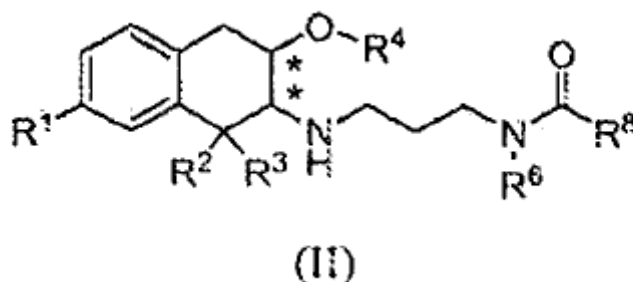
3. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que R^1 es $-C(O)NH_2$.

4. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^2 y R^3 son cada uno de ellos independientemente metilo o etilo.

5. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^2 y R^3 son cada uno etilo.

6. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^4 es metilo.

7. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (II),



en el que los sustituyentes en los centros quirales marcados por asteriscos se encuentran en configuración trans o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

5 8. Compuesto, según la reivindicación 7, en el que

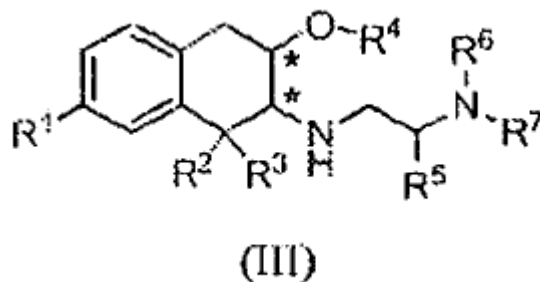
R¹ es -OH ó -C(O)NH₂;

R² y R³ son cada uno de ellos metilo o etilo;

R⁴ es metilo; y

10 R⁸ es seleccionado de entre fenilo, C₅-6cicloalquilo y C₁-6alquilo, en el que fenilo y C₅-6cicloalquilo están opcionalmente sustituidos por uno o dos halo.

9. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (III):



15 en el que los sustituyentes en los centros quirales marcados por asteriscos se encuentran en configuración trans o una sal farmacéuticamente aceptable de mismo;

10. Compuesto de la reivindicación 9, en el que

R¹ es -OH o bien -C(O)NH₂;

20 R² y R³ son cada uno de ellos metilo o R² y R³ son cada uno de ellos etilo;

R⁴ es metilo;

R⁵ es bencilo; y

R⁶ y R⁷ son cada uno de ellos hidrógeno;

25 11. Compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de:

amida del ácido trans-7-[3-(3,3-Dimetil-butirilamino)-propilamino]-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico,

30 amida del ácido (6S,7S)-7-[3-(3,3-Dimetil-butirilamino)-propilamino]-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico,

amida del ácido (6R,7R)-7-[3-(3,3-Dimetil-butirilamino)-propilamino]-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico,

amida del ácido trans-7-[3-(ciclohexancarbonil-amino)-propilamino]-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico,

35 amida del ácido (6S,7S)-7-[3-(ciclohexancarbonil-amino)-propilamino]-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico,

amida del ácido trans-7-(3-Benzoilamino-propilamino)-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico,

amida del ácido trans-7-[3-(3,5-difluoro-benzoilamino)-propilamino]-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico,

40 amida del ácido (6S,7S)-7-((S)-2-Amino-3-fenil-propilamino)-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico,

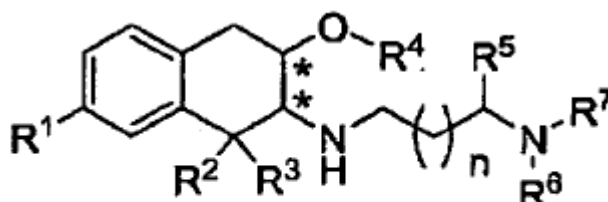
amida del ácido (6R,7R)-7-((S)-2-Amino-3-fenil-propilamino)-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico,

amida del ácido trans-7-{2-[(4,4-Difluoro-ciclohexilmetil)-amino]-etilamino}-6-metoxi-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 12. Composición farmacéutica que comprende el compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un portador farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con uno o más agentes terapéuticos.

13. Composición de la reivindicación 12, que comprende un agente analgésico opiode.

10 14. Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I):

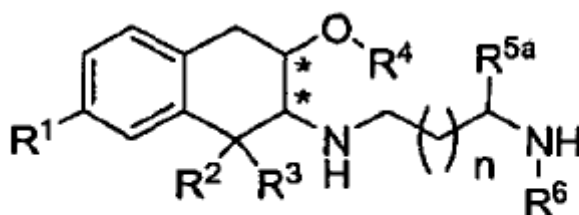


(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y n son definidos como en la reivindicación 1 y en el que los sustituyentes en los centros quirales marcados por asteriscos se encuentran en configuración trans, el proceso comprende:

15

(a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV)

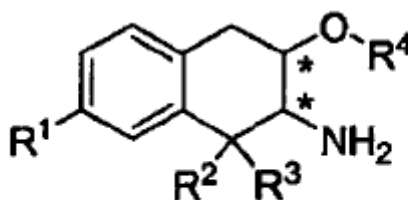


(IV)

en el que R^{5a} es R^5 o una forma protegida de R^5 con un compuesto de la fórmula:

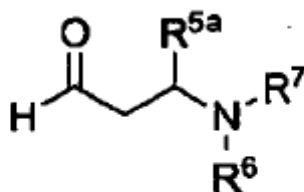
- 20 (i) $L-C(O)R^8$, en el que L es un grupo saliente o $L-C(O)R^8$ representa un ácido carboxílico,
(ii) $O=C=N-R^9$,
(iii) $O=S=N-R^{10}$, o
(iv) $X-S(O)_2R^{11}$, en el que X es un grupo saliente halo; o

25 (b) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (V):



(V)

con un compuesto de fórmula (VIII):



(VIII)

y,

(c) cuando R^{5a} es una forma protegida de R^5 , retirando el grupo protector para proporcionar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

15. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para utilización en terapia.

16. Compuesto, según la reivindicación 15, para utilización en el tratamiento de disfunciones del intestino inducidas por opioides o íleo postoperatorio.

10

17. Compuesto, según la reivindicación 15, para utilización en la reducción o prevención de efectos secundarios asociados con la utilización de un agente opioide en un mamífero