

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 087**

51 Int. Cl.:

**C07C 231/24** (2006.01)

**C07C 237/48** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.12.2009 PCT/US2009/067271**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.06.2010 WO10068649**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2009 E 09793383 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017 EP 2376427**

54 Título: **Formas cristalinas de un compuesto de 3-carboxipropil-aminotetralina**

30 Prioridad:

**10.12.2008 US 121254 P**

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

**04.12.2017**

73 Titular/es:

**THERAVANCE BIOPHARMA R&D IP, LLC  
(100.0%)  
901 Gateway Boulevard  
South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**DALZIEL, SEAN y  
RAPTA, MIROSLAV**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 645 087 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

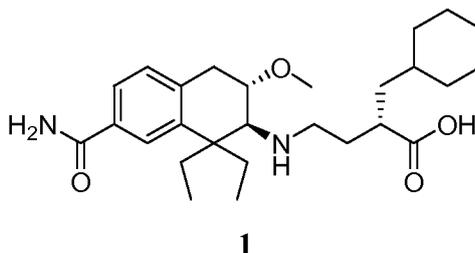
Formas cristalinas de un compuesto de 3-carboxipropil-aminotetralina

**Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

5 La invención se refiere a formas cristalinas de un compuesto de 3-carboxipropil-aminotetralina que son útiles como antagonistas del receptor de opioides mu. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos cristalinos, a procedimientos para usar dichos compuestos para tratar o mejorar afecciones médicas mediadas por la actividad de los receptores opioides mu, y a procedimientos útiles para preparar dichos compuestos.

10 **Estado de la técnica**

Se espera que los antagonistas de receptores opioides mu sean útiles para tratar o mejorar afecciones médicas mediadas por la actividad de los receptores opioides mu. En particular, se espera que los antagonistas de receptores opioides mu periféricamente selectivos sean útiles para tratar afecciones tales como disfunción intestinal inducida por agentes opioides e íleo posoperatorio. Las solicitudes provisionales de Estados Unidos cedidas en común N.º 61/007.220, presentada el 11 de diciembre de 2007, y 61/049.219, presentada el 30 de abril de 2008 y la Solicitud de Estados Unidos N.º 12/331.659, presentada el 10 de diciembre de 2008, desvelan compuestos de 3-carboxipropil-aminotetralina. En particular, el compuesto ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico (compuesto **1**):



20 se desvela específicamente en estas solicitudes y demuestra actividad como antagonista de receptores opioides mu.

A fin de utilizar de manera eficaz este compuesto como agente terapéutico, sería deseable obtener una forma en estado sólido que pueda ser fácilmente fabricada y que tenga estabilidad física y química aceptable. Por ejemplo, sería muy deseable obtener una forma física que sea térmicamente estable, por ejemplo, a temperaturas que excedan aproximadamente 160 °C o aproximadamente 180 °C, y que no sea delicuescente, facilitando de esta manera el procesamiento y almacenamiento del material. Por lo general, se prefieren los sólidos cristalinos sobre las formas amorfas, para mejorar la pureza y estabilidad del producto fabricado.

No se han informado formas cristalinas del compuesto **1** en el pasado. Por consiguiente, es necesaria una forma cristalina estable del compuesto **1** que no sea delicuescente y que muestre una estabilidad térmica favorable.

**Sumario de la invención**

30 La presente invención proporciona dos formas sólidas cristalinas distintas de ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico (**1**) y una sal clorhidrato cristalina del compuesto **1**.

Sorprendentemente, se ha encontrado que una forma del compuesto cristalino **1** no muestra eventos térmicos significativos por debajo de una temperatura de aproximadamente 162 °C, y muestra un cambio en peso menor a aproximadamente el 2,5 % cuando se expone a un intervalo de humedad relativa que varía entre aproximadamente el 2 % y aproximadamente el 90 % a temperatura ambiente. Por otro lado, ni el compuesto cristalino **1** ni la sal clorhidrato cristalina del compuesto **1** son delicuescentes cuando se exponen a hasta aproximadamente el 90 % de humedad relativa a temperatura ambiente.

40 Entre otros usos, se espera que las formas sólidas cristalinas de la invención sean útiles para preparar composiciones farmacéuticas para tratar o mejorar condiciones médicas mediadas por la actividad de los receptores opioides mu. Por consiguiente, en otro de sus aspectos de la composición, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico cristalino o la presente sal clorhidrato cristalina.

45 La invención también describe un procedimiento para tratar o mejorar una enfermedad o afección mejorada por

tratamiento con un antagonista del receptor opioide mu, por ejemplo, un trastorno de motilidad reducida del tracto gastrointestinal, comprendiendo el procedimiento administrar al mamífero, una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico cristalino (1) o una sal clorhidrato cristalina del compuesto 1.

- 5 La invención describe además un procedimiento para tratar disfunción intestinal inducida por agentes opioides o íleo posoperatorio, comprendiendo el procedimiento administrar al mamífero, una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico cristalino (1) o una sal clorhidrato cristalina del compuesto 1.

- 10 En otro aspecto del procedimiento, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto cristalino 1 en la Forma I, comprendiendo el procedimiento dispersar ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico (1) en un diluyente polar que comprende entre aproximadamente el 3 % y aproximadamente el 20 % de agua para formar una mezcla de procedimiento de cristalización; mantener la mezcla de procedimiento durante al menos aproximadamente 12 horas; y aislar los cristales resultantes de la mezcla de procedimiento.

- 15 En otro aspecto del procedimiento más, la invención proporciona un procedimiento para preparar el compuesto cristalino 1 en la Forma I, comprendiendo el procedimiento desproteger el intermedio protegido, éster bencílico del ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico por hidrogenólisis catalítica en presencia de un diluyente polar que comprende entre aproximadamente el 10 % y aproximadamente el 20 % de agua para formar el compuesto cristalino 1.

- 20 En aspectos de la composición relacionados, la invención proporciona éster bencílico del ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico y el aducto de bisulfito, sodio; (S)-3-benciloxycarbonil-4-ciclohexil-1-hidroxi-butano-1-sulfonato, que es útil para la preparación del precursor protegido anterior para el compuesto 1.

- 25 La invención también proporciona formas sólidas cristalinas de la invención como se describe en el presente documento para su uso en terapia o como un medicamento, así como el uso de una forma sólida cristalina de la invención en la fabricación de un medicamento, especialmente para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno asociado con la actividad del receptor opioide mu en un mamífero.

### **Breve descripción de los dibujos**

Diversos aspectos de la presente invención se ilustran por referencia a los dibujos adjuntos.

- 30 La figura 1 muestra un patrón de difracción de polvo de rayos x (XRPD) de la Forma cristalina I ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico de la invención.

- 35 La figura 2 muestra un trazo de calorimetría diferencial de barrido (DSC) (eje vertical del lado derecho) y un trazo de análisis termogravimétrico (TGA) (eje vertical lado izquierdo) de la Forma cristalina I ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico de la invención.

- La figura 3 muestra un trazo de sorción de humedad dinámica (DMS) de la Forma cristalina I ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico de la invención.

- 40 La figura 4 muestra un patrón de difracción de polvo de rayos x (XRPD) de la Forma cristalina II ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico de la invención.

- La figura 5 muestra un trazo de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma cristalina II ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico de la invención.

- 45 La figura 6 muestra un patrón de difracción de polvo de rayos x (XRPD) de una sal clorhidrato cristalina de ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico de la invención.

- 50 La figura 7 muestra un trazo de calorimetría diferencial de barrido (DSC) (eje vertical del lado derecho) y un trazo de análisis termogravimétrico (TGA) (eje vertical lado izquierdo) de una sal clorhidrato cristalina de ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico de la invención.

- La figura 8 muestra un patrón de difracción de polvo de rayos x (XRPD) de una sal clorhidrato cristalina de éster bencílico del ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico de la invención.

- 55 La figura 9 muestra un trazo de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de una sal clorhidrato cristalina de éster bencílico del ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico de la invención.

**Descripción detallada de la invención**

La invención proporciona formas sólidas cristalinas de ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico (**1**)

Definiciones

5 Al describir los compuestos, composiciones y procedimientos de la invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados, salvo que se indique de otra forma.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad suficiente para efectuar un tratamiento cuando se administra a un paciente que necesita tratamiento.

10 El término "tratamiento" como se usa en el presente documento se refiere al tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección médica en un paciente, tal como un mamífero (particularmente un ser humano) que incluye, una o más de las siguientes actividades:

- (a) prevenir la enfermedad, trastorno o afección médica, es decir, tratamiento profiláctico de un paciente;
- (b) mejorar la enfermedad, trastorno o afección médica, es decir, eliminar o causar la regresión de la enfermedad, trastorno o afección médica en un paciente, incluyendo contrarrestar los efectos de otros agentes terapéuticos;
- 15 (c) suprimir la enfermedad, trastorno o afección médica, es decir, frenar o detener el desarrollo de la enfermedad, trastorno o afección médica en un paciente; o
- (d) aliviar los síntomas de la enfermedad, trastorno o afección médica en un paciente.

20 Debe apreciarse que, como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", y "el/la" pueden incluir referencias plurales, a menos que con contenido indique claramente otra cosa.

Convención de denominación

25 El compuesto **1**, se designa ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico de acuerdo con las convenciones de la IUPAC como se implementa en el software AutoNom, (MDL Information Systems, GmbH, Frankfurt, Alemania). El grupo bicíclico 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino se conoce, como alternativa, por el nombre común, "aminotetralina".

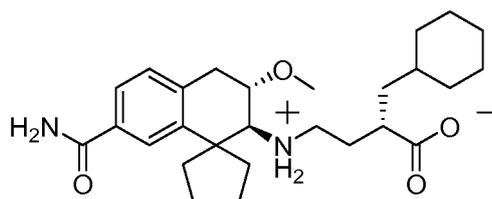
Formas cristalinas de la invención

En un aspecto, la invención proporciona ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico cristalino (**1**) en dos formas distintas.

30 En un aspecto, el compuesto cristalino de Forma I **1** está caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) que tiene picos de difracción en valores  $2\theta$  de  $6,92 \pm 0,20$  y  $15,34 \pm 0,20$ , y dos o más picos de difracción, incluyendo tres o más y cuatro o más picos de difracción, en valores  $2\theta$  seleccionados de  $15,34 \pm 0,20$ ,  $15,34 \pm 0,20$ ,  $15,34 \pm 0,20$ ,  $15,34 \pm 0,20$ ,  $18,06 \pm 0,20$ ,  $20,30 \pm 0,20$ ,  $21,42 \pm 0,20$ ,  $23,48 \pm 0,20$ ,  $15,34 \pm 0,20$ ,  $15,34 \pm 0,20$ ,  $15,34 \pm 0,20$ , y  $30,72 \pm 0,20$ . En particular, en este aspecto, la Forma I está caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos x que tiene tres o más picos de difracción, incluyendo cuatro o más picos de difracción, en valores  $2\theta$  seleccionados de  $15,34 \pm 0,20$ ,  $15,34 \pm 0,20$ ,  $15,34 \pm 0,20$ ,  $15,34 \pm 0,20$ ,  $18,06 \pm 0,20$ , y  $21,42 \pm 0,20$ . La Forma cristalina I está caracterizada además por un patrón de difracción de polvo de rayos x que tiene picos de difracción, en valores  $2\theta$  de  $6,92 \pm 0,20$ ,  $15,34 \pm 0,20$ ,  $15,34 \pm 0,20$ ,  $15,34 \pm 0,20$ ,  $18,06 \pm 0,20$ , y  $21,42 \pm 0,20$ .

40 Como se conoce bien en el campo de la difracción de polvo de rayos x, las posiciones de los picos de los espectros de XRPD son relativamente menos sensibles a los detalles experimentales, tales como detalles de preparación de la muestra y geometría de los instrumentos, que las alturas de los picos relativas. Por lo tanto, en un aspecto, la Forma I del compuesto cristalino **1** se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos x en el que las posiciones de los picos concuerdan sustancialmente con las ilustradas en la figura 1.

45 La estructura de la Forma cristalina I ha sido caracterizada adicionalmente por un análisis de difracción de rayos X de cristales únicos, que proporciona los siguientes parámetros reticulares: la celda unitaria es rómbica con dimensiones  $a = 7,546 \text{ \AA}$ ,  $b = 17,003 \text{ \AA}$ ,  $c = 20,628 \text{ \AA}$ , volumen de celda ( $V$ ) de  $2646,7 \text{ \AA}^3$ ; la densidad calculada es de  $1,151 \text{ g/cm}^3$ ; el grupo espacial es  $P2_12_1$ . La estructura molecular resultante confirma que la celda unitaria asimétrica no contiene agua u otras moléculas de disolvente, y es consistente con la estereoquímica como se ha representado anteriormente. Las distancias del enlace C-O del grupo carboxílico, así como también las longitudes del enlace y ángulos del enlace alrededor del nitrógeno de la amina, son consistentes con el compuesto **1** en la Forma cristalina I, siendo una molécula zwitteriónica en la que un protón se ha transferido del ácido carboxílico al nitrógeno de la amina tal como se representa esquemáticamente a continuación:



Los picos de difracción de polvo de rayos X predichos de las posiciones atómicas derivadas concuerdan de manera excelente con el patrón de XRPD observado.

En otro aspecto, la Forma cristalina I se caracteriza por su comportamiento cuando se expone a alta temperatura. Como se demuestra en la figura 2, el trazo de calorimetría diferencial por barrido (DSC) muestra un pico en flujo de calor endotérmico, identificado como una transición de fusión, en el intervalo de aproximadamente 162 °C a aproximadamente 170 °C, incluyendo entre aproximadamente 164 °C y aproximadamente 168 °C. El trazo de análisis térmico gravimétrico (TGA) no muestra una pérdida de peso significativa a temperaturas por debajo del punto de fusión y un perfil de paso consistente con una pérdida de un mol de agua por mol de compuesto **1** a una temperatura aproximada al punto de fusión. La liberación del agua se puede atribuir a una reacción de degradación química.

Se ha demostrado que la Forma cristalina I tiene un perfil de sorción/desorción reversible con leve propensión a higroscopicidad. La Forma I demostró una ganancia en peso de menos de aproximadamente el 2,5 % en el intervalo de humedad del 2 % al 90 % de humedad relativa a temperatura ambiente, como se muestra en la figura 3. En particular, la Forma I demostró una ganancia en peso de menos de aproximadamente el 1 % en el intervalo del 40 % al 75 % de humedad relativa, el intervalo de humedad en el que las formulaciones orales se fabrican típicamente.

En otro aspecto, la invención proporciona el compuesto **1** en la Formula cristalina II. La Forma cristalina II se identifica por el patrón XRPD de la figura 4 y el perfil DSC de la figura 5. En un aspecto, la Forma cristalina II se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) que tiene picos de difracción a valores  $2\theta$  de  $9,05 \pm 0,20$  y  $15,34 \pm 0,20$ , y que tiene dos o más picos de difracción, incluyendo tres o más y cuatro o más picos de difracción, a valores  $2\theta$  seleccionados de  $15,34 \pm 0,20$ ,  $19,85 \pm 0,20$ ,  $21,29 \pm 0,20$ ,  $22,43 \pm 0,20$ ,  $15,34 \pm 0,20$ ,  $15,34 \pm 0,20$ , y  $26,09 \pm 0,20$ . En particular, en este aspecto, la Forma II se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene dos o más picos de difracción, incluyendo tres o más y cuatro o más picos de difracción, a valores  $2\theta$  seleccionados de  $9,05 \pm 0,20$ ,  $9,80 \pm 0,20$ ,  $12,44 \pm 0,20$ ,  $12,92 \pm 0,20$ ,  $16,52 \pm 0,20$ ,  $23,99 \pm 0,20$ , y  $26,09 \pm 0,20$ . La Forma II se caracteriza aún además por un patrón de difracción de polvo de rayos x que tiene picos de difracción a  $9,05 \pm 0,20$ ,  $9,80 \pm 0,20$ ,  $12,44 \pm 0,20$ ,  $12,92 \pm 0,20$ ,  $16,52 \pm 0,20$ ,  $15,34 \pm 0,20$ , y  $26,09 \pm 0,20$ . En otro aspecto más, la Forma cristalina II se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos x en el que las posiciones pico son sustancialmente de acuerdo con los mostrados en la figura 4.

El comportamiento térmico mostrado en la figura 5 es consistente con la identificación de la Forma cristalina II como forma metaestable que se somete a transformación a una temperatura de aproximadamente 114 °C a 115 °C y tiene un punto de fusión acompañado por degradación química a una temperatura de aproximadamente 157 °C.

Aún en otro aspecto, la invención proporciona una sal clorhidrato cristalina del compuesto **1**.

En un aspecto, una sal clorhidrato cristalina de la presente invención se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) que tiene dos o más picos de difracción, incluyendo tres o más y cuatro o más picos de difracción, a valores  $2\theta$  seleccionados de  $6,80 \pm 0,20$ ,  $9,80 \pm 0,20$ ,  $12,71 \pm 0,20$ ,  $13,31 \pm 0,20$ ,  $15,14 \pm 0,20$ ,  $19,97 \pm 0,20$ ,  $15,34 \pm 0,20$ ,  $15,34 \pm 0,20$ ,  $15,34 \pm 0,20$ ,  $15,34 \pm 0,20$ , y  $25,37 \pm 0,20$ . En otro aspecto, una sal clorhidrato cristalina del compuesto **1** se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos x en el que las posiciones pico son sustancialmente de acuerdo con las mostradas en la figura 6.

La sal clorhidrato cristalina está también caracterizada por su trazo de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que muestra un primer pico en el flujo de calor endotérmico en el intervalo de aproximadamente 185 °C a aproximadamente 193 °C, identificado como una transición de fusión, y un segundo pico en el intervalo de aproximadamente 220 °C a aproximadamente 140 °C que se entiende conforme a un evento de degradación, como se ilustra en la figura 7. Las muestras de la sal clorhidrato cristalina preparada en los Ejemplos 8, 9, y 10 conservaron su aspecto y fluidez al exponerse a una humedad relativa, en el intervalo de aproximadamente el 2 % de humedad relativa a aproximadamente el 90 % de humedad relativa a temperatura ambiente.

Estas propiedades de las formas cristalinas de la presente invención se ilustran además en los Ejemplos a continuación.

#### Procedimientos sintéticos e intermedios

El compuesto **1**, ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-

ciclohexilmetil-butírico puede prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles en forma amorfa sólida usando los procedimientos descritos en los Ejemplos a continuación, o usando los procedimientos descritos en las solicitudes de Estados Unidos cedidas en común enumeradas en la sección de Antecedentes de esta solicitud.

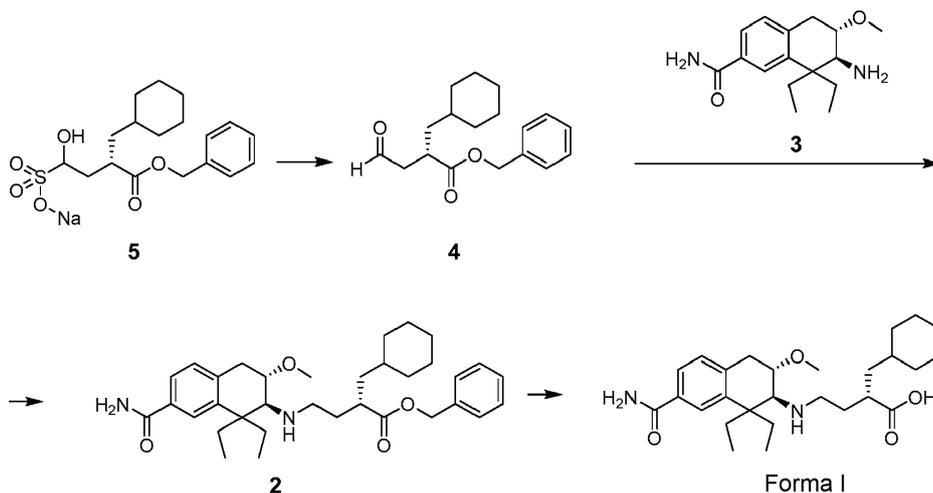
5 En un procedimiento de preparación, la Forma cristalina I de la invención se prepara disolviendo el compuesto amorfo **1** en un diluyente polar para formar una mezcla de procedimiento de cristalización, y manteniendo la mezcla de procedimiento entre aproximadamente 12 horas y aproximadamente 4 días. Típicamente, el procedimiento de cristalización se realiza a aproximadamente la temperatura ambiente. Los diluyentes adecuados incluyen metanol, isopropanol, 1-propanol, y acetonitrilo, y mezclas de uno o más de los anteriores con agua. Los sistemas diluyentes  
10 ejemplares incluyen una mezcla de acetonitrilo, metanol y agua, por ejemplo, aproximadamente un 69 % de acetonitrilo, aproximadamente un 21 % de metanol y aproximadamente un 10 % de agua; una mezcla de 1-propanol, acetonitrilo, y agua, en particular, de aproximadamente el 95 % a aproximadamente el 97 % (2:1 de 1-propanol:acetonitrilo) y de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 3 % de agua; una mezcla de metanol y agua, por ejemplo, aproximadamente un 90 % de metanol y aproximadamente un 10 % de agua; y una mezcla de acetonitrilo y agua, por ejemplo, aproximadamente un 84 % de acetonitrilo y aproximadamente un 16 % de agua. El compuesto **1** está presente típicamente en la mezcla de procedimiento a una concentración de entre  
15 aproximadamente 150 mg/ml y aproximadamente 700 mg/ml.

20 Cuando no está presente agua en el sistema diluyente, es útil mantener la mezcla de procedimiento durante un periodo de tiempo en el extremo superior del intervalo indicado (véase el Ejemplo 4 a continuación, donde la cristalización se dejó avanzar durante 4 días). Un procedimiento útil, por lo tanto, para preparar la Forma cristalina I comprende disolver el compuesto **1** en un diluyente que comprende un diluyente polar y entre aproximadamente el 3 % y aproximadamente el 20 % de agua para formar una mezcla de procedimiento; mantener la mezcla de procedimiento durante al menos aproximadamente 12 horas; y recuperar los cristales resultantes.

25 Tras la finalización de la reacción, la Forma cristalina I se aísla de la mezcla de procedimiento por cualquier medio convencional, tal como filtración, concentración, centrifugación, y similares.

En otro procedimiento de preparación, la Forma cristalina I se prepara ventajosamente directamente a partir de un precursor protegido **2** del compuesto **1**, de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Esquema A



30 Como se resume en el Esquema A, el aldehído protegido con bencilo **4** se hace reaccionar con el intermedio aminotetralina **3** para proporcionar un precursor protegido con bencilo **2**, que se desproteje para proporcionar el compuesto **1** en la Forma cristalina I. El reactivo aldehído **4** se prepara convenientemente in situ a partir del aducto de bisulfito correspondiente **5**.

35 En un procedimiento típico, una solución de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1,5 equivalentes de aldehído **4** en un diluyente inerte se genera tratando el aducto de bisulfito **5** con un número igual de equivalentes de hidróxido sódico. El aldehído **4** se pone entonces en contacto con la aminotetralina **3** y entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 equivalentes de un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro sódico. La aminotetralina **3** puede proporcionarse como una sal de ácido, típicamente una sal clorhidrato. La reacción se realiza típicamente a una temperatura entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 30 °C durante entre aproximadamente 2 y aproximadamente 24 horas o hasta que la reacción esté sustancialmente completa. El intermedio protegido **2** se  
40 aísla convenientemente en forma sólida como una sal clorhidrato cristalina.

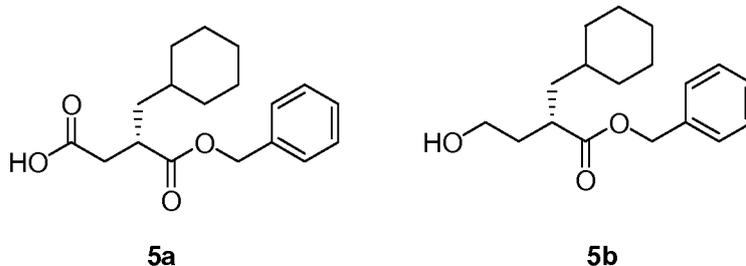
Finalmente, el intermedio **2** se desbencila por hidrogenólisis catalítica, típicamente usando un catalizador de metal de transición, por ejemplo, paladio o platino, para proporcionar la Forma cristalina I. Cuando el intermedio **2** se proporciona en forma de sal, la forma neutra del intermedio se genera en primer lugar in situ por tratamiento con base. La reacción se realiza en un diluyente seleccionado para que sea tanto compatible con la hidrogenólisis como propicio a la cristalización. Las mezclas que comprenden agua y otro diluyente polar, tal como metanol, isopropanol, 1-propanol, acetonitrilo, y/o dimetilformamida, son adecuadas para esta reacción. Las mezclas que comprenden entre aproximadamente el 10 % y aproximadamente el 20 % de agua, por ejemplo, una mezcla de acetonitrilo y entre aproximadamente el 10 % y aproximadamente el 20 % de agua, se usan ventajosamente en la reacción de desbencilación. El producto de reacción, la Forma cristalina I, puede aislarse por medios convencionales, tal como filtración.

Por consiguiente, en un aspecto del procedimiento, entre otros procedimientos, la invención proporciona un procedimiento para preparar la Forma cristalina I del compuesto **1**, comprendiendo el procedimiento: desproteger el intermedio protegido con bencilo **2** por hidrogenólisis catalítica en presencia de un diluyente polar que comprende entre aproximadamente el 10 % y aproximadamente el 20 % de agua para formar la Forma cristalina I.

En un aspecto de procedimiento adicional, la invención proporciona un procedimiento para preparar la Forma cristalina I del compuesto **1**, comprendiendo el procedimiento (a) hacer reaccionar el aldehído protegido **4** con aminotetralina **3** para proporcionar el intermedio protegido **2**, y (b) desproteger el intermedio protegido con bencilo **2** por hidrogenólisis catalítica en presencia de un diluyente polar que comprende entre aproximadamente el 10 % y aproximadamente 20 % de agua para formar la Forma cristalina I.

La desprotección del intermedio **2** en un diluyente que es compatible con hidrogenólisis que no promueve la cristalización, tales como, acetato de etilo, tetrahydrofurano, o metil-tetrahydrofurano, da como resultado la preparación del compuesto **1**, aunque no necesariamente en forma cristalina. En otro aspecto del procedimiento más, la invención proporciona un procedimiento para preparar el compuesto **1**, comprendiendo el procedimiento (a) hacer reaccionar el aldehído protegido **4** con la aminotetralina **3** para proporcionar el intermedio protegido **2**, y (b) desproteger el intermedio protegido con bencilo **2** por hidrogenólisis catalítica para proporcionar el compuesto **1**.

Además, en un aspecto de la composición, la invención proporciona el aldehído protegido con bencilo **4**, éster bencílico del ácido (S)-2-ciclohexilmetil-4-oxo-butírico, y el aducto de bisulfito **5**, (S)-3-benciloxicarbonil-4-ciclohexil-1-hidroxibutano-1-sulfonato sódico útil para preparar el compuesto **1**. Como se describe en la Preparación 8, el aducto de bisulfito protegido con bencilo **5** puede prepararse a partir del bisulfito de éster metílico correspondiente, (S)-4-ciclohexil-1-hidroxil-3-metoxicarbonil-butano-1-sulfonato sódico, cuya síntesis se describe en la Preparación 7. Como alternativa, el aducto de bisulfito **5** puede prepararse por procedimientos análogos a los de la Preparación 7 a través de intermedios análogos de ácido carboxílico protegido con bencilo (5a) y alcohol (5b):



En otro aspecto de la composición más, la invención proporciona el precursor protegido con bencilo **2**, éster bencílico del ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoyl-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico y la sal clorhidrato, del mismo. La sal clorhidrato cristalina del compuesto **2** está caracterizada por el patrón XRPD de la figura 8 y el perfil DSC de la figura 9 que muestra un pico en el flujo de calor endotérmico, consistente con un punto de fusión, a una temperatura entre aproximadamente 205 °C y aproximadamente 210 °C. Los intermedios farmacéuticos en forma cristalina son deseables tanto debido a la purificación típica que resulta de la cristalización como debido a la mayor estabilidad esperada en el almacenamiento comparado con el material no cristalino.

Como se describe en los Ejemplos a continuación, la Forma cristalina II se prepara disolviendo el compuesto amorfo **1** en un diluyente polar que comprende alcohol, por ejemplo, isopropanol, o isopropanol y acetonitrilo a una concentración entre aproximadamente 150 mg/ml y aproximadamente 700 mg/ml para formar una mezcla de procedimiento de cristalización, y mantener la mezcla de procedimiento durante menos de aproximadamente un día. Opcionalmente un anti-disolvente, por ejemplo, 1:1 de acetonitrilo:acetato de etilo puede añadirse a la mezcla de procedimiento antes del periodo de mantenimiento para promover la cristalización en solución.

La sal clorhidrato cristalina de la presente invención se prepara ventajosamente a partir de la sal clorhidrato amorfa del compuesto **1**. La sal amorfa del compuesto **1** se dispersa en un disolvente moderadamente polar tal como acetato de etilo o dietilenglicol dimetil éter, a una concentración entre aproximadamente 20 mg/ml y aproximadamente 350 mg/ml, opcionalmente con calentamiento seguido de refrigeración lenta, y después mantenida

durante un periodo de entre aproximadamente 3 días y aproximadamente 12 días. Los cristales resultantes pueden aislarse convencionalmente.

### Composiciones farmacéuticas

5 Las formas sólidas cristalinas de la invención se administran típicamente a un paciente en forma de una composición farmacéutica o formulación. Dichas composiciones farmacéuticas pueden administrarse al paciente mediante cualquier vía de administración aceptable que incluya, aunque no de forma limitativa, oral, rectal, vaginal, nasal, inhalada, tópica (incluyendo transdérmica) y modos de administración parenteral.

10 Por consiguiente, en uno de los aspectos de sus composiciones, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma sólida cristalina del compuesto **1** o una sal clorhidrato cristalina del compuesto **1**. Opcionalmente, si se desea, dichas composiciones farmacéuticas pueden contener otros agentes terapéuticos y/o de formulación. Al analizar las composiciones, se entiende que la expresión "forma sólida de la invención" incluye las Formas cristalinas I y II del compuesto **1**, así como una sal clorhidrato cristalina del compuesto **1**.

15 Las composiciones farmacéuticas de la invención típicamente contienen una cantidad terapéuticamente eficaz del agente activo. Los expertos en la técnica reconocerán, sin embargo, que una composición farmacéutica puede contener más de una cantidad terapéuticamente eficaz, es decir, composiciones voluminosas, o menos de una cantidad terapéuticamente eficaz, es decir, dosis unitarias individuales designadas para administración múltiple para conseguir una cantidad terapéuticamente eficaz.

20 Típicamente, dichas composiciones farmacéuticas contendrán de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 95 % en peso del agente activo; preferentemente, de aproximadamente 5 a aproximadamente 70% en peso; y más preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 60 % en peso del agente activo.

25 Puede usarse cualquier vehículo o excipiente convencional en las composiciones farmacéuticas de la invención. La elección de un vehículo o excipiente, o combinaciones de vehículos o excipientes concretos, dependerá del modo de administración que se esté usando para tratar a un paciente o tipo de afección clínica o estado patológico concretos. En este sentido, la preparación de una composición farmacéutica adecuada para un modo de administración concreto está dentro del ámbito de los expertos en las técnicas farmacéuticas. Además, los vehículos o excipientes usados en las composiciones farmacéuticas de la presente invención están disponibles en el mercado. A modo de ilustración adicional, se describen técnicas de formulación convencionales en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>a</sup> Edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Mariland (2000); y H.C. Ansel y col., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7<sup>a</sup> Edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Mariland (1999).

35 Los ejemplos representativos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, 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 carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites, tal como aceite de nueces, aceite de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tal como propilenglicol; polioles, tal como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones de tampón fosfato; y otras sustancias compatibles atóxicas empleadas en composiciones farmacéuticas.

40 Las composiciones farmacéuticas se preparan típicamente mezclando a fondo e íntimamente el agente activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes opcionales. La mezcla combinada uniformemente resultante puede modelarse o cargarse después en comprimidos, cápsulas, píldoras y similares usando procedimientos y equipos convencionales.

45 Las composiciones farmacéuticas de la invención se envasan preferentemente en una forma de dosificación unitaria. La expresión "forma de dosificación unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada para dosificar en un paciente, es decir, cada unidad que contiene una cantidad predeterminada de agente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, bien sola o bien en combinación con una o más unidades adicionales. Por ejemplo, dichas formas de dosificación unitaria pueden ser cápsulas, comprimidos, píldoras, y similares, o envases unitarios adecuados para administración parenteral.

50 En una realización, las composiciones farmacéuticas de la invención son adecuadas para la administración oral. Las composiciones farmacéuticas para la administración oral pueden estar en forma de cápsulas, comprimidos, píldoras, pastillas para chupar, sellos, grageas, polvos, gránulos; o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite; o como un elixir o jarabe; y similares; conteniendo cada una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como principio activo.

5 Cuando se pretenda la administración oral en una forma de dosificación sólida (es decir, como cápsulas, comprimidos, píldoras y similares), las composiciones farmacéuticas de la invención comprenderán típicamente el agente activo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato sódico o fosfato dicálcico. De forma opcional o alternativa, dichas formas de dosificación sólida también pueden comprender: cargas o extensores, tales como almidones, celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y/o ácido silícico; aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o acacia; humectantes, tal como glicerol; agentes disgregantes, tal como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos, y/o carbonato sódico; agentes retardantes de la disolución, tal como parafina; acelerantes de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como alcohol cetílico y/o monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y/o arcilla de bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico y/o mezclas de los mismos; agentes colorantes; y agentes tamponantes.

15 Agentes de liberación, agentes humectantes, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saporíferos y perfumantes, también pueden estar presentes conservantes y antioxidantes en las composiciones farmacéuticas de la invención. Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: antioxidantes solubles en agua, tal 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, galato de propilo, alfa-tocoferol, y similares; y agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminatetraacético, sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares. Los agentes de recubrimiento para comprimidos, cápsulas, píldoras y similares, incluyen los usados para recubrimientos entéricos, tales como ftalato acetato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros de ácido metacrílico-ésteres de ácido metacrílico, trimelitato de acetato de celulosa, carboximetil etil celulosa, hidroxipropil metil celulosa acetato succinato, y similares.

25 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden formularse para proporcionar liberación lenta o controlada del agente activo usando, a modo de ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables; u otras matrices de polímero, liposomas y/o microesferas. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden formularse de modo que liberen únicamente el principio activo, o preferentemente, en una porción determinada del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. El agente activo también puede estar en forma microencapsulada, si fuese apropiado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

35 Las formas de dosificación líquida adecuadas para administración oral incluyen, a modo de ilustración, emulsiones farmacéuticamente aceptables, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires. Las formas de dosificación líquida típicamente comprenden el agente activo y un diluyente inerte, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tal como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (esp., semilla de algodón, nuez, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, tetrahidrofuril alcohol, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitano y mezclas de los mismos. Las suspensiones, además del principio activo, pueden contener agentes suspensores tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilén sorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

45 Las formas sólidas de la presente invención también pueden administrarse por vía parenteral (por ejemplo, por inyección intravenosa, subcutánea, intramuscular o intraperitoneal). Para administración parenteral, el agente activo se mezcla típicamente con un vehículo adecuado para administración parenteral incluyendo, a modo de ejemplo, soluciones acuosas estériles, solución salina, alcoholes de bajo peso molecular, tales como propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales, gelatina, ésteres de ácidos grasos, tales como oleato de etilo, y similares. Las formulaciones parenterales pueden contener también uno o más antioxidantes, solubilizantes, estabilizantes, conservantes, agentes humectantes, emulsionantes o agentes dispersantes. Estas formulaciones pueden convertirse en estériles mediante el uso de un medio inyectable estéril, un agente de esterilización, filtración, irradiación, o calor.

55 Como alternativa, las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan para administración por inhalación. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración por inhalación estarán típicamente en forma de un aerosol o un polvo. Dichas composiciones se administran generalmente usando dispositivos de dispensación bien conocidos, tales como un inhalador de dosis medida, un inhalador de polvo seco, un nebulizar o un dispositivo de administración similar.

60 Cuando se administración por inhalación usando un recipiente a presión, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenderán típicamente el principio activo y un propulsor adecuado, tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. Además, la composición farmacéutica puede estar en forma de una cápsula o cartucho (fabricado, por ejemplo, de gelatina) que comprende un compuesto de la invención y un polvo adecuado para su uso en un inhalador de polvo. Las bases de polvo adecuadas incluyen, a modo de ejemplo, lactosa o almidón.

Las formas sólidas de la invención también pueden administrarse por vía transdérmica usando sistemas de administración transdérmica conocidos y excipientes. Por ejemplo, el agente activo puede mezclarse con potenciadores de la permeación, tales como polietilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, azacicloalcan-2-onas y similares, e incorporarse en un parche o sistema de administración similar. Los excipientes adicionales que incluyen agentes gelificantes, emulsionantes y tampones, pueden usarse en dichas composiciones transdérmicas si se desea.

Si se desea, las formas sólidas de la presente invención pueden administrarse junto con uno o más otros agentes terapéuticos. En esta realización, una forma sólida de la presente invención se mezcla físicamente con el otro agente terapéutico para formar una composición que contiene ambos agentes; o cada agente está presente en composiciones separadas y distintas que se administran al paciente simultáneamente o secuencialmente.

Por ejemplo, una forma sólida de la invención puede combinarse con el segundo agente terapéutico usando procedimientos convencionales y equipos para formar una composición que comprende un compuesto **1** y un segundo agente terapéutico. Además, los agentes terapéuticos pueden combinarse con un vehículo farmacéuticamente aceptable para formar una composición farmacéutica que comprende una sal de la invención, un segundo agente terapéutico y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En esta realización, los componentes de la composición se mezclan típicamente para crear una mezcla física. La mezcla física se administra entonces en una cantidad terapéuticamente eficaz usando cualquiera de las rutas descritas en el presente documento. Como alternativa, los agentes terapéuticos pueden permanecer separados y distintos antes de la administración al paciente. En esta realización, los agentes no se mezclan físicamente entre sí antes de la administración, sino que se administran simultáneamente o en momentos separados como composiciones separadas. Dichas composiciones se pueden envasar por separado o pueden envasarse juntas como un kit. Los dos agentes terapéuticos en el kit pueden administrarse por la misma vía de administración o por diferentes vías de administración.

Puede usarse cualquier agente terapéutico compatible con el presente agente activo como el segundo agente terapéutico. En particular, pueden usarse agentes procinéticos que actúan por medio de mecanismos distintos del antagonismo del receptor opioide mu en combinación con los presentes compuestos. Por ejemplo, los agonistas del receptor 5-HT<sub>4</sub>, tal como tegaserod, renzaprida, mosaprida, prucaloprida, {(1S,3R,5R)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico, {(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-hidroxi-3-(metanosulfonyl-metil-amino)propil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico, o éster metílico del ácido 4-(4-[[[2-isopropil-1H-benzoimidazol-4-carbonil]amino]metil]-piperidin-1-ilmetil)piperidina-1-carboxílico pueden usarse como el segundo agente terapéutico.

Los agentes procinéticos útiles adicionales incluyen, pero sin limitación, agonistas del receptor 5-HT<sub>3</sub> (por ejemplo, pumosestrag), antagonistas del receptor 5-HT<sub>1A</sub> (por ejemplo, AGI 001), ligandos alfa-2-delta (por ejemplo, PD-217014), abridores del canal de cloruro (por ejemplo, lubiprostona), antagonistas de dopamina (por ejemplo, itoprida, metaclopramida, domperidona), agonistas de GABA-B (por ejemplo, baclofeno, AGI 006), agonistas opioides kappa (por ejemplo, asimadolina), antagonistas M<sub>1</sub> y M<sub>2</sub> muscarínicos (por ejemplo, acotiamida), agonistas del motilina (por ejemplo, mitemincinal), activadores de guanilato ciclasa (por ejemplo, MD-1100) y agonistas de ghrelina (por ejemplo, Tzp 101, RC 1139).

Además, las formas sólidas de la invención pueden combinarse con agentes terapéuticos opioides. Dichos agentes opioides incluyen, pero sin limitación, morfina, petidina, codeína, dihidrocodeína, oxicontina, oxicodona, hidrocodona, sufentanilo, fentanilo, remifentanilo, buprenorfina, metadona y heroína.

Numerosos ejemplos adicionales de tales agentes terapéuticos se conocen en la técnica y cualquiera de tales agentes terapéuticos conocidos puede emplearse en combinación con los compuestos de la presente invención. El agente o agentes secundarios, cuando están incluidos, están presentes en una cantidad terapéuticamente eficaz, es decir, en cualquier cantidad que produzca un efecto terapéuticamente beneficioso cuando se coadministra con un compuesto de la invención. Las dosis adecuadas para los demás agentes terapéuticos administrados junto con un compuesto de la invención están típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,05 µg/día a aproximadamente 100 mg/día.

Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen opcionalmente un segundo agente terapéutico como se ha descrito anteriormente.

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

*Ejemplos de formulación A: Cápsulas de gelatina dura para administración oral*

Una forma sólida de la invención (50 g), lactosa secada por pulverización (200 g) y estearato de magnesio (10 g) se mezclan vigorosamente. La composición resultante se carga en una cápsula de gelatina dura (260 mg de composición por cápsula).

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

Una forma sólida de la invención (20 mg), almidón (89 mg), celulosa microcristalina (89 mg), y estearato de

magnesio (2 mg) se mezclan vigorosamente y después se pasan a través de un tamiz U.S. de malla n.º 45. La composición resultante se carga en una cápsula de gelatina dura (200 mg de composición por cápsula).

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

5 Una forma sólida de la invención (10 mg), monooleato de polioxietileno sorbitan (50 mg), y polvo de almidón (250 mg) se mezclan vigorosamente y después se carga en una cápsula de gelatina (310 mg de composición por cápsula).

*Ejemplo de formulación D: Comprimidos para administración oral*

10 Una forma sólida de la invención (5 mg), almidón (50 mg), y celulosa microcristalina (35 mg) se pasan a través de un tamiz U.S. n.º de malla 45 y se mezclan vigorosamente. Una solución de polivinilpirrolidona (10 % en peso en agua, 4 mg) se mezcla con los polvos resultantes, y después, esta mezcla se pasa a través de un tamiz U.S. n.º de malla 14. Los gránulos producidos de este modo se secan a 50-60 °C y se pasan a través de un tamiz U.S. n.º de malla 18. Después, almidón de carboximetil sodico (4,5 mg), estearato de magnesio (0,5 mg) y talco (1 mg), que se han pasado previamente a través de un tamiz U.S. n.º de malla 60, se añaden a los gránulos. Después de la mezcla, la mezcla se comprime en una máquina para fabricar comprimidos para proporcionar un comprimido con un peso de 15 100 mg.

*Ejemplo de formulación E: Comprimidos para administración oral*

Una forma sólida de la invención (25 mg), celulosa microcristalina (400 mg), dióxido de silicio fumante (10 mg), y ácido esteárico (5 mg) se mezclan vigorosamente y después se comprimen para formar comprimidos (440 mg de composición por comprimido).

20 *Ejemplo de formulación F: Comprimidos monoranurados para administración oral*

Una forma sólida de la invención (15 mg), almidón de maíz (50 mg), croscarmelosa sódica (25 mg), lactosa (120 mg), y estearato de magnesio (5 mg) se mezclan vigorosamente y después se comprimen para formar un comprimido monoranurado (215 mg de composición por comprimido).

*Ejemplo de formulación G: Suspensión para administración oral*

25 Los siguientes ingredientes se mezclan vigorosamente para formar una suspensión para administración oral que contiene 100 mg de principio activo por 10 ml de suspensión:

Ingredientes	Cantidad
Forma sólida de la invención	0,1 g
Ácido fumático	0,5 g
Cloruro sódico	2,0 g
Metil parabeno	0,15 g
Propil parabeno	0,05 g
Azúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solución al 70 %)	12,85 g
Veegum k (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Saporífero	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c.s. para 100 ml

*Ejemplo de formulación H: Composición de polvo seco*

Una forma sólida micronizada de la invención (1 mg) se mezcla con lactosa (25 mg) y después se carga en un cartucho de inhalación de gelatina. El contenido del cartucho se administra usando un inhalador de polvo.

30 *Ejemplo de formulación J: Formulación inyectable*

Una forma sólida de la invención (0,1 g) se mezcla con una solución de tampón citrato sódico 0,1 M (15 ml). El pH de la solución resultante se ajusta a pH 6 usando ácido clorhídrico acuoso 1 N o hidróxido sódico acuoso 1 N. Después, se añade una solución salina normal estéril en tampón citrato para proporcionar un volumen total de 20 ml.

35 Se entenderá que cualquier forma sólida de la invención, (es decir, la Forma cristalina I o la Forma II, o sal clorhidrato cristalina) que sea adecuada para el modo particular de administración, puede usarse en las composiciones farmacéuticas analizadas anteriormente.

Utilidad

El presente agente activo, ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-

2-ciclohexilmetil-butírico, es un antagonista del receptor opioide  $\mu$  y, por lo tanto, se espera que las formas sólidas cristalinas de la invención sean útiles para tratar afecciones médicas mediadas para los receptores opioides  $\mu$  o asociadas con la actividad de los receptores opioides  $\mu$ , es decir, afecciones médicas que se mejoran mediante el tratamiento con un antagonista de los receptores opioides  $\mu$ . En particular, se espera que las formas sólidas de la invención sean útiles para tratar efectos adversos asociados con el uso de analgésicos opioides, es decir, síntomas tales como estreñimiento, vaciado gástrico reducido, dolor abdominal, hinchazón, náuseas y reflujo gastroesofágico, que en su conjunto reciben el nombre de disfunción intestinal inducida por agentes opioides. También se espera que las presentes formas sólidas sean útiles para tratar íleo posoperatorio, un trastorno de movilidad reducida del tracto gastrointestinal que aparece después de la cirugía abdominal, u otra cirugía. Además, se ha sugerido que los compuestos antagonistas de los receptores opioides  $\mu$ , tal como el compuesto **1**, se pueden usar para revertir las náuseas y vómitos inducidos por agentes opioides.

Dado que el compuesto **1** ha demostrado que aumenta la motilidad del tracto gastrointestinal (GI) en modelos animales, se espera que las formas sólidas de la invención sean útiles para tratar trastornos del tracto GI causados por la motilidad reducida en los mamíferos, incluyendo seres humanos. Dichos trastornos de motilidad del GI incluyen, a modo de ilustración, estreñimiento crónico, síndrome del colon irritable con estreñimiento predominante (C-IBS), gastroparesis diabética e idiopática, y dispepsia funcional.

En un aspecto, por lo tanto, la invención proporciona un procedimiento para aumentar la movilidad del tracto gastrointestinal en un mamífero, comprendiendo el procedimiento administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una forma sólida de la invención.

Cuando se usan para tratar trastornos de movilidad reducida del tracto GI u otras afecciones mediadas por los receptores opioides  $\mu$ , las formas sólidas de la invención típicamente se administran por vía oral en una única dosis diaria o en múltiples dosis por día, aunque se pueden utilizar otras formas de administración. Por ejemplo, particularmente cuando se usan para tratar íleo posoperatorio, las formas sólidas de la invención se pueden administrar por vía parenteral. La cantidad de agente activo administrada por dosis, o la cantidad total administrada por día, típicamente es determinada por un médico, a la vista de las circunstancias relevantes, incluyendo la afección que se va a tratar, la ruta de administración seleccionada, el compuesto real administrado y su actividad relativa, la edad, el peso, y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

Las dosis adecuadas para tratar trastornos de movilidad reducida del tracto GI u otros trastornos mediados por los receptores opioides  $\mu$  comprenden de aproximadamente 0,0007 a aproximadamente 20 mg/kg/día de agente activo, incluyendo de aproximadamente 0,0007 a aproximadamente 1,4 mg/kg/día. Para un humano de 70 kg de peso medio, esta cantidad variará de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 mg al día de agente activo.

En un aspecto de la invención, las formas sólidas de la invención se usan para tratar disfunción intestinal inducida por agentes opioides. Cuando se usan para tratar disfunción intestinal inducida por agentes opioides, las formas sólidas de la invención típicamente se administrarán por vía oral en una única dosis diaria o en múltiples dosis por día. Preferentemente, la dosis para tratar la disfunción intestinal inducida por agentes opioides variará de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 mg al día.

En otro aspecto de la invención, las formas sólidas de la invención se usan para tratar el íleo posoperatorio. Cuando se usan para tratar íleo posoperatorio, las formas sólidas de la invención típicamente se administrarán por vía oral o intravenosa en una única dosis diaria o en múltiples dosis al día. Preferentemente, la dosis para tratar el íleo posoperatorio comprende de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 mg por día.

La invención también proporciona un procedimiento para tratar un mamífero que tiene una enfermedad o afección asociada con la actividad del receptor opioide  $\mu$ , comprendiendo el procedimiento administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma sólida de la invención o de una composición farmacéutica que comprende una forma sólida de la invención.

El presente agente activo se administra opcionalmente junto con otro agente o agentes terapéuticos, en particular, junto con agentes procinéticos a través de mecanismos opioides distintos de  $\mu$ . Por consiguiente, en otro aspecto, los procedimientos y composiciones de la invención comprenden además una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente procinético.

Tal como se describe anteriormente, las formas sólidas de la invención son antagonistas del receptor opioide  $\mu$ . La invención proporciona además, por lo tanto, un procedimiento para antagonizar un receptor opioide  $\mu$  en un mamífero, comprendiendo el procedimiento administrar una forma sólida de la invención al mamífero.

Entre otras propiedades, se ha encontrado que el presente agente activo muestra una potente unión a receptores opioides  $\mu$  y poco o ningún agonismo en ensayos funcionales de receptores  $\mu$ . Por lo tanto, las formas sólidas de la invención son potentes antagonistas del receptor opioide  $\mu$ . Además, el agente activo ha demostrado una actividad predominantemente periférica en comparación con la actividad del sistema nervioso central en modelos animales. Por lo tanto, se puede esperar que las formas sólidas de la invención reviertan las reducciones inducidas por agentes opioides en la movilidad del tracto GI sin interferir con los efectos centrales beneficiosos de la analgesia.

Estas propiedades, así como también la utilidad de los compuestos de la invención, se pueden demostrar usando varios ensayos *in vitro* e *in vivo* ampliamente conocidos por los expertos en la técnica. Los ensayos representativos se describen en mayor detalle en los siguientes ejemplos.

### Ejemplos

- 5 Los siguientes ejemplos sintéticos y biológicos se ofrecen para ilustrar la invención y no han de considerarse de ninguna manera limitantes del ámbito de la invención. En los ejemplos a continuación, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados, a menos que se indique otra cosa. Las abreviaturas no definidas a continuación tienen sus significados generalmente aceptados.

10	DCM	= diclorometano
	DMF	= <i>N,N</i> -dimetilformamida
	MeOH	= metanol
	MeTHF	= 2-metiltetrahydrofurano
	MTBE	= <i>terc-butyl</i> metil éter
15	psi	= libras por pulgada cuadrada
	TA	= temperatura ambiente

Los reactivos y disolventes se adquirieron en proveedores comerciales (Aldrich, Fluka, Sigma, etc.), y se usaron sin purificación adicional. Las reacciones se realizaron en una atmósfera de nitrógeno, a menos que se indique otra cosa. El avance de las mezclas de reacción se controló por cromatografía de capa fina (TLC), cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), y espectrometría de masas. Las mezclas de reacción se tratan como se describe específicamente en cada reacción; comúnmente se purificaron por extracción y otros procedimientos de purificación, tal como precipitación dependiente de la temperatura y del disolvente. La caracterización de los productos de reacción se realizó rutinariamente por espectrometría de masas y <sup>1</sup>H RMN. Para la medición de RMN, las muestras se disolvieron en disolvente deuterado (CD<sub>3</sub>OD, CDCl<sub>3</sub>, o DMSO-*d*<sub>6</sub>), y los espectros de <sup>1</sup>H RMN se adquirieron con un instrumento Varian Gemini 2000 (400 MHz) en condiciones de observación estándar. La identificación espectrométrica de masas de compuestos se realizó por un procedimiento de ionización por electronebulización (ESMS) con un instrumento Applied Biosystems (Foster City, CA) modelo API 150 EX o un instrumento Agilent (Palo Alto, CA) modelo 1200 LC/MSD. El contenido de agua se determinó mediante titulación Karl-Fischer usando un coulombímetro Metrohm Karl Fischer Modelo 813 de Brinkmann (Westbury, NY). La pureza se determinó por HPLC usando las siguientes condiciones:

Columna:	Zorbax SB-Aq, 5 µm. 4,6 x 250 mm
Temperatura de columna:	40 °C
Caudal:	1,0 ml/min
Fases móviles:	A = Agua/ACN (98:2) + TFA al 0,1 % B = Agua/ACN (10:90) + TFA al 0,1 %,
Volumen de inyección:	10 µl
Longitud de onda del detector:	214 nm

- 30 Los compuestos se disolvieron en Agua/ACN (50:50) a aproximadamente 1 mg/ml y se analizaron usando el siguiente gradiente durante 20 min (tiempo (min)/% de B): 0/10, 2,5/20, 9/75, 15/90, 17/90, 18/10, 20/10.

#### **Preparación 1: Éster *terc*-butílico del ácido 7,7-dietil-5-hidroxi-1a,2,7,7a-tetrahidro-1-aza-ciclopropa[b]naftaleno-1-carboxílico**

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

- 35 En un matraz se añadió 7,7-dietil-5-metoxi-1a,2,7,7a-tetrahidro-1H-1-aza-ciclopropa[b]naftaleno (268 g, 1,16 mol) y bromuro ácido (1,97 l, 17,38 mol), seguido de bromuro de tetra-*W*-butilamonio (38 g, 0,12 mol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche con agitación, se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió en acetato de etilo agitado (2,5 l). El producto se aisló por filtración, la torta de filtro se lavó con acetato de etilo (2 x 200 ml) y se secó para producir el producto en bruto (370 g) en forma de un sólido purpurino. El producto en bruto se suspendió en etanol (1,50 l) y 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 filtro se lavaron con etanol (2 x 100 ml) y después con acetato de etilo (100 ml) y se secaron durante una noche para producir el compuesto del título (275 g, rendimiento de ~96 %).

##### b. Éster *terc*-butílico del ácido 7,7-dietil-5-hidroxi-1a,2,7,7a-tetrahidro-1-aza-ciclopropa[b]naftaleno-1-carboxílico

- 45 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 le añadió hidróxido sódico 1,0 M en agua (106 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h, se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (15 g, 68 mmol) en acetato de etilo (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras la eliminación de dos tercios del acetato de etilo (135

ml), se añadió heptano (135 ml) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después a 5 °C durante una noche. La suspensión se filtró, y la torta de filtro se aclaró con agua (100 ml), se aclaró con heptano (50 ml), y se secó al vacío para dar el compuesto del título (14,3 g).

5 **Preparación 2: Éster terc-butílico del ácido *trans*-(7-Ciano-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico\***

a. Éster terc-butílico del ácido *trans*-(1,1-Dietil-7-hidroxi-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-carbámico

10 A una suspensión de éster terc-butílico del ácido 7,7-dietil-5-hidroxi-1a,2,7,7a-tetrahidro-1-azaciclopropa[b]naftaleno-1-carboxílico (170,0 g, 535,6 mmol) y metanol (1700 ml) se le añadió *p*-toluenosulfonato de piridinio (13,4 g, 53,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 4 h. El volumen se redujo por evaporación rotatoria a ~300 ml dando como resultado una suspensión de color blanco espesa. El producto se aisló por filtración; la torta de filtro se lavó con metanol frío (50 ml) y se secó al aire durante 3 h, produciendo el compuesto del título (150 g). El filtrado se redujo a ~50 ml y se agitó a 0 °C durante 2 h, se filtró y se secó, produciendo un producto adicional (25 g).

15 **b. 7-Terc-butoxicarbonilamino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il éster del ácido *trans*-trifluorometanosulfónico**

20 Una mezcla de éster terc-butílico 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) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y se enfrió a 0 °C seguido de la adición lenta de cloruro de trifluoro-metanosulfonilo (150 g, 0,89 mol) manteniendo la temperatura interna por debajo de 4 °C. La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió lentamente más cantidad de trietilamina (16 ml) seguido de cloruro de trifluorometanosulfonilo adicional (15,0 g) manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora más. Se añadió salmuera diluida (1,0 l) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Las fases se separaron; la fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> diluido (1,0 l) y después se concentró a -350 ml por evaporación rotatoria a 28 °C, y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió heptano (700 ml) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se enfrió a 4 °C y se agitó durante 1 h. Los sólidos se filtraron, se lavaron con heptano, y después se secaron al vacío, produciendo el compuesto del título (193,0 g, >97 % de pureza). El filtrado se concentró, se suspendió en una mezcla de acetato de isopropilo y heptano (1:3, 60 ml) durante 30 min, se filtró y se secó, produciendo un producto adicional (45,0 g, >97 % de pureza).

30 **c. Éster terc-butílico del ácido *trans*-(7-Ciano-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroftalen-2-il)-carbámico**

35 Se disolvió ácido 7-terc-butoxicarbonilamino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (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 se purgó con nitrógeno durante 5 min, y después se conectó a un aspirador durante 5 min. La purga de nitrógeno y la exposición a vacío se repitió dos veces. A la mezcla de reacción se le añadieron cianuro de cinc (34,2 g, 0,29 mol), tris(dibencilidenoacetona)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 se purgó con nitrógeno durante 5 min, se calentó en atmósfera de nitrógeno a 110 °C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró a través de celite. 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 filtro se lavó con agua (500 ml) y se secó al aire durante 2 h, se suspendió en etanol (1 l) con agitación durante 1 h, y después se filtró, dando el compuesto del título (165,0 g, >96 % de pureza). El filtrado se secó (21,6 g) y se disolvió en etanol (110 ml) con agitación durante 1 h, y la suspensión resultante se filtró y se secó al vacío, dando un producto adicional (10,2 g, >98 % de pureza).

\* En este y los siguientes ejemplos, el prefijo *trans* se refiere a una mezcla del diastereómero (2S),(2S) y el diastereómero (2R),(2R).

45 **Preparación 3: Éster terc-butílico del ácido *trans*-(7-Carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-carbámico**

50 Una suspensión del producto de la Preparación 2 (160,0 g, 446,3 mmol) y metanol (3,3 l) se calentó a 55 °C durante 15 min, se añadieron perborato sódico monohidrato (280 g, 2800 mmol) y agua (330 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante una noche. Se añadió más cantidad de perborato sódico monohidrato (90 g) y la mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante una noche, después se enfrió a temperatura ambiente, y los sólidos inorgánicos se retiraron por filtración. El filtrado se transfirió a un matraz de 5 l y la mayor parte del disolvente se retiró por evaporación rotatoria. A la suspensión resultante se le añadieron agua (1,1 l) y acetato de etilo (450 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con agua (200 ml) y después acetato de etilo (200 ml) y se secó, produciendo el compuesto del título (123 g, ~95 % de pureza). El filtrado se concentró a sequedad y se secó al vacío, produciendo un producto adicional (18 g, 65 % de pureza).

**Preparación 4: Amida del ácido *trans*-7-Amino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico**

Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (278,8 ml, 3920 mmol) en etanol (382 ml, 6530 mmol) a -5 °C durante 2 h manteniendo la temperatura interna por debajo de 20 °C. La solución resultante se añadió en porciones durante 15 min, manteniendo la temperatura interna por debajo de 30 °C, a una suspensión de éster terc-butílico del ácido *trans*-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-il)-carbámico (123,0 g, 327 mmol) y etanol (500 ml) que se había enfriado a 10 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se concentró, dando ~200 ml por evaporación rotatoria. Se añadió acetato de etilo (200 ml) y la suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 30 min, se filtró y se secó, produciendo la sal clorhidrato del compuesto del título (102 g, >98 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco.

**10 Preparación 5: 4-nitro-fenil éster (*R*)-1-fenil-etil éster del ácido carbónico**

Una mezcla de (*R*)-1-fenil-etanol (60,6 g, 0,496 mol), piridina (42,5 ml, 0,526 mol) y 2-metil-tetrahidro-furano (600 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió cloroformiato de *p*-nitrofenilo (100 g, 0,496 mol) durante 15 min manteniendo la temperatura interna por debajo de 5 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió HCl 1,0 M en agua (300 ml). Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con HCl 1 N (300 ml) y salmuera (300 ml), se filtró, se concentró a sequedad por evaporación rotatoria, y se secó al vacío, dando el compuesto del título (140 g) en forma de un aceite de color amarillo transparente.

**Preparación 6: Amida del ácido (6*S*,7*S*)-7-Amino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico****a. (*R*)-1-fenil-etil éster del ácido ((2*S*,3*S*)-7-Carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-il)-carbámico**

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) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadieron clorhidrato de amida del ácido *trans*-7-amino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico (100 g, 320 mmol), N,N-dimetilformamida (320 ml) y trietilamina (98,0 ml, 703 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 5 h y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Aproximadamente el 90 % de la DMF se retiró por destilación a 70 °C y el aceite espeso resultante se enfrió a temperatura ambiente y después se repartió entre acetato de etilo (1,5 l) y salmuera diluida (500 ml). La fase orgánica se lavó con NaOH 1 M (3 x 500 ml) y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La mayor parte del disolvente se retiró por evaporación rotatoria. Se añadieron 3 volúmenes de acetato de etilo y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se filtró y se secó, dando el compuesto del título (48 g, >99 % de pureza química y óptica).

El filtrado se lavó con NaOH 1 M (200 ml) y después con salmuera diluida (2 x 200 ml). La mayor parte del disolvente se retiró por evaporación rotatoria, produciendo un aceite pegajoso al que se le añadió acetato de etilo (100 ml). Se añadió una pizca de semillas del compuesto del título y la mezcla de reacción se refrigeró a 0 °C después de agitación durante ~30 min. La suspensión fina resultante se agitó durante 5 min y se filtró; el matraz y la torta de filtro se lavaron con acetato de etilo (2 x 15 ml), produciendo el compuesto del título adicional (4,1 g, 97 % de pureza química y >99 % de pureza óptica, rendimiento combinado del 38 %).

**b. Amida del ácido (6*S*,7*S*)-7-Amino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico**

Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (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 ((2*S*,3*S*)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-il)-carbámico (49,0 g, 115 mmol) y etanol (200 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y se concentró hasta ~100 ml por evaporación rotatoria. Se añadió acetato de etilo (100 ml) y la suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 30 min y se filtró. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo y se secó para producir la sal clorhidrato del compuesto del título (30 g, >99 % de pureza). El volumen del filtrado se redujo casi a sequedad. Se añadió alcohol isopropílico (20 ml) y la suspensión espesa resultante se agitó durante 30 min y se filtró. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo (2 x 20 ml) y se secó al vacío durante una noche, produciendo el compuesto del título adicional (5,5 g, >97 % de pureza). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 0,49 (t, 3H), 0,63 (t, 3H), 1,62 (c, 2H), 1,89 (m, 1 H), 2,09 (m, 1 H), 2,60 (dd, 1H), 3,22 (m, 1 H), 3,41 (s, 3H), 3,50 (dd, 1H), 3,82 (c, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,31 (a, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,98 (a, 1H), 8,15 (a, 3H).

**Preparación 7: (*S*)-4-ciclohexil-1-hidroxi-3-metoxicarbonil-butano-1-sulfonato sódico****50 a: Éster metílico del ácido (*S*)-2-ciclohexilmetil-4-hidroxi-butírico**

Una mezcla de 1-metil éster del ácido (*S*)-2-ciclohexilmetil-succínico (60,0 g, 263 mmol) y tetrahidrofurano (600 ml) se agitó a temperatura ambiente y después se enfrió a -5 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota borano 1,0 M en tetrahidrofurano (520 ml) durante 45 min, manteniendo la temperatura interna por debajo de 0 °C. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota MeOH (100 ml) para interrumpir la reacción. La mezcla de reacción se concentró a aproximadamente 100 ml por evaporación rotatoria. Se añadió (trifluorometil)benceno (200 ml) y el volumen se redujo a 25 ml por evaporación rotatoria. Se añadió

(trifluorometil)benceno (100 ml) al aceite espeso resultante y el volumen se redujo a ~25 ml, proporcionando el producto del título en bruto (56,3 g).

**b. (S)-4-ciclohexil-1-hidroxycarbonil-3-metoxicarbonil-butano-1-sulfonato sódico**

5 Una mezcla de éster metílico del ácido (S)-2-ciclohexilmetil-4-hidroxi-butírico (44,8 g, 209 mmol) y DCM (310 ml) se enfrió a 5 °C con agitación. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de bromuro potásico (2,5 g, 21 mmol) y bicarbonato sódico (2,4 g, 29 mmol) en agua destilada (130 ml), y después 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (TEMPO) (0,33 g, 2,1 mmol), seguido de la adición de hipoclorito sódico (140 ml, 210 mmol) a la velocidad de 130 ml/h manteniendo la temperatura interna en el intervalo de 6 - 8 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min y se añadió DCM (200 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada (200 ml), y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

10 A la fase orgánica se le añadió EtOAc (40 ml) seguido de la adición de bisulfito sódico (21,8 g, 209 mmol). La solución de reacción se concentró para retirar la mitad del DCM (~175 ml) por evaporación rotatoria. Se añadió agua (2 ml) a la solución de reacción que se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La suspensión resultante se filtró; la torta de filtro se secó al vacío durante una noche, produciendo el compuesto del título (61,9 g). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 0,78 (m, 2H), 0,95-1,20 (m, 4H), 1,33 (m, 1 H), 1,40-1,95 (m, 5H), 2,45-2,65 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,6-3,8 (m, 1H), 5,18 (d, 1H).

**Preparación 8: (S)-3-benciloxicarbonil-4-ciclohexil-1-hidroxi-butano-1-sulfonato sódico**

**a. Éster metílico del ácido (S)-2-ciclohexilmetil-4,4-dimetoxi-butírico**

20 A una suspensión de (S)-4-ciclohexil-1-hidroxi-3-metoxicarbonil-butano-1-sulfonato sódico (400,0 g, 1,26 mol) y metanol (2 l) se le añadió HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (400 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. Se añadió trimetoximatano (340 ml, 3,11 mol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante una noche, y después se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos de color blanco se retiraron por filtración y se descartaron. La mayor parte del disolvente se retiró del filtrado por evaporación rotatoria. Se añadió acetato de etilo (800 ml) dando como resultado más precipitación. El precipitado de color blanco se retiró por filtración. El disolvente se retiró del filtrado por evaporación rotatoria y después a alto vacío a temperatura ambiente durante una noche, produciendo el compuesto del título (211 g) en forma de un aceite espeso. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 4,25 (t, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,18 (s, 6H), 2,43 (m, 1 H), 1,55-1,81 (m, 2 H), 1,50-1,72 (m, 5H), 1,20-1,48 (m, 2 H), 1,05-1,21 (m, 4H), 0,71-0,92 (m, 2 H).

**b. (S)-2-ciclohexilmetil-4,4-dimetoxi-butirato potásico**

30 Se añadió hidróxido potásico (289,6 g, 2322 mmol) a una solución del producto de la etapa anterior (200,0 g, 0,77 mol) en metanol (700 ml) en una porción y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h. Se añadió lentamente cloruro ácido (130 ml, 1,5 mol) hasta que la mezcla de reacción tuvo un pH ~8 (el color cambió de verdoso a naranja), dando como resultado la precipitación de los sólidos finos. Los sólidos se retiraron por filtración. El disolvente se retiró del filtrado. Se añadió acetonitrilo (1 l) al producto en bruto y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La suspensión espesa se filtró, la torta de filtro se lavó con acetonitrilo (50 ml) y se secó, produciendo un primer extracto del compuesto del título (133 g) en forma de un sólido de color blanquecino. El disolvente se retiró del filtrado que después se secó al vacío, produciendo aproximadamente 100 g de un sólido pastoso. Se añadió MTBE (500 ml) y los sólidos se agitaron a TA durante una noche, dando como resultado una suspensión espesa que se filtró y se secó a alto vacío, produciendo un segundo extracto del compuesto del título (82 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 4,28 (dd, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 1,95 (m, 1 H), 1,75 (m, 1 H), 1,51-1,65 (m, 6H), 1,22-1,39 (m, 2 H), 1,05-1,20 (m, 4H), 0,85-0,93 (m, 1H), 0,65-0,81 (m, 2 H).

**c. Éster bencilico del ácido (S)-2-ciclohexilmetil-4,4-dimetoxi-butírico**

45 Se añadió en una porción bromuro de bencilo (50,54 ml, 424,9 mmol) a una suspensión del producto de la etapa anterior (150,0 g, 531,1 mmol) en acetonitrilo (2,0 l) y la mezcla de reacción heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió más cantidad de bromuro de bencilo (5,05 ml, 42,49 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se secó por evaporación rotatoria y después a alto vacío durante una noche, produciendo el compuesto del título (162 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 7,22-7,40 (m, 5H), 5,0-5,15 (c, 2H), 4,23 (t, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,52 (m, 1 H), 1,78 (m, 1 H), 1,69 (m, 1 H), 1,45-1,61 (m, 6H), 1,20-1,43 (m, 2 H), 1,0-1,15 (m, 4H), 0,70-0,83 (m, 2 H).

50 **d. (S)-3-benciloxicarbonil-4-ciclohexil-1-hidroxi-butano-1-sulfonato sódico**

55 A una mezcla del producto de la etapa anterior (160,0 g, 478,4 mmol) y acetonitrilo (1,0 l) se le añadió HCl 1,0 M en agua (1,2 l) y la mezcla de reacción se calentó a 35-40 °C durante 2 h. Se añadió acetato de etilo (1,2 l), las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con salmuera (1 l). Se añadió bisulfito sódico (74,7 g, 718 mmol) a la fase orgánica húmeda, y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La mayor parte del disolvente se retiró por evaporación rotatoria y se añadió acetonitrilo (1 l), y la suspensión resultante se agitó a TA durante una noche. La suspensión de color blanco espesa resultante se filtró, la torta de filtro se lavó con acetonitrilo (2 x 100 ml) y se

secó al vacío, produciendo el compuesto del título (200 g, >98 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 7,23-7,41 (m, 5H), 5,30 (d, 1H), 4,98-5,18 (c, 2H), 3,75-3,88 (m, 1H), 3,60-3,79 (m, 1H), 2,05 (m, 0,5H), 1,45-1,82 (m, 2,5H), 1,45-1,60 (m, 5H), 1,20-1,42 (m, 2 H), 1,0-1,17 (m, 4H), 0,69-0,82 (m, 2 H).

5 **Ejemplo 1: Ácido (S)-4-((2S,3S)-7-Carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico**

a. Éster metílico del ácido (S)-4-((2S,3S)-7-Carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico

10 A una suspensión de (S)-4-ciclohexil-1-hidroxi-3-metoxicarbonil-butano-1-sulfonato sódico (25,8 g, 81,5 mmol) y 2-metil-tetrahydro-furano (300 ml) se le añadió NaOH 1,0 M en agua (76,1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min a TA. A la mezcla de reacción se le añadió clorhidrato de amida del ácido (6S,7S)-7-amino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico (17,0 g, 54,3 mmol); la mezcla de reacción se agitó durante 40 min a TA, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (46,1 g, 217 mmol) en 4 porciones. La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche después de las primeras dos porciones. Se añadieron (200 ml) y MeTHF = (100 ml); las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con NaOH 1 M (2 x 200 ml), salmuera diluida (200 ml), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se retiró, produciendo el intermedio del título en bruto (22 g) en forma de un sólido de color amarillo vítreo.

20 El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa usando una columna Microsorb 100-10 BDS de 4 pulgadas. El producto en bruto se disolvió en la mezcla de disolvente 1:1 de acetonitrilo: HCl ac. 1 M (150 ml) y se eluyó con agua (fase móvil de HCl al 0,1 %)/acetonitrilo (gradiente del 10-40 %). Las fracciones puras (>98 %) se combinaron, la mayor parte del acetonitrilo se retiró por evaporación rotatoria, el pH se ajustó a pH ~12 con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido y el producto purificado se extrajo con MeTHF = (3 x 1 l). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó, produciendo el compuesto del título (16,5 g)

b. Ácido (S)-4-((2S,3S)-7-Carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico

25 A una solución de éster metílico del ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico (12,0 g, 25,4 mmol) en metanol se le añadió 5,0 M NaOH (25 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 30 °C durante 8 h y después a 25 °C durante una noche. La mayor parte del disolvente de metanol se eliminó por evaporación rotatoria a 25 °C, se añadieron agua (100 ml) y acetato de isopropilo (100 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 15 min. Las dos inferiores de tres fases se extrajeron con acetato de isopropilo (100 ml). Las fases inferiores se enfriaron a -5 °C y se añadió MeTHF = (200 ml) y después se añadió en porciones HCl concentrado (~15 ml) hasta pH ~2. Las fases se separaron, la fase acuosa se lavó con MeTHF = (100 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La mayor parte del disolvente orgánico se retiró por evaporación rotatoria, se añadió acetato de etilo (200 ml) y el volumen se redujo a 50 ml. Se añadió acetato de etilo (200 ml) y la suspensión resultante se agitó/se trituró a TA durante 3 h. El producto se filtró en una atmósfera de nitrógeno y se secó al vacío durante 48 h, produciendo la sal clorhidrato del compuesto del título (11 g, 98,2 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 0,54 (t, 3H), 0,63 (t, 3H), 0,82 (m, 2H), 1,05-1,3 (m, 6H), 1,45 (m, 1 H), 1,55-2,0 (m, 10H), 2,40 (m, 1 H), 2,67 (dd, 1H), 3,06 (m, 1 H), 3,22 (m, 1 H), 3,30 (dd, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,45 (dd, 1H), 4,05 (m, 1 H), 7,19 (d, 1H), 7,50 (a, 1H), 7,69 (d, 1h), 7,70 (s, 1H), 7,95 (a, 2H), 9,26 (a, 1H).

40 **Ejemplo 2: Ácido (S)-4-((2S,3S)-7-Carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico**

45 Se disolvió clorhidrato del ácido (S)-4-((2S,3S)-7-Carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico (2,18 g, 4,40 mmol) en metanol (30 ml) y se añadieron agua (30 ml) y NaOH 1,0 M (4,65 ml). El metanol se retiró por evaporación rotatoria dando como resultado la precipitación y se añadió HCl 1,0 M (0,045 ml), dando como resultado una precipitación adicional. Los sólidos se extrajeron con DCM: alcohol isopropílico (4:1,3 x 40 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. Se añadió agua (30 ml) y los productos orgánicos se eliminaron por evaporación rotatoria proporcionando un precipitado gomoso en el agua. Se añadió acetonitrilo (25 ml) y la mezcla de reacción se liofilizó, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amorfo. (1,99 g).

50 **Ejemplo 3: Ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico cristalino**

a. Clorhidrato de éster bencílico del ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico

55 A una suspensión de (S)-3-benciloxicarbonil-4-ciclohexil-1-hidroxibutano-1-sulfonato sódico (160 g, 400 mmol), el producto de la Preparación 8, en MeTHF = (2,0 l) y agua (600 ml) se le añadió NaOH 1,0 M en agua (400 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. Las fases se separaron y la solución se concentró hasta un volumen de ~300 ml.

La solución concentrada resultante se añadió a una suspensión de clorhidrato de amida del ácido (6S,7S)-7-amino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico (100,0 g, 319,7 mmol) en DMF (1 l). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C seguido de la adición en porciones de triacetoxiborohidruro sódico (169 g, 799 mmol) durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche, se enfrió a 10 °C y después se añadieron NaOH 1,0 M en agua (3 l) y acetato de etilo (5 l). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con salmuera diluida (1:1,2 l). A la fase orgánica se le añadió HCl 1,0 M en agua (520 ml, 520 mmol) y la mayor parte del acetato de etilo se retiró por evaporación rotatoria. Se añadieron agua (500 ml) y etanol (1 l) y el volumen se redujo lentamente por evaporación rotatoria hasta ~1 L. La suspensión de flujo libre de color blanquecino resultante se agitó a TA durante una noche. El producto se aisló por filtración, el matraz y la torta de filtro se lavaron con agua (2 x 200 ml) y después se secaron, produciendo el compuesto del título (175 g) en forma de un sólido de color blanco (~99 % de pureza, rendimiento del 90 % basándose en el reactivo de aminotetralina). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 9,33 (a, 1H), 8,09 (a, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 5,10 (c, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,45 (dd, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 1,95-2,15 (m, 2H), 1,61-1,82 (m, 3H), 1,50-1,61 (m, 4H), 1,42-1,50 (m, 1H), 1,24-1,32 (m, 1H), 0,98-1,18 (m, 4H), 0,71-0,89 (m, 2H), 0,63 (t, 3H), 0,52 (t, 3H)

**b. Ácido (S)-4-((2S,3S)-7-Carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico cristalino**

El producto de la etapa anterior (175,0 g, 299 mmol) se repartió entre acetato de etilo (2,5 l), agua (1 l) y NaOH 1,0 M en agua (300 ml, 299 mmol). Las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con salmuera diluida (1:1,250 ml), y se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el producto resultante se secó durante una noche a alto vacío para proporcionar el intermedio de base libre éster bencílico del ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico (~160 g) en forma de un sólido pegajoso.

El intermedio de base libre se disolvió en una mezcla de acetonitrilo (1,6 l) y agua (300 ml). A la mitad de la solución (1 l) se le añadió paladio al 10 % (10 g, 9 mmol) sobre carbono (húmedo). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y después con hidrógeno durante 2 min y después se expuso a 10-15 psi de H<sub>2</sub> durante 3 h a TA. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el matraz y la torta de filtro se lavaron con acetonitrilo (50 ml). El filtrado de color amarillento se agitó con sílice modificada con tiol (10 g) a TA durante 2 h y después se filtró a través de celite. La mayor parte del disolvente se retiró por evaporación rotatoria a 25 °C. Se añadió acetonitrilo (500 ml) y la mayor parte del disolvente se retiró por evaporación rotatoria. Se añadió más cantidad de acetonitrilo (500 ml) dando como resultado la precipitación rápida de sólidos pegajosos. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante una noche dando como resultado una suspensión de color blanquecino de flujo libre. El producto se aisló por filtración; la torta de filtro se lavó con acetonitrilo (2 x 50 ml) y después se secó al vacío, produciendo el compuesto cristalino del título (56 g, 98,8 % de pureza). Contenido de agua 0,49 % (p/p). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 7,89 (a, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,22 (a, 1H), 7,11 (d, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,25 (dd, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,59 (d, 1H), 2,49 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,49-1,63 (m, 5H), 1,41-1,50 (m, 2H), 1,05-1,25 (m, 4H), 0,72-0,90 (m, 2H), 0,45 (t, 3H), 0,57 (t, 3H).

Nota: En el texto de los siguientes ejemplos, se hace referencia a ácido (S)-4-((2S,3S)-7-Carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico como el compuesto 1.

**40 Ejemplo 4: Cristalización de ácido (S)-4-((2S,3S)-7-Carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico (Forma I)**

El compuesto amorfo 1 (100 mg, 0,22 mmol) se disolvió en isopropanol (0,83 ml). Después de cuatro días, se observaron cristales en la solución. Las aguas madre se decantaron y se añadió 1:1 de acetonitrilo:acetato de etilo (0,2 ml y después 0,3 ml más), proporcionando una suspensión del compuesto del título.

**45 Ejemplo 5: Cristalización de ácido (S)-4-((2S,3S)-7-Carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico (Forma I)**

El compuesto amorfo 1 (33 mg, 0,072 mmol) se disolvió en una solución premezclada de acetonitrilo (0,04 ml), 1-propanol (0,0605 ml), y agua (0,0035 ml) y la mezcla de procedimiento se agitó a TA durante una noche. Un precipitado comenzó a formarse en menos de aproximadamente 1 h. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con 3:2 de acetonitrilo:isopropanol (2 ml) y se secaron al vacío, proporcionando el compuesto del título.

**Ejemplo 6: Cristalización de ácido (S)-4-((2S,3S)-7-Carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico (Forma I)**

El compuesto amorfo 1 (84,2 mg, 0,18 mmol) se disolvió en una mezcla de agua (0,003 ml) y metanol (0,027 ml) y después se añadió una mezcla de agua (0,013 ml) y acetonitrilo (0,090 ml). Los cristales se observaron en 2 min. La mezcla de procedimiento se mantuvo durante 3 días a TA sin agitación. Las aguas madre se decantaron y los sólidos se aislaron por filtración al vacío y se lavaron con acetonitrilo, proporcionando el compuesto del título (54 mg, rendimiento del 64 %).

**Ejemplo 7: Cristalización de ácido (S)-4-((2S,3S)-7-Carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico (Forma II)**

5 El compuesto amorfo **1** (70 mg, 0,15 mmol) se disolvió en una solución premezclada de acetonitrilo (0,136 ml) e isopropanol (0,090 ml) y la mezcla de procedimiento se agitó a TA durante una noche. Un precipitado comenzó a formarse en menos de aproximadamente 1 h. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con 3:2 de acetonitrilo:isopropanol (2 ml) y se secaron al vacío, proporcionando el compuesto del título.(64 mg).

**Ejemplo 8: Cristalización de clorhidrato del ácido (S)-4-((2S,3S)-7-Carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico**

10 La sal clorhidrato amorfa del compuesto **1** (56,7 mg, 0,12 mmol) se dispersó en dietilenglicol dimetiléter (DEGDME) (0,50 ml), se calentó a 50 °C durante 20 min y se enfrió lentamente durante una noche. La mezcla de procedimiento se dejó a temperatura ambiente durante 11 días. Los cristales resultantes se aislaron y se lavaron con DEGDME (~0,1 ml), proporcionando el compuesto del título.

**Ejemplo 9: Cristalización de clorhidrato del ácido (S)-4-((2S,3S)-7-Carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico**

15 La sal clorhidrato amorfa del compuesto **1** (72,2 mg, 0,15 mmol) se dispersó en acetato de etilo (1,0 ml), se sometió a sonicación durante menos de 1 min, se calentó a 50 °C y se enfrió lentamente. La mezcla de procedimiento se dejó a temperatura ambiente durante 3 días. Los cristales resultantes se aislaron, proporcionando el compuesto del título.

**Ejemplo 10: Cristalización de clorhidrato del ácido (S)-4-((2S,3S)-7-Carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico**

20 La sal clorhidrato amorfa del compuesto **1** (50 mg, 0,11 mmol) se dispersó en acetato de etilo (0,5 ml) y se agitó a TA durante 4 días. Los cristales resultantes se aislaron, proporcionando el compuesto del título (30 mg).

**Ejemplos 11-15: Propiedades de las formas sólidas de la invención**

25 Muestras de ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico cristalino (compuesto **1**) preparadas en los Ejemplos 3 y 7 y de la sal clorhidrato cristalina del compuesto **1**, preparada en el Ejemplo 9, así como una muestra de clorhidrato de éster bencílico del ácido (S)-4-((2S,3S)-7-Carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico cristalino, (sal clorhidrato del compuesto **2**), preparado como en el Ejemplo 3 a se analizaron por difracción de polvo de rayos x (XRPD), calorimetría diferencial de barrido (DSC), y análisis termogravimétrico (TGA).

**Ejemplo 11: Difracción de polvo de rayos X**

30 Los patrones de difracción de polvo de rayos X de las figuras 1, 4, y 6 se obtuvieron con un difractorímetro Rigaku usando radiación Cu K $\alpha$  (30,0 kV, 15,0 mA). El análisis se realizó con el goniómetro funcionando en modo de exploración continua de 2° por minuto (figura 1) o 3° por minuto (figuras 4, 6 y 8) con un tamaño de paso de 0,03° en un intervalo de 2 a 40°. Las muestras se prepararon sobre soportes de cuarzo como una capa delgada de material en polvo. El instrumento se calibró con un estándar de silicio. La figura 8 se obtuvo con un difractorímetro Thermo XTRA modelo ARL explorando a 1,22° por minuto con un tamaño de paso de 0,03° en un intervalo de 2 a 40°.

**Ejemplo 12: Análisis térmico**

40 La calorimetría diferencial de barrido (DSC) se realizó utilizando un módulo TA Instruments Modelo Q-100. Los datos se recogieron y se analizaron utilizando el software de TA Instruments Thermal Advantage para Q Series™. Una muestra de aproximadamente 1-10 mg se pesó con precisión en una cacerola de aluminio con tapa. La muestra se evaluó usando una rampa de calentamiento lineal de 10 °C/min de 5 °C a, típicamente, 265 °C. La celda DSC se purgó con nitrógeno seco durante el uso. Se muestran trazos representativos de DSC para muestras de Forma I cristalina y Forma II, de la sal de clorhidrato cristalino del compuesto **1**, así como la sal clorhidrato cristalina del compuesto **2**, en las figuras 2, 5, 7, y 9 respectivamente.

50 El análisis termogravimétrico (TGA) se realizó usando un módulo TA Instruments Modelo Q-500. Los datos se recogieron y se analizaron utilizando el software de TA Instruments Thermal Advantage para Q Series™. Se colocó una muestra que pesaba aproximadamente 1-5 mg en una cacerola de aluminio sobre una base de platino y se escaneó desde la temperatura ambiente a 300 °C con una velocidad de calentamiento lineal de 10 °C/min. La balanza y las cámaras del horno se purgaron con nitrógeno durante el uso. Los trazos de TGA representativos para muestras de Forma I cristalina y de una sal clorhidrato cristalina del compuesto **1** también se muestran en las figuras 2 y 7, respectivamente.

**Ejemplo 13: Evaluación dinámica de sorción de humedad**

La evaluación dinámica de sorción de humedad (DMS) se realizó a 25 °C usando una microbalanza atmosférica VTI, sistema SGA-100 (VTI Corp., Hialeah, FL 33016). Se utilizó un tamaño de muestra de aproximadamente 5-10 mg y se fijó la humedad al valor ambiente al comienzo del análisis. Un análisis de DMS típico consistió en tres o cuatro exploraciones: ambiente al 2 % de humedad relativa (HR), 2 % de HR al 90 % de HR, 90 % de HR al 5 % de HR a una velocidad de barrido del 5 % de HR/paso, y en algunos casos una segunda adsorción del 2 % de HR al 90 % de HR. La masa se midió cada dos minutos y la HR se cambió al siguiente valor ( $\pm 5$  % de HR) cuando la masa de la muestra se mantuvo estable hasta el 0,02 % durante 5 puntos consecutivos. Se muestra en la figura 3 un trazo de DMS representativo para una muestra de Forma I cristalina preparada en el Ejemplo 3.

#### **Ejemplo 14: Análisis de estructura de cristal por difracción de rayos X**

Se analizó un cristal en forma de aguja de la forma cristalina I con dimensiones de 0,20 x 0,10 x 0,06 mm, preparada en el Ejemplo 6. Se obtuvieron los datos de la estructura del cristal mediante difracción de rayos X usando un difractor Nonius Kappa-CCD usando radiación Mo K $\alpha$ . Los datos de la esfera completa se recogieron hasta  $\theta = 27,5$  grados a una temperatura de 120 °K y se analizaron usando el software SHELX-97. Se obtuvieron los siguientes parámetros reticulares: la celda unitaria es rómbica con dimensiones  $a = 7,546$  Å,  $b = 17,003$  Å,  $c = 20,628$  Å, volumen de celda (V) de 2646,7 Å<sup>3</sup>; la densidad calculada es de 1,151 g/cm<sup>3</sup>; el grupo espacial es P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>. Se consideró que los picos de difracción de polvo de rayos X predichos a partir de las posiciones atómicas derivadas que se determinaron mediante inspección visual concordaban de manera excelente con las posiciones de los picos determinadas a nivel experimental.

#### **Ensayo 1: Ensayo de unión a radioligando sobre receptores opioides mu humanos, delta humanos y kappa de cobaya**

##### a. Preparación de membrana

Las células CHO-K1 (ovario de hámster chino) transfectadas de forma estable con el opioide mu humano o con el ADNc del receptor kappa de cobaya se hicieron cultivar en medio que consistía en medio Ham-F12 complementado con FBS al 10 %, 100 unidades/ml de penicilina - 100 µg/ml de estreptomina y 800 µg/ml de Geneticina en una incubadora humidificada de CO<sub>2</sub> al 5 % a 37 °C. Los niveles de expresión del receptor (B<sub>máx</sub> ~2,0 y -0,414 pmol/mg de proteína, respectivamente) se determinaron usando [<sup>3</sup>H]-Diprenorfina (actividad específica ~50-55 Ci/mmol) en un ensayo de unión a radioligando de membrana.

Las células se cultivaron hasta un 80-95 % de confluencia (<25 pases de subcultivo). Para el paso de la línea celular, la monocapa celular se incubó durante 5 minutos a temperatura ambiente y se recogió mediante agitación mecánica en 10 ml de PBS complementado con EDTA 5 mM. Después de la resuspensión, las células se transfirieron a 40 ml de medio de crecimiento fresco para centrifugación durante 5 minutos a 1000 rpm y se resuspendieron en medio de crecimiento fresco a la proporción de división apropiada.

Para la preparación de membrana, las células se cosecharon mediante agitación mecánica suave con EDTA 5 mM en PBS seguido de centrifugación (2500 g durante 5 minutos). Los sedimentos se suspendieron de nuevo en tampón de ensayo (ácido 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-etanosulfónico ácido *N*-(2-hidroxietil)piperazina-*N'*-(2-etanosulfónico) 50 mM (HEPES)), pH 7,4, y se homogeneizaron con un destructor de politrones sobre hielo. Los homogeneizados resultantes se centrifugaron (1200 g durante 5 minutos), se desecharon los sedimentos y el sobrenadante se centrifugó (40.000 g durante 20 minutos). Los sedimentos se lavaron una vez por resuspensión en tampón de ensayo, seguido de una centrifugación adicional (40.000 g durante 20 minutos). Los sedimentos finales se resuspendieron en tampón de ensayo (equivalente 1 matraz T-225/1 ml de tampón de ensayo). La concentración de proteína se determinó usando un kit de ensayo de proteínas Bio-Rad Bradford y las membranas se almacenaron en alícuotas congeladas a -80 °C, hasta que se necesitaron.

Las membranas del receptor opioide delta humano (hDOP) se adquirieron en Perkin Elmer. Los valores de K<sub>d</sub> y B<sub>máx</sub> notificados para estas membranas determinados por análisis de saturación en ensayos de unión a radioligando de [<sup>3</sup>H]-Natrindol fueron 0,14 nM (pK<sub>d</sub> = 9,85) y 2,2 pmol/mg de proteína, respectivamente. La concentración de proteína se determinó usando un kit de ensayo de proteínas Bio-Rad Bradford. Las membranas se almacenaron en alícuotas congeladas a -80 °C, hasta que se necesitaron.

##### b. Ensayos de unión a radioligando

Los ensayos de unión a radioligando se realizaron en una placa de ensayo de polipropileno de 96 pocillos de pocillo profundo de 1,1 ml Axygen en un volumen de ensayo total de 200 µl que contenía la cantidad apropiada de proteína de membrana (~3, ~2 y ~20 µg para mu, delta y kappa, respectivamente) en tampón de ensayo, complementado con albúmina sérica bovina al 0,025 % (BSA). Los estudios de unión por saturación para la determinación de los valores de K<sub>d</sub> del radioligando se realizaron usando [<sup>3</sup>H]-Diprenorfina a 8-12 concentraciones diferentes que variaban entre 0,001 nM-5 nM. Los ensayos de desplazamiento para la determinación de los valores de pK<sub>i</sub> de los compuestos se realizaron con [<sup>3</sup>H]-Diprenorfina a 0,5, 1,2, y 0,7 nM para mu, delta y kappa, respectivamente, y once concentraciones de compuesto que variaban de 10 pM - 100 µM.

Los datos de unión se analizaron mediante análisis de regresión no lineal con el paquete informático GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) usando el modelo de 3 parámetros para un sitio de competición. El mínimo de la curva se fijó al valor de la unión no específica, según se determina en presencia de naloxona 10  $\mu\text{M}$ . Los valores de  $K_i$  para los compuestos de ensayo se calcularon, en Prism, a partir de los valores de  $CI_{50}$  de mejor ajuste, y el valor de  $K_d$  del radioligando, usando la ecuación Cheng-Prusoff ( $K_i = CI_{50}/(1 + ([L]/K_d))$ ) donde  $[L]$  = la concentración de [ $^3\text{H}$ ]-Diprenorfina. Los resultados se expresan como el logaritmo decimal negativo de los valores de  $K_i$ ,  $pK_i$ .

Los compuestos de ensayo que tienen un valor de  $pK_i$  mayor en estos ensayos tienen una mayor afinidad de unión al receptor opioide  $\mu$ , delta o kappa. El compuesto 1 mostraba un valor de  $pK_i$  de 9,4 en el receptor opioide  $\mu$  humano.

### **Ensayo 2: Activación mediada por agonistas del receptor opioide $\mu$ en membranas preparadas a partir de células CHO-K1 que expresaban el receptor opioide $\mu$ humano**

En este ensayo, se determinaron la potencia y los valores de actividad intrínseca de los compuestos de ensayo midiendo la cantidad de GTP-Eu unida presente después de la activación del receptor en membranas preparadas a partir de células CHO-K1 que expresaban el receptor opioide  $\mu$  humano.

#### a. Preparación de membranas del receptor opioide $\mu$ :

Las membranas del receptor opioide  $\mu$  humano (hMOP) se prepararon como se ha descrito anteriormente o se adquirieron en Perkin Elmer. Los valores de  $pK_d$  y  $B_{m\acute{a}x}$  notificados para las membranas adquiridas determinados por análisis de saturación en un ensayo de unión a radioligando de [ $^3\text{H}$ ]-Diprenorfina fueron 10,06 y 2,4 pmol/mg de proteína, respectivamente. La concentración de proteína se determinó usando un kit de ensayo de proteínas Bio-Rad Bradford. Las membranas se almacenaron en alícuotas congeladas a  $-80\text{ }^\circ\text{C}$ , hasta que se necesitaron. Se diluyeron GTP-Eu y GDP liofilizados a 10  $\mu\text{M}$  y 2 mM, respectivamente, en  $\text{H}_2\text{O}$  destilada doblemente y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de transferirse a muestras alícuotas individuales para almacenamiento a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ .

#### b. Ensayo de intercambio de nucleótidos GTP-Eu $\mu$ humanos

Los ensayos de intercambio de nucleótidos de GTP-Eu se realizaron usando el kit de unión a GTP de DELPHIA (Perkin/Elmer) en placas de filtro de 96 pocillos AcroWell de acuerdo con las especificaciones del fabricante. Las membranas se prepararon como se ha descrito anteriormente, y antes del inicio del ensayo, las alícuotas se diluyeron a una concentración de 200  $\mu\text{g/ml}$  en tampón de ensayo (HEPES 50 mM, pH 7,4 a  $25\text{ }^\circ\text{C}$ ), luego se homogeneizaron durante 10 segundos usando un homogenizador Polytron. Los compuestos de ensayo se recibieron como soluciones madre 10 mM en DMSO, se diluyeron hasta 400  $\mu\text{M}$  en Tampón de Ensayo que contenía BSA al 0,1 %, y luego se hicieron diluciones en serie (1:5) para generar diez concentraciones de compuesto que variaban de 40 pM - 80  $\mu\text{M}$  - GDP y GTP-Eu se diluyeron a 4  $\mu\text{M}$  y 40 nM, respectivamente, en tampón de ensayo. El ensayo se realizó en un volumen total de 100  $\mu\text{l}$  que contenía 5  $\mu\text{g}$  de proteína de membrana, compuesto de ensayo que variaba de 10 pM-20  $\mu\text{M}$ , 1  $\mu\text{M}$  de GDP y 10 nM de GTP-Eu diluido en  $\text{MgCl}_2$  10 mM, NaCl 50 mM y BSA al 0,0125 %, (concentraciones finales del ensayo). Se incluyó en cada placa una curva de concentración-respuesta de DAMGO (Tyr-D-Ala-Gly-(metil) Phe-Gly-ol) (que variaba de 12,8 pM - 1  $\mu\text{M}$ ).

Las placas de ensayo se prepararon inmediatamente antes del ensayo después de la adición de 25  $\mu\text{l}$  de tampón de ensayo, 25  $\mu\text{l}$  de compuesto de ensayo y 25  $\mu\text{l}$  de GDP y GTP-Eu. El ensayo se inició mediante la adición de 25  $\mu\text{l}$  de proteína de membrana y se dejó incubar durante 30 minutos. Las placas de ensayo se filtraron a continuación con un colector de vacío Waters conectado a un aspirador regulado a 10 - 12 pulgadas de Hg y se lavaron con solución de lavado de GTP a temperatura ambiente (2 x 300 ml). Los fondos de las placas se secaron para eliminar el exceso de líquido. Las placas se leyeron inmediatamente para determinar la cantidad de GTP-Eu unida midiendo la fluorescencia de tiempo resuelto (TRF) en un lector de placas Packard Fusion Plate. Vehículo: DMSO sin exceder la concentración de ensayo final del 1 %.

La cantidad de GTP-Eu unida es proporcional al grado de activación de los receptores opioides  $\mu$  por el compuesto de ensayo. La actividad intrínseca (IA), expresada como porcentaje, se determinó como la relación de la cantidad de GTP-Eu unida observada para la activación por el compuesto de ensayo a la cantidad observada para la activación por DAMGO que se presume que es un agonista completo (IA = 100). El Compuesto 1 demostró una actividad intrínseca de -8 en este ensayo. Por lo tanto, se ha demostrado que el presente agente activo es un antagonista.

### **Ensayo 3: Modelo de rata de eficacia *in vivo***

En este ensayo se evaluó la eficacia de los compuestos de ensayo en un modelo de tránsito gastrointestinal, que evalúa la actividad periférica. Este estudio fue aprobado por el Institutional Animal Care and Use Committee en Theravance, Inc. y se ajustó a la Guide for the Care and Use of Laboratory Animals publicada por la National Academy of Sciences (©1996).

a. Ensayo de vaciado gástrico de rata

Los compuestos de ensayo se evaluaron en el ensayo de vaciado gástrico de rata para determinar su capacidad para invertir el vaciado gástrico retardado inducido por loperamida. Las ratas se sometieron a ayuno durante la noche antes de la administración de los compuestos de ensayo o del vehículo por vía de administración intravenosa, subcutánea, intramuscular u oral a dosis que variaban de 0,001 a aproximadamente 30 miligramos/kilogramo (mg/kg). La administración del compuesto de ensayo se siguió por administración subcutánea de loperamida a una dosis de 1 mg/kg o vehículo. Cinco minutos después de la administración de loperamida o vehículo, se administró una harina de carbón no nutritiva, no absorbible por vía oral y se dejó a los animales el libre acceso al agua durante los sesenta minutos de duración del experimento. Los animales se sacrificaron después mediante asfixia con dióxido de carbono seguida de toracotomía y el estómago se extirpó cuidadosamente. El estómago se ligó en el esfínter esofágico inferior y el esfínter pilórico para evitar el vaciado adicional durante la eliminación del tejido. El peso gástrico se determinó después de la eliminación de las ligaduras.

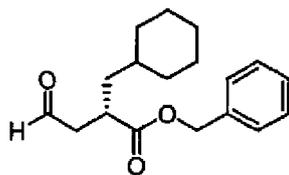
b. Análisis de datos y resultados

Los datos se analizaron utilizando el paquete de software GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Las curvas de porcentaje de inversión se construyeron mediante análisis de regresión no lineal usando el modelo de respuesta de dosis sigmoideal (pendiente variable) y se calcularon los valores de ID<sub>50</sub> de mejor ajuste. Los mínimos y máximos de la curva se fijaron a los valores de control de la loperamida (indicando 0 % de inversión) y los controles del vehículo (indicando un 100 % de inversión), respectivamente. Los resultados se expresan como ID<sub>50</sub>, la dosis requerida para la inversión del 50 % de los efectos de la loperamida, en miligramos por kilogramo. El compuesto 1, administrado por vía oral, mostró un valor de ID<sub>50</sub> de 0,09 mg/kg en el modelo de vaciado gástrico.

Aunque la presente invención se ha descrito con referencia a las realizaciones específicas de la misma, debe entenderse por los expertos en la técnica que pueden realizarse diversos cambios y los equivalentes pueden sustituirse sin apartarse del verdadero espíritu y ámbito de la invención. Además, se pueden hacer muchas modificaciones para adaptar una situación particular, material, composición de materia, procedimiento, etapa o etapas del procedimiento, al objeto, espíritu y ámbito de la presente invención. Se pretende que todas estas modificaciones estén dentro del ámbito de las reivindicaciones adjuntas a la presente. Además, todas las publicaciones, patentes y documentos de patente citados anteriormente se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad, como si se incorporaran individualmente por referencia.

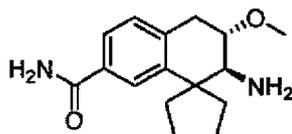
## REIVINDICACIONES

1. Una forma sólida cristalina de ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1, 1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico o una sal clorhidrato cristalina de ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico.
- 5 2. La forma sólida cristalina de la reivindicación 1, en la que la forma sólida cristalina es ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico cristalino.
3. La forma sólida cristalina de la reivindicación 2, en la que la forma sólida cristalina está **caracterizada por** un patrón de difracción de polvo de rayos x que tiene picos de difracción a valores  $2\theta$  de  $6,92 \pm 0,20$  y  $15,34 \pm 0,20$ , y que tiene dos o más picos de difracción en valores  $2\theta$  seleccionados de  $10,24 \pm 0,20, 11,48 \pm 0,20, 12,32 \pm 0,20, 13,46 \pm 0,20, 14,04 \pm 0,20, 17,30 \pm 0,20, 18,06 \pm 0,20, 20,30 \pm 0,20, 21,42 \pm 0,20, 23,48 \pm 0,20, 25,54 \pm 0,20, 26,96 \pm 0,20, 29,30 \pm 0,20$ , y  $30,72 \pm 0,20$ .
- 10 4. La forma sólida cristalina de la reivindicación 3, en la que el patrón de difracción de polvo de rayos x comprende tres o más picos de difracción en valores  $2\theta$  seleccionados de  $6,92 \pm 0,20, 10,24 \pm 0,20, 13,46 \pm 0,20, 15,34 \pm 0,20, 18,06 \pm 0,20$ , y  $21,42 \pm 0,20$ .
- 15 5. La forma sólida cristalina de la reivindicación 2, en la que la forma sólida cristalina está **caracterizada por** un patrón de difracción de polvo de rayos x en el que las posiciones pico son sustancialmente de acuerdo con las posiciones pico del patrón mostrado en la figura 1.
6. La forma sólida cristalina de la reivindicación 2, en la que la forma sólida cristalina está **caracterizada por** un trazo de calorimetría diferencial de barrido registrado a una velocidad de calentamiento de  $10 \text{ }^\circ\text{C}$  por minuto que muestra un máximo en un flujo de calor endotérmico a una temperatura entre  $162 \text{ }^\circ\text{C}$  y  $170 \text{ }^\circ\text{C}$ .
- 20 7. La forma sólida cristalina de la reivindicación 2, en la que la forma sólida cristalina está **caracterizada por** un trazo de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente de acuerdo con el mostrado en la figura 2.
8. La forma sólida cristalina de la reivindicación 2, en la que la forma sólida cristalina está **caracterizada por** un patrón de difracción de polvo de rayos x que tiene picos de difracción a valores  $2\theta$  de  $9,05 \pm 0,20$  y  $16,52 \pm 0,20$ , y que tiene dos o más picos de difracción en valores  $2\theta$  seleccionados de  $9,80 \pm 0,20, 12,44 \pm 0,20, 12,92 \pm 0,20, 14,21 \pm 0,20, 13,62 \pm 0,20, 17,27 \pm 0,20, 19,04 \pm 0,20, 19,85 \pm 0,20, 21,29 \pm 0,20, 22,43 \pm 0,20, 23,48 \pm 0,20, 23,99 \pm 0,20$ , y  $26,09 \pm 0,20$ .
- 25 9. La forma sólida cristalina de la reivindicación 8, en la que el patrón de difracción de polvo de rayos x comprende dos o más picos de difracción en valores  $2\theta$  seleccionados de  $9,05 \pm 0,20, 9,80 \pm 0,20, 12,44 \pm 0,20, 12,92 \pm 0,20, 16,52 \pm 0,20, 23,99 \pm 0,20$ , y  $26,09 \pm 0,20$ .
- 30 10. La forma sólida cristalina de la reivindicación 1, en la que la forma sólida cristalina es la sal clorhidrato cristalina de ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico.
11. La forma sólida cristalina de la reivindicación 10, en la que la forma sólida cristalina está **caracterizada por** un patrón de difracción de polvo de rayos x que tiene dos o más picos de difracción en valores  $2\theta$  seleccionados de  $6,80 \pm 0,20, 9,80 \pm 0,20, 12,71 \pm 0,20, 13,31 \pm 0,20, 15,14 \pm 0,20, 19,97 \pm 0,20, 21,44 \pm 0,20, 22,64 \pm 0,20, 23,27 \pm 0,20, 24,44 \pm 0,20$ , y  $25,37 \pm 0,20$ .
- 35 12. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y la forma sólida cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
13. Un procedimiento de preparación de ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico cristalino (compuesto 1), comprendiendo el procedimiento desproteger éster bencílico del ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico por hidrogenólisis catalítica en presencia de un diluyente polar que comprende entre el 10 % y el 20 % agua para formar el compuesto cristalino 1.
- 40 14. Un procedimiento de preparación de ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico cristalino (compuesto 1), comprendiendo el procedimiento:
- 45 (a) hacer reaccionar éster bencílico del ácido (S)-2-ciclohexilmetil-4-oxo-butírico (4)



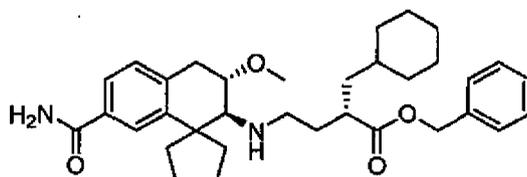
4

con amida del ácido (6*S*,7*S*)-7-amino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico (3)



3

5 para proporcionar éster bencílico del ácido (S)-4-((2*S*,3*S*)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico (2)



2

y

(b) desproteger el compuesto de fórmula 2 por hidrogenólisis catalítica en presencia de un diluyente polar que comprende entre el 10 % y el 20 % de agua para proporcionar el compuesto cristalino 1.

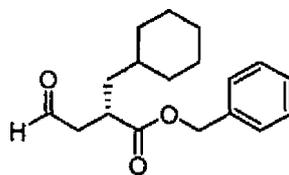
10 15. Un procedimiento de preparación de ácido (S)-4-((2*S*,3*S*)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico cristalino, comprendiendo el procedimiento:

(a) dispersar ácido (S)-4-((2*S*,3*S*)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico en un diluyente polar que comprende entre el 3 % y el 20 % de agua para formar una mezcla;

15 (b) mantener la mezcla durante al menos 12 horas; y

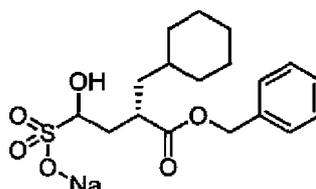
(c) aislar el ácido (S)-4-((2*S*,3*S*)-7-carbamoil-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico cristalino de la mezcla.

16. Un compuesto de fórmula 4



4

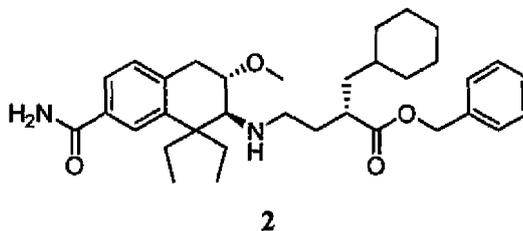
20 representado por el nombre químico éster bencílico del ácido (S)-2-ciclohexilmetil-4-oxo-butírico; o un aducto de bisulfito del mismo de fórmula 5



5

representado por el nombre químico (S)-3-benciloxycarbonil-4-ciclohexil-1-hidroxi-butano-1-sulfonato sódico.

17. Un compuesto de fórmula **2**



5 representado por el nombre químico éster bencílico del ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoyl-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico o una sal clorhidrato del mismo.

18. Una sal clorhidrato cristalina de éster bencílico del ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoyl-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico.

19. Un procedimiento de preparación de ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoyl-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico, comprendiendo el procedimiento:

10 (a) hacer reaccionar éster bencílico del ácido (S)-2-ciclohexilmetil-4-oxo-butírico (**4**) con amida del ácido (6S,7S)-7-amino-8,8-dietil-6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico (**3**) para proporcionar éster bencílico del ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoyl-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico (**2**); y

15 (b) desproteger el compuesto **2** por hidrogenólisis catalítica para proporcionar ácido (S)-4-((2S,3S)-7-carbamoyl-1,1-dietil-3-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-2-ciclohexilmetil-butírico.

20. Una forma sólida cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en terapia.

21. La forma sólida cristalina de la reivindicación 20 para su uso en el tratamiento de disfunción intestinal inducida por opioides o íleo postoperatorio.

20 22. La forma sólida cristalina de la reivindicación 20 para su uso en el tratamiento de un trastorno de movilidad reducida del tracto gastrointestinal.

23. Una forma sólida cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en la reducción o prevención de un efecto secundario asociado con el uso de un agente opioide en un mamífero.

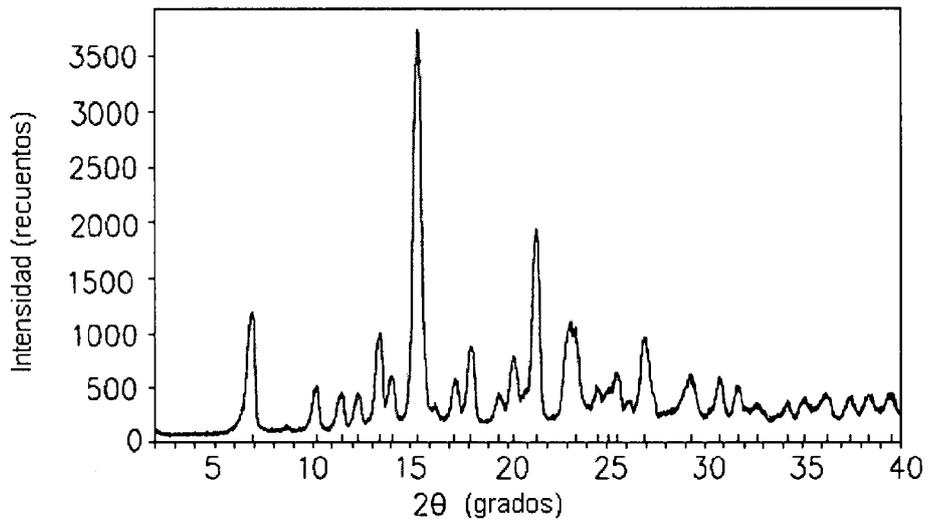


FIG. 1

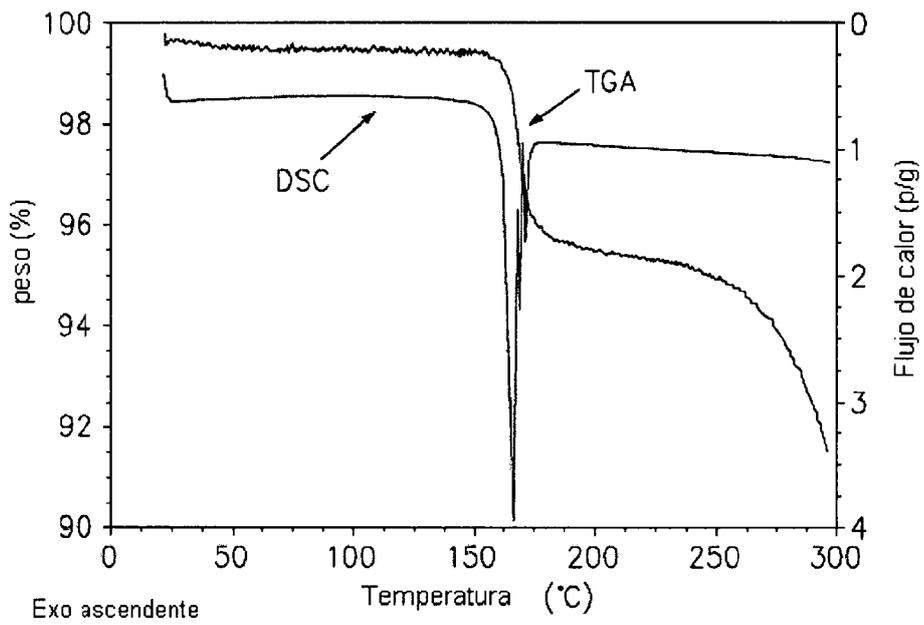


FIG. 2

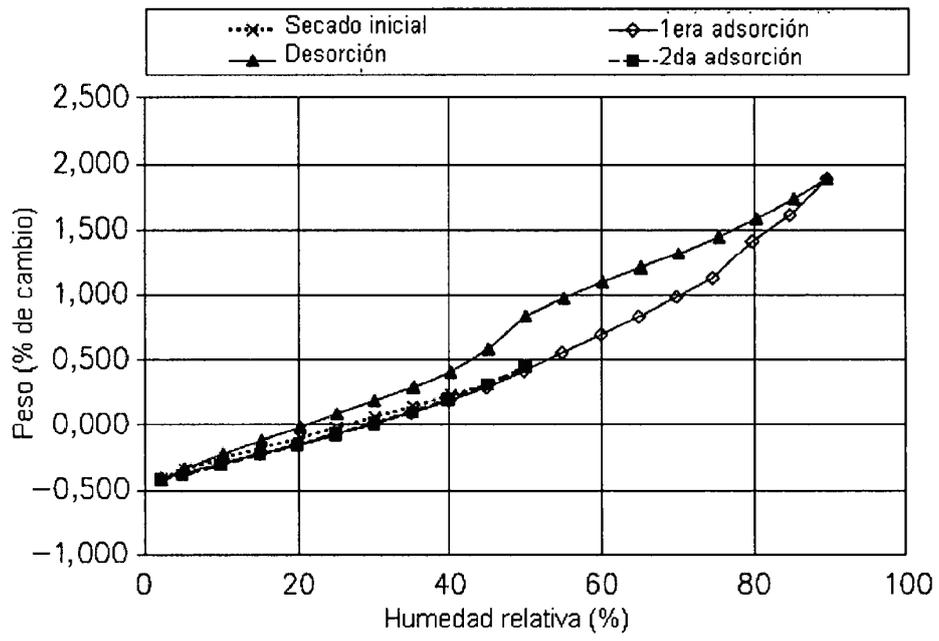
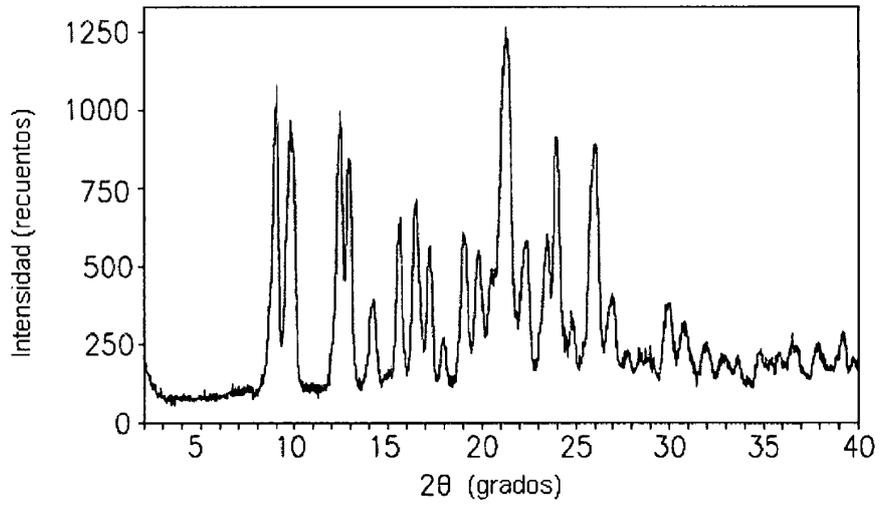
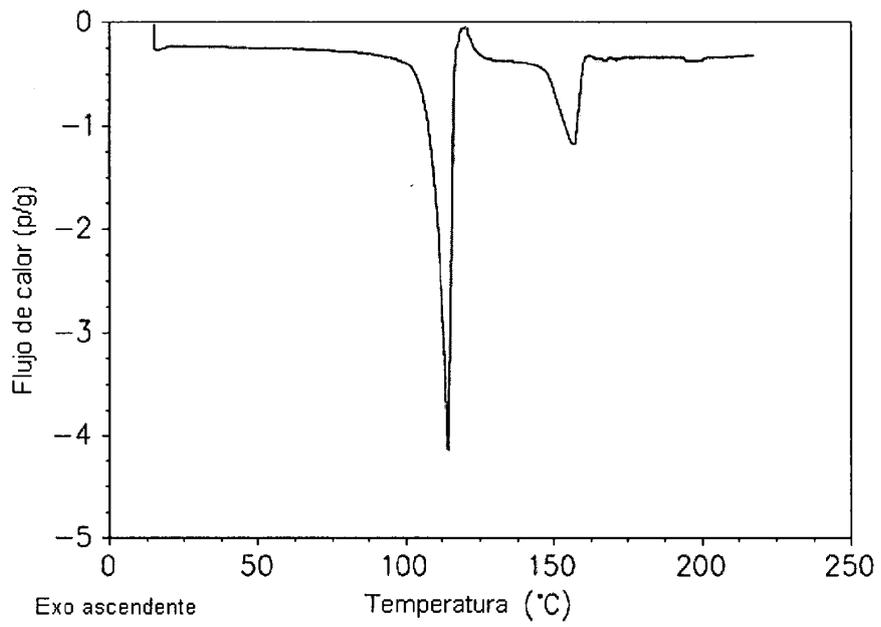


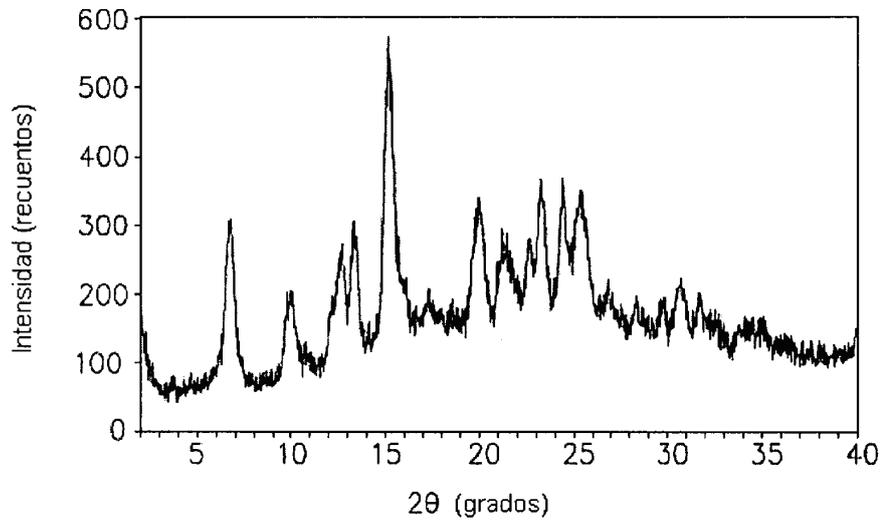
FIG. 3



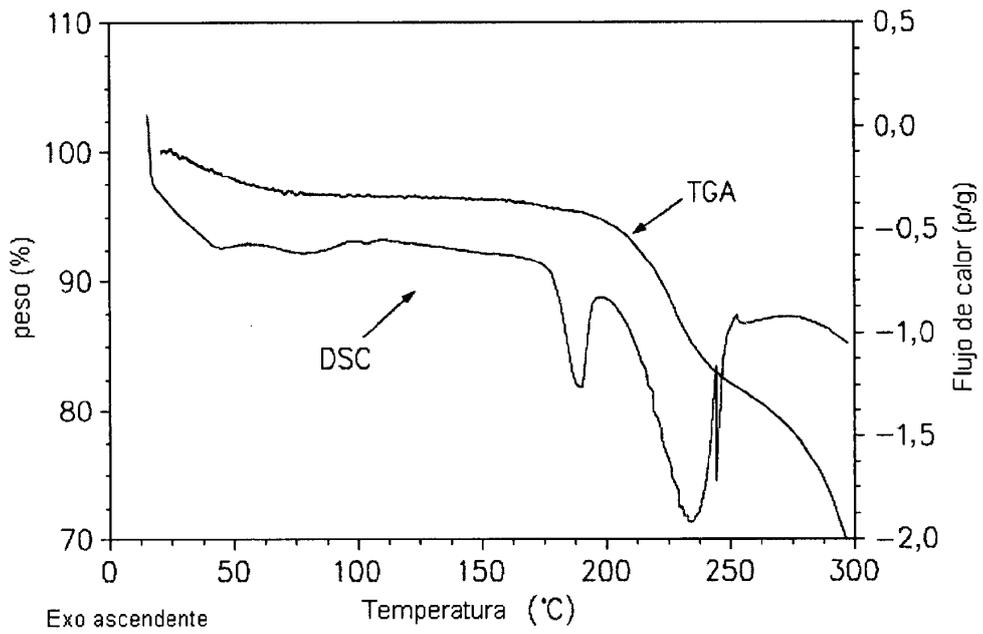
**FIG. 4**



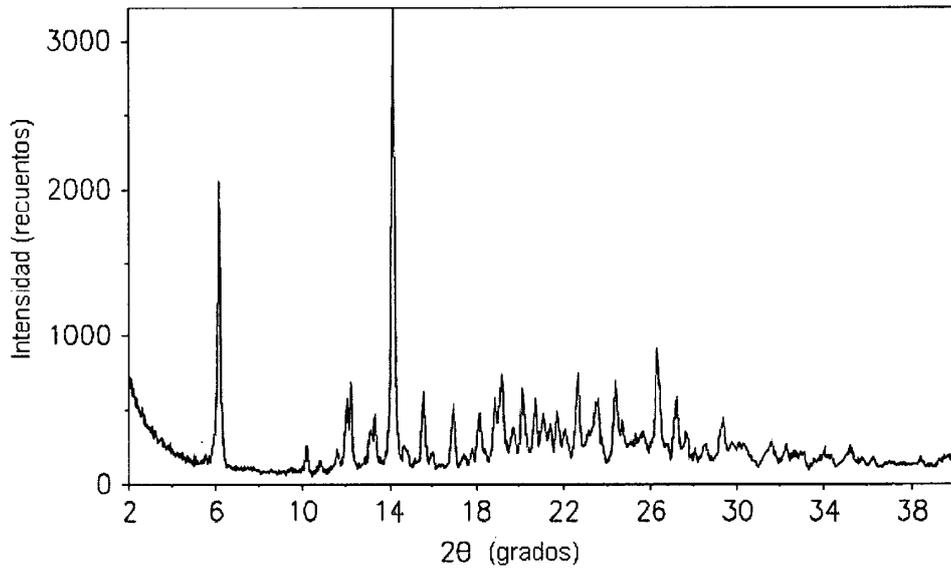
**FIG. 5**



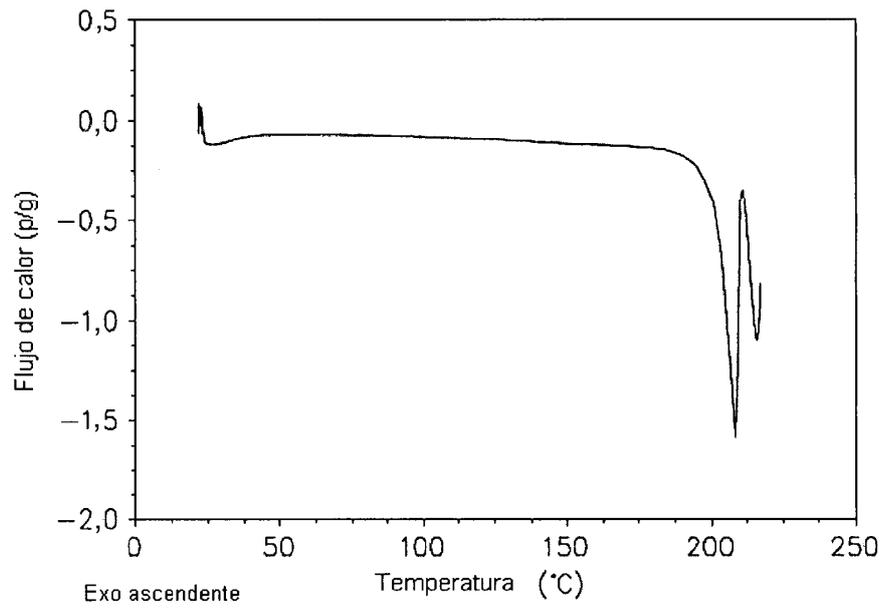
**FIG. 6**



**FIG. 7**



**FIG. 8**



**FIG. 9**