



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 332 529**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01) **C07D 217/06** (2006.01)
C07D 215/14 (2006.01) **C07D 491/04** (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01) **A61K 31/472** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06706263 .8**
96 Fecha de presentación : **17.01.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1844045**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.10.2007**

54 Título: **Derivados de fenil-metanona y su empleo como inhibidores del transportador 1 de glicina.**

30 Prioridad: **26.01.2005 EP 05100473**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.02.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.02.2010

73 Titular/es: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Jolidon, Synese;**
Narquizian, Robert;
Norcross, Roger, David y
Pinard, Emmanuel

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 332 529 T3

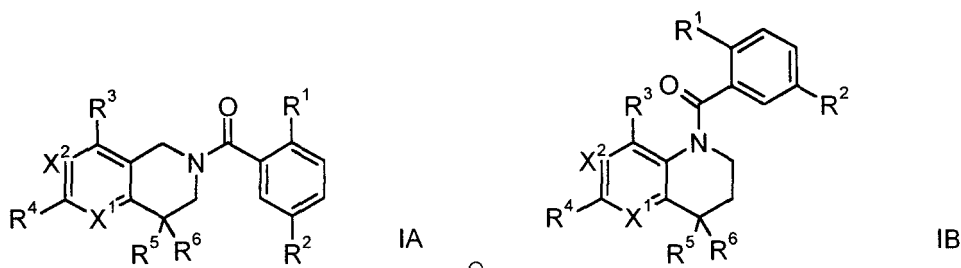
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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).

ES 2 332 529 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de fenil-metanona y su empleo como inhibidores del transportador 1 de glicina.

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general IA o IB



en las que

R^1 es arilo, una amina cíclica o es OR^{11} , SR^{11} o $N(R^{12})_2$;

R^{11} es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o es $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo;

R^{12} con independencia de su aparición significa hidrógeno o alquilo inferior;

R^2 es NO_2 , CN o $S(O)_2$ -alquilo inferior;

R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o es alcoxi inferior;

R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, amina no cíclica, alcoxi inferior o benciloxi, opcionalmente sustituido por halógeno;

R^5/R^6 con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo o juntos forman el grupo ceto $=O$;

X^1 es N o $C-R'$;

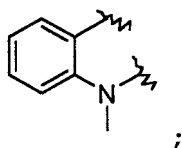
X^2 es N o $C-R''$;

R' es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o benciloxi opcionalmente sustituido por halógeno;

R'' es hidrógeno, alquilo sustituido por halógeno, halógeno, nitro, alcoxi inferior, ciano, COO -alquilo inferior, benciloxi opcionalmente sustituido por halógeno o $S(O)_2$ -amina cíclica;

o

R^3 y R'' o R^4 y R' o R'' y R^4 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un resto $-O-(CH_2)_{1,2}-O-$ o $-O-(CH_2)_{2,3}-O-$ o $-(CH_2)_{2,3}-O-$, o



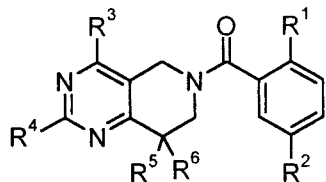
n es el número 1 ó 2;

y a sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

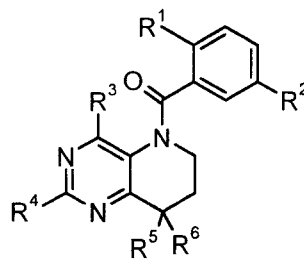
ES 2 332 529 T3

Los siguientes grupos de compuestos guardan relación con los compuestos de la fórmula I:

5



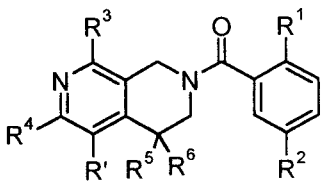
IA-1



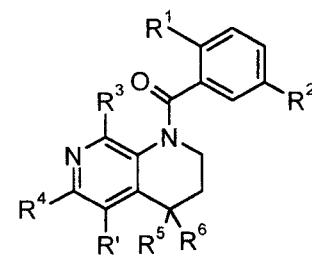
IB-1

10

15



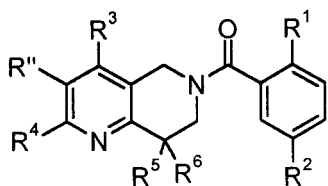
IA-2



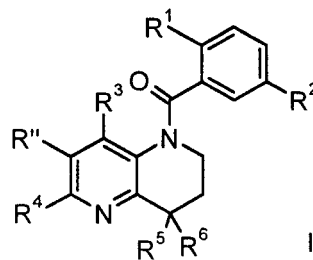
IB-2

20

25



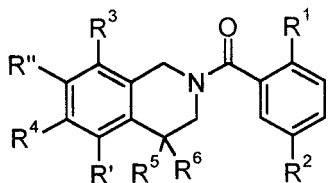
IA-3



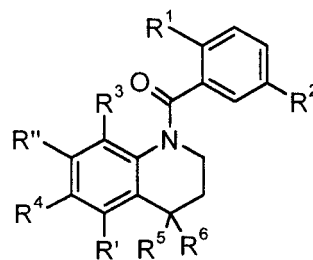
IB-3

30

35



IA-4



IB-4

40

45

50

en las que

R¹ es arilo, una amina cíclica o es OR¹¹, SR¹¹ o N(R¹²)₂;

55

R¹¹ es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o es -(CH₂)_n-cicloalquilo;

R¹² con independencia de su aparición significa hidrógeno o alquilo inferior;

60

R² es NO₂, CN o S(O)₂-alquilo inferior;

R³ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o es alcoxi inferior;

R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, amina no cíclica, alcoxi inferior o benciloxi, opcionalmente sustituido por halógeno;

65

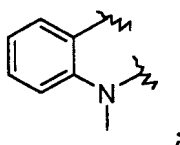
R⁵/R⁶ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo o juntos forman el grupo ceto =O;

ES 2 332 529 T3

R' es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o benciloxi opcionalmente sustituido por halógeno;

R'' es hidrógeno, alquilo sustituido por halógeno, halógeno, nitro, alcoxi inferior, ciano, COO-alquilo inferior, benciloxi opcionalmente sustituido por halógeno o S(O)₂-amina cíclica;

R³ y R'' o R⁴ y R' o R'' y R⁴ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un resto -O-(CH₂)_{1,2}-O- o -O-(CH₂)_{2,3}- o -(CH₂)_{2,3}-O-, o



n es el número 1 ó 2;

y a sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general I, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a la utilización de los mismos para el tratamiento de trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos. Ahora se ha encontrado de modo sorprendente que los compuestos de la fórmula general I son buenos inhibidores del transportador de glicina 1 (GlyT-1) y que tienen buena selectividad como inhibidores del transportador de glicina 2 (GlyT-2).

La esquizofrenia es una enfermedad neurológica devastadora y progresiva, caracterizada por síntomas positivos episódicos, tales como delirios, alucinaciones, trastornos mentales y psicosis y síntomas negativos persistentes, por ejemplo afecto plano, trastornos de atención y retiro de la vida social y trastornos cognitivos (Lewis, D.A. y Lieberman, J.A., *Neuron* 28, 325-33, 2000). Durante décadas, la investigación se ha centrado en la hipótesis de la "hiperactividad dopaminérgica" que ha conducido a acciones terapéuticas que incluyen el bloqueo del sistema dopaminérgico (Vandenberg, R.J. y Aubrey, K.R., *Exp. Opin. Ther. Targets* 5(4), 507-518, 2001; Nakazato, A. y Okuyama, S. y col., *Exp. Opin. Ther. Patents* 10(1), 75-98, 2000). Esta estrategia farmacológica apenas aborda los síntomas negativos y cognitivos, que son la mejor predicción del resultado funcional (Sharma, T., *Br. J. Psychiatry* 174 (supl. 28), 44-51, 1999).

A mediados de la década de los años 1960 se propuso un modelo complementario de esquizofrenia basándose en la acción psicomimética provocada por el bloqueo del sistema glutamato debido a compuestos del tipo fenciclidina (PCP) y agentes afines (cetamina), que son antagonistas de receptores de NMDA no competitivos. De modo interesante se observa en voluntarios sanos que la acción psicomimética inducida por la PCP incorpora los síntomas positivos y negativos, así como la disfunción cognitiva, de modo que se parece mucho a la esquizofrenia de los pacientes (Javitt, D.C. y col., *Biol. Psychiatry* 45, 668-679, 1999 y referencias que mencionan). Además, los ratones transgénicos que expresan niveles reducidos de la subunidad NMDAR1 presentan anomalías de comportamiento similares a las observadas en modelos de esquizofrenia inducidos farmacológicamente, confirmando al modelo en el que la actividad reducida del receptor de NMDA se traduce en un comportamiento similar a la esquizofrenia (Mohn, A.R. y col., *Cell* 98, 427-236, 1999).

La neurotransmisión del glutamato, en particular la actividad de receptor de NMDA, desempeña un papel crucial en la plasticidad sináptica, en el aprendizaje y en la memoria, de modo que los receptores de NMDA parece que sirven como palanca gradual para abrir el umbral de la plasticidad sináptica y la formación de memoria (Wiley, NY, 1949; Bliss, T.V. y Collingridge, G.L., *Nature* 361, 31-39, 1993). Los ratones transgénicos que sobreexpresan la subunidad NR2B de la NMDA presentan una mayor plasticidad sináptica y una capacidad superior para el aprendizaje y la memoria (Tang, J.P. y col., *Nature* 401, 63-69, 1999).

Por lo tanto, si un déficit de glutamato está implicado en la patofisiología de la esquizofrenia, cabría suponer que la mejora de la transmisión del glutamato, en particular mediante la activación del receptor de NMDA, producirá efectos no solo antipsicóticos, sino también de mejora cognitiva.

Se sabe que el aminoácido glicina tiene por lo menos dos funciones importantes en el SNC. Actúa como un aminoácido inhibidor, fijando los receptores de glicina sensibles a la estrictina e influyen en la actividad excitante, actuando como un co-agonista esencial del glutamato para la función de receptor del N-metil-D-aspartato (NMDA).

ES 2 332 529 T3

El glutamato se libera de un modo dependiente de la actividad en los terminales sinápticos, mientras que la glicina está aparentemente presente en un nivel más constante y parece que modula/controla el receptor en su respuesta al glutamato.

5 Una de las vías más eficaces de controlar las concentraciones sinápticas del neurotransmisor consiste en influir en su reabsorción en las sinapsis. Los transportadores neurotransmisores, cuando se eliminan los neurotransmisores del espacio extracelular, pueden controlar su vida útil extracelular y, de este modo, modular la magnitud de la transmisión sináptica (Gainetdinov, R.R. y col., Trends in Pharm. Sci. 23(8), 367-373, 2002).

10 Los transportadores de glicina, que forman parte del grupo del sodio y del cloruro de neurotransmisores transportadores, desempeñan un papel importante en la terminación de las acciones glicinérgicas post-sinápticas y en el mantenimiento de una baja concentración extracelular de glicina por reabsorción de la glicina en los terminales nerviosos presinápticos y envolviendo finos procesos gliales.

15 Se han clonado dos genes distintos de transportadores de glicina (GlyT-1 y GlyT-2) de cerebro de mamífero, que permiten obtener transportadores con una homología del ~50% en la secuencia de aminoácidos. El GlyT-1 presenta cuatro isoformas que surgen de un empalme alternativo y del uso de un promotor alternativo (1a, 1b, 1c y 1d). Solamente se han encontrado dos de tales isoformas en el cerebro de roedores (GlyT-1a y GlyT-1b). El GlyT-2 presenta también un cierto grado de heterogeneidad. Se han identificado dos isoformas del GlyT-2 (2a y 2b) en cerebros de roedores. Se sabe que el GlyT-1 está ubicado en el SNC y en tejidos periféricos, mientras que el GlyT-2 es específico del SNC. El GlyT-1 tiene una distribución predominantemente glial y se ha encontrado no solo en zonas correspondientes a los receptores de glicina sensibles a la estricnina, sino también en zonas exteriores a los mismos, en las que se postula que intervienen en la modulación de la función del receptor del NMDA (López-Corcuera, B. y col., Mol. Mem. Biol. 18, 13-20, 2001). Por lo tanto, una estrategia para mejorar la actividad de los receptores de NMDA consiste en elevar la concentración de glicina en el microentorno local de los receptores del NMDA sináptico inhibiendo el transportador de la GlyT-1 (Bergereon, R. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95, 15730-15734, 1998; Chen, L. y col., J. Neurophysiol., 89 (2), 691-703, 2003).

20 Los inhibidores de transportadores de glicina son idóneos para el tratamiento de trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos. La mayoría de estados patológicos implicados son psicosis, esquizofrenia (Armer, R.E. y Miller, D.J., Exp. Opin. Ther. Patents 11 (4), 563-572, 2001), los trastornos psicóticos del ánimo, por ejemplo los trastornos depresivos graves, los trastornos de ánimo asociados con trastornos psicóticos, por ejemplo la manía o depresión aguda asociada con trastornos bipolares y los trastornos de ánimo asociados con la esquizofrenia, (Pralong, E.T. y col., Prog. Neurobiol. 67, 173-202, 2002), los trastornos autistas (Carlsson, M.L., J. Neural Transm. 105, 525-535, 1998), los trastornos cognitivos, tales como demencias, incluida la demencia resultante de la edad y la demencia senil del tipo Alzheimer, los trastornos de memoria en animales mamíferos, incluidos los humanos, los trastornos por déficit de atención y el dolor (Armer, R.E. y Miller, D.J., Exp. Opin. Ther. Patents 11 (4), 563-572, 2001).

30 Por consiguiente, una mayor activación de los receptores de NMDA mediante la inhibición del GlyT-1 conduce a agentes que pueden tratar la psicosis, la esquizofrenia, la demencia y otras enfermedades, en las que están alterados los procesos cognitivos, por ejemplo los trastornos por déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

35 Son objetos de la presente invención los compuestos de la fórmula I propiamente dichos, el uso de los compuestos de la fórmula I y de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades relacionadas con la activación de los receptores del NMDA mediante la inhibición del Glyt-1, su obtención, los medicamentos basados en un compuesto según con la invención y su producción. Se describe también el uso de los compuestos de la fórmula I para el control o prevención de enfermedades tales como la psicosis, la disfunción de la memoria y del aprendizaje, la esquizofrenia, la demencia y otras enfermedades en las que están alterados los procesos cognitivos, tales como los trastornos por déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

40 Las indicaciones preferidas para el uso de los compuestos de la presente invención son la esquizofrenia, el trastorno cognitivo y la enfermedad de Alzheimer.

55 Además, la invención abarca todas las mezclas racémicas, todos los enantiómeros correspondientes y/o isómeros ópticos.

60 Tal como se utiliza en esta descripción, el término "alquilo inferior" indica un grupo saturado de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo preferidos son grupos de 1 - 4 átomos de carbono.

65 Tal como se utiliza en esta descripción, el término "cicloalquilo" indica un anillo carbonado saturado, que tiene de 3 a 6 átomos de carbono.

El término "alquilo sustituido por halógeno" indica un grupo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, ya definido antes para "alquilo" y en el que por lo menos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un átomo de halógeno, por ejemplo CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃, CH₂CHF₂, CH₂CH₂F,

ES 2 332 529 T3

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$, $\text{CF}_2\text{CHF}_2\text{CF}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ o $\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})\text{CH}_2\text{F}$. Son preferidos el CH_2CF_3 y el CF_3 .

5 El término "alcoxi inferior" indica un resto saturado de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono ya definido antes y dicho resto está unido a través de un átomo de oxígeno.

10 El término "amina cíclica" indica un grupo cíclico no aromático de 5 - 7 eslabones, que contiene por lo menos un átomo de N y además del átomo de N puede contener otro heteroátomo más, elegido entre N, O y S, por ejemplo pirrol-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1-oxo-tiomorfolin-4-ilo o 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo.

El término "arilo" indica un resto hidrocarburo monovalente aromático cíclico, que consta de uno o varios anillos, en los que por lo menos un anillo es de naturaleza aromática, por ejemplo el fenilo o el naftilo.

15 El término "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" abarca las sales de ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo del ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

20 Los compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos, en los que R^1 es OR^{11} y R^2 es SO_2CH_3 .

Los compuestos más preferidos de la fórmula I son los de la fórmula IA-4.

25 Son compuestos especialmente preferidos de este grupos, en los que por lo menos uno de R^3 , R'' , R^4 y R' es halógeno, por ejemplo:

(6-cloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

30 (6-cloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

(7-cloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

(7,8-dicloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona o

35 (8-cloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona.

40 Son también preferidos los compuestos de este grupo, en los que por lo menos uno de R^3 , R'' , R^4 y R' es alquilo sustituido por halógeno, por ejemplo:

(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(6-trifluormetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona,

(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-(6-trifluormetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona,

45 [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(6-trifluormetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona o

(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(6-trifluormetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona.

50 Otros compuestos preferidos de este grupo, en los que por lo menos uno de R^3 , R'' , R^4 y R' es CN, son por ejemplo:

2-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-6-carbonitrilo.

55 Otros compuestos preferidos de este grupo, en los que por lo menos uno de R^3 , R'' , R^4 y R' es alcoxi inferior, son por ejemplo:

60 (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(6-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona.

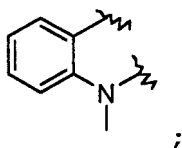
Otro grupo preferido de compuestos de la fórmula IA-4 es el formado por aquellos, en los que R^1 es S-alquilo inferior, por ejemplo:

65 (6-cloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(2-isopropilsulfanil-5-metanosulfonil-fenil)-metanona.

ES 2 332 529 T3

Son también preferidos los compuestos, en los que uno R³ y R'' o R⁴ y R' o R'' y R⁴ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un resto -O-CH₂-O- o

5



10

por ejemplo los compuestos siguientes:

(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-(11-metil-1,2,4,11-tetrahidro-pirido[4,3-a]carbazol-3-il)-metanona o

15

((4,9-dimetil-7,8-dihidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-6-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-metanona.

20

Un grupo preferido de compuestos es el formado por los compuestos de la fórmula IA-3, por ejemplo:

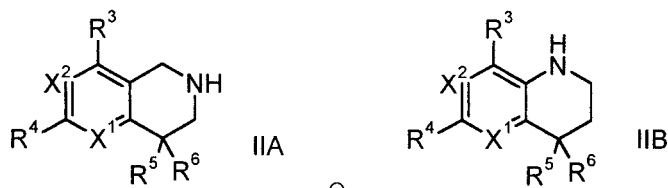
(4-metanosulfonyl-bifenil-2-il)-(2-trifluorometil-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il)-metanona.

25

Los presentes compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica, por ejemplo, por los procesos que se describen a continuación, dicho proceso consiste en:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IIA o IIB

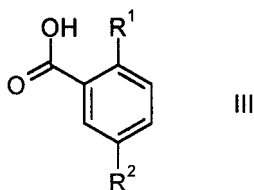
30



35

con un compuesto de la fórmula III

40



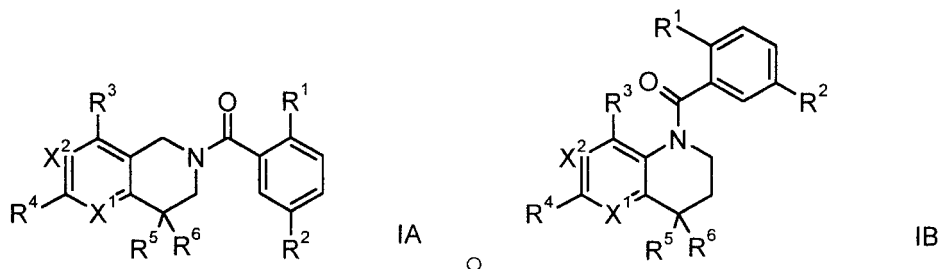
45

en presencia de un agente activador, por ejemplo el TBTU (tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio)

50

para obtener un compuesto de la fórmula IA o IB

55



60

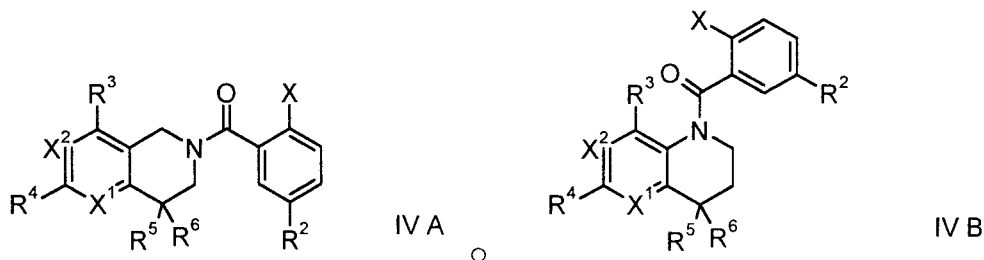
65

en la que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente,

o

ES 2 332 529 T3

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

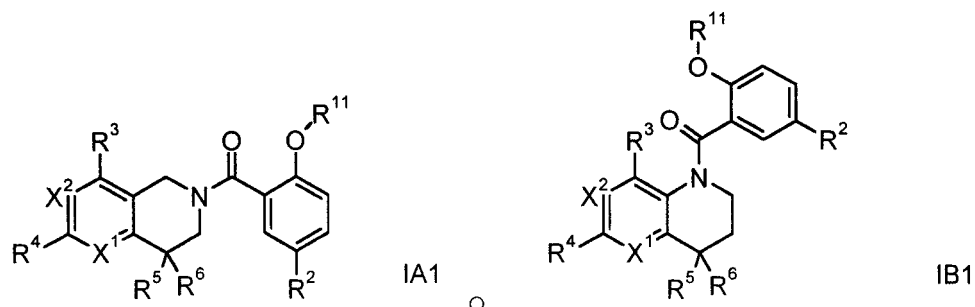


15 con un compuesto de la fórmula



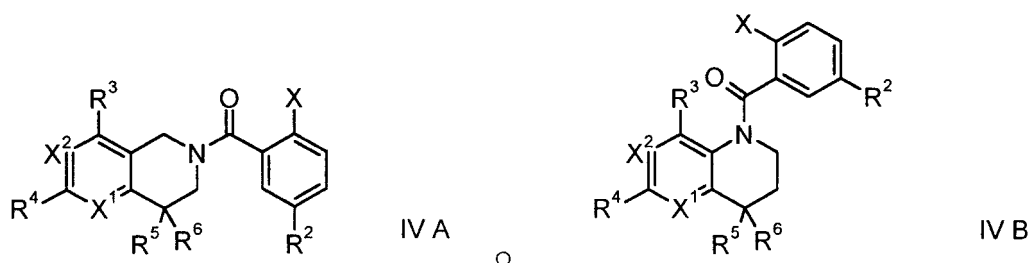
opcionalmente en presencia de un catalizador, por ejemplo el Cu(I)I, y una base, por ejemplo el carbonato potásico, carbonato de cesio o sodio,

25 para obtener un compuesto de la fórmula IA1 o IB1



40 en la que X es halógeno, los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o

45 c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



60 con un compuesto de la fórmula



o con una amina cíclica opcionalmente en presencia de un catalizador, por ejemplo el Cu(I)I, y una base, por ejemplo el carbonato potásico, carbonato de cesio o sodio,

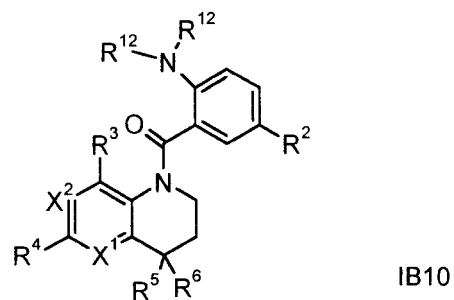
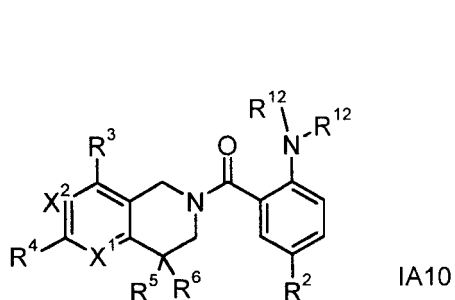
ES 2 332 529 T3

para obtener compuesto de la fórmula IA10 o IB10

5

10

15



20

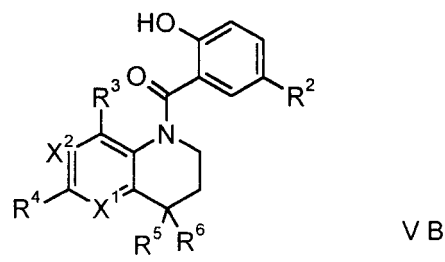
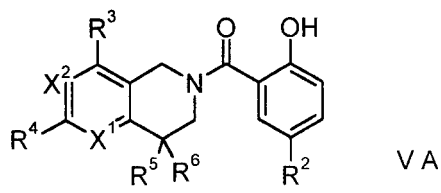
en las que X es halógeno, R¹² tiene el significado definido antes o los dos R¹² junto con el átomo de N pueden formar una amina cíclica y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o

d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

25

30

35



40

con un compuesto de la fórmula



45

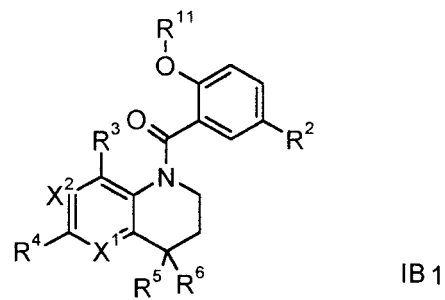
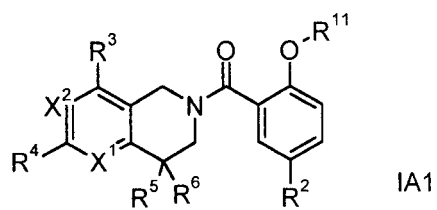
en presencia de una base y opcionalmente en presencia de microondas

para obtener un compuesto de la fórmula IA1 o IB1

50

55

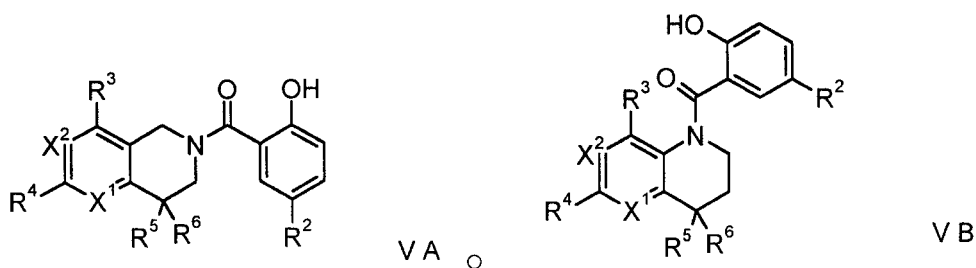
60



65

en la que X es halógeno, mesilato o triflato y R¹¹ es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o (CH₂)_n-cicloalquilo; o

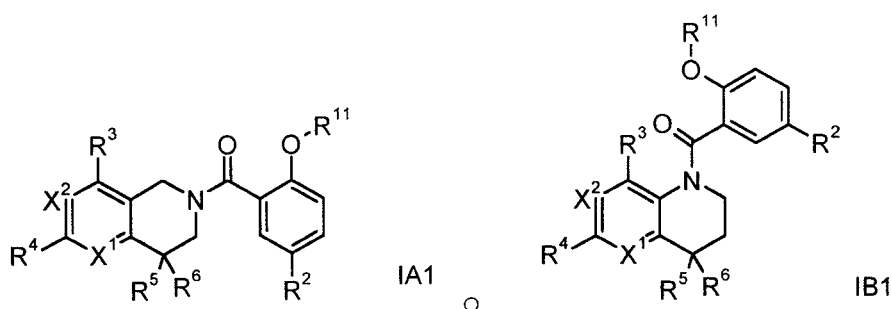
e) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



en las condiciones de reacción de Mitsunobu en presencia de una fosfina para obtener un compuesto de la fórmula

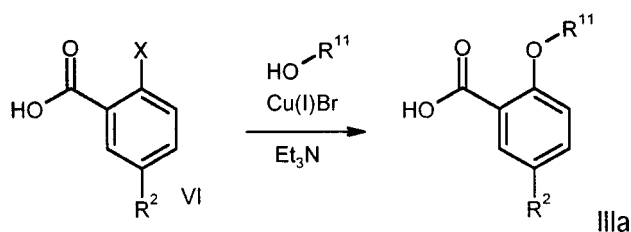


en la que los sustituyentes tienen los significados definidos antes.

Los compuestos de la fórmula IIA o IIB son productos comerciales o bien compuestos, cuya obtención se describe en la bibliografía química o que pueden obtener con arreglo a métodos ya conocidos de la técnica.

Los compuestos de la fórmula III pueden obtenerse del modo siguiente:

Esquema 1

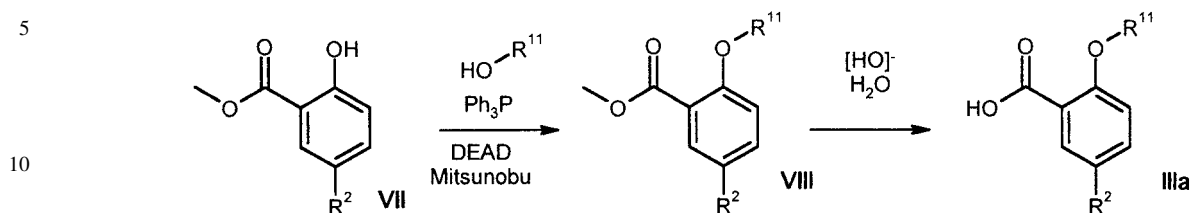


en la que X = halógeno

65 Por ejemplo, los compuestos de la fórmula IIIa, en la que R¹¹ es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o -(CH₂)_n-cicloalquilo, pueden obtenerse por reacción de un compuesto halogenado de la fórmula VI con un alcohol de la fórmula R¹¹OH, opcionalmente en presencia de una sal de cobre, por ejemplo el Cu(I)Br, y una base, por ejemplo la trietilamina (esquema 1), a temperatura elevada.

ES 2 332 529 T3

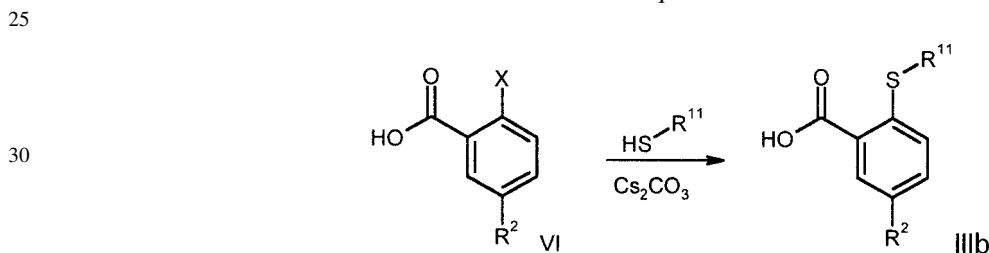
Esquema 2



15 Como alternativa, los compuestos de la fórmula IIIa, en la que R¹¹ es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o -(CH₂)_n-cicloalquilo, pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto hidroxilo de la fórmula VII con un alcohol de la fórmula R¹¹OH, en las condiciones de la reacción de Mitsunobu en presencia de una fosfina, por ejemplo la trifenilfosfina o la difenil-2-piridilfosfina, y un azodicarboxilato de dialquilo, por ejemplo el azodicarboxilato de dietilo o el azodicarboxilato de di-tert-butilo, para obtener compuestos intermedios de la fórmula VIII, y después hidrolizándolos en presencia de una base acuosa, por ejemplo el hidróxido potásico, hidróxido sódico o hidróxido de litio (esquema 2).

20

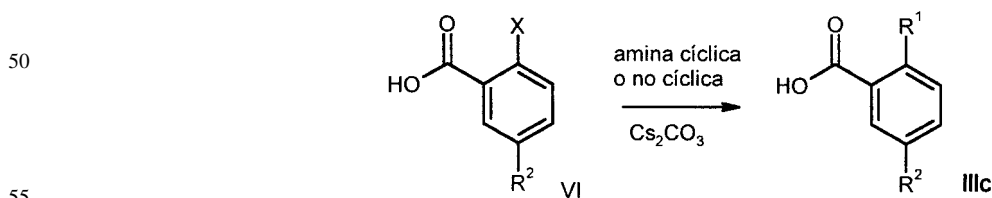
Esquema 3



35 en la que X = halógeno

40 Los compuestos de la fórmula IIIb, en la que R¹¹ es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o -(CH₂)_n-cicloalquilo, pueden obtenerse por reacción de un compuesto halogenado de la fórmula VI con un tiol de la fórmula R¹¹SH, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo el carbonato de cesio, carbonato potásico o el carbonato sódico (esquema 3), a temperatura elevada.

Esquema 4



55 en la que X = halógeno

60 Los compuestos de la fórmula IIIc, en la que R¹ es una amina cíclica o NH(R¹²)₂, pueden obtenerse por reacción de un compuesto halogenado de la fórmula VI con una amina, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo el carbonato de cesio, carbonato potásico o carbonato sódico (esquema 4), a temperatura elevada.

65 Los materiales de partida sustituidos por halógeno o sustituidos por hidroxilo de la fórmula VI son productos comerciales o que ya son conocidos por la bibliografía química o que pueden obtenerse aplicando un gran número de métodos ya conocidos de la técnica.

ES 2 332 529 T3

Aislamiento y purificación de los compuestos

El aislamiento y la purificación de los compuestos y productos intermedios descritos en esta solicitud puede efectuarse, si se desea, por cualquier procedimiento idóneo de separación o purificación, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía de columna, cromatografía de capa fina, cromatografía de capa gruesa, cromatografía de líquidos preparativa de baja o de alta presión o una combinación de estos procedimientos. Las ilustraciones específicas de procedimientos de separación y aislamiento se encontrarán con referencia a las obtenciones y ejemplos que siguen. Sin embargo, también es viable obviamente el uso de otros procedimientos equivalentes de separación o aislamiento. Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la fórmula I pueden separarse por HPLC quiral.

Sales de compuestos de la fórmula I

Los compuestos de la fórmula I pueden ser básicos, por ejemplo en el caso en el que el resto R¹ contenga un grupo básico, por ejemplo un resto amina alifática o aromática. En tal caso, los compuestos de la fórmula I podrán convertirse en la correspondiente sal de adición de ácido.

La conversión se lleva a cabo por tratamiento por lo menos con una cantidad estequiométrica de un ácido apropiado, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares o con ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Por ejemplo, la base libre se disuelve en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo el éter de dietilo, acetato de etilo, cloroformo, etanol o metanol y similares y el ácido se añade en un disolvente similar. La temperatura se mantiene entre 0°C y 50°C. La sal resultante precipita espontáneamente o puede sacarse de la solución con un disolvente menos polar.

Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de la fórmula I pueden convertirse en las bases libres correspondiente por tratamiento por lo menos con un equivalente estequiométrico de una base idónea, por ejemplo hidróxido sódico o potásico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, amoníaco y similares.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha encontrado en concreto que los compuestos de la presente invención son buenos inhibidores del transportador de glicina I (GlyT-1).

Los compuestos se investigan con arreglo a los métodos que se describen a continuación.

Soluciones y materiales

Medio DMEM completo: mezcla nutriente F-12 (Gibco Life technologies), suero fetal bovino (FBS) al 5%, (Gibco Life technologies), penicilina/estreptomicina al 1% (Gibco Life technologies), higromicina: 0,6 mg/ml (Gibco Life technologies), glutamina 1 mM (Gibco Life technologies).

Tampón de absorción (UB): NaCl 150 mM, Hepes-Tris 10 mM, pH 7,4, CaCl₂ 1 mM, KCl 2,5 mM, MgSO₄ 2,5 mM, (+)-D-glucosa 10 mM.

Células Flp-inTM-CHO (Invitrogen n° de catálogo: R758-07) transfectadas de forma estable con cDNA de mGlyT1b.

Ensayo de inhibición de la absorción de glicina (mGlyT-1b)

En el día 1 se depositan en placas de cultivo de 96 hoyos las células de mamífero (Flp-inTM-CHO), transfectadas con cDNA de mGlyT-1b, con una densidad de 40.000 células/hoyo en medio F-12 completo, sin higromicina. En el día 2, se aspira el medio y se lavan las células dos veces con tampón de absorción (UB). A continuación se incuban las células a 22°C durante 20 min (i) sin competidor potencial, (ii) con glicina no radiactiva 10 mM, o (iii) con una concentración de un inhibidor potencial. Se utiliza un abanico de concentraciones del potencial inhibidor para generar datos para calcular la concentración de inhibidor que provoca un efecto del 50% (p.ej. IC₅₀, la concentración de competidor que inhibe en un 50% la absorción de la glicina). Después se añade de inmediato una solución que contiene la glicina-[³H] 60 nM (11-16 Ci/mmol) y glicina no radiactiva 25 μM. Se incuban las placas con agitación suave y se interrumpe la reacción pos aspiración de la mezcla y lavado (tres veces) con UB enfriado con hielo. Se lisan las células con el líquido de centelleo, se agitan durante 3 horas y se realiza el recuento de la radiactividad de las células en un contador de centelleo.

ES 2 332 529 T3

Los compuestos preferidos tienen un valor de IC₅₀ (μM) del GlyT-1 comprendido entre 0,040 y 0,500, tal como se indica en la tabla siguiente.

5

10

15

20

Ejemplo n°	IC ₅₀ (μM)	Ejemplo n°	IC ₅₀ (μM)	Ejemplo n°	IC ₅₀ (μM)
1.8	0,082	1.18	0,157	1.30	0,344
1.12	0,046	1.19	0,359	1.40	0,481
1.13	0,321	1.20	0,454	1.47	0,159
1.14	0,175	1.25	0,215	1.53	0,483
1.15	0,168	1.26	0,163	1.57	0,160

25

30

Los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, por vía parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

35

40

Los compuestos de la fórmula I pueden procesarse con excipientes inorgánico u orgánicos, farmacéuticamente inertes para la producción de las preparaciones farmacéuticas. Por ejemplo, pueden utilizarse como materiales soporte para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura la lactosa, el almidón de maíz y sus derivados, el talco, el ácido esteárico y sus sales y similares. Los materiales soporte idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas y los polioles semisólidos y líquidos y similares. Sin embargo, dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo puede que no sea necesario el uso de soportes en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los materiales soportes idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerina, aceites vegetales y similares. Los materiales soporte idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas y los polioles semilíquidos y líquidos.

45

Las preparaciones farmacéuticas pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes y emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para variar la presión osmótica, sustancias tampón, agentes enmascarantes y antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas.

50

Los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, al igual que un proceso para su producción que consiste en incorporar uno o varios compuestos de la fórmula I y/o sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, una o varias sustancias adicionales terapéuticamente valiosas, a una forma de administración galénica junto con uno o varios excipientes terapéuticamente inertes.

55

Las indicaciones más preferidas con arreglo a la presente invención son aquellas que incluyen los trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o prevención de la esquizofrenia, del trastorno cognitivo y de la enfermedad de Alzheimer.

60

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y obviamente tendrá que ajustarse a los requisitos individuales en cada caso particular. Para pacientes adultos se toma en consideración una dosificación diaria de 0,01 a 1000 mg de un compuesto de la fórmula general I, o de la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosificación diaria podrá administrarse en una dosis única o dividirse en varias subdosis, y, además, podrá rebasarse el límite superior indicado, si se considera indicado.

65

ES 2 332 529 T3

a) Formulación de tabletas (granulación húmeda)

Elem.	Ingrediente	mg/tableta			
		5 mg	25 mg	100mg	500mg
1.	compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
2.	lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	celulosa microcristalina	30	30	30	150
5.	estearato magnésico	1	1	1	1
	Total	167	167	167	831

1. Procedimiento de fabricación

1. Se mezclan los elementos 1, 2, 3 y 4 y se granulan con agua purificada.
2. Se seca el granulado a 50°C.
3. Se pasa el granulado por un molino idóneo.
4. Se añade el elemento 5 y se mezcla durante tres minutos; se comprime en una prensa apropiada.

b) Formulación de cápsulas

Elem.	Ingrediente	mg/cápsula			
		5 mg	25 mg	100mg	500mg
1.	compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
2.	lactosa hidratada	159	123	148	---
3.	almidón de maíz	25	35	40	70
4.	talco	10	15	10	25
5.	estearato magnésico	1	2	2	5
	Total	200	200	300	600

1. Procedimiento de fabricación

1. Se mezclan los elementos 1, 2 y 3 en una mezcladora apropiada durante 30 minutos.
2. Se añaden los elementos 4 y 5 y se mezclan durante 3 minutos.
3. Se envasa en cápsulas adecuadas.

Parte experimental

Todos los materiales de partida son productos comerciales, o descritos en la bibliografía técnica (se indican los números de CA-Abstracts) o que pueden obtenerse por métodos bien conocidos de la técnica. Se emplean las abreviaturas siguientes.

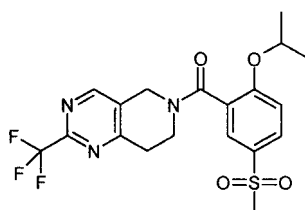
TBTU = tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

DIPEA = etil-diisopropil-amina

Oxone® = peroximonosulfato potásico $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$.

Ejemplo 1.1

Obtención de la (2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-(2-trifluormetil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-metanona

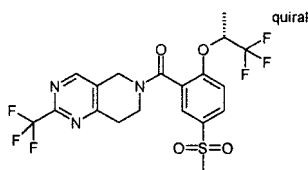


Se trata una solución de 0,23 mmoles de 2-trifluormetil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina (CA [74737-17-7]; WO 2004/069162), 0,23 mmoles de ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-benzoico (ejemplo 2.1) y 1,1 mmoles de DIPEA en 5 ml de acetonitrilo con 0,25 mmoles de TBTU. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una hora, se concentra y se hidroliza con 5 ml de agua. Por extracción con acetato de etilo se obtiene un producto en bruto, que se purifica por cromatografía (SiO_2 ; acetato de etilo), obteniéndose, después de la trituration en éter de dietilo, el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. Rendimiento = 83%.

EM (m/e): 444,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 1.2

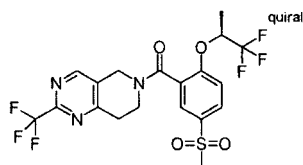
Obtención de la [5-metanosulfonyl-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(2-trifluormetil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-metanona



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 2-trifluormetil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]pirimidina (CA [74737-17-7]; WO 2004/069162) y del ácido 5-metanosulfonyl-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo 2.3). EM (m/e): 498,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 1.3

Obtención de la [5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(2-trifluormetil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-metanona

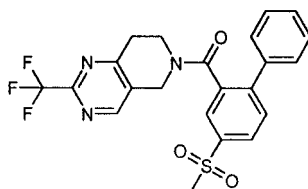


ES 2 332 529 T3

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]pirimidina (CA [74737-17-7]; WO 2004/069162) y del ácido 5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo 2.2). EM (m/e): 498,4 (M+H⁺).

5 Ejemplo 1.4

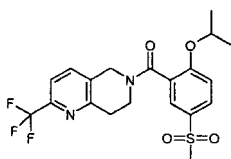
Obtención de la (4-metanosulfonyl-bifenil-2-il)-(2-trifluorometil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-metanona



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]pirimidina (CA [74737-17-7]; WO 2004/069162) y del ácido 4-metanosulfonyl-bifenil-2-carboxílico (ejemplo 2.5). EM (m/e): 462,0 (M+H⁺).

Ejemplo 1.5

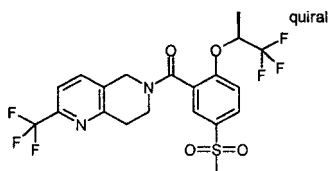
Obtención de la (2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-(2-trifluorometil-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il)-metanona



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir del clorhidrato de la 2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]naftiridina (CA [741736-98-1]; WO 2004/069162) y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-benzoico (ejemplo 2.1). EM (m/e): 443,5 (M+H⁺).

Ejemplo 1.6

Obtención de [5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(2-trifluorometil-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il)-metanona



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir del clorhidrato de la 2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]naftiridina (CA [741736-98-1]; WO 2004/069162) y del ácido 5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo 2.2). EM (m/e): 497,5 (M+H⁺).

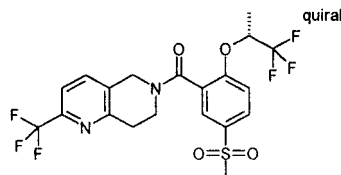
ES 2 332 529 T3

Ejemplo 1.7

Obtención de la [5-metanosulfonyl-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-(2-trifluorometil-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il)-metanona

5

10



15

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir del clorhidrato de la 2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]naftiridina (CA [741736-98-1]; WO 2004/069162) y del ácido 5-metanosulfonyl-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo 2.3). EM (m/e): 497,5 (M+H⁺).

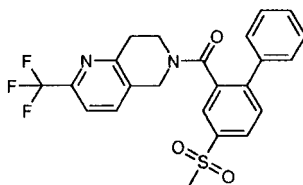
20

Ejemplo 1.8

Obtención de la (4-metanosulfonyl-bifenil-2-il)-(2-trifluorometil-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il)-metanona

25

30



35

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir del clorhidrato de la 2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]naftiridina (CA [741736-98-1]; WO 2004/069162) y del ácido 4-metanosulfonyl-bifenil-2-carboxílico (ejemplo 2.5). EM (m/e): 461,3 (M+H⁺).

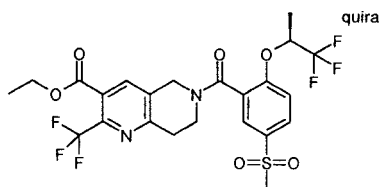
40

Ejemplo 1.9

Obtención del 6-[5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoil]-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]naftiridina-3-carboxilato de etilo

50

55



60

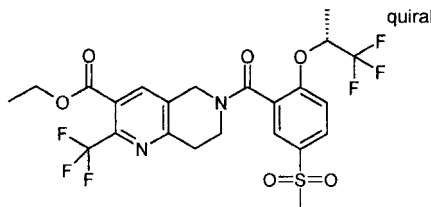
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir del clorhidrato del 2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]naftiridina-3-carboxilato de etilo (CA [741736-90-3]; WO 2004/069162) y del ácido 5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo 2.2). EM (m/e): 569,0 (M+H⁺).

65

ES 2 332 529 T3

Ejemplo 1.10

Obtención del 6-[5-metanosulfonyl-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoil]-2-trifluormetil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]naftiridina-3-carboxilato de etilo

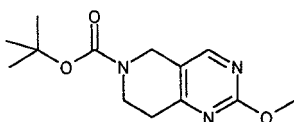


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir del clorhidrato del 2-trifluormetil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]naftiridina-3-carboxilato de etilo (CA [741736-90-3]; WO 2004/069162) y del ácido 5-metanosulfonyl-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo 2.3). EM (m/e): 569,0 (M+H⁺).

Ejemplo 1.11

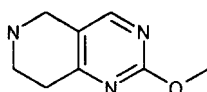
Obtención de la [5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(2-metoxi-7,8-dihidro-5H-pirido-[4,3-d]pirimidin-6-il)-metanona

(a) 2-metoxi-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidina-6-carboxilato de tert-butilo



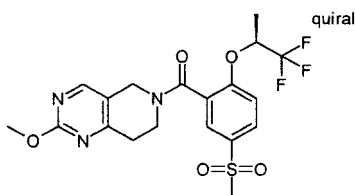
Se trata una mezcla de 8,0 mmoles de 3-dimetilamino-metileno-4-oxo-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (CA [157327-41-8]) y 10 mmoles de clorhidrato de O-metilisourea en 25 ml de etanol con 11 mmoles de trietilamina y 5 gotas de agua. Se mantiene la suspensión en ebullición a reflujo durante una noche, se concentra y se diluye con 100 ml de agua. Por extracción con acetato de etilo y cromatografía (SiO₂; acetato de etilo/n-heptano 1:1) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillento. Rendimiento = 28%. EM (m/e): 266,3 (M+H⁺).

(b) 2-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina



Se disuelven 2 mmoles de 2-metoxi-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidina-6-carboxilato de tert-butilo en 15 ml de diclorometano y se añaden 10 mmoles de ácido trifluoracético. Se agita la mezcla reaccionante a 40°C durante 30 minutos, se concentra y se neutraliza por adición de una solución acuosa de carbonato sódico. Por extracción con acetato de etilo se obtiene el compuesto epigrafiado en bruto, en forma de aceite parduzco. EM (m/e): 166,4 (M+H⁺).

(c) [5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(2-metoxi-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-metanona



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 2-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina y del ácido 5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo 2.2). EM (m/e): 460,4 (M+H⁺).

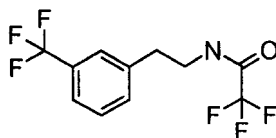
ES 2 332 529 T3

Ejemplo 1.12

Obtención de la (2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-(6-trifluormetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona

5 (a) 2,2,2-trifluor-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-acetamida

10



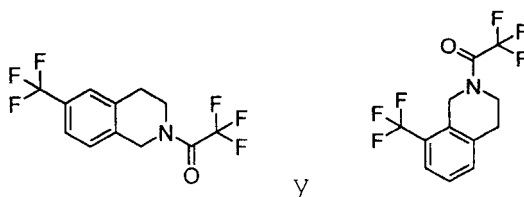
15

Se añade lentamente durante 15 minutos y con agitación una solución de 14 mmoles de 2-(3-trifluormetilfenil)-etilamina en 10 ml de diclorometano sobre una solución enfriada con hielo de 42 mmoles de anhídrido trifluoroacético en 10 ml de diclorometano. Una vez finalizada la adición, se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 horas más, después se vierte sobre 100 ml de agua. Se ajusta cuidadosamente el pH a 7 por adición de hidrogenocarbonato sódico sólido. Se seca la fase orgánica y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro, que solidifica en reposo. Rendimiento = 94%. EM (m/e): 284,1 (M-H⁺).

25

(b) 2,2,2-trifluor-1-(6-trifluormetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etanona y 2,2,2-trifluor-1-(8-trifluormetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etanona

30



35

Se añaden lentamente 15 ml de ácido acético a 20 ml de ácido sulfúrico concentrado (97%); esta reacción es muy exotérmica. Se enfría a temperatura ambiente y se añaden 11 mmoles de 2,2,2-trifluor-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-acetamida y 16 mmoles de paraformaldehído. Se agita la solución a temperatura ambiente durante una noche, después se vierte sobre 100 ml de una mezcla de agua-hielo. Por extracción con acetato de etilo se obtiene el producto en bruto, que consta de una mezcla de los dos regioisómeros epigrafiados. Por cromatografía (SiO₂; acetato de etilo/ciclohexano 1:9) se obtiene la 2,2,2-trifluor-1-(6-trifluormetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etanona como fracción que se eluye con mayor rapidez. Rendimiento en sólido incoloro = 43%. EM (m/e): 297,1 (M-H⁺).

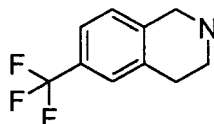
45

El compuesto que tiene un tiempo de elución mayor es la 2,2,2-trifluor-1-(8-trifluormetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etanona. Sólido incoloro. Rendimiento = 30%. EM (m/e): 297,1 (M-H⁺).

50

(c) 6-trifluormetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

55



60

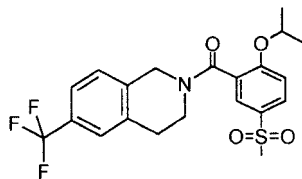
Se trata una solución de 4 mmoles de la 2,2,2-trifluor-1-(6-trifluormetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etanona en 12 ml de etanol con 11 ml de hidróxido sódico acuoso 2M. Se agita la mezcla reaccionante durante 1 hora a temperatura ambiente, se concentra, se diluye con agua y se extrae 3 veces con acetato de etilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillento. Rendimiento = 83%. EM (m/e): 202,2 (M+H⁺).

65

ES 2 332 529 T3

(d) (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(6-trifluormetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona

5



10

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 6-trifluormetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.1).

15

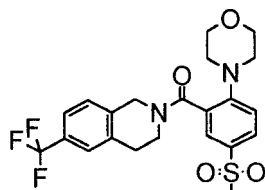
EM (m/e): 442,1 (M+H⁺).

Ejemplo 1.13

20

Obtención de la (5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-(6-trifluormetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona

25



30

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 6-trifluormetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina y del ácido 5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-benzoico (ejemplo 2.4). EM (m/e): 469,5 (M+H⁺).

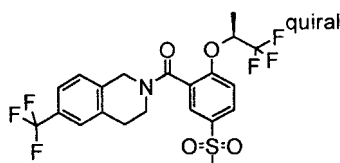
35

Ejemplo 1.14

40

Obtención de la [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(6-trifluormetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona

45



50

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 6-trifluormetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina y del ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo 2.2). EM (m/e): 496,0 (M+H⁺).

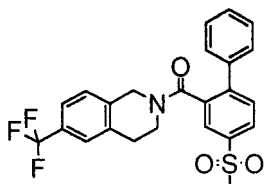
55

Ejemplo 1.15

60

Obtención de la (4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(6-trifluormetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona

65



65

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 6-trifluormetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina y del ácido 4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico (ejemplo 2.5). EM (m/e): 460,1 (M+H⁺).

ES 2 332 529 T3

Ejemplo 1.16

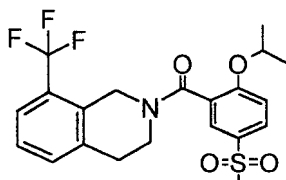
Obtención de la (2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-(8-trifluormetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona

5 (a) 8-trifluormetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina



15 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.12 (c) a partir de la 2,2,2-trifluor-1-(8-trifluormetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etanona (ejemplo 1.12 (b)) y de hidróxido sódico. EM (m/e): 202,2 (M+H⁺).

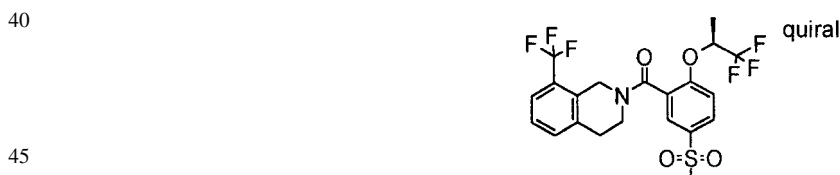
20 (b) (2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-(8-trifluormetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona



30 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 8-trifluormetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-benzoico (ejemplo 2.1). EM (m/e): 460,1 (M+CH₃COO⁺).

35 Ejemplo 1.17

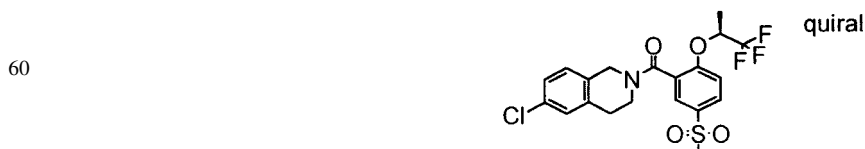
Obtención de [5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(8-trifluormetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona



45 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 8-trifluormetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina y del ácido 5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo 2.2). EM (m/e): EM (m/e): 496,4 (M+H⁺).

Ejemplo 1.18

55 Obtención de la (6-cloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-[5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona



65 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (CA [33537-99-4]) y del ácido 5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico (ejemplo 2.2). EM (m/e): EM (m/e): 462,0 (M+H⁺).

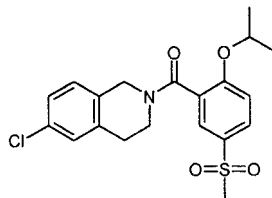
ES 2 332 529 T3

Ejemplo 1.19

Obtención de la (6-cloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona

5

10



15

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (CA [33537-99-4]) y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.1). EM (m/e): 408,0 (M+H⁺).

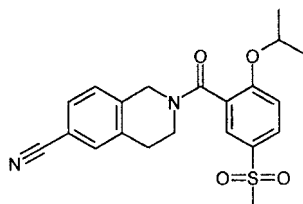
20

Ejemplo 1.20

Obtención del 2-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-6-carbonitrilo

25

30



35

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 6-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (CA [166398-34-1]) y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.1). EM (m/e): 399,4 (M+H⁺).

40

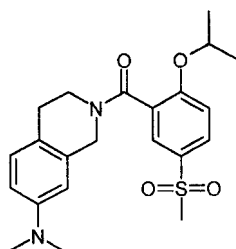
Ejemplo 1.21

Obtención de la (7-Dimetilamino-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona

45

50

55



60

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la dimetil-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amina (CA [138276-84-3]) y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.1). EM (m/e): 417,4 (M+H⁺).

65

ES 2 332 529 T3

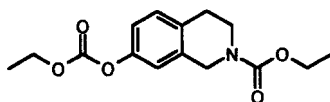
Ejemplo 1.22

Obtención de [7-(4-cloro-benciloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metano-

5

(a) 7-etoxicarboniloxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de etilo

10



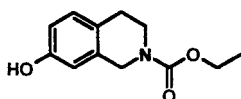
15

Se enfría a 5°C una solución de 20 mmoles de del 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-ol y 140 mmoles de la trietilamina en 300 ml de tetrahidrofurano y se trata por goteo con 120 mmoles de formiato de cloroetilo. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche, se hidroliza con 50 ml de agua y se extrae 3 veces con éter de dietilo. Se concentra la fase orgánica y se purifica la mezcla en bruto por cromatografía (SiO₂; acetato de etilo/ciclohexano 1:9), obteniéndose el compuesto epigrafiado. Rendimiento = 54%.

20

(b) 7-hidroxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de etilo

25



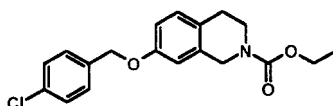
30

Se agita a temperatura ambiente durante 5 horas una mezcla de 11 mmoles de 7-etoxicarboniloxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de etilo, 14 mmoles de carbonato potásico, 0,6 ml de agua y 200 ml de etanol. Se concentra la mezcla reaccionante, se diluye con 100 ml de agua y se ajusta el pH a 7 por adición de ácido clorhídrico diluido. Por extracción con éter de dietilo y purificación por cromatografía (SiO₂; acetato de etilo/ciclohexano 1:1) se obtiene el compuesto epigrafiado. Rendimiento = 92%.

35

(c) 7-(4-cloro-benciloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de etilo

40



45

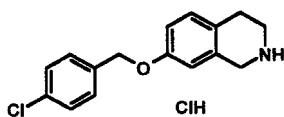
Se trata una solución de 10 mmoles de 7-hidroxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de etilo en 25 ml de N,N-dimetilformamida con 20 mmoles de carbonato potásico, se enfría a 5°C y se le añaden 12,5 mmoles de bromuro de 4-clorobencilo. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4 horas, se interrumpe la reacción con agua y se extrae la mezcla 3 veces con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica, se concentra y se purifica por cromatografía (SiO₂; acetato de etilo/ciclohexano 1:9), obteniéndose el compuesto epigrafiado. Rendimiento = 71%.

50

55

(d) Clorhidrato de la 7-(4-cloro-benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

60



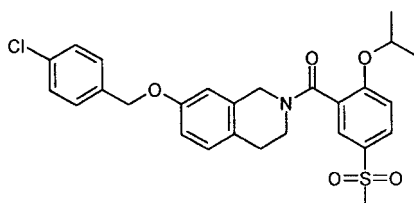
65

Se mantiene en ebullición a reflujo durante una noche una solución de 7,2 mmoles de 7-(4-cloro-benciloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de etilo en 100 ml de etanol y 35 ml de una solución acuosa 5M de hidróxido sódico. Se concentra la mezcla reaccionante, se diluye con agua y se acidifica con ácido clorhídrico conc. Se separa el precipitado por filtración y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado. Rendimiento = 77%.

ES 2 332 529 T3

(e) [7-(4-cloro-benciloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona

5



10

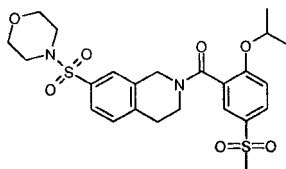
15 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 7-(4-cloro-benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.1). EM (m/e): 514,2 (M+H⁺).

Ejemplo 1.23

20

Obtención de la (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[7-(morfolina-4-sulfonil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona

25



30

35 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 7-(morfolina-4-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (CA [185059-05-6]) y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.1). EM (m/e): 523,2 (M+H⁺).

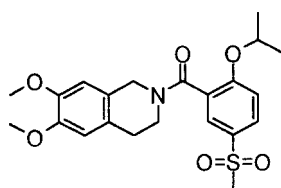
35

Ejemplo 1.24

40

Obtención de la (6,7-Dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona

45



50

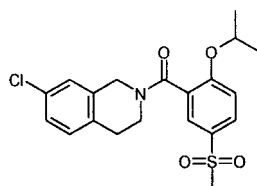
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (CA [1745-07-9]) y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.1). EM (m/e): 434,1 (M+H⁺).

Ejemplo 1.25

55

Obtención de la (7-cloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona

60



65

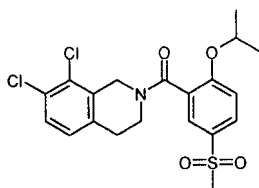
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (CA [82771-60-6]) y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.1). EM (m/e): 408,1 (M+H⁺).

ES 2 332 529 T3

Ejemplo 1.26

Obtención de la (7,8-Dicloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona

5



10

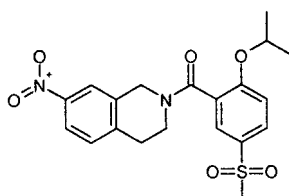
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 7,8-dicloro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (CA [61563-24-4]) y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.1). EM (m/e): 442,3 (M+H⁺).

15

Ejemplo 1.27

Obtención de la (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(7-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona

20



25

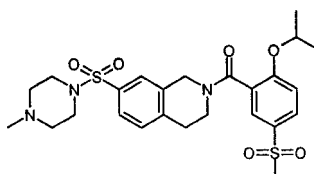
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (CA [42923-79-5]) y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.1). EM (m/e): 419,3 (M+H⁺).

30

Ejemplo 1.28

Obtención de la (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[7-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona

40



45

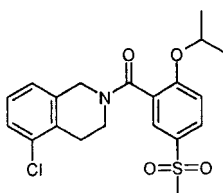
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 7-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (CA [741674-53-3]) y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.1). EM (m/e): 536,3 (M+H⁺).

50

Ejemplo 1.29

Obtención de la (5-cloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona

55



60

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 5-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (CA [73075-43-1]) y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.1). EM (m/e): 408,0 (M+H⁺).

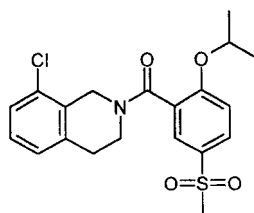
65

ES 2 332 529 T3

Ejemplo 1.30

Obtención de la (8-cloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona

5



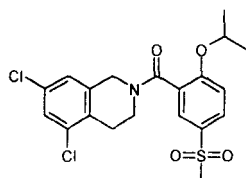
10

15 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 8-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (CA [61563-33-5]) y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.1). EM (m/e): 408,3 (M+H⁺).

Ejemplo 1.31

20 Obtención de la (5,7-Dicloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona

25



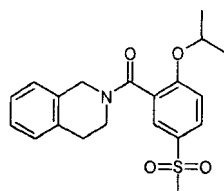
30

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (CA [89315-56-0]) y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.1). EM (m/e): 442,1 (M+H⁺).

Ejemplo 1.32

35 Obtención de la (3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona

40



45

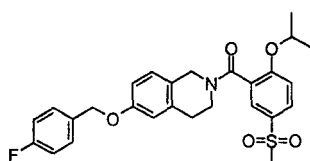
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (CA [473443-13-9]) y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.1). EM (m/e): 374,4 (M+H⁺).

50

Ejemplo 1.33

Obtención de la [6-(4-fluor-benciloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona

55



60

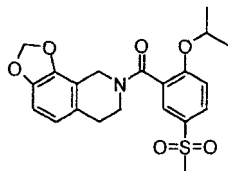
65 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 6-(4-fluor-benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (CA [620606-78-2]) y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.1). EM (m/e): 498,4 (M+H⁺).

ES 2 332 529 T3

Ejemplo 1.34

Obtención de la (6,9-dihidro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isoquinolin-8-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona

5



10

15

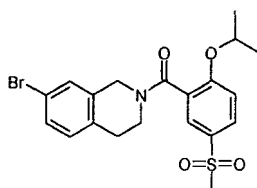
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 6,7,8,9-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-h]isoquinolina (CA [87091-23-4]) y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.1). EM (m/e): 418,1 (M+H⁺).

20

Ejemplo 1.35

Obtención de la (7-bromo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona

25



30

35

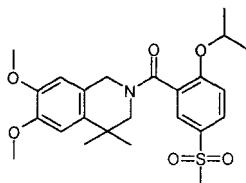
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (CA [17680-55-6]) y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.1). EM (m/e): 454,2 ({Br⁸¹}M+H⁺), 452,1 ({Br⁷⁹}M+H⁺).

40

Ejemplo 1.36

Obtención de la (6,7-Dimetoxi-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona

50



55

60

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 6,7-dimetoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (CA [57553-25-0]) y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.1). EM (m/e): 462,5 (M+H⁺).

65

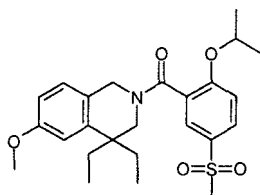
ES 2 332 529 T3

Ejemplo 1.37

Obtención de la (4,4-dietil-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-metanona

5

10



15

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 4,4-dietil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-benzoico (ejemplo 2.1). EM (m/e): 460,5 (M+H⁺).

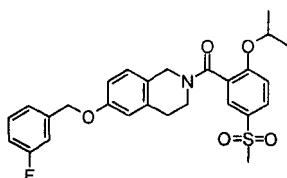
Ejemplo 1.38

20

Obtención de la [6-(3-fluor-benciloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-metanona

25

30



35

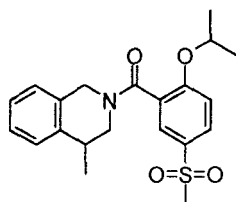
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 6-(3-fluor-benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina ((CA [620606-74-8]) y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-benzoico (ejemplo 2.1). EM (m/e): 498,4 (M+H⁺).

Ejemplo 1.39

40

Obtención de la (2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-(4-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona

45



50

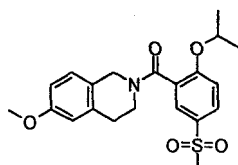
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (CA [110841-71-9]) y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-benzoico (ejemplo 2.1). EM (m/e): 388,4 (M+H⁺).

Ejemplo 1.40

55

Obtención de la (2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-(6-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona

60



65

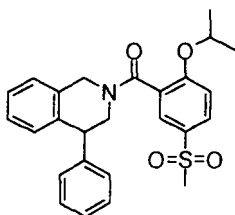
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (CA [42923-77-3]) y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-benzoico (ejemplo 2.1). EM (m/e): 404,5 (M+H⁺).

ES 2 332 529 T3

Ejemplo 1.41

Obtención de la (2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-(4-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona

5



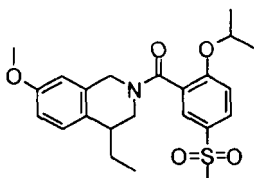
10

15 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (CA [42923-77-3]) y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-benzoico (ejemplo 2.1). EM (m/e): 450,4 (M+H⁺).

Ejemplo 1.42

Obtención de la (4-etil-7-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-metanona

20



25

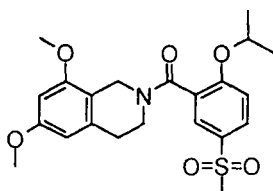
30 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 4-etil-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-benzoico (ejemplo 2.1). EM (m/e): 432,5 (M+H⁺).

30

Ejemplo 1.43

Obtención de la (6,8-Dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-metanona

35



40

45

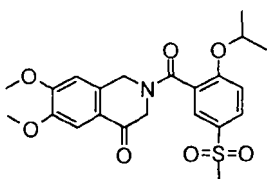
50 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 6,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (CA [88207-92-5]) y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-benzoico (ejemplo 2.1). EM (m/e): 434,4 (M+H⁺).

50

Ejemplo 1.44

Obtención de 2-(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-benzoyl)-6,7-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-isoquinolin-4-ona

55



60

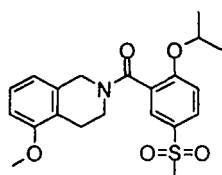
65 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 6,7-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-isoquinolin-4-ona (CA [206763-75-9]) y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-benzoico (ejemplo 2.1). EM (m/e): 448,3 (M+H⁺).

ES 2 332 529 T3

Ejemplo 1.45

Obtención de la (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(5-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona

5



10

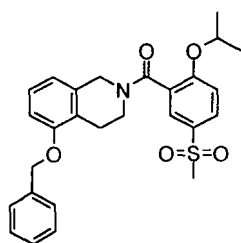
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (CA [103030-70-2]) y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.1). EM (m/e): 404,4 (M+H⁺).

15

Ejemplo 1.46

Obtención de la (5-benciloxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona

20



25

30

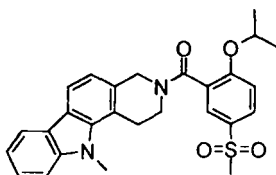
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 6-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (CA [189745-29-7]) y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.1). EM (m/e): 480,5 (M+H⁺).

35

Ejemplo 1.47

Obtención de la (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(11-metil-1,2,4,11-tetrahidro-pirido[4,3-a]carbazol-3-il)-metanona

40



45

50

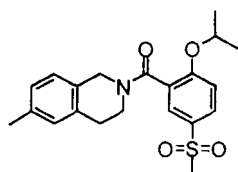
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir del 11-metil-2,3,4,11-tetrahidro-1H-pirido[4,3-a]carbazol y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.1). EM (m/e): 477,4 (M+H⁺).

Ejemplo 1.48

Obtención de la (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(6-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona

55

60



65

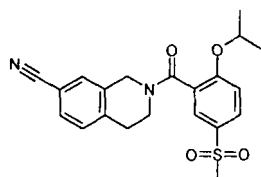
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (CA [42923-76-2]) y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.1). EM (m/e): 388,4 (M+H⁺).

ES 2 332 529 T3

Ejemplo 1.49

Obtención del 2-(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-benzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolina-7-carbonitrilo

5



10

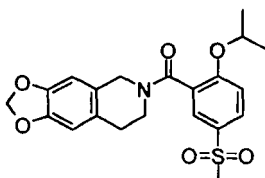
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 7-ciano-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolina (CA [149355-52-2]) y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-benzoico (ejemplo 2.1). EM (m/e): 399,1 (M+H⁺).

15

Ejemplo 1.50

Obtención de la (7,8-dihidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-6-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-metanona

20



25

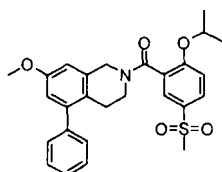
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 5,6,7,8-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolina (CA [94143-83-6]) y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-benzoico (ejemplo 2.1). EM (m/e): 418,4 (M+H⁺).

30

Ejemplo 1.51

Obtención de la (2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-(7-metoxi-5-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona

40



45

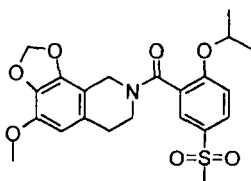
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 7-metoxi-5-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolina y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-benzoico (ejemplo 2.1). EM (m/e): 480,5 (M+H⁺).

50

Ejemplo 1.52

Obtención de la (2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-(4-metoxi-6,9-dihidro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isoquinolin-8-il)-metanona

55



60

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 4-metoxi-6,7,8,9-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-h]isoquinolina (CA [110103-21-4]) y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-benzoico (ejemplo 2.1). EM (m/e): 448,3 (M+H⁺).

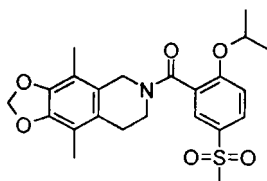
65

ES 2 332 529 T3

Ejemplo 1.53

Obtención de la ((4,9-Dimetil-7,8-dihidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-6-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-metanona

5



10

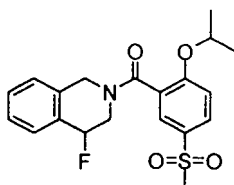
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 4,9-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3]dioxolo [4,5-g]isoquinolina y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-benzoico (ejemplo 2.1). EM (m/e): 446,3 (M+H⁺).

15

Ejemplo 1.54

Obtención de la (4-fluor-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-metanona

20



25

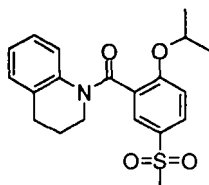
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 4-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (CA [537033-79-7]) y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-benzoico (ejemplo 2.1). EM (m/e): 392,0 (M+H⁺).

30

Ejemplo 1.55

Obtención de la (3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-metanona

35



40

45

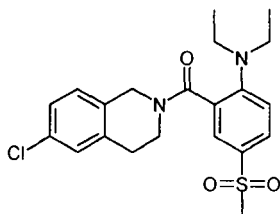
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (CA [635-46-1]) y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-benzoico (ejemplo 2.1). EM (m/e): 373,3 (M⁺).

50

Ejemplo 1.56

Obtención de la (6-cloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(2-dietilamino-5-metanosulfonyl-fenil)-metanona

55



60

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (CA [33537-99-4]) y del ácido 2-dietilamino-5-metanosulfonyl-benzoico (ejemplo 2.6). EM (m/e): 421,1 (M+H⁺).

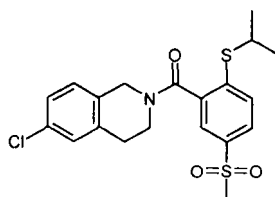
65

ES 2 332 529 T3

Ejemplo 1.57

Obtención de la (6-cloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(2-isopropilsulfanil-5-metanosulfonil-fenil)-metanona

5



10

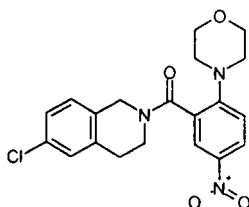
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (CA [33537-99-4]) y del ácido 2-isopropilsulfanil-5-metano-sulfonil-benzoico (ejemplo 2.7). EM (m/e): 424,1 (M+H⁺).

15

Ejemplo 1.58

Obtención de la (6-cloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona

25



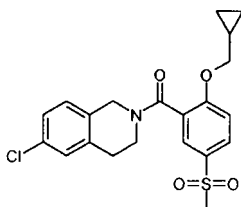
30

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (CA [33537-99-4]) y del ácido 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoico (ejemplo 2.8). EM (m/e): 402,3 (M+H⁺).

Ejemplo 1.59

Obtención de la (6-cloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona

40



45

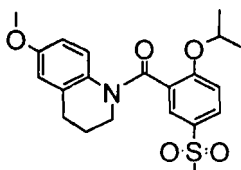
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (CA [33537-99-4]) y del ácido 2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.9). EM (m/e): 420,1 (M+H⁺).

50

Ejemplo 1.60

Obtención de la (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-metanona

60



Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (CA [120-15-0]) y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.1). EM (m/e): 404,2 (M+H⁺).

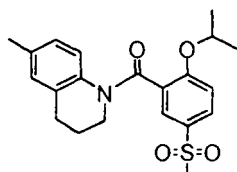
65

ES 2 332 529 T3

Ejemplo 1.61

Obtención de la (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-metanona

5



10

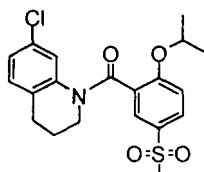
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (CA [91-61-2]) y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.1). EM (m/e): 445,9 (M+CH₃COOH).

15

Ejemplo 1.62

Obtención de la (7-cloro-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona

20



25

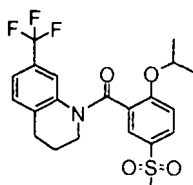
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (CA [90562-35-9]) y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.1). EM (m/e): 408,1 (M+H⁺).

30

Ejemplo 1.63

Obtención de la (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(7-trifluormetil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-metanona

35



40

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1.1 a partir de la 7-trifluormetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (CA [450-62-4]) y del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo 2.1). EM (m/e): 500,1 (M+CH₃COOH).

45

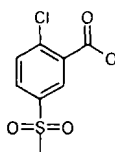
Ejemplo 2.1

Obtención del ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico

50

(a) Ácido 2-cloro-5-metanosulfonil-benzoico

55



60

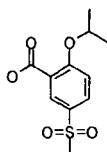
A 99 mmoles de ácido 2-cloro-5-(metiltio) benzoico en 400 ml de metanol se les añaden a 0°C 296 mmoles de Oxone® y se mantiene la mezcla en agitación a temperatura ambiente (t.a.) durante 3,5 h. Se separa por filtración el precipitado y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se extrae el residuo 3 x con 400 ml de acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan 2 x con 300 ml de HCl 1N y con 300 ml de una solución acuosa saturada de NaCl y se secan con MgSO₄. Por evaporación a presión reducida se obtiene el compuesto epigrafiado.

65

ES 2 332 529 T3

(b) *Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico*

5



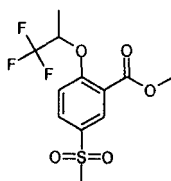
10 Se calienta a 120°C durante 16 h en un tubo sellado una mezcla de 2,13 mmoles de ácido 2-cloro-5-metanosulfonil-benzoico, 0,64 mmoles de Cu (I) Br en 5 ml de NEt₃ y 25 ml de isopropanol. Se eliminan con vacío los componentes volátiles y se recoge el residuo en 70 ml de HCl 1N. Se extrae con acetato de etilo, se reúnen las fracciones orgánicas, se secan y se concentran por evaporación, obteniéndose un residuo que se purifica por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua. Se concentran por evaporación las fracciones que contienen
15 producto, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM (m/e): 257,0 (M-H⁺, 100%).

Ejemplo 2.2

20 *Obtención del ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico*

(a) *rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoato de metilo*

25



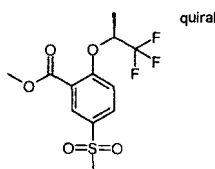
30

35 Se agita a 80°C durante 48 horas una mezcla de 21,7 mmoles de 2-hidroxi-5-metanosulfonil-benzoato de metilo [68029-77-6], 32,5 mmoles de trifluor-metanosulfonato de 2,2,2-trifluor-1-metil-etilo [212556-43-9] y 43,4 mmoles de carbonato potásico en 87 ml de DMF. Se enfría la mezcla a t.a., se concentra con vacío, se recoge en agua y se agita durante 1 hora. Por filtración se obtiene el compuesto epigrafiado.

40

(b) *5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoato de metilo*

45



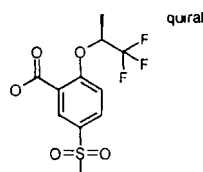
50

Se obtiene el compuesto epigrafiado por separación del rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoato de metilo mediante HPLC quirál (Chiralcel OD, 15% etanol/heptano, caudal: 35 ml, 220 nm, tiempo de retención: 86 min.).

55

(c) *Ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico*

60



65

Se obtiene a partir del 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoato de metilo por saponificación con un exceso de NaOH 1N a 60° durante 15 minutos. Por acidificación de la mezcla reaccionante con HCl 1N se obtiene el compuesto epigrafiado. EM (m/e): 311,0 (M-H⁺, 100%).

ES 2 332 529 T3

Ejemplo 2.3

Obtención del ácido 5-metanosulfonyl-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico

5 (a) 5-metanosulfonyl-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoato de metilo



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado por separación del rac-5-metanosulfonyl-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoato de metilo mediante HPLC quirral (Chiralcel OD, 15 etanol/heptano, caudal: 35 ml, 220 nm, tiempo de retención: 74 min).

25 (b) Ácido 5-metanosulfonyl-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoico



40 Se obtiene este compuesto de modo similar al compuesto 2.2 (c) a partir del 5-metanosulfonyl-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoato de metilo. EM (m/e): 311,0 (M-H⁺, 100%).

Ejemplo 2.4

45 Obtención del ácido 5-metanosulfonyl-2-morfolin-4-il-benzoico

(a) Ácido 2-cloro-5-metanosulfonyl-benzoico



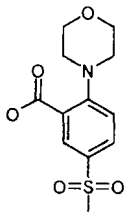
60 Se disuelve una solución del ácido 2-cloro-5-(metiltio)benzoico (CAS: 51546-12-4; 2,5 g, 11,8 mmoles) en metanol (50 ml) y se enfría a 0°C. Se le añade en porciones el Oxone® (21,9 g, 35,5 mmol) durante 5 minutos. Se agita la mezcla a 0°C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 22 horas. Se filtra. Se vierte el líquido filtrado sobre agua (200 ml). Se extrae la fase acuosa con diclorometano (5x50 ml). Se reúnen los extractos, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se elimina el disolvente con vacío. Se agita el sólido con éter (30 ml), se filtra y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,96 g, 70%) en forma de sólido beige, EM (m/e): 232,9 (M-H⁺, 100%).

65

ES 2 332 529 T3

(b) *Ácido 5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-benzoico*

5



10

15 Se calienta a 100°C durante 16 h una mezcla de 163,8 mg (0,7 mmoles) de ácido 2-cloro-5-metanosulfonil-benzoico en 2 ml de morfolina. Después se evaporar todos los componentes volátiles se recoge el residuo en 2 ml de metanol/ácido fórmico = 3/1 y se somete a purificación por HPLC en fase inversa, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua, de este modo se obtiene el compuesto epigrafiado después de haber concentrado por evaporación las fracciones que contienen producto. EM (m/e): 284,1 (MH⁻, 100%).

20

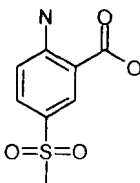
Ejemplo 2.5

Obtención del ácido 4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico

25

(a) *Ácido 2-amino-5-metanosulfonil-benzoico*

30



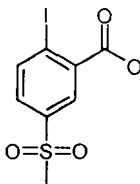
35

40 Se calienta a 125-130°C durante 18 horas con agitación una mezcla de 4,26 mmoles del ácido 2-cloro-5-metanosulfonil-benzoico, 0,39 mmoles de cobre en polvo y 10 ml de hidróxido amónico del 25%. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se filtra. Se lava el sólido con metanol. Se concentra el líquido filtrado con vacío. Se acidifica el residuo con HCl 1N hasta pH = 2. Se lava el sólido resultante con agua y se seca (HV, 50°C, 1 hora), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM (m/e): 214,1 (M-H⁺, 100%).

45

(b) *Ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico*

50



55

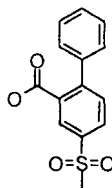
60 A una suspensión de 3,0 mmoles del ácido 2-amino-5-metanosulfonil-benzoico en una mezcla de 1,7 ml de ácido sulfúrico y 1,7 ml de agua se le añade por goteo una solución de 3,92 mmoles de nitrito sódico en 1,7 ml de agua de tal manera que la temperatura no rebase los 3°C. Se agita la mezcla a 0°C durante 1 hora. Se añade por goteo a 0°C una solución de 3,0 mmoles de KI en 1,7 ml de agua. Se deja calentar a t.a. la solución marrón y se agita durante 30 minutos. Se destruye el exceso de yodo por adición de unas pocas gotas de una solución de hidrogenosulfito sódico. Se filtra el sólido, se lava con agua y se seca (alto vacío, 50°C, 1 hora), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM (m/e): 325,0 (M-H, 100%).

65

ES 2 332 529 T3

(c) *Ácido 4-metanosulfonyl-bifenil-2-carboxílico*

5



10

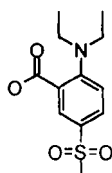
15 Se agita a temperatura ambiente durante 60 horas una mezcla de 15 mmoles de ácido 2-yodo-5-metanosulfonyl-benzoico, 31 mmoles de ácido fenilborónico, 45 mmoles de carbonato sódico y 34 mg de acetato de paladio (II) en 100 ml de agua. Se acidifica la mezcla reaccionante mediante la adición cuidadosa de ácido clorhídrico concentrado y se extrae 3 veces con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica, se concentra y se cristaliza el residuo en éter de dietilo, obteniéndose el compuesto epígrafiado (3,87 g, 91%) en forma de sólido ligeramente amarillo, EM (m/e): 275,0 (M-H⁺, 100%).

20

Ejemplo 2.6

Obtención del ácido 2-dietilamino-5-metanosulfonyl-benzoico

25



30

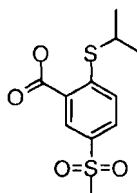
35 Se disuelven 3,0 g del ácido 2-fluor-5-metanosulfonyl-benzoico (CA 247569-56-8; WO 2005/01453) en 30 ml de dietilamina y se mantienen en reflujo durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con agua, se acidifica por adición de ácido clorhídrico diluido y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica y se concentra, obteniéndose el compuesto epígrafiado en forma de sólido ligeramente parduzco. EM (m/e): 272,1 (M+H⁺; 100%).

40

Ejemplo 2.7

Obtención del ácido 2-isopropilsulfanyl-5-metanosulfonyl-benzoico

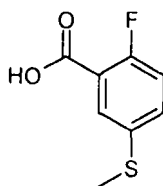
45



50

a) *Ácido 2-fluor-5-metilsulfanyl-benzoico*

55



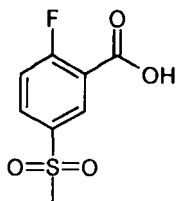
60

65 Se obtiene el compuesto epígrafiado con arreglo al procedimiento descrito en: *Journal of Organometallic Chemistry* 419(1-2), 1-8, 1991.

ES 2 332 529 T3

b) *Ácido 2-fluor-5-metanosulfonyl-benzoico*

5



10

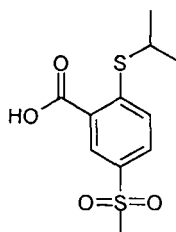
15

20

A 2,68 mmoles del ácido 2-fluor-5-metanosulfanyl-benzoico en 5 ml de metanol se le añaden a 0°C 8,05 mmoles de Oxone® y se mantiene la mezcla en agitación a t.a. durante 72 h. Se separa por filtración el precipitado y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se trata el residuo con agua y se extrae 3 veces con 400 ml de diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato sódico. Por evaporación a presión reducida se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido cristalino blanco (rendimiento: 79%). EM (m/e): 217,2 (M-H⁺, 100%).

c) *Ácido 2-isopropilsulfanyl-5-metanosulfonyl-benzoico*

25



30

35

40

45

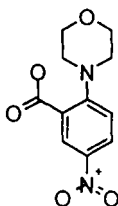
A una solución de 4,58 mmoles del ácido 2-fluor-5-metanosulfonyl-benzoico en 6 ml de N,N-dimetilacetamida se le añaden 15,2 moles de carbonato de cesio y 10,1 mmoles de 2-propanotiol y se agita la mezcla a 90°C durante 3 h. Después se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se acidifica a pH = 1 por adición de ácido clorhídrico, a continuación se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de líquido ligeramente amarillo que se usa en el paso siguiente sin más purificación (rendimiento: 99%). EI-EM (m/e): 274,1 (M⁺, 35%), 232,1 ([M-C₃H₆]⁺, 30%), 214,1 (M-C₃H₆-H₂O)⁺, 100%).

Ejemplo 2.8

50

Obtención del ácido 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoico

55



60

65

A una solución del ácido 2-fluor-5-nitrobenzoico (4,86 g, 26,2 mmol) en dioxano (50 ml) se le añade morfolina (11,5 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se elimina el disolvente con vacío. Se disuelve el residuo en agua y se acidifica la mezcla con HCl 2N. Se filtra el sólido, se lava con agua y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado (6,2 g, 93%) en forma de sólido amarillo. EM (m/e): 251,2 (M-H, 100%).

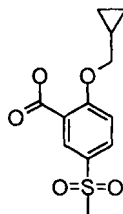
ES 2 332 529 T3

Ejemplo 2.9

Obtención del ácido 2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonyl-benzoico

5

10



15

Se obtiene este compuesto (CA 845616-03-7) del modo descrito en WO 2005/014563. EM (m/e): 269,1 (MH⁻, 89%).

20

25

30

35

40

45

50

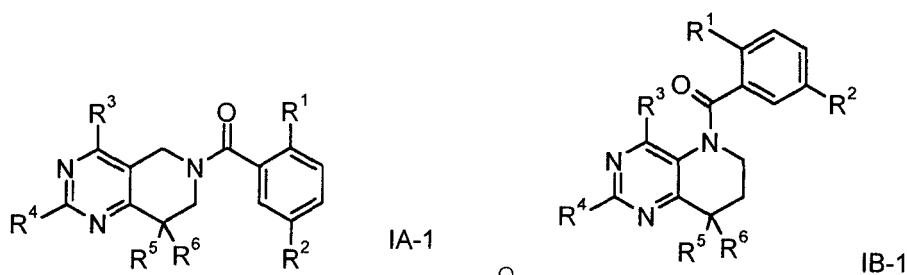
55

60

65

ES 2 332 529 T3

2. Compuestos de la fórmula IA-1 y IB-1 según la reivindicación 1,



en las que

20 R^1 es arilo, una amina cíclica o es OR^{11} , SR^{11} o $N(R^{12})_2$;

R^{11} es alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno o es $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo;

R^{12} con independencia de su aparición significa hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

25 R^2 es NO_2 , CN o $S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} ;

R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno o es alcoxi C_{1-6} ;

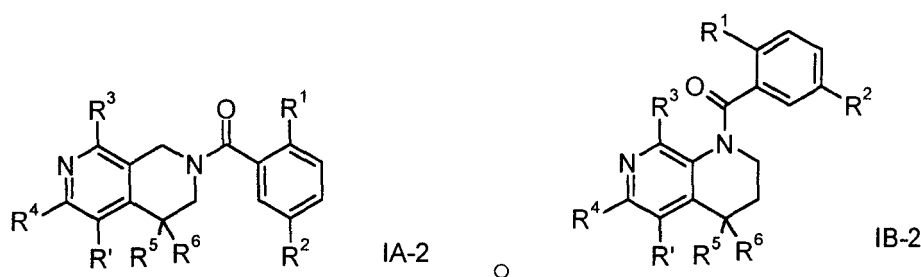
30 R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno, amina no cíclica, alcoxi C_{1-6} o benciloxi, opcionalmente sustituido por halógeno;

R^5/R^6 con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , arilo o juntos forman el grupo ceto $=O$;

35 n es el número 1 ó 2;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40 3. Compuestos de la fórmula IA-2 y IB-2 según la reivindicación 1,



55 en las que

R^1 es arilo, una amina cíclica o es OR^{11} , SR^{11} o $N(R^{12})_2$;

60 R^{11} es alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno o es $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} ;

R^{12} con independencia de su aparición significa hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

65 R^2 es NO_2 , CN o $S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} ;

R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno o es alcoxi C_{1-6} ;

ES 2 332 529 T3

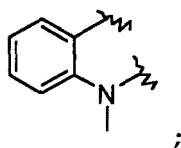
R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido por halógeno, amina no cíclica, alcoxi C₁₋₆ o benciloxi, opcionalmente sustituido por halógeno;

R⁵/R⁶ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, arilo o juntos forman el grupo ceto =O;

R' es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o benciloxi opcionalmente sustituido por halógeno;

o

R⁴ y R' junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un resto -O-(CH₂)_{1,2}-O- o -O-(CH₂)_{2,3}- o -(CH₂)_{2,3}-O, o



n es el número 1 ó 2;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

4. Compuestos de la fórmula IA-3 y IB-3 según la reivindicación 1,



en las que

R¹ es arilo, una amina cíclica o es OR¹¹, SR¹¹ o N(R¹²)₂;

R¹¹ es alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido por halógeno o es -(CH₂)_n-cicloalquilo;

R¹² con independencia de su aparición significa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R² es NO₂, CN o S(O)₂-alquilo C₁₋₆;

R³ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido por halógeno o es alcoxi C₁₋₆;

R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido por halógeno, amina no cíclica, alcoxi C₁₋₆ o benciloxi, opcionalmente sustituido por halógeno;

R⁵/R⁶ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, arilo o juntos forman el grupo ceto =O;

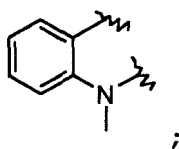
R'' es hidrógeno, alquilo sustituido por halógeno, halógeno, nitro, alcoxi C₁₋₆, ciano, COO-alquilo C₁₋₆, benciloxi opcionalmente sustituido por halógeno o S(O)₂-amina cíclica;

o

ES 2 332 529 T3

R^3 y R'' o R'' y R^4 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un resto $-O-(CH_2)_{1,2}-O-$ o $-O-(CH_2)_{2,3}-O-$ o $-(CH_2)_{2,3}-O-$, o

5



;

10

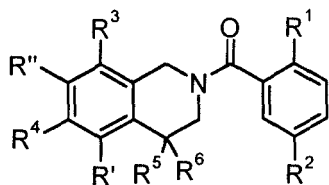
n es el número 1 ó 2;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15

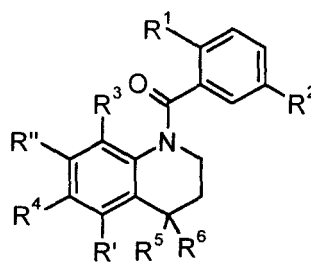
5. Compuestos de la fórmula IA-4 y IB-4 según la reivindicación 1,

20



IA-4

o



IB-4

30 en las que

R^1 es arilo, una amina cíclica o es OR^{11} , SR^{11} o $N(R^{12})_2$;

35 R^{11} es alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno o es $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} ;

R^{12} con independencia de su aparición significa hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^2 es NO_2 , CN o $S(O)_2$ -alquilo $C-1-6$,

40 R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno o es alcoxi C_{1-6} ;

R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno, amina no cíclica, alcoxi C_{1-6} o benciloxi, opcionalmente sustituido por halógeno;

45 R^5/R^6 con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , arilo o juntos forman el grupo ceto $=O$;

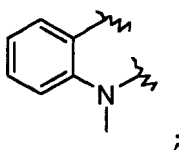
R^7 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o benciloxi opcionalmente sustituido por halógeno;

50 R'' es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno, halógeno, nitro, alcoxi C_{1-6} , ciano, COO -alquilo C_{1-6} , benciloxi opcionalmente sustituido por halógeno o $S(O)_2$ -amina cíclica;

o

55 R^3 y R'' o R^4 y R^7 o R'' y R^4 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un resto $-O-(CH_2)_{1,2}-O-$ u $-O-(CH_2)_{2,3}-O-$ o $-(CH_2)_{2,3}-O-$, o

60



;

65 n es el número 1 ó 2;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

ES 2 332 529 T3

6. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R¹ es OR¹¹ y R² es SO₂CH₃.

7. Compuestos de la fórmula IA-4 según la reivindicación 5, en la que por lo menos uno de R³, R^{''}, R⁴ y R' es halógeno.

8. Compuestos de la fórmula IA-4 según la reivindicación 7, en la que los compuestos son:

(6-cloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-[5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

(6-cloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-metanona,

(7-cloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-metanona,

(7,8-dicloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-metanona o

(8-cloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-metanona.

9. Compuestos de la fórmula IA-4 según la reivindicación 5, en la que por lo menos uno de R³, R^{''}, R⁴ y R' es alquilo sustituido por halógeno.

10. Compuestos de la fórmula IA-4 según la reivindicación 9, en la que los compuestos son:

(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-(6-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona,

(5-metanosulfonyl-2-morfolin-4-il-fenil)-(6-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona,

[5-metanosulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(6-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona o

(4-metanosulfonyl-bifenil-2-il)-(6-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona.

11. Compuestos de la fórmula IA-4 según la reivindicación 5, en la que por lo menos uno de R³, R^{''}, R⁴ y R' es CN.

12. Compuestos de la fórmula IA-4 según la reivindicación 11, en la que el compuesto es el 2-(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-benzoil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolina-6-carbonitrilo.

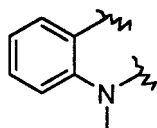
13. Compuestos de la fórmula IA-4 según la reivindicación 5, en la que por lo menos uno de R³, R^{''}, R⁴ y R' es alcoxi C₁₋₆.

14. Compuestos de la fórmula IA-4 según la reivindicación 13, en la que el compuesto es la (2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-(6-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona.

15. Compuestos de la fórmula IA-4 según la reivindicación 5, en la que R¹ es S-alquilo C₁₋₆.

16. Un compuesto de la fórmula IA-4 según la reivindicación 15, en la que el compuesto es la (6-cloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(2-isopropilsulfanyl-5-metanosulfonyl-fenil)-metanona.

17. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que uno de R³ y R^{''} o R⁴ y R' o R^{''} y R⁴ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un resto -O-CH₂-O- o



18. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 17, en la que los compuestos son:

(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-(11-metil-1,2,4,11-tetrahydro-pirido[4,3-a]carbazol-3-il)-metanona o

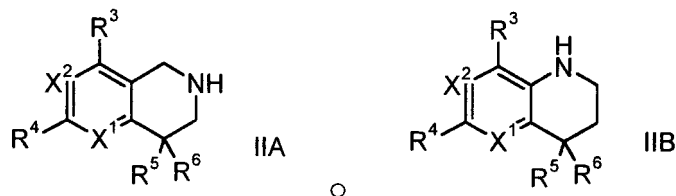
((4,9-dimetil-7,8-dihidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-6-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonyl-fenil)-metanona.

ES 2 332 529 T3

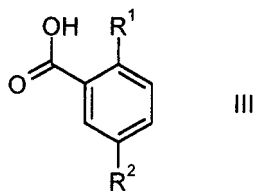
19. Compuestos de la fórmula IA-3 según la reivindicación 4, en la que el compuesto es la (4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(2-trifluorometil-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il)-metanona.

20. Un proceso para obtener un compuesto de la fórmula IA o IB definidas en reivindicación 1, dicho proceso consiste en:

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IIA o IIB

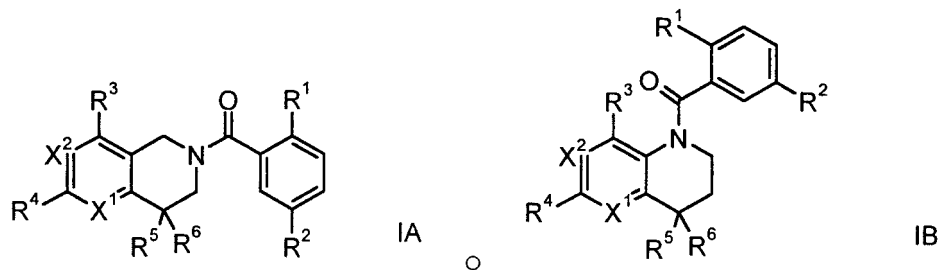


con un compuesto de la fórmula III



en presencia de un agente activador, por ejemplo el TBTU (tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio)

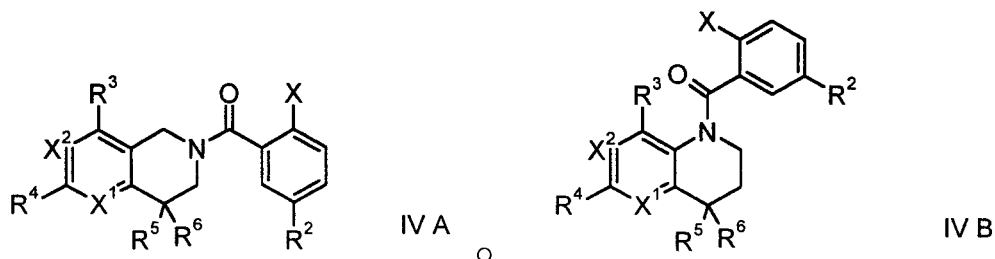
para obtener un compuesto de la fórmula IA o IB



en la que los sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1,

o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



ES 2 332 529 T3

con un compuesto de la fórmula



5

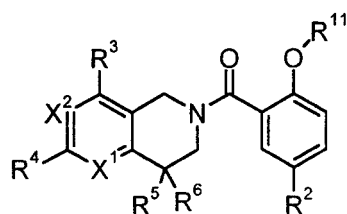
opcionalmente en presencia de un catalizador, por ejemplo el Cu(I)I, y una base, por ejemplo el carbonato potásico, carbonato de cesio o sodio,

para obtener un compuesto de la fórmula IA1 o IB1

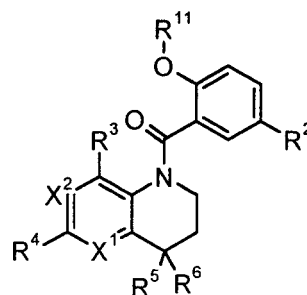
10

15

20



IA1



IB1

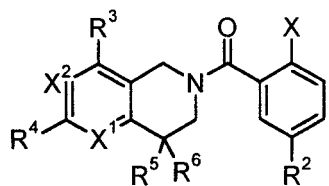
25

en las que X es halógeno, los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o

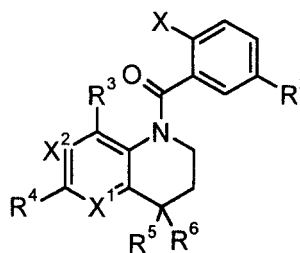
c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

30

35



IV A



IV B

40

con un compuesto de la fórmula



45

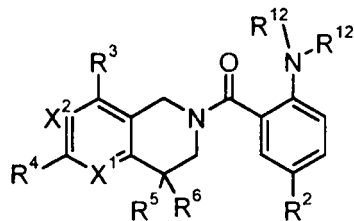
o con una amina cíclica opcionalmente en presencia de un catalizador, por ejemplo el Cu(I)I, y una base, por ejemplo el carbonato potásico, carbonato de cesio o sodio,

para obtener compuesto de la fórmula IA10 o IB10

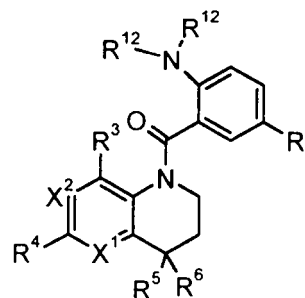
50

55

60



IA10



IB10

65

en las que X es halógeno, R¹² tiene el significado definido en la reivindicación 1 o los dos R¹² junto con el átomo de N pueden formar una amina cíclica y los demás sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1, o

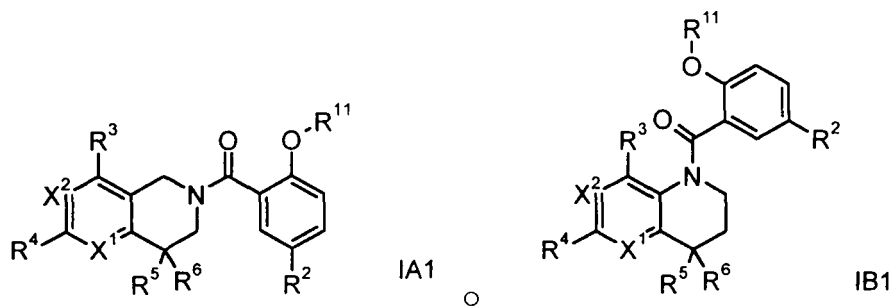
ES 2 332 529 T3

en las condiciones de reacción de Mitsunobu en presencia de una fosfina para obtener un compuesto de la fórmula

5

10

15



20

en la que los sustituyentes tienen los significados definidos antes y, si se desea, convertir el compuesto obtenido en una sal de adición de ácido farmacéuticamente activa.

21. Un medicamento que contiene uno o varios compuestos reivindicados en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 19 y excipiente farmacéuticamente idóneos.

25

22. Un medicamento según la reivindicación 21 para el tratamiento de enfermedades, basado en un inhibidor de la asimilación de glicina.

30

23. Un medicamento según la reivindicación 22, en el que las enfermedades son la psicosis, el dolor, la disfunción de la memoria y del aprendizaje, la esquizofrenia, la demencia y otras enfermedades, en las que están desequilibrados los procesos cognitivos, por ejemplo los trastornos por déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

35

24. El uso de un compuesto reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 19 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de la psicosis, el dolor, la disfunción de la memoria y del aprendizaje, la esquizofrenia, la demencia y otras enfermedades, en las que están desequilibrados los procesos cognitivos, por ejemplo los trastornos por déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

40

45

50

55

60

65