



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 304 984**

51 Int. Cl.:

C07D 217/04 (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00976885 .4**

86 Fecha de presentación : **03.11.2000**

87 Número de publicación de la solicitud: **1246806**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **09.10.2002**

54

Título: **Tetra-hidroisoquinolinas de sustitución arílica y heteroarílica y su utilización para bloquear la recaptación de norepinefrina, dopamina y serotonina.**

30

Prioridad: **03.11.1999 US 163269 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2008

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2008

73

Titular/es: **AMR Technology, Inc.**
5429 Main Street, P.O. Box 2587
Manchester Center, Vermont 05255-2587, US

72

Inventor/es: **Beck, James, P.;**
Curry, Matt, A. y
Smith, Mark, A.

74

Agente: **Urizar Anasagasti, José Antonio**

ES 2 304 984 T3

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

DESCRIPCIÓN

Tetra-hidroisoquinolinas de sustitución arílica y heteroarílica y su utilización para bloquear la recaptación de norepinefrina, dopamina y serotonina.

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a los compuestos, composiciones, métodos para el tratamiento de varios desórdenes neurológicos y psicológicos, y al uso de los compuestos en terapia combinada. En particular, la presente invención se refiere a tales compuestos, composiciones y métodos en donde los compuestos son nuevos derivados de tetra-hidroisoquinolinas con sustitución 4-fenil.

10

Antecedentes de la invención

Se conoce que la serotonina, la dopamina y la norepinefrina son mensajeros químicos importantes que participan en la transmisión de los impulsos nerviosos en el cerebro. Estos mensajeros son liberados en sitios específicos en las células presinápticas y recibidos, para la transmisión completa del impulso, en sitios específicos en las células postsinápticas. Su efecto entonces termina por el metabolismo o por la captación en las células presinápticas. Las drogas capaces de bloquear la captación de tipo presináptico de cualquiera de estos mensajeros químicos en el cerebro, son útiles para aliviar desórdenes asociados con los niveles disminuidos de estos mensajeros químicos. Por ejemplo, la duloxetine y la fluoxetine, que son inhibidores conocidos de la captación de serotonina, se ha visto que son útiles en el tratamiento de la depresión, obesidad y enfermedad obsesivo-compulsiva (patente de EE.UU. n° 5.532.244, de Wong *et al.*). También, la patente de EE.UU n° 5.444.070, de Moldt *et al.*, describe el uso de los inhibidores de recaptación de la dopamina en el tratamiento de la depresión, parkinsonismo, adicción y/o abuso de droga, adicción y/o abuso de cocaína y/o anfetamina. La patente de EE.UU n° 6.136.803, de Freedman *et al.*, también describe inhibidores sinápticos de captación de norepinefrina o de serotonina que son útiles para tratar la depresión en un paciente. Además, la patente de EE.UU n° 5.789.449, de Norden, describe el uso de inhibidores de recaptación de serotonina para tratar síntomas psiquiátricos que consisten en cólera, sensibilidad al rechazo y falta de energía mental o física. También, la patente de EE.UU n° 4.902.710, de Foster *et al.*, expone el uso de inhibidores de captación de serotonina y norepinefrina para suprimir el deseo de fumar o consumir alcohol de las personas. Por tanto, continúa existiendo la necesidad de desarrollar nuevos compuestos que bloqueen la recaptación de norepinefrina, dopamina o serotonina.

15

20

25

30

35

Los compuestos que inhiben la recaptación de serotonina o de norepinefrina, se han utilizado también en terapia combinada. Por ejemplo, la patente de EE.UU n° 6.121.261, de Glatt *et al.*, describe el uso de los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina o inhibidores de captación de norepinefrina, en combinación con el antagonista del receptor neuroquinina-1 para tratar el desorden del déficit de atención en un paciente.

40

También, la patente de EE.UU n° 4.843.071, de Hohenwarter, expone el uso de un inhibidor de recaptación de norepinefrina y un precursor de la norepinefrina en el tratamiento de la obesidad, del abuso de la droga, o de la narcolepsia en un paciente. Además, la patente de EE.UU n° 5.532.244, de Wong *et al.*, divulga el uso de los inhibidores de recaptación de serotonina en combinación con un antagonista del receptor 1A de serotonina, para aumentar la disponibilidad de serotonina, norepinefrina y dopamina en el cerebro.

45

50

55

El tratamiento de una variedad de desórdenes neurológicos y psiquiátricos está caracterizado por varios efectos colaterales que se cree se deban a la inhabilidad de los compuestos para bloquear selectivamente ciertos agentes neuroquímicos, y no otros. El TDAH, por ejemplo, es una enfermedad que afecta al 3-6% de niños de edad escolar, y también se reconoce en un porcentaje de adultos. Aparte de obstaculizar el funcionamiento en la escuela, y en el trabajo, el TDAH es un factor de riesgo significativo para el desarrollo subsiguiente de desórdenes de ansiedad, depresión, desorden de la conducta y abuso de la droga. Debido a que los regímenes presentes del tratamiento requieren psicoestimulantes, y puesto que un número substancial de los pacientes (30%) es resistente a los estimulantes o no puede tolerar sus efectos colaterales, existe la necesidad de una nueva droga o clase de droga que trate el TDAH y no tenga problemas de resistencia o de efectos colaterales. Además, el metilfenidato, la droga más elegida actualmente para el tratamiento de TDAH, induce varios efectos colaterales; éstos incluyen la anorexia, el insomnio y las sensaciones de nerviosismo, tics, así como aumento de la presión arterial y el ritmo cardíaco secundarios a la activación del sistema nervioso simpático. Sin embargo, el metilfenidato también tiene una alta selectividad para la proteína transportadora de la dopamina sobre la proteína transportadora de la norepinefrina (cociente DAT/NET Ki de 0,1), lo cual puede conducir a la responsabilidad de la adicción y requiere múltiples dosis por día para la eficacia óptima. Así, continúa siendo una necesidad desarrollar nuevos compuestos que bloqueen la recaptación de norepinefrina, dopamina y serotonina con relaciones de selectividad particulares.

60

65

La patente de EE.UU n° 3.947.456, describe las tetra-hidroisoquinolinas, las cuales se dice que tienen utilidad como antidepresivos. La patente de EE.UU n° No. 3.666.763, describe el uso de los derivados fenilos de la tetra-hidroisoquinolina como antidepresivos y antihipotensivos. La solicitud de patente canadiense n° 2.015.114, expone el uso de los derivados fenilos de tetra-hidroisoquinolina como antidepresivos; además, se describió en ella que al parecer no son selectivos en cuanto a la captación de norepinefrina, serotonina y dopamina. La solicitud de patente británica n° 2.271.566, expone el uso de los derivados fenilos de tetra-hidroisoquinolina como agentes contra el VIH. La solicitud internacional PCT n° WO98/40358 expone el uso de derivados fenilo de tetra-hidroisoquinolina siendo útiles en el tratamiento de desórdenes de las vías metabólicas de la glucosa. El documento WO97/36876 describe el uso

ES 2 304 984 T3

de derivados fenilos de tetra-hidroisoquinolina como agentes anticancerígenos. El documento WO97/23458 también describe tetra-hidroisoquinolinas 4 fenil-sustituidas como ligantes del receptor de NMDA útiles para enfermedades asociadas a la pérdida neuronal. Las tetra-hidroisoquinolinas fenil-sustituidas también se describen en Mondeshka *et al* *Il Farmaco*, 1994, 49 págs. 475-481.

5 Se sabe que el Nomofensine[®], que es un derivado con sustitución 4-fenil de tetra-hidroisoquinolina, inhibe la captación neuronal de la dopamina y de otros catecolamina y ha demostrado eficacia clínica para el TDAH. Sin embargo, la administración a largo plazo del Nomofensine[®] da lugar a anemia hemolítica inmune fatal. Así, continúa vigente la necesidad de desarrollar nuevos compuestos que traten el TDAH pero no tengan efectos colaterales serios asociados al Nomifensine[®] o a los psicoestimulantes prescritos actualmente.

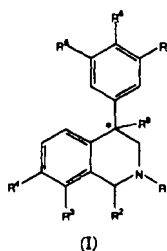
10 La presente invención divulga nuevos compuestos derivados de tetra-hidroisoquinolina por sustitución tipo arilo y heteroarilo, los cuales bloquean la recaptación de norepinefrina, dopamina y serotonina, y son útiles como alternativas al metilfenidato, y conocidos psicoestimulantes, en el tratamiento de TDAH y de otros desórdenes neurológicos y psiquiátricos.

15 Los presentes inventores han descubierto que los compuestos reivindicados que bloquean la recaptación de norepinefrina, dopamina y serotonina con relaciones de selectividad particulares, por ejemplo, siendo más selectivos para la proteína transportadora de norepinefrina (NET) que para la proteína transportadora de dopamina (DAT) o la proteína transportadora de serotonina (SERT) (un K_i más bajo para NET que para DAT y SERT). Por lo tanto, se postula que los compuestos serían eficaces como un tratamiento del TDAH con reducidos perfiles adictivos de la responsabilidad. En particular, algunos de los compuestos de esta invención son asombrosa y particularmente selectivos para NET sobre la proteína SERT, produciendo así también compuestos sin el conocido efecto colateral de los perfiles de la clase de los compuestos del inhibidor selectivo de recaptación de serotonina (SSRI).

25 Sumario de la invención

Esta invención se orienta a un compuesto de la fórmula (I):

30



40

en donde:

45 el átomo de carbono señalado con * está en la configuración R o S;

R¹ es un alquilo C₁-C₆;

R² es H;

50

R³ es H o halógeno;

R⁴ es opcionalmente un arilo o heteroarilo sustituido, en donde los sustituyentes opcionales en el grupo R⁴ son de 1 a 4 sustituyentes R¹⁴;

55

“arilo” significa fenilo o naftilo;

“heteroarilo” significa un sistema de anillos aromáticos de 5 a 14 átomos de anillo, en los cuales uno o más de los átomos en el sistema de anillos es/son nitrógeno, oxígeno o azufre y un átomo de nitrógeno de un heteroarilo se oxida opcionalmente al correspondiente óxido de N;

60

R⁵, R⁶ y R⁷ son cada uno seleccionado independientemente entre el grupo H, halógeno, -OR¹¹ y opcionalmente alquilo C₁-C₆ sustituido, en donde cada alquilo C₁-C₆ es sustituido opcionalmente con desde 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente en cada ocurrencia de ellos del grupo alquilo C₁-C₃, halógeno y OR⁹;

65

R⁸ es H, OH o F;

ES 2 304 984 T3

R⁹ se selecciona entre el grupo H, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoخالquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil-alquilo C₄-C₇, -C(O)R¹⁵, fenilo y bencilo, donde el fenilo o bencilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces por un sustituyente seleccionado independientemente en cada una de sus ocurrencias a partir del grupo halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄;

5

R¹¹ es H, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoخالquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, C₄-C₇ sustituido de 1 a 3 veces por halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, o alcoxi C₁-C₄;

10

R¹² es H, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoخالquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil-alquilo C₄-C₇, fenilo o bencilo, donde el fenilo o bencilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces por halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄;

R¹³ es alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ o fenilo;

15

R¹⁴ se selecciona independientemente en cada ocurrencia de un sustituyente seleccionado entre el grupo: halógeno, -OR¹¹, -NR¹¹R¹² y alquilo C₁-C₆, o

un óxido de éste, una sal aceptable farmacéuticamente de éste, un solvato de éste.

20 Descripción detallada de la invención

Como se ha usado anteriormente, y a través de la descripción de la invención, los términos siguientes, a menos que se indique lo contrario, se entenderá que tienen los significados siguientes:

25

El término “alquilo” significa un grupo de hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo más bajos como metilo, etilo o propil están unidos a una cadena lineal del alquil. Grupos ejemplares de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, y 3-pentil.

30

El término “heteroarilo” significa un sistema de anillos aromáticos monocíclico o multicíclico de 5 a 14 átomos de anillo, preferiblemente de unos 5 a unos 10 átomos de anillo, en los cuales uno o más de los átomos en el sistema de anillos es nitrógeno, oxígeno o azufre. Los heteroarilos preferidos contienen aproximadamente de 5 a 6 átomos de anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes de heteroarilo significa que por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente como un átomo de anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo es opcionalmente oxidado al N-óxido correspondiente. Heteroarilos representativos incluyen piracínilo; furanilo; tienilo; piridilo; pirimidinilo; isoxazolilo; isotiazolilo; oxazolilo; tiazolilo; pirazolilo; furazanilo; pirrolilo; pirazolilo; triazolilo; 1,2,4-tiadiazolilo; piracínilo; piridacínilo; quinoxalinilo; ftalacínilo; 1(2H)-ftalacínono; imidazo[1,2-a]piridina; imidazo[2,1-b]tiazolilo; benzofurazanilo; indolilo; azaindolilo; bencimidazolilo; benzotienilo; quinolinilo; imidazolilo; tienopiridilo; quinazolinilo; tienopirimidilo; pirrolo-piridilo; imidazopiridilo; isoquinolinilo; benzoazaindolilo; azabencimidazolilo, 1,2,4-triacínilo; benzotiazolil y similares.

35

El término “alcoxi” significa un grupo alquil-O-. Grupos ejemplares de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi y n-butoxi.

40

La expresión “compuestos de la invención”, y expresiones equivalentes, pretende abarcar compuestos de la fórmula general (i) según se describe anteriormente en la presente solicitud, cuya expresión incluye, donde el contexto así lo permita, sales aceptables farmacéuticamente y solvatos, por ejemplo hidratos. De forma similar, la alusión a intermediarios, se reivindiquen éstos de por sí o no, pretende abarcar sus sales y los solvatos, donde el contexto así lo permita. Para mayor claridad, se indican a veces en el texto los casos particulares, cuando el contexto así lo permita, pero estos casos son puramente ilustrativos y no se pretende excluir otros casos cuando el contexto lo permita.

50

El término “cicloalquilo” significa un sistema de anillos no aromáticos mono o multicíclicos de 3 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de aproximadamente 5 a 6 átomos de carbono. Un cicloalquilo monocíclico ejemplar incluye ciclopentilo, ciclohexilo, y los similares.

55

Los grupos ejemplares del cicloalquil-alquilo incluyen ciclopropilmetilo y ciclopentilmetilo.

El término “halo” o “halógeno” significa fluoro, cloro, bromo o iodo.

60

El término “haloalquilo” significa tanto el alquilo ramificado como el de cadena lineal sustituido con 1 o más halógenos.

65

El término “sustituido” o “sustitución” significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado se sustituyen por una selección del grupo indicado, a condición de que no se exceda la valencia normal del átomo designado. Los átomos “No sustituidos” llevan todos los átomos de hidrógeno dictados por su valencia. Combinaciones de sustituyentes y/o variables son permitidas solamente si tales combinaciones dan lugar a compuestos estables; por “compuesto estable” o “estructura estable” se alude a un compuesto que sea suficientemente fuerte para sobrevivir al aislamiento a un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y formulación en un agente eficaz terapéuticamente.

ES 2 304 984 T3

La expresión “sales aceptables farmacéuticamente” se refiere a las sales relativamente no tóxicas de adición del ácido inorgánico y orgánico y a sales de adición de base, de compuestos de la presente invención. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación final de los compuestos. En particular, las sales de adición de ácido pueden ser preparadas reaccionando por separado el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico conveniente y aislando la sal así formada. Sales ejemplares de adición de ácido incluyen sales de hidrobromuro, hidrocloreuro, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, sulfamatos, malonatos, salicilatos, propionatos, metileno-bis-b-hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-p-toluoiltrataratos, metano-sulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos y quinaeslaurilsulfonatos, y similares (véase, por ejemplo S. M. Berge, *et al.*, “Pharmaceutical Salts,” J. Pharm. Sci., 66: p.1-19 (1977) y Remington’s Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418, los cuales se incorporan en la presente solicitud como referencia). Las sales de adición de base pueden también ser preparadas por separado reaccionando el compuesto purificado en su forma ácida con una base orgánica o inorgánica conveniente y aislando la sal así formada. Las sales de adición de base incluyen sales aceptables farmacéuticamente del metal y de la amina. Sales convenientes del metal incluyen las sales de sodio, potasio, calcio, bario, cinc, magnesio y aluminio. Se prefieren las sales de sodio y potasio. Sales de adición de base inorgánica convenientes se preparan partiendo de las bases del metal que incluyen el hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio, hidróxido de cinc. Sales de adición de base amina convenientes se preparan de las aminas que tienen suficiente basicidad para formar una sal estable, e incluyen preferiblemente aquellas aminas que se utilizan con frecuencia en química medicinal debido a su baja toxicidad y aceptabilidad para uso médico, amoníaco, etilendiamina, N-metil-glucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-bencilfenetilamina, dietilamina, piperacina, tris (hidroximetil)-aminometano, hidróxido de tetrametilamonio, trietilamina, dibencilamina, efenamina, dehidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, aminoácidos básicos, por ejemplo, lisina y arginina, y dicitlohexilamina, y similares.

La expresión “cantidades eficaces terapéuticamente” se usa para describir una cantidad del compuesto de la presente invención eficaz en el aumento de los niveles de serotonina, norepinefrina o dopamina en la sinapsis y así producir el efecto terapéutico deseado. Tales cantidades varían generalmente según un número de factores conocidos en el ámbito de los expertos en la técnica, dada la descripción proporcionada aquí para determinar y tener en cuenta. Éstos incluyen, sin limitación: el sujeto particular, así como su edad, peso, altura, condición física general e historial médico; el compuesto particular usado, así como el portador en el cual se formula y la ruta de la administración seleccionada para éste; y la naturaleza y severidad de la enfermedad que se esté tratando.

La expresión “composición farmacéutica” significa una composición que abarca un compuesto de la fórmula (I) y por lo menos un componente seleccionado entre el grupo que comprende portadores, diluyentes, coadyuvantes, excipientes, o vehículos, tales como agentes preservantes, rellenos, agentes de desintegración, agentes humectantes, agentes emulsificantes, agentes de suspensión, agentes de dulcificación, agentes saborizantes, agentes perfumadores, agentes antibacterianos, agentes fungicidas, agentes lubricantes y agentes dispersantes aceptables farmacéuticamente, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y formas de dosificación. Ejemplos de agentes de suspensión incluyen alcoholes del isoestearilo etoxilado, ésteres del sorbitol de polioxietilo y del sorbitan, celulosa microcristalina, el metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y el tragacanto, o mezclas de estas sustancias. La prevención de la acción de microorganismos se puede asegurar con varios agentes anti-bacterianos y fungicidas, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. Puede también ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede ser causada por el uso de agentes que retardan la absorción, por ejemplo, el monoesterato de aluminio y la gelatina. Ejemplos de portadores apropiados, diluyentes, solventes o vehículos incluyen agua, etanol, polioles, mezclas convenientes de ellos, aceites vegetales (por ejemplo el aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como el oleato de etilo. Ejemplos de excipientes incluyen la lactosa, azúcar de leche, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato dicálcico. Ejemplos de agentes de desintegración incluyen el almidón, ácidos algínicos y ciertos silicatos complejos. Ejemplos de lubricantes incluyen el estearato de magnesio, sulfato láureo de sodio, talco, así como polietilenglicoles de alto peso molecular.

La expresión “aceptable farmacéuticamente” significa que, dentro del alcance de un juicio médico acertado, es conveniente para el uso en contacto con las células de seres humanos y animales sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y en proporción tienen un cociente razonable de beneficio/riesgo.

La expresión “formas de dosificación aceptables farmacéuticamente” alude a las formas de dosificación del compuesto de la invención, e incluye, por ejemplo, tabletas, cápsulas, polvos, elixires, jarabes, preparaciones líquidas, incluyendo suspensiones, aerosoles, tabletas para inhaladores, pastillas, emulsiones, soluciones, gránulos, cápsulas y supositorios, así como preparaciones líquidas para inyecciones, incluyendo preparaciones de liposoma. Las técnicas y formulaciones se pueden encontrar generalmente en la última edición de Remington’s Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA.

65

Realizaciones preferidas

Un aspecto preferido de la invención es el compuesto de la fórmula (I) en donde:

5 R⁴ es fenilo, piridilo, pirimidinilo, triacínilo, triazolilo, furanilo, piranilo, indazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, purinilo, isotiazolilo, indolilo, pirrolilo, oxazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, y pirazolilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con de 1 a 4 R¹⁴.

10 Otro aspecto preferido de la invención es el compuesto de la fórmula (I) en donde:

R¹ es metilo, etilo, propil o isopropilo; y

15 R⁴ es piridilo, pirimidinilo, triacínilo, triazolilo, furanilo, piranilo, indazolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, purinilo, isotiazolilo, indolilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, o pirazolilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con de 1 a 4 R¹⁴

Otro aspecto preferido de la invención es el compuesto de la fórmula (I) en donde:

20 R¹ es CH₃;

R³ es H;

25 R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente H, F, Cl, OH, OCH₃ o CH₃; y

R⁷ es H o F

Otro aspecto preferido de la invención es el compuesto de la fórmula (I) en donde:

30 R¹ es metilo.

Otro aspecto preferido de la invención es el compuesto de la fórmula (I) en donde R³ es H.

Otro aspecto preferido de la invención es el compuesto de la fórmula (I) en donde:

35 R⁴ es piridilo, pirimidinilo, triacínilo, triazolilo, furanilo, piranilo, indazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, purinilo, isotiazolilo, indolilo, pirrolilo, oxazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo ó 4-dimetil-aminofenilo, opcionalmente sustituidos 1-4 veces por R¹⁴.

Otro aspecto preferido de la invención es el compuesto de la fórmula (I) en donde:

45 R⁴ se selecciona entre el grupo: 4-metil-2-furanilo, 5-metil-2-furanilo, 3-furanilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 3,5-dimetil-4-isoxazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-metoxi-3-piridilo, 6-metoxi-3-piridilo, 3,5-pirimidinilo y 2,6-pirimidinilo.

Otro aspecto más preferido de la invención es el compuesto de la fórmula (I) en donde:

50 R⁷ es H.

Otro aspecto más preferido de la invención es el compuesto de la fórmula (I) en donde:

55 R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo: H, F, Cl, OH, OCH₃ y CH₃.

Otro aspecto más preferido de la invención es el compuesto de la fórmula (I) en donde:

R¹ es metilo;

60 R³ es H;

R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente H, F, Cl, OH, OMe, o Me;

R⁷ es H o F;

65 y

ES 2 304 984 T3

R⁴ es fenilo, piridilo, pirimidinilo, triacinilo, triazolilo, furanilo, piranilo, indazolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, purinilo, isotiazolilo, indolilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, o pirazolilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente e independientemente de 1-4 veces por R¹⁴.

5 Otro aspecto más preferido de la invención es el compuesto de la fórmula (I) en donde:

R¹ es metilo;

R³ es H;

10

R⁵ y R⁶ son cada uno H, F o CH₃;

R⁷ es H;

15

R⁸ es H; y

R⁴ es fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-dimetilaminofenilo, 4-metil-2-furanilo, 5-metil-2-furanilo y 3-furanilo, 2-tienilo y 3-tienilo, isoxazolilo el cual es 3,5-dimetil-4-isoxazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-metoxi-3-piridilo y 6-metoxi-3-piridilo o 3,5-pirimidinilo o 2,6-pirimidinilo.

20

Otro aspecto más preferido de la invención es el compuesto de la fórmula (I) en donde el átomo de carbono señalado con * está en la configuración R.

25 Otro aspecto más preferido de la invención es el compuesto de la fórmula (I) en donde el átomo de carbono señalado con * está en la configuración S.

Otro aspecto preferido de la invención es una mezcla de compuestos estereoisoméricos de la fórmula (I) en donde * está en la configuración S o R.

30

Dentro de estas realizaciones, la selección de un sustituyente preferido particular para uno cualquiera de R¹-R⁸ no afecta a la selección de un sustituyente para cualesquiera de los otros de R¹-R⁸. Es decir, los compuestos preferidos proporcionados en la presente solicitud tienen cualquiera de los sustituyentes preferidos en cualquiera de las posiciones.

35

Más compuestos preferidos de la invención son los que tienen los siguientes sustituyentes:

40

(Tabla pasa a página siguiente)

45

50

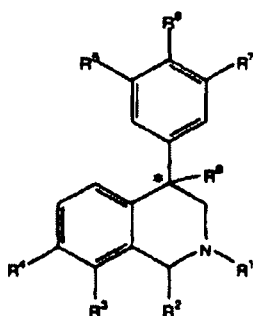
55

60

65

ES 2 304 984 T3

TABLA A



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
5	Me	H	H	Fenilo	H	H	H	H
	Me	H	H	2-clorofenilo	H	H	H	H
	Me	H	H	3-clorofenilo	H	H	H	H
10	Me	H	H	4-clorofenilo	H	H	H	H
	Me	H	H	2-metoxifenilo	H	H	H	H
	Me	H	H	3-metoxifenilo	H	H	H	H
	Me	H	H	4-metoxifenilo	H	H	H	H
15	Me	H	H	4-dimetil-aminofenilo	H	H	H	H
	Me	H	H	4-metil-2-furanilo	H	H	H	H
	Me	H	H	5-metil-2-furanilo	H	H	H	H
20	Me	H	H	3-furanilo	H	H	H	H
	Me	H	H	2-tienilo	H	H	H	H
	Me	H	H	3-tienilo	H	H	H	H
25	Me	H	H	3,5-dimetil-4-isoxazola	H	H	H	H
	Me	H	H	2-piridilo	H	H	H	H
30	Me	H	H	3-piridilo	H	H	H	H
	Me	H	H	4-piridilo	H	H	H	H
	Me	H	H	3-piridilo	F	F	H	H
35	Me	H	H	2-metoxi-3-piridilo	H	H	H	H
	Me	H	H	6-metoxi-3-piridil	H	H	H	H
40	Me	H	H	3,5-pirimidinilo	H	H	H	H
	Me	H	H	3,5-pirimidinilo	F	F	H	H
	Me	H	H	3,5-pirimidinilo	H	Me	H	H
45	Me	H	H	2,6-pirimidinilo	H	H	H	H
	Me	H	H	3,5-dimetil-4-isoxazola	H	OMe	H	H
	Me	H	H	2-piridilo	H	OMe	H	H

50 en donde el átomo de carbono señalado con * está en la configuración R o S.

Es decir, los compuestos específicos proporcionados aquí incluyen:

4,7-difenil-2-metil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;

55 7-(2-cloro)fenil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;

7-(3-cloro)fenil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;

60 7-(4-cloro)fenil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;

7-(2-metoxi)fenil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;

7-(3-metoxi)fenil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;

65 7-(4-metoxi)fenil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;

7-(4-N,N-dimetil-amino)fenil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;

ES 2 304 984 T3

7-[(4-metil)-2-tienil]-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;

7-[(5-metil)-2-furanil]-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;

5 7-(3-furanil)-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;

2-metil-4-fenil-7-(2-tienil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;

10

2-metil-4-fenil-7-(3-tienil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;

7-[(3,5-dimetil)-4-isoxazola]-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;

2-metil-4-fenil-7-(2-piridil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;

15

2-metil-4-fenil-7-(3-piridil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;

2-metil-4-fenil-7-(4-piridil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;

20

4-(3,4-difluoro)fenil-2-metil-7-(3-piridil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;

7-[(2-metoxi)-3-piridil]-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;

7-[(6-metoxi)-3-piridil]-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;

25

2-metil-4-fenil-7-(3,5-pirimidil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;

4-(3,4-difluoro)fenil-2-metil-7-(3,5-pirimidil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;

4-(4-metil)fenil-2-metil-7-(3,5-pirimidil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;

30

2-metil-4-fenil-7-(2,6-pirimidil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;

7-(2,5-dimetil-4-isoxazola)-4-(4-metoxi)fenil-2-metil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina; y

35

4-(4-metoxi)fenil-2-metil-7-(2-piridil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina o

un óxido, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos.

40

Otro aspecto preferido de la invención es una mezcla de compuestos de la fórmula (I) en donde el compuesto de la fórmula (I) es radiactivo, es decir, en donde uno o más de los átomos descritos es sustituido por un isótopo radiactivo de ese átomo (por ejemplo, C sustituido por ^{14}C y H sustituido por ^3H). Tales compuestos tienen una variedad de aplicaciones potenciales, por ejemplo, como estándares y reactivos en la determinación de la capacidad de un potencial fármaco para ligarse a las proteínas neurotransmisoras.

45

Otro aspecto de la invención es una cantidad eficaz terapéuticamente del compuesto (I) y un portador aceptable farmacéuticamente.

50

Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente, en la fabricación de un medicamento para el uso en un método de tratar un desorden, el cual se produce por o es dependiente de la disponibilidad disminuida de serotonina, norepinefrina o dopamina, que comprende administrar a un paciente necesitado de tal tratamiento una cantidad eficaz terapéuticamente de un compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente.

55

Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente en la fabricación de un medicamento para el uso en un método para tratar un desorden, el cual se produce por o es dependiente de la disponibilidad disminuida de serotonina, norepinefrina o dopamina, método que comprende administrar a un paciente necesitado de tal tratamiento una cantidad eficaz terapéuticamente de un compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente y una cantidad eficaz terapéuticamente de un antagonista del receptor 1A de serotonina, o sal del mismo aceptable farmacéuticamente.

60

Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente, en la fabricación de un medicamento para el uso en un método para tratar un desorden que se produce por o es dependiente de la disponibilidad disminuida de serotonina, norepinefrina o dopamina, método que comprende administrar a un paciente necesitado de tal tratamiento una cantidad eficaz terapéuticamente de un compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente y una cantidad eficaz terapéuticamente de un compuesto seleccionado del grupo que consta de WAY 100135 y espiperona, o sales aceptables farmacéuticamente de ellos.

65

ES 2 304 984 T3

5 WAY 100135 (N-(t-butil)-3-[a-(2-metoxifenil)piperacin-1-il]-2-fenil-propanamida) se divulga en la Patente de EE.UU n° 4.988.814, de Abou-Gharbia *et al.*, como que tiene una afinidad por el receptor 5-TH_{1A}. También, Cliffe *et al.*, J. Med. Chem. 36. 1509-10 (1993) demostraron que el compuesto es un antagonista del 5-TH_{1A}. La espiperona (8-[4-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-uno) es un compuesto bien conocido, y se describe en las Patentes de EE.UU. n° 3.155.669 y n° 3.155.670. La actividad del espiperona como antagonista del 5-TH_{1A} se muestra en Middlemiss *et al.*, Neurosci. and Biobehav. Rev. 16. 75-82 (1992).

10 Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en la fabricación de un medicamento para el uso en un método para tratar un desorden que se produce por o es dependiente de la disponibilidad disminuida de serotonina, norepinefrina o dopamina, método que comprende administrar a un paciente necesitado de tal tratamiento una cantidad eficaz terapéuticamente de un compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente y una cantidad eficaz terapéuticamente de un antagonista selectivo del receptor neuroquinina-1, o una sal aceptable farmacéuticamente de éste.

15 Antagonistas del receptor neuroquinina-1 de uso en combinación con un compuesto de la fórmula (I) en la presente invención, se describen completamente, por ejemplo, en las Patentes de EE.UU. n°s 5.373.003, 5.387.595, 5.459.270, 5.494.926, 5.162.339, 5.232.929, 5.242.930, 5.496.833, 5.637.699; en las Publicaciones de Patente Internacional PCT n°s WO 90/05525, 90/05729, 94/02461, 94/02595, 94/03429, 94/03445, 94/04494, 94/04496, 94/05625, 94/07843, 94/08997, 94/10165, 94/10167, 94/10168, 94/10170, 94/11368, 94/13639, 94/13663, 94/14767, 94/15903, 94/19320, 94/19323, 94/20500, 91/09844, 91/18899, 92/01688, 92/06079, 92/12151, 92/15585, 92/17449, 92/20661, 92/20676, 20 92/21677, 92/22569, 93/00330, 93/00331, 93/01159, 93/01165, 93/01169, 93/01170, 93/06099, 93/09116, 93/10073, 93/14084, 93/14113, 93/18023, 93/19064, 93/21155, 93/21181, 93/23380, 93/24465, 94/00440, 94/01402, 94/26735, 94/26740, 94/29309, 95/02595, 95/04040, 95/04042, 95/06645, 95/07886, 95/07908, 95/08549, 95/11880, 95/14017, 95/15311, 95/16679, 95/17382, 95/18124, 95/18129, 95/19344, 95/20575, 95/21819, 95/22525, 95/23798, 95/26338, 25 95/28418, 95/30674, 95/30687, 95/33744, 96/05181, 96/05193, 96/05203, 96/06094, 96/07649, 96/10562, 96/16939, 96/18643, 96/20197, 96/21661, 96/29304, 96/29317, 96/29326, 96/29328, 96/31214, 96/32385, 96/37489, 97/01553, 97/01554, 97/03066, 97/08144, 97/14671, 97/17362, 97/18206, 97/19084, 97/19942, 97/21702, y 97/49710; y en las Solicitudes de las Patente Británica n°s 2 266 529, 2 268 931, 2 269 170, 2 269 590, 2 271 774, 2 292 144, 2 293 168, 2 293 169, y 2 302 689; Publicaciones de Patente Europea n°s 360 390, 0 517 589, 0 520 555, 0 522 808, 30 0 528 495, 0 532 456, 0 533 280, 0 536 817, 0 545 478, 0 558 156, 0 577 394, 0 585 913, 0 590 152, 0 599 538, 0 610 793, 0 634 402, 0 686 629, 0 693 489, 0 694 535, 0 699 655, 0 394 989, 0 428 434, 0 429 366, 0 430 771, 0 436 334, 0 443 132, 0 482 539, 0 498 069, 0 499 313, 0 512 901, 0 512 902, 0 514 273, 0 514 274, 0 514 275, 0 514 276, 0 515 681, 0 699 674, 0 707 006, 0 708 101, 0 709 375, 0 709 376, 0 714 891, 0 723 959, 0733 632 y 0 776 893. La preparación de tales compuestos se describe completamente en las patentes y publicaciones anteriormente mencionadas.

35 Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal de éste aceptable farmacéuticamente, en la fabricación de un medicamento para uso en un método para tratar un desorden que se produce por o es dependiente de la disponibilidad disminuida de serotonina, norepinefrina o dopamina, método que comprende administrar a un paciente necesitado de tal tratamiento una cantidad eficaz terapéuticamente de un compuesto de la fórmula (I), o una sal aceptable farmacéuticamente de éste y una cantidad eficaz terapéuticamente de un precursor de norepinefrina, o sal aceptable farmacéuticamente de éste.

40 Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal aceptable farmacéuticamente de éste, en la fabricación de un medicamento para el uso en un método para tratar un desorden que se produce por o es dependiente de la disponibilidad disminuida de serotonina, norepinefrina o dopamina, método que comprende administrar a un paciente necesitado de tal tratamiento una cantidad eficaz terapéuticamente de un compuesto de la fórmula (I), o una sal aceptable farmacéuticamente de éste y una cantidad eficaz terapéuticamente de un compuesto seleccionado entre L-tirosina y L-fenilalanina, o una sal aceptable farmacéuticamente de éstas.

45 Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal aceptable farmacéuticamente de éste, en la fabricación de un medicamento para el uso en un método para tratar un desorden mencionado en las antedichas realizaciones, en donde el desorden se selecciona entre el grupo: desorden de déficit de atención, desorden de hiperactividad, ansiedad, depresión, desorden de estrés postraumático, parálisis supranuclear, desórdenes de la alimentación, desorden obsesivo compulsivo, analgesia, adicción a la nicotina, ataques de pánico, parkinsonismo y fobia, obesidad, síndrome de la fase lútea tardía o narcolepsia, adicción a la cocaína, adicción a las anfetaminas, y 50 síntomas psiquiátricos de cólera tales como sensibilidad al rechazo y falta de energía mental o física.

55 Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el uso en un método para inhibir la captación sináptica de norepinefrina en un paciente necesitado de ello, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad inhibitoria eficaz terapéuticamente de un compuesto de la fórmula (I).

60 Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el uso en un método de inhibir la captación sináptica de serotonina en un paciente necesitado de ello, comprendiendo dicho método el administrar una cantidad inhibitoria eficaz terapéuticamente de un compuesto de la fórmula (I).

ES 2 304 984 T3

Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el uso en un método de inhibir la captación sináptica de la dopamina en un paciente necesitado de ello, comprendiendo dicho método el administrar una cantidad inhibitoria eficaz terapéuticamente de un compuesto de la fórmula (I).

5 Otro aspecto de la invención es un método terapéutico descrito en la presente solicitud en donde se emplea el (+)-estereoisómero del compuesto de la fórmula (I).

10 Otro aspecto de la invención es un método terapéutico descrito aquí en donde se emplea el (-)-estereoisómero del compuesto de la fórmula (I).

Otro aspecto de la invención es un kit que comprende un compuesto de la fórmula (I) y por lo menos un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en: un compuesto antagonista del receptor 1A de serotonina, un compuesto antagonista del receptor selectivo neuroquinina-1, y un compuesto precursor de norepinefrina.

15 Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el uso en un método de tratar la depresión en un paciente necesitado de ello, comprendiendo dicho método el inhibir la captación sináptica de serotonina y norepinefrina mediante la administración de una cantidad inhibitoria eficaz terapéuticamente de un compuesto de la fórmula (I) que funciona como inhibidor de la captación de serotonina y norepinefrina.

20 Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el uso en un método de tratar la depresión en un paciente necesitado de ello, comprendiendo dicho método el inhibir la captación sináptica de serotonina y dopamina mediante la administración de una cantidad inhibitoria eficaz terapéuticamente de un compuesto de la fórmula (I) que funciona tanto como inhibidor de la captación tanto de la serotonina como de la dopamina.

25 Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el uso en un método de tratar la depresión en un paciente necesitado de ello, comprendiendo dicho método el inhibir la captación sináptica de dopamina y norepinefrina mediante la administración de una cantidad inhibitoria eficaz terapéuticamente de un compuesto de la fórmula (I) que funciona como inhibidor de la captación tanto de la dopamina como de la norepinefrina.

30 Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el uso en un método para inhibir la captación de serotonina en mamíferos, comprendiendo dicho método el administrar a un mamífero que requiere neurotransmisión creciente de serotonina una cantidad eficaz farmacéuticamente de un compuesto de la fórmula (I).

35 Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el uso en un método para inhibir la captación de dopamina en pacientes, comprendiendo dicho método administrar a un mamífero que requiere la neurotransmisión creciente de dopamina una cantidad eficaz farmacéuticamente de un compuesto de la fórmula (I).

40 Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el uso en un método para inhibir la captación de norepinefrina en pacientes, comprendiendo dicho método administrar a un mamífero que requiere neurotransmisión creciente de norepinefrina una cantidad eficaz farmacéuticamente de un compuesto de la fórmula (I).

45 Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el uso en un método de suprimir el deseo de los seres humanos de fumar, comprendiendo dicho método administrar una dosis eficaz de un compuesto de la fórmula (I) a un ser humano necesitado de tal supresión, para aliviar el deseo de fumar.

50 Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el uso en un método de suprimir el deseo de los seres humanos de consumir alcohol, comprendiendo dicho método la administración de una dosis eficaz de un compuesto de la fórmula (I) a un ser humano necesitado de tal supresión, para aliviar el deseo de consumir alcohol.

55 Se aprecia que ciertas características de la invención, que para claridad se describen en el contexto de realizaciones separadas, también se pueden proporcionar en combinación en una sola realización. Inversamente, varias características de la invención, las cuales para brevedad, se describen en el contexto de una sola realización, se pueden también proporcionar por separado o en cualquier subcombinación conveniente.

Preparación de los compuestos de la invención

60 Compuestos según la invención como, por ejemplo, materiales iniciales, intermediarios o productos, se preparan según lo descrito en la presente solicitud o mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos, aludiendo con esto a métodos utilizados hasta ahora o descritos en la literatura.

ES 2 304 984 T3

Según la invención, se pueden preparar compuestos útiles por la aplicación o adaptación de métodos conocidos, aludiendo con esto a los métodos utilizados hasta ahora o descritos en la literatura, por ejemplo aquéllos descritos por R. C. Larock en *Comprehensive Organic Transformations*, VCH publishers, 1989.

5 Un compuesto de la fórmula (1) incluyendo un grupo que contiene uno o más átomos de anillo del nitrógeno, puede ser convertido al compuesto correspondiente en donde uno o más átomos de anillo del grupo del nitrógeno se oxida a un N-óxido, preferiblemente por reacción con un perácido, por ejemplo ácido peracético en ácido acético o ácido m-cloroperoxibenzoico en un solvente inerte como el diclorometano, a una temperatura alrededor de la temperatura ambiente hasta el reflujo, preferiblemente a temperatura elevada.

10 En las reacciones descritas más adelante puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, donde éstos se desean en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Los grupos de protección convencionales pueden ser utilizados de acuerdo con la práctica estándar, para ejemplos véase T.W. Green y P.G.M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley y Sons, 1991; J. F. W. McOmie en "Protective Groups in Organic Chemistry" Plenum Press, 1973.

15 Los nuevos inhibidores de recaptación de tetra-hidroisoquinolina de la fórmula (I) de esta invención se pueden preparar por el esquema general esbozado debajo (Esquema 1). Las aminas de R¹-substituidas por N-bencil de la fórmula (III) pueden ser adquiridas de fuentes comerciales, o alternativamente, obtenidas de un simple protocolo de aminación reductiva. Así, los compuestos de la fórmula (II) que contienen carbonil se pueden tratar con H₂N-R¹ en solventes alcohólicos de alquilo inferiores (preferiblemente metanol o etanol) a temperaturas como la ambiente o menores. La imina resultante se puede reducir más comúnmente con borohidruros de metales alcalinotérreos (preferiblemente borohidruro de sodio) para proporcionar los intermediarios deseados de la amina.

25 El tratamiento de los intermediarios de la fórmula (III) con los intermediarios de la fórmula (V) genera limpiamente los productos de la alquilación de la fórmula (VI). Estas reacciones de alquilación pueden ser ejecutadas bajo una amplia variedad de condiciones familiares para un experto en la técnica de síntesis orgánica. Solventes típicos incluyen el acetonitrilo, tolueno, éter dietílico, tetra-hidrofurano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, cloruro de metileno, y alcoholes de alquilo inferior incluyendo el etanol. Las reacciones pueden ser ejecutadas con éxito a temperaturas que se extienden de 0°C hasta la del punto de ebullición del solvente empleado. El progreso de la reacción es supervisado convencionalmente por métodos estándares cromatográficos y espectroscópicos. La reacción de alquilación se ejecuta opcionalmente con la adición de una base orgánica no nucleofílica, por ejemplo, pero sin limitarse a, piridina, trietilamina y diisopropil etilamina.

35 El intermediario antes mencionado de la fórmula (V) se compra convenientemente de fuentes comerciales o se prepara por la vía del tratamiento de una acetofenona opcionalmente sustituida de la fórmula (IV) con agentes comunes de bromuro tales como, pero no limitados a, bromo, NBS, o tribromuro de tetrabutilamonio que produce fácilmente las bromoacetofenonas deseadas de la fórmula (V). Estas reacciones se realizan óptimamente en ácido acético o cloruro de metileno con metanol utilizado como cosolvente para el reactivo del tribromuro con temperaturas de reacción iguales a la temperatura ambiente o inferiores. Otra realización de esta metodología incluiría el uso de los compuestos de cloroacetofenona de la fórmula (V).

45 Las acetofenonas de la fórmula (IV) están también disponibles de fuentes comerciales o se obtienen convenientemente por vía de varios métodos bien conocidos, incluyendo el tratamiento de los intermediarios correspondientes del ácido benzoico con dos equivalentes estequiométricos del metil-litio (véase, por ejemplo, Jorgenson, M.J., *Organic Reactions*, 1970, 18, pág.1). Alternativamente, uno puede tratar los benzaldehidos correspondientes con un alquil-Grignard (por ejemplo, MeMgBr) o un nucleófilo alquil-litio (por ejemplo, MeLi) seguido por la oxidación rutinaria a la cetona (véase, por ejemplo, Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Nueva York, 1989, p. 604).

50 Las reducciones de compuestos de la fórmula (VI) a los alcoholes bencílicos de la fórmula (VII) proceden con muchos agentes reductores incluyendo, por ejemplo, borohidruro de sodio, borohidruro de litio, borano, hidruro de diisobutil-aluminio, e hidruro de aluminio y litio. Las reducciones se llevan a cabo por un período de tiempo entre 1 hora y 3 días a temperatura ambiente o temperatura elevada hasta la del punto de reflujo del solvente empleado. Si se utiliza el borano, éste puede ser empleado como complejo por ejemplo, pero no limitado a, complejo de sulfuro de metilo-borano, complejo de borano-piperidina, o complejo de borano-tetra-hidrofurano. Un experto en la técnica entenderá la combinación óptima de los agentes de reducción y de las condiciones de reacción necesarias o puede buscar una guía en el texto de Larock, R. C. (véase anteriormente).

60 Mediante un breve tratamiento con un ácido fuerte los compuestos de la fórmula (VII) pueden ser convertidos a los compuestos cíclicos de tetra-hidroisoquinolina de la fórmula (VIII) de esta invención. Ácidos convenientes incluyen, pero no se limitan a, ácido sulfúrico concentrado, ácido polifosfórico, ácido metano-sulfónico y ácido trifluoroacético. Las reacciones se realizan netas o en presencia opcional de un cosolvente, por ejemplo, cloruro de metileno o de 1,2-dicloroetano. Las ciclizaciones se pueden conducir a temperaturas en el rango de 0°C hasta la del punto de reflujo del solvente empleado. Un experto en la técnica de la química heterocíclica entenderá fácilmente estas condiciones o puede consultar las enseñanzas de Mondeshka *et al.*, *II Farmaco*, 1994, 49. 475-480 o Venkov *et al.*, *Synthesis*, 1990, 253-255. Las ciclizaciones se pueden también efectuar por el tratamiento de compuestos de la fórmula (VII)

ES 2 304 984 T3

con los ácidos fuertes de Lewis, como por ejemplo, tricloruro de aluminio típicamente en solventes halogenados como el cloruro de metileno. Un experto en la técnica estará familiarizado con lo precedente enseñado por Kaiser *et al.*, J. Med. Chem., 1984, 27, 28-35 y Wyrick *et al.*, J. Med. Chem., 1981, 24, 1013-1015.

5 Finalmente, los compuestos designados de la fórmula (I) de esta invención pueden prepararse mediante el tratamiento de compuestos de la fórmula (VIII, X = Br, o I) con ácidos borónicos de un arilo o heteroarilo o los ésteres del ácido borónico del arilo o del heteroarilo, donde Y es equivalente a B(OH)₂ o a B(OR^a)(OR^b) (donde R^a y R^b son alquilos inferiores, es decir, C₁-C₆, o tomados juntos, R^a y R^b son alquilemos inferiores, es decir, C₂-C₁₂) en presencia de un catalizador metálico con o sin una base en un solvente inerte para dar compuestos de isoquinolina de la fórmula (XIII). Los catalizadores metálicos incluyen, pero no se limitan a, las sales o los complejos de las fosfinas de Cu, Pd, o Ni (p. ej. Cu(OAc)₂, PdCl₂(PPh₃)₂, NiCl₂(PPh₃)₂). Las bases pueden incluir, pero no se limitan a, carbonatos de metal alcalinotérreo, bicarbonatos de metal alcalinotérreo, hidróxidos de metal alcalinotérreo, carbonatos de metal alcalinos, bicarbonatos de metal alcalinos, hidróxidos de metal alcalinos, hidruros de metal alcalinos, (preferiblemente hidruro de sodio), alcóxidos de metal alcalinos (preferiblemente metóxido de sodio o etóxido de sodio), hidruros de metal alcalinotérreo, dialquilamidas de metal alcalinas (preferiblemente diisopropilamida de litio), bis(trialquilsilil)amidas de metal alcalinas (preferiblemente bis(trimetilsilil)amida de sodio), aminas trialquílicas (preferiblemente diisopropil-etilamina o trietilamina) o aminas aromáticas (preferiblemente piridina). Los solventes inertes pueden incluir, pero no están limitados a, el acetonitrilo, éteres dialquílicos (preferiblemente éter dietílico), éteres cíclicos (preferiblemente tetra-hidrofurano o 1,4-dioxano), N,N-dialquilacetamidas (preferiblemente dimetilacetamida), N,N-dialquilformamidas (preferiblemente dimetilformamida), dialquilsulfóxidos (preferiblemente dimetilsulfóxido), hidrocarburos aromáticos (preferiblemente benceno o tolueno) o haloalcanos (preferiblemente cloruro de metileno). Las temperaturas de reacción preferidas fluctúan desde la temperatura ambiente hasta la del punto de ebullición del solvente empleado. Las reacciones se pueden efectuar en cristalería convencional o en una de muchas unidades sintetizadoras paralelas comercialmente disponibles. Los ácidos borónicos no disponibles comercialmente o los ésteres de ácido borónico se pueden obtener del arilo del haluro correspondiente opcionalmente sustituido según lo descrito por Gao *et al.*, Tetrahedron, 1994, 50, 979-988.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden obtener en forma de (R) y (S) enantioméricamente puros, mediante la cristalización con las sales quirales también conocidas por un experto en la técnica, o alternativamente, se pueden aislar a través del HPLC con el empleo de las columnas quirales comercialmente disponibles.

Compuestos de la fórmula (I) de esta invención en donde R⁸=OH, se pueden preparar según la enseñanza de Kihara *et al.*, Tetrahedron, 1992, 48, 67-78, y Blomberg *et al.*, Synthesis, 1977, p. 18-30. Así compuestos de la cetona de la fórmula (VI) que poseen un ioduro-orto pueden tratarse con bases fuertes, tales como, pero no limitadas a, bases de litio de un alquilo inferior (C₁₋₆) (preferiblemente t-BuLi o n-BuLi) para producir el intercambio anticipado halógeno-metal seguido por la ciclización intramolecular de Barbier para generar compuestos de la fórmula (I) en donde R⁸=OH. Son necesarios solventes inertes tales como los éteres dialquílicos (preferiblemente éter dietílico), los éteres cíclicos (preferiblemente tetra-hidrofurano o 1,4-dioxano), etc., y las temperaturas de reacción se mantienen bajas (-78°C a -25°C) para evitar subproductos. Alternativamente, el intercambio halógeno-metal puede efectuarse también en presencia del níquel cerivalente, en cuyo caso las N,N-dialquilformamidas (preferiblemente dimetilformamida) sirven como solventes ideales. Esta ciclización se realiza mejor cuando X=Br para evitar la sobre-reducción o la reactividad intermolecular. Además, el tratamiento adicional de compuestos de la fórmula (I) en donde R⁸=OH, con un reactivo de halogenación o específicamente un reactivo fluorinante tal como, pero no limitado a, el trifluoruro de dietil-aminoazufre (DAST), proporciona fácilmente compuestos de la fórmula (I) en donde R⁸=F. Se pueden obtener más referencias de la revisión de Hudlicky, Organic Reactions, 1985, 35, p. 513-637.

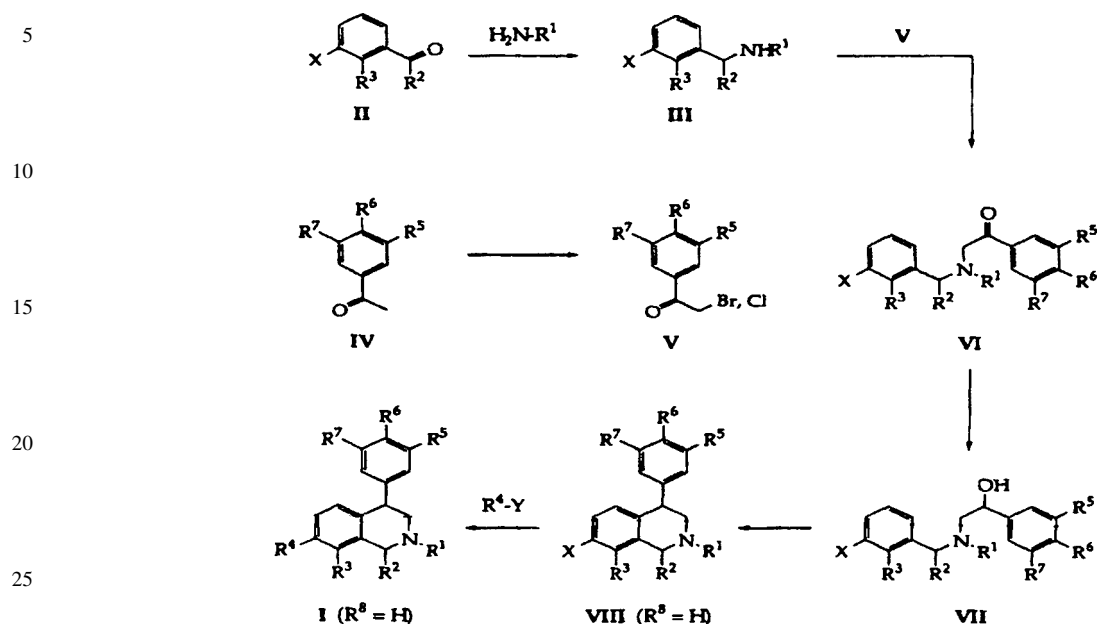
50 (Esquema pasa a página siguiente)

55

60

65

Esquema 1



30 Se apreciará que los compuestos útiles según la presente invención pueden contener centros asimétricos. Estos centros asimétricos pueden estar independientemente en la configuración R o S y tales compuestos son capaces de rotar un plano de luz polarizada en un polarímetro. Si dicho plano de luz polarizada es provocado por el compuesto al rotar en una dirección en sentido contrario a las agujas del reloj, el compuesto se dice que es el estereoisómero (-) del compuesto. Si dicho plano de luz polarizada es provocado por el compuesto al rotar en una dirección en el sentido de las agujas del reloj, el compuesto se dice que es el estereoisómero (+) del compuesto. Será evidente para aquellos expertos en la técnica que ciertos compuestos útiles según la invención pueden exhibir también isomerismo geométrico. Debe entenderse que la presente invención incluye isómeros y estereoisómeros geométricos individuales y mezclas de ellos, incluyendo mezclas racémicas, de compuestos de la fórmula (I) anterior. Tales isómeros se pueden separar de sus mezclas mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos, por ejemplo, técnicas cromatográficas y técnicas de recristalización, o se preparan por separado de isómeros apropiados a partir de sus intermediarios.

40 Los compuestos radioactivos de la invención son sintetizados por varios medios bien conocidos por expertos de habilidad ordinaria en la técnica, por ejemplo, usando materiales iniciales que incorporan aquí uno o más radioisótopos.

45 Esta invención proporciona composiciones que contienen los compuestos de la fórmula (I) descritos aquí, incluyendo, en particular, composiciones farmacéuticas que comprenden cantidades eficaces terapéuticamente de los compuestos y portadores aceptables farmacéuticamente.

50 Es otro objeto de la invención proporcionar kits con una pluralidad de ingredientes activos (con o sin portador) los cuales, juntos, se puedan utilizar con eficacia para realizar las nuevas terapias de combinación de la invención.

55 Es otro objeto de la invención proporcionar una nueva composición farmacéutica que sea eficaz en, y por sí misma para la utilización en una terapia de combinación beneficiosa porque incluye una pluralidad de ingredientes activos que puedan utilizarse de acuerdo con la invención.

60 La invención también proporciona los kits o los paquetes solos que combinan dos o más ingredientes activos útiles en tratar la enfermedad, kits o paquetes que proporcionan (solos o conjuntamente con un diluyente farmacéuticamente aceptable o portador), el compuesto de la fórmula (I) y el ingrediente activo adicional (solo o conjuntamente con el diluyente o portador) seleccionado entre un antagonista del receptor 1A de la serotonina, de un antagonista selectivo del receptor neuroquinina-1, y un precursor de la norepinefrina.

En la práctica, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en general por vía parenteral, intravenosa, subcutánea, intramuscular, colonial, nasal, intraperitoneal, rectal u oral.

65 Los productos según la invención se pueden presentar en formas que permiten la administración por la vía más conveniente y la invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un producto de acuerdo a la invención que son convenientes para el uso en la medicina humana o veterinaria. Estas composiciones pueden ser preparadas según los métodos acostumbrados, usando uno o más adyuvantes o excipientes aceptables

farmacéuticamente. Los adyuvantes comprenden, entre otros, diluyentes, medios acuosos estériles y varios solventes orgánicos no tóxicos. Las composiciones pueden ser presentadas en la forma de tabletas, píldoras, gránulos, polvos, soluciones o suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires o jarabes, y pueden contener uno o más agentes elegidos del grupo que comprende los dulcificantes, condimentos, colorantes, o estabilizadores para obtener preparaciones aceptables farmacéuticamente.

La elección del vehículo y el contenido de sustancia activa en el vehículo se determinan generalmente de acuerdo con la solubilidad y las propiedades químicas del producto, el modo particular de administración y las prevenciones a ser observadas en la práctica farmacéutica. Por ejemplo, excipientes tales como lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato dicálcico y agentes de desintegración tales como almidón, ácidos algínicos y ciertos silicatos complejos combinados con lubricantes tales como estearato de magnesio, sulfato de lauril y sodio y talco se pueden utilizar para preparar las tabletas. Para preparar una cápsula, es ventajoso utilizar la lactosa y los polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando las suspensiones acuosas son utilizadas pueden contener los agentes emulsionantes o agentes que facilitan la suspensión. También pueden ser utilizados diluyentes tales como sucrosa, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, glicerol y cloroformo o mezclas de éstos.

Para la administración parenteral se utilizan emulsiones, suspensiones o soluciones de los productos según la invención en aceite vegetal, por ejemplo, aceite de sésamo, aceite de maní o aceite de oliva, o soluciones acuoso-orgánicas tales como agua y propilenglicol, ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo, así como soluciones acuosas estériles de sales farmacéuticamente aceptables. Las soluciones de las sales de los productos según la invención son especialmente útiles para la administración por inyección intramuscular o subcutánea. Las soluciones acuosas, que comprenden también soluciones de las sales en agua destilada pura, pueden ser utilizadas para la administración intravenosa a condición de que su pH se ajuste convenientemente, que se les apliquen búferes juiciosamente y se hagan isotónicas con una suficiente cantidad de cloruro de sodio o glucosa y son esterilizadas mediante calor, irradiación o microfiltración.

Composiciones convenientes que contienen los compuestos de la invención se pueden preparar por medios convencionales. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden disolver o suspender en un portador conveniente para el uso en un nebulizador o en un aerosol de la suspensión o solución, o se pueden absorber o adsorber sobre un portador sólido adecuado para el uso en un inhalador de polvo seco.

Composiciones sólidas para la administración rectal incluyen los supositorios formulados de acuerdo con métodos conocidos y que contienen por lo menos un compuesto de la fórmula (I).

El porcentaje del ingrediente activo en las composiciones de la invención se puede variar, siendo necesario que constituya una proporción tal que se obtenga una dosificación conveniente. Obviamente, varias formas de dosificación unitarias pueden ser administradas casi al mismo tiempo. La dosis empleada será determinada por el médico, y depende del efecto terapéutico deseado, la vía de administración y la duración del tratamiento, y la condición del paciente. En el adulto, las dosis son generalmente desde cerca de 0,01 hasta cerca de 100, preferiblemente cerca de 0,01 a cerca de 10 mg/kg de peso corporal por día por inhalación, desde cerca de 0,01 hasta cerca de 100, preferiblemente 0,1 a 70, más especialmente 0,5 a 10 mg/kg de peso corporal por día para administración oral, y desde cerca de 0,01 hasta cerca de 50, preferiblemente 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal por día para administración intravenosa. En cada caso particular, las dosis serán determinadas de acuerdo con los factores distintivos del sujeto a ser tratado, por ejemplo, edad, peso, estado general de salud y otras características las cuales pueden influenciar la eficacia del producto medicinal.

Los productos según la invención se pueden administrar con tanta frecuencia como sea necesario para obtener el efecto terapéutico deseado. Algunos pacientes pueden responder rápidamente a una dosis más alta o más baja y pueden encontrar adecuadas dosis de mantenimiento mucho más débiles. Para otros pacientes, puede ser necesario tener tratamientos a largo plazo a razón de 1 a 4 dosis por día, de acuerdo con las condiciones fisiológicas de cada paciente particular. Generalmente, el producto activo se puede administrar oralmente 1 a 4 veces por día. Es evidente que, para otros pacientes, será necesario prescribir no más que una o dos dosis por día.

La presente invención proporciona compuestos que inhiben la captación sináptica de norepinefrina, dopamina y serotonina y por lo tanto se cree que son útiles en tratar un desorden que se produce por la disponibilidad disminuida de serotonina, norepinefrina o dopamina o es dependiente de ella. Aunque los compuestos de la fórmula (I) inhiben la captación sináptica de norepinefrina, dopamina y serotonina, en cualquier compuesto individual estos efectos inhibitorios se pueden manifestar a la misma o a concentraciones o dosis sumamente diversas. Como resultado, algunos compuestos de la fórmula (I) son útiles en tratar tal desorden a dosis a las cuales la captación sináptica de norepinefrina puede ser inhibida substancialmente pero a las cuales la captación sináptica de serotonina o la captación de dopamina no se inhibe substancialmente, o viceversa. También, algunos compuestos de la fórmula (I) son útiles en tratar tal desorden a dosis a las cuales la captación sináptica de dopamina puede ser inhibida substancialmente pero a las cuales la captación sináptica de norepinefrina o serotonina no se inhibe substancialmente, o viceversa. Y, recíprocamente, algunos compuestos de la fórmula (I) son útiles en tratar tal desorden a dosis en las cuales la captación sináptica de serotonina puede estar inhibida substancialmente pero en los cuales la captación sináptica de norepinefrina o dopamina no se inhibe substancialmente, o viceversa. Otros compuestos de la fórmula (I) son útiles en tratar tal desorden a dosis en las cuales la captación sináptica de norepinefrina, dopamina y serotonina se inhibe sustancialmente.

Las concentraciones o dosis a las que un compuesto ensayado inhibe la captación sináptica de norepinefrina, dopamina y serotonina son determinados fácilmente por el uso del análisis estándar y de las técnicas bien conocidas y apreciadas por uno de habilidad ordinaria en la técnica. Por ejemplo, el grado de inhibición a una dosis particular en ratas se puede determinar por el método de Dudley *et al.*, [J. Pharmacol. Exp. Ther. 217: 834-840 (1981)].

La dosis inhibitoria eficaz terapéuticamente es una que es eficaz en inhibir substancialmente la captación sináptica de norepinefrina, la captación sináptica de dopamina, o la captación sináptica de serotonina o inhibir la captación sináptica de dos o más de la captación de norepinefrina, dopamina y serotonina. La dosis inhibitoria eficaz terapéuticamente puede ser determinada fácilmente por los expertos en la técnica usando la gama convencional que encuentran las técnicas y los resultados análogos obtenidos en los sistemas de ensayo descritos anteriormente.

Los compuestos de esta invención proporcionan un índice terapéutico particularmente beneficioso con relación a otros compuestos disponibles para el tratamiento de desórdenes similares. Sin intentar ser limitados por la teoría, se cree que esto es debido, por lo menos en parte, a algunos de los compuestos que tienen afinidades de unión más altas, por ejemplo, su capacidad de ser selectivo, para la proteína transportadora de norepinefrina ("NET") sobre los transportadores para otros agentes neuroquímicos, por ejemplo, la proteína transportadora de la dopamina ("DAT") y la proteína transportadora de la serotonina ("SERT").

Las afinidades de unión son demostradas por un número de medios bien conocidos a los expertos en la técnica, incluyendo, sin limitación, aquéllos descritos en la sección de Ejemplos más abajo. Brevemente, por ejemplo, extractos conteniendo proteínas de las células, por ejemplo, células de HEK293E, expresando las proteínas del transportador que se incuban con ligantes radioactivos para las proteínas. La unión de los radioligandos a las proteínas es reversible en presencia de otros ligandos de la proteína, por ejemplo, los compuestos de esta invención; dicha reversibilidad, según lo descrito debajo, proporciona medios de medir las afinidades de unión de los compuestos para las proteínas (K_i). Un valor más alto de K_i para un compuesto es indicativo de que el compuesto tiene menos afinidad de unión para una proteína que para un compuesto con un K_i más bajo; inversamente, valores más bajos de K_i son indicativos de mayores afinidades de unión.

Por consiguiente, la diferencia en la selectividad del compuesto para las proteínas es indicada por un K_i más bajo para la proteína para la cual el compuesto es más selectivo, y un K_i más alto para la proteína para la cual el compuesto es menos selectivo. Así, cuanto más alto es el cociente en los valores de K_i de un compuesto para la proteína A con respecto al de la proteína B, mayor es la selectividad de los compuestos para el último sobre el anterior (teniendo el anterior un K_i más alto y el último un K_i más bajo para ese compuesto). Los compuestos proporcionados en la presente solicitud inducen pocos efectos secundarios durante el uso terapéutico debido a su selectividad para la proteína transportadora de la norepinefrina, según lo indicado por los cocientes de sus K_i para ligar a NET sobre aquéllos para ligar a otras proteínas transportadoras, por ejemplo, DAT y SERT. Generalmente, algunos de los compuestos de esta invención tienen un cociente de K_i para DAT/NET de por lo menos cerca de 2:1; generalmente también tienen un cociente de SERT/NET de por lo menos cerca de 20:1.

Por otra parte, la valoración *in vivo* de la actividad de compuestos en los transportadores del NE y de DA es, por ejemplo, mediante la determinación de su capacidad de prevenir los efectos sedativos de la tetrabenacina (TBZ) (véase, por ejemplo, G. Stille, *Arzn. Forsch* 14: 534-537, 1964).

Las dosis seleccionadas al azar y codificadas de los compuestos de la prueba se administran a los ratones, al igual que después una dosis de tetrabenacina. Los animales entonces se evalúan para el antagonismo de la pérdida exploratoria inducida por tetrabenacina y de la ptosis en los intervalos especificados del tiempo después de la administración de la droga. La actividad exploratoria, por ejemplo, es evaluada colocando el animal en el centro de un círculo y evaluando entonces la cantidad de tiempo que le toma al animal intersectar el perímetro del círculo - generalmente, a más largo el tiempo que le toma al animal hacer esta intersección, mayor es su pérdida de actividad exploratoria. Además, se considera que un animal tiene ptosis si sus párpados están por lo menos 50% cerrados. Más del 95% de los ratones del control (vehículo-tratado) esperan exhibir pérdida exploratoria y la ptosis; la actividad relacionada con el compuesto se calcula entonces como el porcentaje de los ratones que no podían responder a la dosis del desafío de la tetrabenacina, con compuestos más eficaces terapéuticamente esperaron mejorar en la reducción de pérdida de comportamiento exploratorio y de ptosis.

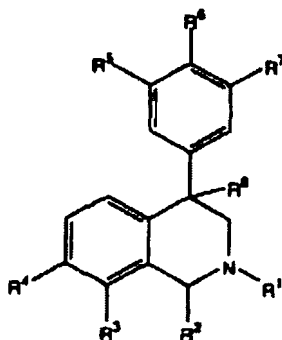
Por consiguiente, esta invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el uso en métodos de tratar sujetos afligidos con varios desórdenes neurológicos y psiquiátricos administrando a dichos sujetos una dosis de una composición farmacéutica proporcionada en la presente solicitud. Dichos desórdenes incluyen, sin limitación, desorden de déficit de atención-hiperactividad, ansiedad, depresión, desorden de estrés posttraumático, parálisis supranuclear, desórdenes de alimentación, desorden obsesivo compulsivo, analgesia, suspensión defuma, ataques de pánico, parkinson y fobia. Los compuestos proporcionados aquí son particularmente útiles en el tratamiento de éstos y otros desórdenes debido, por lo menos en parte, a su capacidad de ligar selectivamente a las proteínas transportadoras para ciertos agentes neuroquímicos con una mayor afinidad que a las proteínas transportadoras para otros agentes neuroquímicos.

Los compuestos de la invención, sus métodos o preparación y su actividad biológica aparecerán más claramente del análisis de los ejemplos siguientes que se presentan como una ilustración solamente.

Ejemplos

Los compuestos enumerados en la Tabla 1 de abajo (Ejemplos 1-26) fueron hechos según los esquemas sintéticos dispuestos anteriormente, y tienen los puntos de fusión, o han sido identificados por espectroscopia de masa (MS), según lo dispuesto en la tabla; donde un compuesto es un aceite o un sólido, éstos se relacionan aquí como tal.

TABLA I



Ex.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	Mp (°C)
1	Me	H	H	fenilo	H	H	H	H	Aceite, MS
2	Me	H	H	2-clorofenilo	H	H	H	H	Aceite, MS
3	Me	H	H	3-clorofenilo	H	H	H	H	Aceite, MS
4	Me	H	H	4-clorofenilo	H	H	H	H	Aceite, MS
5	Me	H	H	2-metoxifenilo	H	H	H	H	Aceite, MS
6	Me	H	H	3-metoxifenilo	H	H	H	H	Aceite, MS
7	Me	H	H	4-metoxifenilo	H	H	H	H	Aceite, MS
8	Me	H	H	4-dimetil-aminofenilo	H	H	H	H	89-90
9	Me	H	H	4-metil-2-furanilo	H	H	H	H	Aceite, MS
10	Me	H	H	5-metil-2-furanilo	H	H	H	H	63-66
11	Me	H	H	3-furanilo	H	H	H	H	188-189
12	Me	H	H	2-tienilo	H	H	H	H	Aceite, MS
13	Me	H	H	3-tienilo	H	H	H	H	Aceite, MS
14	Me	H	H	3,5-dimetil-4-isoxazola	H	H	H	H	Aceite, MS
15	Me	H	H	2-piridilo	H	H	H	H	Aceite, MS
16	Me	H	H	3-piridilo	H	H	H	H	Aceite, MS
17	Me	H	H	4-piridilo	H	H	H	H	Aceite, MS
18	Me	H	H	3-piridilo	F	F	H	H	98-99,5
19	Me	H	H	2-metoxi-3-piridilo	H	H	H	H	Aceite, MS
20	Me	H	H	6-metoxi-3-piridil	H	H	H	H	Aceite, MS
21	Me	H	H	3,5-pirimidinilo	H	H	H	H	Aceite, MS
22	Me	H	H	3,5-pirimidinilo	F	F	H	H	Sólido
23	Me	H	H	3,5-pirimidinilo	H	Me	H	H	146-147,5
24	Me	H	H	2,6-pirimidinilo	H	H	H	H	Aceite, MS
25	Me	H	H	3,5-dimetil-4-isoxazola	H	OMe	H	H	Aceite, MS
26	Me	H	H	2-piridilo	H	OMe	H	H	Aceite, MS

Ejemplo 1

Preparación de 4,7-difenil-2-metil-1,2,3,4-tetra-hidroisquinolina

Paso A

Una solución de 3-bromobenzaldehído (12,03 g, de 7,3 ml, 65,0 mmol) y de metilamina (40% acuosa, 7,3 ml, 84,5 mmol) en metanol (70 ml) fue agitado por 10 minutos a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno una solución amarilla débil. El borohidruro de sodio (NaBH_4 , 1,23 g, 35,5 mmol) fue agregado porción a porción por cinco minutos y la solución resultante agitada por una hora. Se adicionó 2-cloroacetofenona sólido (10,1 g, 65,0 mmol) a la reacción de la mezcla y la solución se agitó una hora a temperatura ambiente. Cuando la reacción finalizó por cromatografía de capa fina (3:7 acetato de etilo/hexanos), se adicionó lentamente un equivalente completo de

ES 2 304 984 T3

borohidruro de sodio (2,46 g, 65,0 mmol) y la reacción fue agitada por doce horas. La reacción fue apagada con agua (50 ml) y extraída con cloruro de metileno (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (2 x 40 ml), secados en sulfato de sodio anhidro, filtrados, y concentrados en vacío. La cromatografía (SiO₂, 800 g, 3:7 acetato de etilo/hexanos) produjo el producto como un líquido amarillo viscoso (8,95 g): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 7,47-7,21 (m, 8H); 4,76 (dd, 1H, J = 4.4, 9.9 Hz), 3.91 (br s, 1H), 3.60 (q, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.31 (s, 3H).

Paso B

El producto del Paso A (3,50 g, 11,6 mmol) fue agitado en cloruro de metileno (500 ml) a 0°C. Para esto fue adicionado gota a gota ácido sulfúrico al 98% (50 ml) durante 30 minutos. La reacción fue agitada 30 minutos adicionales hasta que la cromatografía de capa fina (2:1 acetato de etilo/hexanos) indicó que la reacción se ha completado. La solución fue diluida con agua (50 ml) y basificada con la adición lenta de NH₄OH al 25%. El producto fue extraído con cloruro de metileno (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml), secadas en sulfato de mg anhidro, filtradas y concentradas en vacío. La cromatografía (SiO₂, 300 g, 2:1 acetato de etilo/hexanos) produjo el producto como un aceite amarillo ligero viscoso (0,98 g): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.32-7.14 (m, 7H), 6.74 (m, 1H), 4.20 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 3.65 (q, 2H), 3.02 (dd, 1H, J = 5.7, 12.0 Hz), 2.52 (dd, 1H, J = 8.8, 11.5 Hz), 2.42 (s, 3H). C NMR (CDCl₃, 75 MHz) y 144.1, 137.5, 136.3, 131.1, 129.4, 129.0, 128.4, 126.7, 120.0, 61.5, 58.0, 45.8, 45.5. HRMS-Cl calculado, para C₁₆H₁₆NBr[M+H]⁺ 302.0540. Encontrado 302.0535. La base libre fue convertida a su sal del maleato disolviendo el aceite en una mínima cantidad de etanol absoluto, agregando un equivalente de ácido maleico y poniendo la solución a -30°C hasta que ocurrió la formación cristalina. La filtración produjo un sólido blanco: Pf 17,0-174,0°C. Anal. Calculado. Para C₂₀H₂₀NBrO₄: C, 57.43; H, 4.829; N, 3.358. Encontrado: C, 57,27; H 4,89; N, 3,27.

Paso C

El producto del Paso B (0,100 g, 0,33 mmol) en éter dimetílico etilenglicol (1 ml) que había sido rociado previamente bajo nitrógeno por diez minutos se trató con 2N Na₂CO₃ (0,40 ml) seguido por ácido borónico de fenilo (51 mg, 0,41 mmol) y una cantidad catalizadora de Pd(PPh₃)₄ (39 mg, 0,033 mmol). La reacción calentada a 70°C con agitación por ocho horas, tiempo durante el cual la solución se tornó lentamente naranja/marrón. La reacción fue diluida con 1 ml de agua y extraída con cloruro de metileno (7 x 1 ml). La capa orgánica combinada fue concentrada al vacío. La cromatografía (SiO₂, 60 g, 2:1 acetato de etilo/hexanos) produjo el producto puro como un aceite (50.2 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) y δ 7.58-7.22 (m, 12H), 6.94 (m, 1H), 4.31 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 3.76 (q, 2H), 3.07 (dd, 1H, J = 5.9, 11.4 Hz), 2.61 (dd, 1H, J=8.8, 11,4 Hz), 2.46 (s, 3H). HRMS-Cl calculado como C₂₂H₂₂NCl[M+H]⁺+300.1752. Encontrado 300.1763.

Los Ejemplos 2-8 fueron preparados según el método ejemplificado para la preparación del Ejemplo 1.

Ejemplo 2

Preparación de 7-(2-cloro)fenil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina

El producto del Ejemplo 1, Paso B (0,200 g, 0,66 mmol) y de ácido 2 clorofenil borónico (157 mg, 1,00 mmol) producido, después de cromatografía, el producto puro como un aceite (123 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) y δ 7.47-6.92 (m, 12H), 4.32 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 3.74 (q, 2H), 3.06 (dd, 1H, J = 6.2, 11.7 Hz), 2.62 (dd, 1H, J = 8.5, 11.4 Hz), 2.45 (s, 3H). HRMS-Cl calculado como C₂₂H₂₁NCl [M+H]⁺-334.1362. Encontrado 334.1355.

Ejemplo 3

Preparación de 7-(3-cloro)fenil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina

El producto del Ejemplo 1, Paso B (0,100 g, 0,33 mmol) y ácido 3-clorofenil borónico (65 mg, 0,41 mmol) producido, después de cromatografía, el producto puro como un aceite (60,8 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.55 (m, 1H), 7.45-7.21 (m, 10H), 6.94 (m, 1H), 4.31 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 3.79 (q, 2H), 3.09 (dd, 1H, J = 5.5, 11.4 Hz), 2.65 (dd, 1H, J = 8.8, 11.7 Hz), 2.48 (s, 3H). HRMS-Cl calculado como C₂₂H₂₁NCl [M+H]⁺ 334.1362. Encontrado 334.1374.

Ejemplo 4

Preparación de 7-(4-cloro)fenil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina

El producto del Ejemplo 1, Paso B (0,200 g, 0,66 mmol) y del ácido 4-clorofenil borónico (157 mg, 1,00 mmol) producido, después de cromatografía, el producto puro como un aceite (116 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) y δ 7.51-7.21 (m, 11H), 6.94 (m, 1H), 4.30 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 3.75 (q, 2H), 3.07 (dd, 1H, J = 5.9, 11.8 Hz), 2.60 (dd, 1H, J = 8.8, 11.8 Hz), 2.46 (s, 3H). HRMS-Cl calculado como C₂₂H₂₁NCl [M+H]⁺ 334.1362. Encontrado 334.1366.

ES 2 304 984 T3

Ejemplo 5

Preparación de 7-(2-metoxi)fenil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina

5 El producto del Ejemplo 1, Paso B (0.200 g, 0.66 mmol) y del ácido 2-metoxifenil borónico (152 mg, 1.00 mmol) producido, después de cromatografía, el producto puro como un aceite (121 mg): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) y δ 7.34-7.20 (m, 9H), 7.03-6.88 (m, 3H), 4.30 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 3.80 (s, 3H), 3.73 (q, 2H), 3.06 (dd, 1H, J = 5.5, 11.4 Hz), 2.60 (dd, 1H, J = 5.5, 11.4 Hz), 2.44 (s, 3H). HRMS-Cl calculado como $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}$ [M+H] $^+$ +330.1858. Encontrado 330.1874.

10

Ejemplo 6

Preparación de 7-(3-metoxilfenil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina

15 El producto del Ejemplo 1, Paso B (0,200 g, 0,66 mmol) y del ácido 3-metoxifenil borónico (152 mg, 1,00 mmol) producido, después de cromatografía, el producto puro como un aceite (112): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) y δ 7.36-6.85 (m, 12H), 4.30 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.80 (q, 2H), 3.10 (dd, 1H, J = 5.8, 11.7 Hz), 2.67 (dd, 1H, J = 8.7, 11.0 Hz), 2.48 (s, 3H). HRMS-Cl calculado como $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}$ [M+H] $^+$ +330.1858. Encontrado 330.1848.

Ejemplo 7

Preparación de 7-(4-metoxi)fenil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina

25 El producto del Ejemplo 1, Paso B (0,200 g, 0,66 mmol) y del ácido 4-metoxifenil-borónico (152 mg, 1,00 mmol) producido, después de cromatografía, el producto puro como un aceite (114 mg): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) y δ 7.53-6.90 (m, 12H), 4.30 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 3.84 (s, 3H), 3.73 (q, 2H), 3.06 (dd, 1H, J = 6.6, 11.9 Hz), 2.61 (dd, 1H, J = 8.8, 11.7 Hz), 2.46 (s, 3H). HRMS-Cl calculado como $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}$ [M+H] $^+$ +330.1858. Encontrado 330.1871.

Ejemplo 8

30

Preparación de 7-(4-N,N-dimetil-amino)fenil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina

35 El producto del Ejemplo 1, Paso B (0,200 g, 0,66 mmol) y de ácido 4-N,N-dimetil-aminofenil-borónico (165 mg, 1,00 mmol) producido, después de cromatografía, el producto puro como un aceite que se cristalizó sobre estar parado (103 mg): Pf 89-90°C, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) y δ 7.47 (m, 2H) 7.33-7.21 (m, 7H), 6.90 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 4.29 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 3.84 (s, 3H), 3.74 (q, 2H), 3.05 (dd, 1H, J = 5.5, 11.4 Hz), 2.98 (s, 6H), 2.60 (dd, 1H, J = 8.7, 11.3 Hz), 2.45 (s, 3H). HRMS-Cl calculado como $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2$ [M+H] $^+$ 343.2174. Encontrado 343.2174.

Ejemplo 9

40

Preparación de 7-[(4-metil-2)tienil]-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina

Paso A

45 A una solución de cloruro de oxalilo (8.72 ml, 99.33 mmol) en cloruro de metileno anhidro (240 ml) a -78°C se agregó dimetil sulfóxido de anhidro (14.12 ml, 199 mmol). Después de agitar por 15 minutos, alcohol 3-iodobencil fue disuelto en 50 ml de cloruro de metileno anhidro y agregado gota a gota a la solución refrescada vía la jeringuilla por cuatro minutos. Después de 30 minutos, la trietilamina (41.04 ml, 295 mmol) fue agregada y agitado a -78°C por una hora antes de ser calentado a 0°C. Después de una hora, la reacción fue vertida en agua (1 L) y las capas separadas.

50 La capa acuosa fue extraída con éter dietílico (4 x 150 ml) y los extractos orgánicos combinados secados por sulfato de magnesio anhidro, filtrado y concentrado al vacío. La cromatografía (SiO_2 , 300 g, 2:8 acetato de etilo/hexanos) produjo el producto como un aceite (26.83 g): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.92 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.85 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.29 (t, 1H, J = 8 Hz).

Paso B

60 El producto del Paso A (26,83 g, 0,115 mol) fue agitado con metilamina acuosa (12,8 ml, 148 mmol) en metanol (115 ml) por 1 hora. Borohidruro de sodio (2,18 g, 0,058 mol) fue agregado porción a porción, y la mezcla resultante agitada a temperatura ambiente durante la noche. El metanol fue removido al vacío, y agua destilada (250 ml) agregada al residuo. La solución resultante fue extraída con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con sulfato de sodio anhidro, filtrados, y concentrados al vacío para producir un aceite (28.61 g): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.69 (s, 1H), 7.58 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 7.27 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.05 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 3.69 (s, 2H), 2.43 (s, 3H).

Paso C

65 Al producto del Paso B (28,6 g, 0,116 mol) en cloruro de metileno (194 ml) se le agregó trietilamina (13,7 ml, 0,116 mol) y la solución se enfrió a 0°C. 2-Bromoacetofenona (28,86 g, 0,145 mol) en cloruro de metileno (182 ml)

ES 2 304 984 T3

fue agregado por 20 minutos y la reacción agitada a temperatura ambiente por 3 horas, apagada con agua (500 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa resultante fue extraída con cloruro de metileno (5 x 100 ml) y la capa orgánica combinada fue secada con sulfato de sodio anhidro, filtrada, y concentrada al vacío para producir un aceite amarillo. La columna cromatográfica (SiO₂, 1.5 kilogramos, 1:1 acetato de etilo/hexanos) produjo el producto puro (16.05 g).¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.95(d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 7.32 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.05 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 3.81 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.37 (s, 3H).

Paso D

El producto del Paso C (16,05 g, 44 mmol) en metanol (70 ml) fue enfriado a 0°C y se agregó borohidruro de sodio (1,53 g, 40,5 mmol) porción a porción a la solución. La reacción fue agitada a 0°C por dos horas y el metanol removido al vacío. Se agregó agua destilada (500 ml) al residuo y la solución fue extraída con cloruro de metileno (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con sulfato de sodio anhidro, filtrados, y concentrados al vacío para producir el producto como un sólido amarillo pálido (14,86 g) que fueron utilizados sin purificación adicional.¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.67 (s, 1H), 7.62 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.29 (m, 6H), 7.08 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 4.76 (dd, 1H, J = 4.0, 9.9 Hz), 3.90 (s, 1H), 3.67 (d, 1H, J = 13.18 Hz), 3.48 (d, 1H, J = 13.18 Hz), 2.57 (m, 2H), 2.37 (s, 3H).

Paso E

El producto del Paso D (13,48 g, 36,7 mmol) en cloruro de metileno (148 ml) fue enfriado a 0°C seguido por la adición de AlCl₃ (10,77 g, 80,7 mmol) en cloruro de metileno (100 ml). La reacción fue agitada por una hora a 0°C, calentada a temperatura ambiente y agitada por 1 hora. La solución fue vertida lentamente sobre hielo/agua y las capas separadas. La fase acuosa fue extraída con cloruro de metileno (4 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados secados con sulfato de sodio anhidro, filtrados, y concentrados al vacío para producir un aceite rojo. La columna cromatográfica (SiO₂, 1:1 acetato de etilo/hexanos) produjo el producto como un aceite amarillo (5,59 g):¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.40 (s, 1H), 7.37 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.23 (m, 5H), 6.61 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.20 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 3.69 (d, 1H, J = 15.2 Hz), 3.57 (d, 1H, J = 15.2 Hz), 3.02 (dd, 1H, J = 5.8, 11.5 Hz), 2.54 (dd, 1H, J = 8.6, 11.6 Hz), 2.42 (s, 3H).

Paso F

El producto del Paso E (0,25 g, 0,72 mmol) en dimetil éteretilenglicol (3 ml), que había sido rociado previamente bajo nitrógeno por diez minutos se trató con 2N Na₂CO₃ (1,6 ml) y 4-metiltiofeno-2-ácido borónico (152 mg, 1,07 mmol). Una cantidad catalizadora de Pd(PPh₃)₄ (83 mg, 0,072 mmol) fue agregada y la reacción calentada al reflujo por cuatro horas hasta que la cromatografía de capa fina (2:1 acetato de etilo/hexanos) indicó que la reacción se ha completado. La reacción fue refrescada, apagada con bicarbonato de sodio saturado (50 ml) y extraída con éter dietílico (4 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con sulfato de sodio anhidro, filtrados y concentrados al vacío para producir el producto como un aceite amarillo. La cromatografía (SiO₂, 50 g, 1:1 acetato de etilo/hexanos) produjo el producto puro como un aceite amarillo (134 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.20(m, 6H), 7.01 (s, 1H), 6.78 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 4.20 (t, 1H, J = 7.0 Hz), 3.72 (d, 1H, J = 14.65 Hz), 3.57 (d, 1H, J = 14.65 Hz), 2.98 (dd, 1H, J = 5.5, 10.6 Hz), 2.49 (dd, 1H, J = 8.6, 11.5 Hz), 2.38 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). HRMS-Cl calculado como C₂₁H₂₂NS [M+H]⁺ 320.1473. Encontrado 320.1472. Los Ejemplos 10-17 fueron preparados según el método ejemplificado para la preparación de los Ejemplos 1, 9.

Ejemplo 10

Preparación de 7-[(5-metil-2)furanyl]-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina

El producto del Ejemplo 9, Paso E (0,30 g, 0,86 mmol) y del éster pinacol 5-metilfurano-2-borónico producido (268 mg, 1,29 mmol), después de la cromatografía, el producto puro como un aceite anaranjado que se cristalizó en el lugar (188 mg): Pf 63,0-66,0°C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.27 (m, 7H), 6.86 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.47 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 6.03 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 4.27 (t, 1H, J = 7.0 Hz), 3.79 (d, 1H, J = 14.46 Hz), 3.64 (d, 1H, J = 14.46 Hz), 3.05 (dd, 1H, J = 6.8, 11.5 Hz), 2.56 (dd, 1H, J = 8.8, 11.4 Hz), 2.44 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). HRMS-Cl calculado como C₂₁H₂₂NO[M+H]⁺ 304.1701. Encontrado 304.1700.

Ejemplo 11

Preparación de 7-(3-furanyl)-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina

El producto del Ejemplo 1, Paso B (0,100 g, 0,33 mmol) y el ácido 3-furano borónico producido (46 mg, 0,41 mmol), después de la cromatografía, el producto puro como un sólido (48,7 mg): Pf 188,0 - 189,0°C (dec). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.69 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.33-7.19 (m, 7H), 6.87 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 4.29 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 3.73 (q, 2H), 3.06 (dd, 1H, J = 5.9, 11.4 Hz), 2.57 (dd, 1H, J = 8.7, 11.3 Hz), 2.45 (s, 3H). HRMS-Cl calculado como C₂₀H₂₀NO[M+H]⁺ 290.1545. Encontrado 290.1558.

ES 2 304 984 T3

Ejemplo 12

Preparación de 2-metil-4-fenil-7-(2-tienil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina

5 El producto del Ejemplo 1, Paso B (0,100 g, 0,33 mmol) y del ácido borónico 2-tiofeno producido (53 mg, 0,41 mmol), después de la cromatografía, el producto puro como un aceite (68,6 mg): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.33-7.19 (m, 9H), 7.06 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 4.28 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 3.73 (q, 2H), 3.06 (dd, 1H, J = 5.5, 11.7 Hz), 2.58 (dd, 1H, J = 8.8, 11.3 Hz), 2.45 (s, 3H). HRMS-Cl calculado como $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NS}[\text{M}+\text{H}]^+$ +306.1316. Encontrado 306.1321.

10

Ejemplo 13

Preparación de 2-metil-4-fenil-7-(3-tienil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina

15 El producto del Ejemplo 1, Paso B (0,100 g, 0,33 mmol) y del ácido 3-tiofeno borónico producido (53 mg, 0,41 mmol), después de la cromatografía, el producto puro como un aceite (62,8 mg): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.41-7.21 (m, 10H), 6.90 (m, 1H), 4.29 (t, 1H, J = 6.2 Hz), 3.74 (q, 2H), 3.05 (dd, 1H, J = 5.8, 11.3 Hz), 2.59 (dd, 1H, J = 8.7, 11.3 Hz), 2.46 (s, 3H). HRMS-Cl calculado como $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NS}[\text{M}+\text{H}]^+$ +306.1316. Encontrado 306.1303.

Ejemplo 14

Preparación de 7-[(3,5-dimetil-4-isoxazola)-2-metil-4-fenil]-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina

25 El producto del Ejemplo 9, Paso E (0,25 g, 0,72 mmol) y del ácido 3,5-dimetilisoxazola-4-borónico producido (151 mg, 1,07 mmol), después de la cromatografía, el producto como un aceite amarillo que fue además purificado mediante cromatografía líquida a presión de la fase reversa en una columna C_{18} usando acetonitrilo/agua como eluyente (109 mg): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.28 (m, 5H), 6.94 (d, 3H, J = 5.1 Hz), 4.30 (t, 1H, J = 7.1 Hz), 3.80 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 3.65 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 3.08 (dd, 1H, J = 5.7, 11.5 Hz), 2.61 (dd, 1H, J = 8.8, 11.7 Hz), 2.46 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). HRMS-Cl calculado como $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2[\text{M}+\text{H}]^+$ 319.1810. Encontrado 319.1817.

30

Ejemplo 15

Preparación de 2-metil-4-fenil-7-(2-piridil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina

35 El producto del Ejemplo 9, Paso E (0,50 g, 1,43 mmol) endimetilformamida (10 ml) se trató con dibrorano de pinacol (400 mg, 1,58 mmol), acetato de potasio (420 mg, 4,28 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), complejo con el diclorometano (1:1) (120 mg, 0,15 mmol). La mezcla fue calentada a 80°C por dos horas, refrescada, y 2-bromopiridina (450 mg, 2,85 mmol), 2N Na_2CO_3 (14,25 ml), y [1,1'-bis(difenilfosfino)dicloropaldio(II) del ferroceno], complejo con el diclorometano (1:1) (60 mg, 0,075 mmol) agregado. La solución fue calentada a 80°C durante la noche, refrescada a la temperatura ambiente, y extraída con el éter dietílico (8 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (3 x 25 ml) y salmuera (1 x 25 ml), secados con sulfato de magnesio anhidro, filtrados y concentrados al vacío para producir el producto como un aceite. La cromatografía (SiO_2 , 100 g, demetanol al 5%/acetato etilo) produjo el producto como un aceite que fue además purificado por cromatografía líquida de alta presión de la fase reversa en una columna de C_{18} usando acetonitrilo/agua como eluyente (31 mg): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.67 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 7.71 (m, 3H), 7.26 (m, 6H), 6.98 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 4.33 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 3.86 (d, 1H, J = 14.83 Hz), 3.70 (d, 1H, J = 14.83 Hz), 3.08 (dd, 1H, J = 5.8, 11.4 Hz), 2.60 (dd, 1H, J = 8.6, 11.5 Hz), 2.46 (s, 3H). HRMS-Cl calculado como $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_1[\text{M}+\text{H}]^+$ 301.1705. Encontrado 301.1690.

Ejemplo 16

50

Preparación de 2-metil-4-fenil-7-(3-piridil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina

55 El producto del Ejemplo 1, Paso B (0,100 g, 0,33 mmol) y del ácido 3-piridina borónico producido (51 mg, 0,41 mmol), después de cromatografía, el producto puro como un aceite (67,2 mg): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.83 (m, 1H), 8.56 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.36-7.22 (m, 8H), 6.98 (m, 1H), 4.32 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 3.77 (q, 2H), 3.08 (dd, 1H, J = 4.8, 10.7 Hz), 2.61 (dd, 1H, J = 8.8, 11.7 Hz), 2.47 (s, 3H). HRMS-Cl calculado como $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2[\text{M}+\text{H}]^+$ +301.1705. Encontrado 301.1688.

Ejemplo 17

60

Preparación de 2-metil-4-fenil-7-(4-piridil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina

65 El producto del Ejemplo 9, Paso E (0,37 g, 1,06 mmol) y del ácido borónico 4-piridilo (196 mg, 1,59 mmol) produjo el producto como un aceite amarillo que fue purificado además por cromatografía líquida de alta presión de la fase reversa en una columna de C_{18} usando acetonitrilo/agua como eluyente (31 mg): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.63 (d, 2H, J = 4.6 Hz), 7.48 (d, 2H, J = 4.7 Hz), 7.29 (m, 7H), 7.00 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 4.33 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 3.86 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 3.70 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 3.09 (dd, 1H, J = 5.5, 11.4 Hz), 2.63 (dd, 1H, J = 8.6, 11.5 Hz), 2.48 (s, 3H). HRMS-Cl calculado como $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2[\text{M}+\text{H}]^+$ 301.1705. Encontrado 301.1679.

ES 2 304 984 T3

Ejemplo 18

Preparación de 4-(3,4-difluoro)fenil-2-metil-7-(3-piridil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina

5 Paso A

A 3,4-difluoroacetofenona (15,0 g, 96,0 mmol) en cloruro de metileno (840 ml) se agregó tribromuro de tetrabutylamonio (48,6 g, 101 mmol). La solución resultante fue agitada a temperatura ambiente por 48 horas. La concentración al vacío produjo un líquido anaranjado que fue disuelto en acetato de etilo (100 ml) y lavado con agua (2 x 40 ml) para remover el tribromuro de tetrabutylamonio restante. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro, filtrada, y concentrada al vacío produciendo un líquido amarillo crudo (30,3 g). Después de 12 horas a 0°C, se formó un sólido en el aceite amarillo; la filtración al vacío seguida por lavados con agua (2 x 50 ml) produjo el producto como un sólido blanco (12,2 g): Pf 30.0-31.0°C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) y δ 7.87-7.76 (m, 2H), 7.34-7.25 (m, 1H), 4.38 (s, 2H).

15 Paso B

Una solución de 3-bromobenzaldehído (12,03 g, 7,3 ml, 65,0 mmol) y de metilamina (40% acuoso, 7,3 ml, 84,5 mmol) en metanol (70 ml) fue agitado por 10 minutos a temperatura ambiente. Borohidruro de sodio (1,23 g, 35,5 mmol) fue agregado porción a porción durante cinco minutos y la solución agitada por una hora. El producto del Paso A (15,4 g, 65,0 mmol) fue agregado a la mezcla de reacción y a la reacción agitada por una hora. Cuando la reacción estaba completa por cromatografía de capa fina (3:7 acetato de etilo/hexanos), se adicionó un equivalente completo de borohidruro de sodio (2,46 g, 65,0 mmol) y la reacción fue agitada lentamente por doce horas. La reacción fue apagada con agua (50 ml) y la solución fue extraída con cloruro de metileno (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (2 x 40 ml), secados en sulfato de sodio anhidro, filtrados, y concentrados al vacío. La cromatografía (SiO₂, 800 g, 3:7 acetato de etilo/hexanos) produjo el producto como un aceite viscoso amarillo, (4,55 g): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) y δ 7.45-7.39(m, 2H), 7.26-7.02 (m, 4H), 4.70 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 3.96 (Br s, 1H), 3.60 (q, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.31 (s, 3H).

30 Paso C

Al producto del Paso B (4,55 g, 11,6 mmol) en cloruro de metileno (500 ml) a 0°C, fue agregado ácido sulfúrico al 98% (50 ml) gota a gota durante 30 minutos. La reacción fue agitada por 30 minutos hasta que la cromatografía de capa fina (2:1 acetato de etilo/hexanos) indicó la terminación de la reacción. La reacción fue diluida con agua (50 ml) y la solución basificada lentamente con NH₄ OH al 25%. El producto fue extraído con cloruro de metileno (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml), se secaron en sulfato de magnesio anhidro, fueron filtradas y concentradas al vacío. La cromatografía (SiO₂, 300 g, 2:1 acetato de etilo/hexanos) produjo el producto como un aceite amarillo ligero viscoso (1,34 g): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) y δ 7.26-6.89 (m, 5H), 6.74 (m, 1H), 4.13 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 3.62 (q, 2H), 2.93 (dd, 1H, J = 5.5, 11.7 Hz), 2.55 (dd, 1H, J = 7.3, 11.3 Hz), 2.41 (s, 3H). HRMS-Cl calculado como C₁₆H₁₅NBrF₂ [M+H]⁺+338.0356. Encontrado 338.0340.

Paso D

El producto del Paso C (0,800 g, 2,64 mmol) y ácido 3-piridilo borónico (111 mg, 0,9 mmol) produjo, después de la cromatografía, el producto puro como un sólido rosado (0,545 mg): Pf 98-99.5°C, ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.83 (m, 1H), 8.58 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.37-6.97 (m, 6H), 4.25 (t, 1H, J = 6.2 Hz), 3.74 (s, 2H), 3.74 (q, 2H), 3.00 (dd, 1H, J = 5.5, 11.4 Hz), 2.62 (dd, 1H, J = 7.0, 11.4 Hz), 2.45 (s, 3H). HRMS-Cl calculado como C₂₁H₁₉N₂F₂[M+H]⁺ 337.1516. Encontrado 337.1527.

50 Ejemplo 19

Preparación de 7-[(2-metoxi)-3-piridil]-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina

Paso A

55 3-Iodo-2-metoxipiridina (3,0 g, 12,8 mmol) en tetra-hidrofurano anhidro (42 ml) se trató con borato de tri-isopropilo (3,7 ml, 16 mmol) enfriado a -100°C en un baño de nitrógeno líquido/éter dietílico. Al frasco enfriado se adicionó N-butil-litio/hexanos (10 ml, 16 mmol) gota a gota vía la jeringuilla. La solución fue agitada por 90 minutos, calentada a temperatura ambiente, y agitada durante la noche. La reacción fue apagada con HCl 1N (52 ml), agitada por 1 hora y neutralizada a pH 8 con NaOH al 50%. La solución básica fue extraída con acetato de etilo (4 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados secados en sulfato de sodio anhidro, filtrados, y concentrados al vacío para producir el producto como un aceite carmelita. La cromatografía (SiO₂, 125 g, 1:9 acetato de etilo/hexanos) produjo el producto puro como un sólido blanco (0,225 g): ¹H NMR (d₆-DMSO, 300 MHz) y δ 8.19 (dd, 1H, J = 2.2, 5.1 Hz), 7.88 (m, 3H), 6.97 (dd, 1H, J = 5.1, 7.0 Hz), 3.87 (s, 3H).

65

ES 2 304 984 T3

Paso B

El producto del Ejemplo 9, Paso E (0,37 g, 1,06 mmol) y el producto del Ejemplo 19, Paso A (220 mg, 1,44 mmol) fueron combinados según lo descrito en la síntesis del Ejemplo 1, Paso C para producir, después de cromatografía, el producto como un aceite que fue purificado además por cromatografía líquida de alta presión de fase reversa en una columna de C₁₈ usando acetonitrilo/agua como eluyente (mg 165, 52% de rendimiento): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.14 (dd, 1H, J = 2.0, 4.9 Hz), 7.59 (dd, 1H, J = 1.8, 7.3 Hz), 7.28 (m, 7H), 6.94 (m, 2H), 4.30 (t, 1H, J = 7.0 Hz), 3.96 (s, 3H), 3.80 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 3.68 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 3.06 (dd, 1H, J = 5.5, 11.4 Hz), 2.62 (dd, 1H, J = 8.4, 11.3 Hz), 2.45 (s, 3H). HRMS-Cl calculado como C₂₂H₂₃N₂₀ [M+H]⁺ 331.1810. Encontrado 331.1829.

Ejemplo 20

Preparación de 7-[(6-metoxi)-3-piridil]-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina

Paso A

3-Bromo-6-metoxipiridina (2,0 g, 11,6 mmol) en tetra-hidrofurano anhidro (28 ml) se trató con borato de tri-isopropilo (3,35 ml, 14,5 mmol) y enfriado a -100°C en un baño de nitrógeno líquido/éter dietílico. Al frasco enfriado se le añadió N-butil-litio/hexanos (8 ml, 12,8 mmol) gota a gota con una jeringuilla. La reacción fue agitada por 90 minutos y luego calentada a temperatura ambiente durante la noche. La reacción fue apagada con HCl 1N (47 ml), agitada por 1 hora y neutralizada a pH 8 con NaOH al 50%. La solución básica fue extraída con acetato de etilo (4 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados secados en sulfato de sodio anhidro, filtrados y concentrados al vacío para producir el producto como un sólido blanco. El sólido fue lavado con éter dietílico, filtrado y secado para producir el producto como un sólido blanco (0.860): ¹H NMR (d₆-DMSO, 300 MHz) 8.52 (dd, 1H, J = 2.2 Hz), 8.11 (s, 2H), 8.00 (dd, 3H, J = 2.1, 8.3 Hz), 6.76 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 3.85 (s, 3H).

Paso B

El producto del Ejemplo 9, Paso E (0,50 g, 1,43 mmol) y el producto del Ejemplo 20, Paso A (294 mg, 1,92 mmol) se combinaron según lo descrito para la síntesis del Ejemplo 1, Paso C para producir, después de la cromatografía, el producto como un aceite (292 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.14 (dd, 1H, J = 2.0, 4.9 Hz), 7.59 (dd, 1H, J = 1.8, 7.3 Hz), 7.28 (m, 7H), 6.94 (m, 2H), 4.30 (t, 1H, J = 7.0 Hz), 3.96 (s, 3H), 3.80 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 3.68 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 3.06 (dd, 1H, J = 5.5, 11.4 Hz), 2.62 (dd, 1H, J = 8.4, 11.3 Hz), 2.45 (s, 3H). HRMS-Cl calculado como C₂₁H₂₃N₂₀[M+H]⁺ 331.1810. Encontrado 331.1829.

Ejemplo 21

Preparación de 2-metil-4-fenil-7-(3,5-pirimidil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina

Paso A

A 5-bromopirimidina (1,59 g, 10,0 mmol) en éter dietílico anhidro (125 ml) a -78°C se adicionó nBuLi/hexanos (4,25 mmol, 12,5 mmol) por un período de cinco minutos. Después de agitar por 20 minutos se adicionó al borato de tri-isopropilo (2,88 ml, 12,5 mmol), y la reacción agitada dos horas como la reacción calentada lentamente a temperatura ambiente. Pinacol (1,60 g, 13,5 mmol) fue añadido, y después de diez minutos se agregó suficiente ácido acético (0,60 ml, 10,5 mmol) para neutralizar la solución. La mezcla fue filtrada a través de celita, y se lavó el filtro con éter dietílico (5 x 50 ml). El producto crudo apareció como un sólido aceitoso amarillo en la cama de celita y fue aislado y recristalizado desde los hexanos, produciendo un sólido amorfo (0.40 g): CIMS m/z = 207 [M+H]⁺.

Paso B

El producto del Ejemplo 1, Paso B (0,200 g, 0,66 mmol) y el producto del Ejemplo 21, Paso A (206 mg, 1,00 mmol) se combinaron según lo descrito para la síntesis del Ejemplo 1, Paso C para producir, después de la cromatografía, el producto como un aceite, (9,2 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) y δ 9.19 (s, 1H), 8.93 (s, 2H), 7.36-7.21 (m, 7H), 7.03 (m, 1H), 4.34 (t, 1H, J = 6.2 Hz), 3.77 (q, 2H), 3.11 (dd, 1H, J = 5.8, 11.7 Hz), 2.59 (dd, 1H, J = 8.8, 11.3 Hz), 2.48 (s, 3H). HRMS-Cl calculado como C₂₀H₂₀N₃[M+H]⁺ 302.1657. Encontrado 302.1664.

Ejemplo 22

Preparación de 4-(3,4-difluorofenil)-2-metil-7-(3,5-pirimidil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina

El producto del Ejemplo 18, Paso C (0,266 g, 0,79 mmol) endimetilformamida (4,8 ml) se trató con diborano de pinacol (220 mg, 0,87 mmol), acetato de potasio (232 mg, 2,37 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropalladio(II), complejo con el diclorometano (1:1) (32 mg, 0,04 mmol). La mezcla fue calentada a 80°C por dos horas bajo N₂, refrescada, tratada con 5-bromopirimidina (251 mg, 1,58 mmol), 2N Na₂CO₃ (2 ml) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropalladio(II), complejo con el diclorometano (1:1) (32 mg, 0,04 mmol). La solución fue calentada a 80°C durante la noche, refrescada hasta temperatura ambiente, y extraída con éter dietílico (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 25 ml) y salmuera (1 x 25 ml), se secaron en sulfato de magnesio

ES 2 304 984 T3

anhidro, se filtraron y fueron concentrados al vacío para producir el producto como un aceite rojo. La cromatografía (SiO₂, 100 g, metanol al 5%/acetato de etilo) produjo el producto como un aceite: (72 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.19 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.14-6.95 (m, 4H), 4.33 (t, 1H, J = 6.2 Hz), 3.75 (s, 2H), 3.00 (dd, 1H, J = 5.5, 11.7 Hz), 2.63 (dd, 1H, J = 7.3, 11.5 Hz), 2.46 (s, 3H). HRMS-Cl calculado como C₂₀H₁₈N₃F₂[M+H]⁺ 338.1469. Encontrado 338.1470.

Ejemplo 23

Preparación de 4-(4-metil)fenil-2-metil-7-(3,5-pirimidil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina

Paso A

3-Bromobenzaldehído (5,56 g, 3,5 ml, 30,0 mmol) y metilamina (40% acuosa, 3,35 ml, 39 mmol) en metanol (30 ml) se agitó por 10 minutos a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó borohidruro de sodio (NaBH₄, 0,56 g, 15 mmol) porción a porción durante cinco minutos y la solución fue agitada por una hora. Se adicionó 2-bromo-4'-metilacetofenona sólida (6,4 g, 30,0 mmol) y la reacción se agitó por una hora a temperatura ambiente. Cuando la reacción se completó, seguida por cromatografía de capa fina (3:7 acetato de etilo/hexanos), se adicionó el borohidruro de sodio (1,13 g, 30,0 mmol) y la reacción fue agitada por doce horas. La reacción fue apagada con agua (50 ml) y extraída con cloruro de metileno (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (2 x 40 ml) y secados en sulfato de sodio anhidro, filtrados, y concentrados al vacío. La cromatografía (SiO₂, 200 g, 3:7 acetato de etilo/hexanos) produjo el producto como un líquido amarillo viscoso (1,89 g): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.42 (m, 2H), 7.20 (m, 7H), 4.75 (dd, 1H, J = 3.6, 10.3 Hz), 3.70 (d, 1H, J = 13.0 Hz), 3.50 (d, 1H, J = 13.0 Hz), 2.55 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

Paso B

El producto del Paso A (5,52 g, 16,51 mmol) en cloruro de metileno (650 ml) a 0°C se trató con ácido sulfúrico al 98% (65 ml) gota a gota durante 30 minutos. La reacción fue agitada por 30 minutos, diluida con agua (50 ml) y basificada con NH₄OH al 25%. El producto fue extraído con cloruro de metileno (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml), se secaron en sulfato de magnesio anhidro y se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía (SiO₂, 300 g, 5% metanol/acetato de etilo) produjo el producto como un aceite amarillo ligero viscoso (0,50 g): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.26-7.03 (m, 6H), 6.74 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.15 (m, 1H), 3.71 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 3.56 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 3.02 (dd, 1H, J = 5.7, 11.5 Hz), 2.51 (dd, 1H, J = 9.1, 11.5 Hz), 2.41 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

Paso C

El producto del Paso B (0,361 g, 0,1, 15 mmol) endimetilformamida (6,9 ml) se trató con diborano de pinacol (319 mg, 1,26 mmol), acetato de potasio (338 mg, 3,45 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II), complejo con el diclorometano (1:1) (47 mg, 0,06 mmol). La reacción fue calentada a 80°C por dos horas, refrescada, y tratada con 5-bromopirimidina (365,6 mg, 2,30 mmol), 2N Na₂CO₃ (2,9 ml), y [1,1'-bis(difenilfosfino) dicloropaladio (II) del ferroceno], complejo con el diclorometano (1:1) (47 mg, 0,06 mmol). Esta solución fue calentada a 80°C durante la noche, refrescada a temperatura ambiente y extraída con éter dietílico (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (3 x 25 ml) y salmuera (1 x 25 ml), secados en sulfato de magnesio anhidro, filtrados y concentrados al vacío para producir el producto como un aceite rojo. La cromatografía (SiO₂, 50 g, 5% metanol/acetato de etilo) produjo el producto como un aceite: (105 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.19 (s, 1H), 8.92 (s, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.19 (m, 3H), 7.08 (d, 1H, 7.3), 4.29 (t, 1H, J = 6.2 Hz), 3.85 (d, 1H, J = 15.01 Hz), 3.68 (d, 1H, J = 15.0 Hz) 3.07 (dd, 1H, J = 5.5, 11.6 Hz), 2.60 (dd, 1H, J = 8.8, 11.7 Hz), 2.47 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). CIMS m/z = 316 [M+H]⁺. El aceite entonces fue convertido a su sal de maleato mediante la disolución en una cantidad mínima de etanol absoluto, agregando un equivalente del ácido maleico y poniendo la solución a -30°C hasta que ocurrió la formación cristalina. La filtración produjo un sólido blanco: Pf 146.0-147.5°C.

Ejemplo 24

Preparación de 2-metil-4-fenil-7-(2,6-pirimidil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina

El producto del Ejemplo 9, Paso E (0,50 g, 1,43 mmol) endimetilformamida (10 ml) se trató con diborano de pinacol (400 mg, 1,58 mmol), acetato de potasio (420 mg, 4,28 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II), complejo con el diclorometano (1:1) (120 mg, 0,15 mmol). La reacción fue calentada a 80°C, refrescada y tratada con 2-bromopirimidina (453 mg, 2,85 mmol), 2N Na₂CO₃ (14,25 ml), y [1,1'-bis(difenilfosfino) dicloropaladio del ferroceno] (II), complejo con el diclorometano (1:1) (60 mg, 0,075 mmol). Esta solución fue calentada a 80°C durante la noche, refrescada a temperatura ambiente y extraída con el éter dietílico (8 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (3 x 25 ml) y salmuera (1 x 25 ml), secados en sulfato de magnesio anhidro, filtrados y concentrados al vacío para dar el producto como un aceite. La cromatografía (SiO₂, 80 g, 5% metanol/acetato de etilo) produjo el producto como un aceite (mg 184): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.79 (d, 2H, J = 4.7 Hz), 8.19 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.25 (m, 6H), 7.01 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 4.35 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 3.88 (d, 1H, J = 14.8 Hz), 3.72 (d, 1H, J = 14.8 Hz), 3.09 (dd, 1H, J = 5.7, 11.6 Hz), 2.61 (dd, 1H, J = 8.8, 11.4 Hz), 2.47 (s, 3H). HRMS-Cl calculado como C₂₀H₂₀N₃ [M+H]⁺ 302.1657. Encontrado 302.1655.

ES 2 304 984 T3

Ejemplo 25

Preparación de 7-(2,5-dimetil-4-isoxazola)-4-(4-metoxi)fenil-2-metil-1,2,3,4-tetra-hidroisquinolina

5 El Ejemplo 25 fue preparado por el método ejemplificado en el Ejemplo 1, Paso C.

Paso A

10 A 4-metoxiacetofenona (10,0 g, 66,6 mmol) en ácido acético (100 ml) se agregó el bromo (3,43 ml, 66,6 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 48 horas. La concentración al vacío produjo el líquido anaranjado que se hizo básico con NaHCO_3 saturado y las capas separadas. La capa orgánica fue lavada con agua (2 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml), secada en sulfato de magnesio anhidro y evaporada a un aceite rojo (15,34 g). La cromatografía (SiO_2 , 500 g, 3:7 acetato de etilo/hexanos) produjo el producto como un aceite rojo (4.66 g): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.97 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.96 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 4.4 (s, 2H), 3.90 (s, 3H).

15 Paso B: Una solución de 3-bromobenzaldehído (3,76 g, 2,4 ml, 20,3 mmol) y metilamina (40% acuoso, 7,3 ml, 26,6 mmol) en metanol (22 ml) se agitó por 10 minutos a temperatura ambiente. Se adicionó el borohidruro de sodio (385 mg, 10,17 mmol) porción a porción durante cinco minutos y la solución se agitó durante una hora. El producto del Paso A (15,4 g, 65,0 mmol) se adicionó a la mezcla de la reacción y la reacción se agitó durante una hora. Cuando la reacción se completó, seguida por cromatografía de capa fina (3:7 acetato de etilo/hexanos), un equivalente completo de borohidruro de sodio (769 mg, 20,3 mmol) fue adicionado y la reacción se agitó lentamente por una hora. La reacción fue apagada con agua (50 ml) y la solución extraída con cloruro de metileno (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (2 x 40 ml), secados en sulfato de sodio anhidro, filtrados, y concentrados al vacío. La cromatografía (SiO_2 , 500 g, 3:7 acetato de etilo/hexanos) produjo el producto como un aceite amarillo viscoso, (3.51 g): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.47-7.40 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 4H), 6.88 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 4.71 (dd, 1H, J = 4.2, 10.8 Hz), 3.80 (s, 3H), 3.69 (d, 1H, J = 13.4 Hz), 3.50 (d, 1H, J = 13.4 Hz), 2.60-2.46 (m, 2H), 2.31 (s, 3H).

Paso C

30 El producto del Paso B (4,55 g, 11,6 mmol) en dicloroetano (34 ml) se adicionó gota a gota al ácido metanosulfónico (53 ml) a 40°C durante 5 minutos. La reacción se agitó por 30 minutos a 40°C y luego 60 minutos a 80°C hasta que la cromatografía de capa fina (1:1 acetato de etilo/hexanos) indicó que la reacción se había completado. La reacción fue vertida sobre hielo (300 ml) y la solución basificada lentamente con NH_4OH (concentrado). El producto fue extraído con acetato de etilo (5 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml), fueron secadas en sulfato de magnesio anhidro, filtradas y concentradas al vacío. La cromatografía (SiO_2 , 250 g, 1:1 acetato de etilo/hexanos) produjo el producto como un aceite amarillo ligero viscoso (2.62 g): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.22 (t, 2H, J = 8.5 Hz), 7.08 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.83 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.75 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 4.18-4.11 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.71 (d, 1H, J = 15.20 Hz), 3.56 (d, 1H, J = 15.20 Hz), 2.98 (q, 1H, J = 4.4, 11.7 Hz), 2.50 (t, 1H, J = 10.0 Hz), 2.42 (s, 3H).

Paso D

45 El producto del Ejemplo 25, Paso C (0,5 g, 1,5 mmol) y el ácido 3,5-dimetilisoxazola-4-borónico producido (317 mg, 2,25 mmol), después de la cromatografía, el producto como un aceite amarillo que fue purificado además por cromatografía líquida de alta presión de fase reversa en una columna C_{18} usando acetonitrilo/agua como eluyente (165 mg): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.15 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.95 (s, 3H), 6.86 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 4.24 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.79 (d, 1H, J = 14.6 Hz), 3.62 (d, 1H, J = 15 Hz), 3.02 (q, 1H, J = 5.5, 11.4 Hz), 2.56 (t, 1H, J = 10.1 Hz), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.25 (s, 3H). HRMS-Cl calculado como $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2[\text{M}+\text{H}]^+$ 349.1917. Encontrado 349.1918.

Ejemplo 26

Preparación de 4-(4-metoxi)fenil-2-metil-7-(2-piridil)-1,2,3,4-tetra-hidroisquinolina

55 El Ejemplo 26 fue preparado por el método ejemplificado en el Ejemplo 15.

60 El producto del Ejemplo 25, Paso C (0,5 g, 1,5 mmol) y la 2-bromopiridina (474 mg, 3 mmol) se aplican, después de la cromatografía, el producto como un aceite amarillo que fue además purificado por la cromatografía líquida de alta presión de fase reversa en una columna C_{18} usando acetonitrilo/agua como eluyente (mg 66): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.67 (d, 1H, J = 5 Hz), 7.76-7.63 (m, 4H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.12 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.99 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.85 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 4.27 (m, 1H), 3.86 (d, 1H, J = 15.2 Hz), 3.80 (s, 3H), 3.68 (d, 1H, J = 15.2 Hz), 3.04 (q, 1H, J = 5.8.11.55 Hz), 2.55 (t, 1H, J = 10.1 Hz), 2.45 (s, 3H). HRMS-Cl calculado como $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ 331.1811. Encontrado 331.1832.

65

*Ensayos de ligadura**Análisis primarios de ligadura*

5 Para evaluar la afinidad relativa de varios compuestos a los transportadores NE, DA y 5HT, Las líneas de la célula HEK293E fueron desarrolladas para expresar cada uno de los tres transportadores humanos. cADNs conteniendo la codificación completa de las regiones de cada transportador fueron amplificadas por PCR del almacén del cerebro humano. El cADNs contenido en los vectores de pCRII fue ordenado para verificar su identidad y después subclonado en un virus Epstein-Barr basado en la expresión del plásmido (E. Shen, GM Cooke, RA Horlick, Gene 156:235-239, 10 1995). Este plásmido que contiene la secuencia de codificación para uno de los transportadores humanos fue transferido a las células de HEK293E. La transferencia exitosa fue verificada por la capacidad de conocidos bloqueadores de la recaptación para inhibir la captación del NE valorado, de DA o de 5HT.

15 Para la ligadura, las células fueron homogeneizadas, centrifugadas y después suspendidas de nuevo en el búfer de la incubación (50 mM Tris, 120 mM de NaCl, 5 mM de KCl, pH 7,4). Luego se añadió el radioligante apropiado. Para la ligadura con NET, se adicionó [³H] Nisoxetina (86,0 Ci/mmol, NEN/DuPont) hasta una concentración final de aproximadamente 5 nM. Para la ligadura con DAT, se adicionó [³H] WIN 35,428 (84.5 Ci/mmol) hasta 15 nM. Para la ligadura con 5HTT, se añadió [³H] Citolapram (85,0 Ci/mmol) hasta 1 nM. Luego se adicionaron varias 20 concentraciones (10⁻⁵ a 10⁻¹¹ M) del compuesto de interés para desplazar el radioligante. La incubación se llevó a cabo a temperatura ambiente por 1 hora en una placa de 96 pocillos. Después de la incubación, las placas fueron colocadas en una máquina segadora y lavadas rápidamente 4 veces con (50 mM tris, NaCl al 0,9%, pH 7.4) donde las membranas de la celda que contienen el límite de la etiqueta radiactiva fueron atrapadas en los filtros de Whatman GF/B. El cóctel del centelleo fue agregado a los filtros que entonces estaban contando en un Packard TopCount. Las 25 afinidades de la ligadura de los compuestos de interés fueron determinadas por la curva de regresión no lineal usando el software del prisma 2.01 de GraphPad. La ligadura no específica fue determinada por el desplazamiento con mazindol 10 micromolar.

Ensayo de la TBZ

30 Para determinar la actividad en vivo de los compuestos en los transportadores NE y DA, se determinó su capacidad de prevenir los efectos sedativos de la tetrabenacina (TBZ) (G. Stille, Arzn. Forsch 14:534-537, 1964). Ratones machos de CFI (Charles River Breeding Laboratories) pesando 18-25 g en el momento de la prueba, fueron encerrados un mínimo de 6 días bajo condiciones ambientales cuidadosamente controladas (22,2 ± 1,1°C; humedad promedio 50%; ciclo de iluminación 12 horas/24 horas). Los ratones estaban en ayuna durante la noche (16-22 horas) antes de la 35 prueba. Los ratones se colocan en cajas de "zapato" policarbonadas claras (17 cm x 28,5 cm x 12 cm). Las dosis seleccionadas al azar y cifradas de los compuestos de la prueba son administradas por vía oral. Una dosis de 45 mg/kg de tetrabenacina es administrada por vía inyectable antes comenzar a registrar el tiempo. Todos los compuestos se administran en un volumen de 0,1 ml/10 g de peso corporal. Los animales se evalúan para el antagonismo de la pérdida exploratoria inducida de tetrabenacina y de la ptosis en los intervalos de tiempo especificados después de 40 la administración de la droga. En el intervalo de tiempo señalado, los ratones se examinan para las muestras de la actividad exploratoria y ptosis. La actividad exploratoria se evalúa colocando el animal en el centro de un círculo de 12,7 cm. Se tienen en cuenta quince segundos para que el animal se mueva e intersecte el perímetro. Esto se considera antagonismo de la tetrabenacina y se anota como 0. El fallo al dejar el círculo se considera como pérdida exploratoria y se anota un 4. Se considera que un animal tiene ptosis si sus párpados están cerrados por lo menos al 50% y se anota 45 4 si están cerrados totalmente; si no hay ninguno cerrado se le da la anotación de 0. Se espera que más del 95% de los ratones del control (vehículo-tratado) exhiban pérdida exploratoria y ptosis. Se calcula la actividad de la droga como el porcentaje de los ratones que no pueden responder a la dosis del reto de la tetrabenacina.

Evaluación estadística

50 Dosis eficaces medias (ED₅₀s) y límites de confianza del 95% se determinan numéricamente por los métodos de Thompson (1947) y Litchfield y Wilcoxon (1949).

55

60

65

Referencias citadas en la descripción

Este listado de referencias citadas por el solicitante tiene como único fin la conveniencia del lector. No forma parte del documento de la Patente Europea. Aunque se ha puesto gran cuidado en la compilación de las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP rechaza cualquier responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

10	• US 5532244 A, Wong	• WO 9420500 A	• WO 9519344 A
	• US 5444070 A, Moldt	• WO 9109844 A	• WO 9520575 A
	• US 6136803 A, Freedman	• WO 9118899 A	• WO 9521819 A
	• US 5789449 A, Norden	• WO 9201688 A	• WO 9522525 A
15	• US 4902710 A, Foster	• WO 9206079 A	• WO 9523798 A
	• US 6121261 A, Glatt	• WO 9212151 A	• WO 9526338 A
	• US 4843071 A, Hohenwarter	• WO 9215585 A	• WO 9528418 A
	• US 3947456 A	• WO 9217449 A	• WO 9530674 A
20	• US 3666763 A	• WO 9220661 A	• WO 9530687 A
	• CA 2015114	• WO 9220676 A	• WO 9533744 A
	• GB 2271566 A	• WO 9221677 A	• WO 9605181 A
	• WO 9840358 A	• WO 9222569 A	• WO 9605193 A
25	• WO 9736876 A	• WO 9300330 A	• WO 9605203 A
	• WO 9723458 A	• WO 9300331 A	• WO 9606094 A
	• US 4988814 A	• WO 9301159 A	• WO 9607649 A
	• US 3155669 A	• WO 9301165 A	• WO 9610562 A
30	• US 3155670 A	• WO 9301169 A	• WO 9616939 A
	• US 5373003 A	• WO 9301170 A	• WO 9618643 A
	• US 5387595 A	• WO 9306099 A	• WO 9620197 A
	• US 5459270 A	• WO 9309116 A	• WO 9621661 A
35	• US 5494926 A	• WO 9310073 A	• WO 9629304 A
	• US 5162339 A	• WO 9314084 A	• WO 9629317 A
	• US 5232929 A	• WO 9314113 A	• WO 9629326 A
	• US 5242930 A	• WO 9318023 A	• WO 9629328 A
40	• US 5496833 A	• WO 9319064 A	• WO 9631214 A
	• US 5637699 A	• WO 9321155 A	• WO 9632385 A
	• WO 9005525 A	• WO 9321181 A	• WO 9637489 A
	• WO 9005729 A	• WO 9323380 A	• WO 9701553 A
45	• WO 9402461 A	• WO 9324465 A	• WO 9701554 A
	• WO 9402595 A	• WO 9400440 A	• WO 9703066 A
	• WO 9403429 A	• WO 9401402 A	• WO 9708144 A
	• WO 9403445 A	• WO 9426735 A	• WO 9714671 A
50	• WO 9404494 A	• WO 9426740 A	• WO 9717362 A
	• WO 9404496 A	• WO 9429309 A	• WO 9718206 A
	• WO 9405625 A	• WO 9502595 A	• WO 9719084 A
	• WO 9407843 A	• WO 9504040 A	• WO 9719942 A
55	• WO 9408997 A	• WO 9504042 A	• WO 9721702 A
	• WO 9410165 A	• WO 9506645 A	• WO 9749710 A
	• WO 9410167 A	• WO 9507886 A	• GB 2266529 A
	• WO 9410168 A	• WO 9507908 A	• GB 2268931 A
60	• WO 9410170 A	• WO 9508549 A	• GB 2269170 A
	• WO 9411368 A	• WO 9511880 A	• GB 2269590 A
	• WO 9413639 A	• WO 9514017 A	• GB 2271774 A
	• WO 9413663 A	• WO 9515311 A	• GB 2292144 A
65	• WO 9414767 A	• WO 9516679 A	• GB 2293168 A
	• WO 9415903 A	• WO 9517382 A	• GB 2293169 A
	• WO 9419320 A	• WO 9518124 A	• GB 2302689 A
	• WO 9419323 A	• WO 9518129 A	• EP 0360390 A

ES 2 304 984 T3

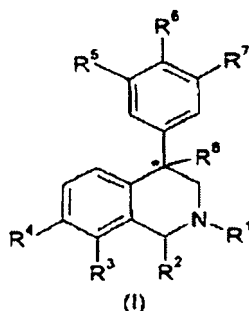
- EP 0517589 A
- EP 0520555 A
- EP 0522808 A
- 5 • EP 0528495 A
- EP 0532456 A
- EP 0533280 A
- EP 0536817 A
- 10 • EP 0545478 A
- EP 0558156 A
- EP 0577394 A
- EP 0585913 A
- 15 • EP 0590152 A
- EP 0599538 A
- EP 0610793 A
- EP 0634402 A
- EP 0686629 A
- EP 0693489 A
- EP 0694535 A
- EP 0699655 A
- EP 0394989 A
- EP 0428434 A
- EP 0429366 A
- EP 0430771 A
- EP 0436334 A
- EP 0443132 A
- EP 0482539 A
- EP 0498069 A
- EP 0499313 A
- EP 0512901 A
- EP 0512902 A
- EP 0514273 A
- EP 0514274 A
- EP 0514275 A
- EP 0514276 A
- EP 0515681 A
- EP 0699674 A
- EP 0707006 A
- EP 0708101 A
- EP 0709375 A
- EP 0709376 A
- EP 0714891 A
- EP 0723959 A
- EP 0733632 A
- EP 0776893 A

Documentos no relacionados con patentes citados en la descripción

- **MONDESHKA** *et al.* *II Farmaco*, 1994, vol. 49, 475-481
- 25 • S. M. **BERGE** *et al.* *Pharmaceutical Salts. J. Pharm. Sci.*, 1977, vol. 66, 1-19
- *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 1985, 1418
- **CLIFFE** *et al.* *J. Med. Chem.*, 1993, vol. 36, 1509-10
- 30 • **MIDDLEMISS** *et al.* *Neurosci. and Biobehav. Rev.*, 1992, vol. 16, 75-82
- T.W. **GREEN**; P.G.M. **WUTS**. *Protective Groups in Organic Chemistry. John Wiley and Sons*, 1991.
- 35 • J. F. W. **MCOMIE**. *Protective Groups in Organic Chemistry. Plenum Press*, 1973
- **JORGENSON**, M.J. *Organic Reactions*, 1970, vol. 18, 1
- 40 • **LAROCK**, R.C. *Comprehensive Organic Transformations. VCH Publishers*, 1989, 604
- **MONDESHKA** *et al.* *II Farmaco*, 1994, vol. 49, 475-480
- **VENKOV** *et al.* *Synthesis*, 1990, 253-255
- 45 • **KAISER** *et al.* *J. Med. Chem.*, 1984, vol. 27, 28-35
- **WYRICK** *et al.* *J. Med. Chem.*, 1981, vol. 24, 1013-1015
- **GAO** *et al.* *Tetrahedron*, 1994, vol. 50, 979-988
- 50 • **KIHARA** *et al.* *Tetrahedron*, 1992, vol. 48, 67-78
- **BLOMBERG** *et al.* *Synthesis*, 1977, 18-30
- 55 • **HUDLICKY**. *Organic Reactions*, 1985, vol. 35, 513-637
- **DUDLEY** *et al.* *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1981, vol. 217, 834-840
- 60 • G. **STILLE**. *Arzn. Forsch*, 1964, vol. 14, 534-537
- E. **SHEN**; **GMCOOKE**; **RAHORLICK**. *Gene*, 1995, vol. 156, 235-239.
- 65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



en donde:

el átomo de carbono señalado con * está en la configuración R o S;

R¹ es un alquilo C₁-C₆;

R² es H;

R³ es H o halógeno;

R⁴ es opcionalmente un arilo o heteroarilo sustituido, en donde los sustituyentes opcionales en el grupo R son de 1 a 4 sustituyentes R¹⁴;

“arilo” significa fenilo o naftilo;

“heteroarilo” significa un sistema de anillos aromáticos de 5 a 14 átomos de anillo, en los cuales uno o más de los átomos en el sistema de anillos es/son nitrógeno, oxígeno o azufre y un átomo de nitrógeno de un heteroarilo se oxida opcionalmente al correspondiente óxido de N;

R⁵, R⁶ y R⁷ son cada uno seleccionado independientemente entre el grupo H, halógeno, -OR¹¹ y opcionalmente alquilo C₁-C₆ sustituido, en donde cada alquilo C₁-C₆ es sustituido opcionalmente con desde 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente en cada ocurrencia de ellos del grupo alquilo C₁-C₃, halógeno y OR⁹;

R⁸ es H, OH o F;

R⁹ se selecciona entre el grupo H, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcohalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil-alquilo C₄-C₇, -C(O)R¹³, fenilo y bencilo, donde el fenilo o bencilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces por un sustituyente seleccionado independientemente en cada ocurrencia de ellos del grupo halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄;

R¹¹ es H, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcohalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₄-C₇,

-C(O)R¹³, fenilo o bencilo, donde el fenilo o bencilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces por halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, o alcoxi C₁-C₄;

R¹² es H, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcohalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil-alquilo C₄-C₇, fenilo o bencilo, donde el fenilo o bencilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces por halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄;

R¹³ es alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ o fenilo;

R¹⁴ se selecciona independientemente en cada ocurrencia de un sustituyente seleccionado entre el grupo: halógeno, -OR¹¹, -NR¹¹R¹² y alquilo C₁-C₆,o

un óxido de éstos, una sal aceptable farmacéuticamente de éstos, un solvato de éstos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹ es metilo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R⁴ es fenilo opcional e independientemente sustituido de 1 a 4 veces por R¹⁴.

ES 2 304 984 T3

4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde R⁴ es fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo o 4-dimetil-aminofenilo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el "heteroarilo" es un grupo piracínilo, furanilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridacínilo, quinoxalínilo, ftalacínilo, 1(2H)-ftalacínono, imidazo[1,2-a]piridina, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofuranilo, indolilo, azaindolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolo-piridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, azabencimidazolilo, 1,2,4-triacínilo o benzotiazolilo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R⁴ es piridilo, pirimidinilo, triacínilo, triazolilo, furanilo, piranilo, indazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, bencitiazolilo, purinilo, isotiazolilo, indolilo, pirrolilo, oxazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, o tiadiazolilo, que es sustituido opcionalmente 1-4 veces por R¹⁴.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde R⁴ es 4-metil-2-furanilo, 5-metil-2-furanilo, 3-furanilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 3,5-dimetil-4-isoxazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-metoxi-3-piridilo, 6-metoxi-3-piridilo, 3,5-pirimidinilo o 2,6-pirimidinilo.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R⁵, R⁶ y R⁷ son cada uno seleccionado independientemente entre el grupo H, halógeno, -OR¹¹ y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, en donde cada alquilo C₁-C₆ es sustituido opcionalmente con desde 1 hasta 3 sustituyentes de halógeno.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R⁷ es H.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R⁵ y R⁶ cada uno son H, F, Cl, OH, OCH₃ o CH₃.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹ es metilo;

R⁵ y R⁶ son cada uno seleccionado independientemente entre el grupo: H, F, Cl, OH, OCH₃ y CH₃;

R⁷ es H o F; y

R⁴ es fenilo, piridilo, pirimidinilo, triacínilo, triazolilo, furanilo, piranilo, indazolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, purinilo, isotiazolilo, indolilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo o pirazolilo, cada uno de los cuales R⁴ es opcional e independientemente sustituido de 1-4 veces por R¹⁴.

12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹ es metilo;

R⁵ y R⁶ son cada uno H, F o CH₃;

R⁷ es H;

R⁸ es H; y

R⁴ es fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-dimetil-aminofenilo, 4-metil-2-furanilo, 5-metil-2-furanilo, 3-furanilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 3,5-dimetil-4-isoxazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-metoxi-3-piridilo, 6-metoxi-3-piridilo, 3,5-pirimidinilo o 2,6-pirimidinilo.

13. Un compuesto según la reivindicación 1, donde el átomo de carbono señalado con * está en la configuración R.

14. Un compuesto según la reivindicación 1, donde el átomo de carbono señalado con * está en la configuración S.

15. Una composición que comprende una mezcla de compuestos estereoisoméricos de la reivindicación 1 en donde el átomo de carbono señalado con * está en la configuración S o R.

16. Un compuesto radioactivo de la reivindicación 1.

17. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo:

4,7-difenil-2-metil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;

7-(2-cloro)fenil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;

7-(3-cloro)fenil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;

7-(4-cloro)fenil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;

ES 2 304 984 T3

- 7-(2-metoxi)fenil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;
7 (3-metoxi)fenil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;
5 7-(4-metoxi)fenil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;
7-(4-N,N-dimetil-amino)fenil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;
7-[(4-metil)-2-tienil]-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;
10 7-[(5-metil)-2-furanil]-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;
7-(3-furanil)-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;
15 2-metil-4-fenil-7-(2-tienil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;
2-metil-4-fenil-7-(3-tienil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;
7-[(3,5-dimetil)-4-isoxazola]-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;
20 2-metil-4-fenil-7-(2-piridil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;
2-metil-4-fenil-7-(3-piridil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;
25 2-metil-4-fenil-7-(4-piridil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;
4-(3,4-difluoro)fenil-2-metil-7-(3-piridil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;
7-[(2-metoxi)-3-piridil]-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;
30 7-[(6-metoxi)-3-piridil]-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;
2-metil-4-fenil-7-(3, 5-pirimidil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;
35 4-(3,4-difluoro)fenil-2-metil-7-(3,5-pirimidil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;
4-(4-metil)fenil-2-metil-7-(3,5-pirimidil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;
2-metil-4-fenil-7-(2,6-pirimidil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina;
40 7-(2,5-dimetil-4-isoxazola)-4-(4-metoxi)fenil-2-metil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina; y
4-(4-metoxi)fenil-2-metil-7-(2-piridil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina o
45 un óxido de éstos, una sal aceptable farmacéuticamente de éstos, un solvato de éstos.
18. Un compuesto según la reivindicación 17, el cual es el estereoisómero (+).
19. Un compuesto según la reivindicación 17, el cual es el estereoisómero (-).
- 50 20. Una composición farmacéutica que comprende un portador aceptable farmacéuticamente y una cantidad eficaz terapéuticamente del compuesto de la reivindicación 1.
21. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de
55 un desorden, el cual se produce cerca o es dependiente de la disponibilidad disminuida de serotonina, norepinefrina o dopamina, tratamiento que abarca la administración a un paciente en necesidad de tal tratamiento de una cantidad eficaz terapéuticamente de un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.
22. Uso según la reivindicación 21, en donde el tratamiento comprende además administrar una cantidad eficaz
60 terapéuticamente de:
- un antagonista del receptor 1A de la serotonina, o sal aceptable farmacéuticamente de ésta;
- un antagonista del receptor selectivo de neuroquinina-1, o sal aceptable farmacéuticamente de ésta; o,
65 un precursor de la norepinefrina, o sal aceptable farmacéuticamente de ésta.

ES 2 304 984 T3

23. Uso según la reivindicación 22, en donde el antagonista del receptor 1A de la serotonina se elige entre el grupo que consta de WAY 100135 y espiperona.

5 24. Uso según la reivindicación 22, en donde el precursor de la norepinefrina se selecciona entre el grupo que consta de L-tirosina y L-fenilalanina.

10 25. Uso según la reivindicación 21, en donde el desorden se selecciona entre el grupo: desorden de déficit de atención, desorden de hiperactividad, ansiedad, depresión, desorden de estrés postraumático, parálisis supranuclear, desórdenes de la alimentación, desorden obsesivo compulsivo, analgesia, adicción a la nicotina, ataques de pánico, parkinsonismo y fobia, obesidad, síndrome de última fase lútea o narcolepsia, adicción a la cocaína, adicción a la anfetamina, y síntomas psiquiátricos de cólera tales como, sensibilidad al rechazo y falta de energía mental o física.

15 26. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para la inhibición de la captación sináptica de norepinefrina, captación sináptica de serotonina o captación sináptica de dopamina en un paciente necesitado de éstas.

27. Uso según la reivindicación 21, donde se emplea el (+)-estereoisómero o el (-)-estereoisómero del compuesto.

20 28. Un kit que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y por lo menos un compuesto seleccionado entre el grupo que consta de: un compuesto antagonista del receptor 1A de serotonina, un compuesto antagonista selectivo del receptor de neuroquinina-1, y un compuesto precursor de norepinefrina.

29. Uso según la reivindicación 21, en donde el desorden es desorden de déficit de atención/hiperactividad.

25

30

35

40

45

50

55

60

65