

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 519**

51 Int. Cl.:

C07C 211/42 (2006.01)

C07C 209/62 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2003 E 03754641 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2013 EP 1542961**

54 Título: **trans-4-(3,4-Diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina para su uso en el tratamiento de trastornos del SNC**

30 Prioridad:

16.09.2002 US 411304 P

16.09.2002 US 411305 P

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

26.11.2013

73 Titular/es:

**SEPRACOR, INC. (100.0%)
84 WATERFORD DRIVE
MARLBOROUGH, MA 01752-7010, US**

72 Inventor/es:

**JERUSSI, THOMAS P.;
FANG, QUN KEVIN y
CURRIE, MARK**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 431 519 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

trans-4-(3,4-Diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina para su uso en el tratamiento de trastornos del SNC

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a (1*R*,4*S*)-*trans*-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina y (1*S*,4*R*)-*trans*-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina útiles para el tratamiento de trastornos del Sistema Nervioso Central (SNC).

10

Antecedentes de la invención

Los médicos reconocen una distinción entre las enfermedades del sistema nervioso central, y ha habido muchos esquemas para categorizar los trastornos mentales. El manual "The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders", IV Edición, texto revisado, (de aquí en adelante, el "DSM-IV-TR™"), publicado por la Asociación de Psiquiatría Estadounidense e incorporado en la presente memoria por referencia, proporciona un sistema de diagnóstico convencional en el que se basan los expertos. De acuerdo con el marco del DSM-IV-TR™, los trastornos del SNC de Eje I incluyen: trastornos diagnosticados en la infancia (tales como, por ejemplo, trastorno de déficit de atención o "TDA" y trastorno de déficit de atención/hiperactividad o "TDAH") y trastornos diagnosticados en la edad adulta. Los trastornos del SNC diagnosticados en la edad adulta incluyen (1) esquizofrenia y trastornos psicóticos; (2) trastornos cognitivos; (3) trastornos del estado de ánimo; (4) trastornos relacionados con la ansiedad; (5) trastornos de la alimentación; (6) trastornos relacionados con sustancias; (7) trastornos de la personalidad y (8) "trastornos aún no incluidos" en el esquema.

15

20

25

Son de particular interés para la presente invención los trastornos de la edad adulta de las categorías (1) a (7) del DSM-IV-TR™ y los trastornos sexuales, actualmente clasificados en la categoría (8). Los trastornos del estado de ánimo de particular interés incluyen depresión, trastorno afectivo estacional y trastorno bipolar. Los trastornos relacionados con la ansiedad de particular interés son agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada, ansiedad fóbica, trastorno obsesivo compulsivo (TOC), trastorno de pánico, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático, síndrome premenstrual, fobia social, trastorno de fatiga crónica, perimenopausia, menopausia y andropausia.

30

En general, el tratamiento de las psicosis tales como, por ejemplo, la esquizofrenia es bastante diferente del tratamiento de los trastornos del estado de ánimo. Mientras que las psicosis se tratan con antagonistas de D₂ tales como la olanzapina (antipsicóticos "típicos" y "atípicos"), los trastornos del estado de ánimo se tratan con fármacos que inhiben la reabsorción neuronal de las monoaminas, en particular, la serotonina (5-HT), norepinefrina (NE) y dopamina (DA).

35

Los agentes terapéuticos comunes para los trastornos del estado de ánimo incluyen, pero sin limitación, inhibidores selectivos de la reabsorción de la serotonina (ISRS), entre los que se incluyen fluoxetina, citalopram, nefazodona, fluvoxamina, paroxetina y sertralina.

40

La sertralina, cuyo nombre químico es (1*S*,4*S*)-*cis*-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metil-1-naftalenamina, está aprobada para el tratamiento de la depresión por el Organismo Estadounidense para el Control de Alimentos y Medicamentos, y se encuentra disponible con el nombre comercial ZOLOFT® (Pfizer Inc., Nueva York, NY, EE.UU.). En seres humanos, se ha demostrado que la sertralina es metabolizada a (1*S*,4*S*)-*cis*-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina, también conocida como desmetilsertralina o norsertralina. Se ha descrito que la desmetilsertralina "no contribuye de manera significativa a la acción serotoninérgica de la sertralina" Ronfield *et al*, *Clinical Pharmacokinetics*, 32: 22-30 (1997). En los informes de Hamelin *et al*, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 60: 512 (1996) y Serebruan *et al*, *Pharmacological Research*, 43: 453-461 (2001), se ha declarado que la norsertralina es "neurologicamente inactiva". Estas afirmaciones parecen estar basadas en los resultados observados en la ptosis y el síndrome inducido por la serotonina en modelos murinos *in vivo*, mientras que los trabajos de investigación originales de Pfizer sugirieron, basándose en los datos *in vitro*, que la desmetilsertralina era un inhibidor selectivo de la absorción de la serotonina. Koe *et al*, *JPET*, 226: 686-700 (1983). Sanchez *et al*, "Cellular and Molecular Neurobiology", 19: 467 (1999), especularon que a pesar de su menor potencia, la desmetilsertralina podría participar en los efectos terapéuticos de la sertralina, pero actualmente no hay pruebas en la literatura que apoyen esta teoría.

45

50

55

El documento EP-A-0 028 901 (Pfizer), de 20 de mayo de 1981, divulga derivados *trans*-isoméricos de 4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina que actúan para bloquear la reabsorción de la norepinefrina.

60

El documento US-A-4.981.870 (Koe B Kenneth), 1 de enero de 1991, divulga derivados de 4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina para tratar la psicosis, la inflamación y como inmunosupresores.

65

Welch W. M. *et al*. J., *in Med. Chem. American Chemical Society*, Washington, EE.UU., Vol. 27 (11) 1984 p.1508-1515 presentan las relaciones entre la estructura y la actividad para una serie de *cis*-1-amino-4-tetralinas sustituidas

con arilo, que parecían ser inhibidores de la absorción de la serotonina en modelos *in vitro*.

Deninno Michael P., en *Org. Chem. American Chemical Society*, Easton, EE.UU. Vol. 66 2001 p. 6988-6993 describe la aplicación de la ciclación de la acilamina en la síntesis de \pm sertralina.

5 Fuller Ray *et al.*, en *Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiat.* Vol. 19 1995 p. 135-149 compara la desmetilsertralina con la sertralina como inhibidor de la absorción de la serotonina en ratones.

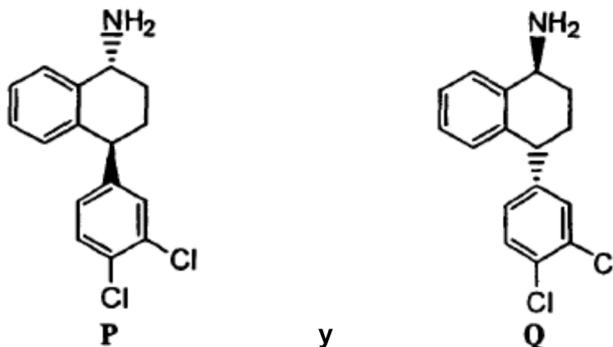
10 Harrison Ian T., en "Compendium of Organic Synthetic Methods" 1971 John Wiley & Sons, Nueva York, divulga la reacción de paraclorofenilcetona de metilo con formamida y ácido fórmico, proporcionando alfa-metil-paracloroenzilamina.

15 El principal uso clínico de la sertralina es en el tratamiento de la depresión. Además, la patente de Estados Unidos N° 4.981.870 divulga y reivindica el uso de la sertralina y la norsertralina, así como de (1*R*,4*S*)-*trans*-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metil-1-naftalenamina y (1*S*,4*R*)-*trans*-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metil-1-naftalenamina para el tratamiento de las psicosis, la psoriasis, la artritis reumatoide y la inflamación. La farmacología del receptor de los enantiómeros (1*S*,4*R*) y (1*R*,4*S*) individuales de *trans*-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metil-1-naftalenamina está descrita por Welch *et al.*, *J. Med Chem.*, 27: 1508- 1515 (1984).

20 Resumen de la invención

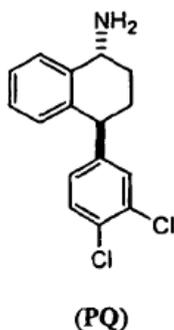
25 Ahora se ha descubierto que la (1*R*,4*S*)-*trans*-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina (**P**) y la (1*S*,4*R*)-*trans*-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina (**Q**) son útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con el SNC que están modulados por la actividad de las monoaminas, y producen menos efectos secundarios que los actuales tratamientos convencionales. Los trastornos del SNC que se pueden tratar incluyen, pero sin limitación, trastornos del estado de ánimo (por ejemplo, depresión), trastornos de ansiedad (por ejemplo, TOC), trastornos de la conducta (por ejemplo, TDA y TDAH), trastornos de la alimentación, trastornos de abuso de sustancias y trastornos de la función sexual. Los compuestos también son útiles para la profilaxis de la migraña.

30 Los compuestos **P** y **Q** están representados por las fórmulas:



35 En un aspecto, la presente invención se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de **P** o **Q**, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los dos, para su uso en el tratamiento de trastornos del SNC.

En otro aspecto, la invención se refiere a *trans*-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina de fórmula (**PQ**):

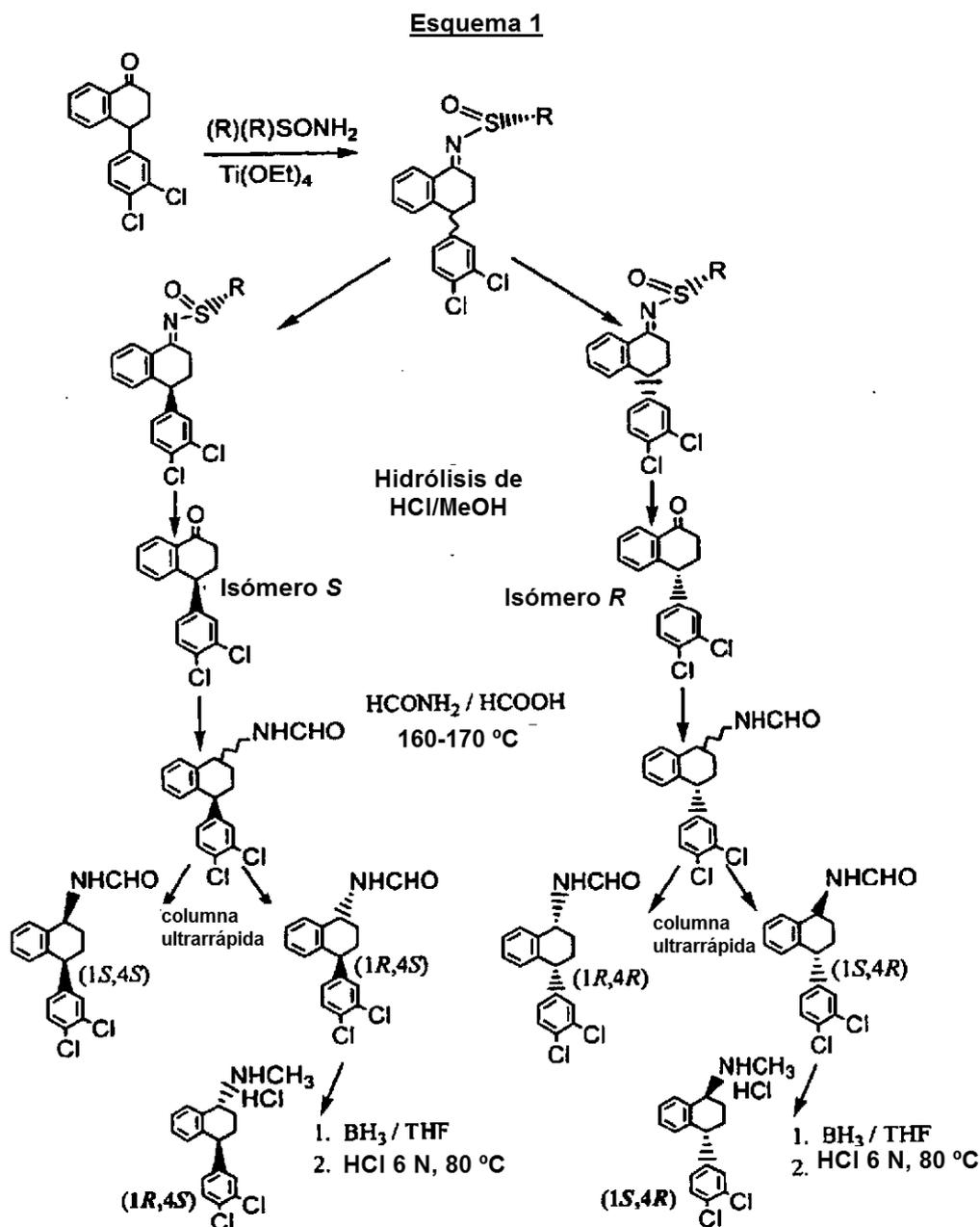


40 En otro aspecto, la invención se refiere a un proceso según lo definido en la reivindicación 23 para la preparación de 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina **PQ**.

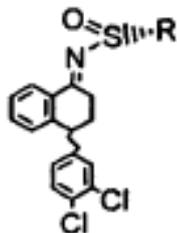
Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona los compuestos **P** y **Q** para su uso en un método para el tratamiento de uno o más trastornos del SNC. El método engloba la administración de **P** puro o **Q** puro, o cualquier mezcla de los mismos.

- 5 La administración de cualquiera de los compuestos o cualquier combinación de los mismos, incluyendo la mezcla racémica de isómeros *trans*, produce un amplio perfil terapéutico y evita los efectos secundarios que están asociados con un desequilibrio entre la distribución de la actividad entre los receptores de norepinefrina, de serotonina y de dopamina.
- 10 En el Esquema 1 que se presenta a continuación y en su correspondiente descripción, se ilustra la preparación de los compuestos de la presente invención.



En el compuesto

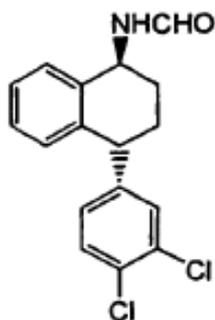


del Esquema 1, R es

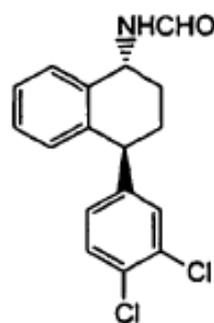


5 donde R^1 , R^2 y R^3 son cada uno independientemente alquilo. En una realización preferida de los compuestos, R es *terc*-butilo.

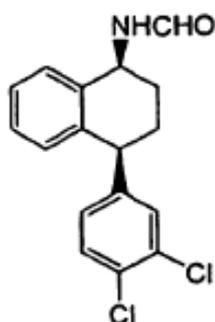
10 La *N*-[4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]formamida, el producto intermedio de la síntesis mostrada en el Esquema 1, existe en cuatro formas estereoisoméricas:



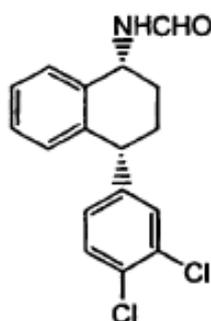
A (1S,4R)



B (1R,4S)



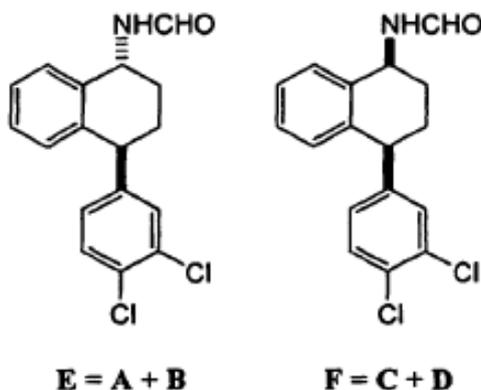
C (1S,4S)



D (1R,4R)

15 Cuando la *N*-[4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]formamida se sintetiza a partir de materiales de partida aquirales a través de síntesis no estereoselectivas, se producirán los cuatro isómeros. La mezcla se puede separar fácilmente en un diastereómero *cis* racémico y un diastereómero *trans* racémico mediante procedimientos tales como recristalización o cromatografía en medios aquirales, que se basan en diferencias químicas y físicas.

20 El diastereómero *trans*, representado como E a continuación, es una mezcla 1:1 de A y B. Cuando E se hidroliza, se produce PQ; cuando A se hidroliza, se produce P; cuando B se hidroliza, se produce Q. El diastereómero *cis*, representado como F a continuación, es una mezcla 1:1 de C y D.



Las representaciones gráficas de compuestos racémicos, ambiescalémicos y escalémicos o enantioméricamente puros usados en la presente memoria se toman de Maehr, *J. Chem. Ed.*, 62:114-120 (1985). Las cuñas sólidas y discontinuas se usan para indicar la configuración absoluta de un elemento quiral; las líneas onduladas indican el rechazo de cualquier implicación estereoquímica que el enlace que representa pudiera generar; las líneas en negrita sólidas y discontinuas son descriptores geométricos que indican la configuración relativa mostrada, pero no implican ninguna estereoquímica absoluta; y los trazados de cuñas y las líneas de puntos o discontinuas denotan compuestos enantioméricamente puros de configuración absoluta indeterminada.

Así pues, la fórmula **PQ** anterior indica cualquier mezcla de los isómeros individuales **P** y **Q** que comparten la configuración relativa *trans*. Es obvio que la mezcla más conveniente es el racemato 1:1. Cuando se va a emplear un solo enantiómero, se prefiere que la mezcla incluya más del 90 % del enantiómero deseado, más preferentemente más del 95 %, y lo más preferentemente, más del 98 %. Los porcentajes se refieren a la pureza óptica del enantiómero individual.

Aunque no de acuerdo con la presente invención, también se puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de *N*-[4-(3,4-diclorofenil)1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]formamida, que puede ser un isómero puro o una mezcla de cualquiera o la totalidad de **A**, **B**, **C** y **D**, a una persona en necesidad de terapia.

Los trastornos que se pueden tratar con los compuestos de la presente invención incluyen: depresión, trastorno bipolar, trastorno de fatiga crónica, trastorno afectivo estacional, agorafobia, trastorno de ansiedad generalizado, ansiedad fóbica, trastorno obsesivo compulsivo (TOC), trastorno de pánico, trastorno de estrés agudo, fobia social, trastorno de estrés postraumático, síndrome premenstrual, menopausia, perimenopausia y andropausia.

La depresión, por ejemplo, se caracteriza por cambios de humor y por sentimientos de intensa tristeza o pesimismo. Los síntomas incluyen insomnio, anorexia, desaceleración del SNC, así como pérdida del dinamismo, del entusiasmo y de la libido.

Los estudios han demostrado que un aumento de los niveles de monoaminas en el cuerpo, especialmente un aumento del nivel de norepinefrina, parece reducir los síntomas asociados con los trastornos mencionados anteriormente. Por lo tanto, se cree que los compuestos de la presente invención proporcionan su actividad terapéutica al bloquear simultáneamente la reabsorción de la norepinefrina, la serotonina y la dopamina.

Además de sus efectos terapéuticos beneficiosos, los compuestos de la presente invención proporcionan el beneficio adicional de evitar uno o más de los efectos adversos asociados con los tratamientos convencionales de los trastornos del estado de ánimo. Dichos efectos secundarios incluyen, por ejemplo, insomnio, dolor en los senos, aumento de peso, síntomas extrapiramidales, niveles elevados de prolactina en suero y disfunción sexual (incluyendo disminución de la libido, disfunción eyaculatoria y anorgasmia).

Los compuestos de la presente invención también son eficaces para el tratamiento de trastornos de comportamiento perturbador, tales como el trastorno por déficit de atención (TDA) y el trastorno de déficit de atención/hiperactividad (TDAH), que coincide con su significado aceptado en la técnica, como se proporciona en el manual DSM-IV-TR™. Estos trastornos se definen como aquellos que afectan a la conducta de una persona, generando acciones inapropiadas en situaciones sociales y de aprendizaje. Aunque la mayoría se producen comúnmente durante la niñez, los trastornos de comportamiento perturbador también pueden darse en la edad adulta.

El término TDA, como se usa en la presente memoria, incluye tanto el trastorno de déficit de atención como el trastorno de déficit de atención/hiperactividad (TDAH), y se usa de acuerdo con su significado aceptado en la técnica, que se define en el manual DSM-IV-TR™. Por consiguiente, como se usa en la presente memoria, la expresión "trastorno de déficit de atención" incluye TDAH: categorías 314.xx del DSM-IV-TR™ (que incluye 314.01, 314.00 y 314.9); trastorno de conducta: categorías 312.xx del DSM-IV-TR™ (que incluye 312.81, 312.82 y 312.89,

así como 312.9: trastorno del comportamiento perturbador); y trastorno de oposición desafiante: categoría 313.81 del DSM-IV-TR™. El experto en la técnica reconocerá que existen nomenclaturas alternativas, nosologías y sistemas de clasificación para las afecciones patológicas, y que estos sistemas evolucionan con el progreso científico médico.

5 El metilfenidato (RITALIN®; Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, EE.UU.) suele ser el fármaco de elección para el tratamiento y/o la prevención del TDA. Los antidepresivos tricíclicos (tales como, por ejemplo, la imipramina), la cafeína, la dextroanfetamina y otros psicoestimulantes (tales como, por ejemplo, pemolina) son alternativas menos preferidas al metilfenidato. Los efectos secundarios comunes del metilfenidato incluyen alteraciones del sueño, depresión o tristeza, dolor de cabeza, dolor de estómago, supresión del apetito, presión arterial elevada y, con grandes dosis continuas, una reducción del crecimiento. Por consiguiente, serían muy beneficiosos medios alternativos de tratamiento o prevención de los trastornos de déficit de atención. Debido a su potente componente dopaminérgico, los compuestos de la presente invención no solo proporcionan un tratamiento eficaz de los trastornos del comportamiento perturbador, sino que también evitan muchos de los efectos adversos asociados con los tratamientos convencionales.

10 El término "tratar" cuando se usa en conexión con los trastornos anteriores significa mejora, prevención o alivio de los síntomas y/o efectos asociados con estos trastornos, e incluye la administración profiláctica de un compuesto de la fórmula **P** o **Q**, una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los dos, para disminuir sustancialmente la probabilidad o la gravedad de la afección.

15 Los compuestos de la presente invención también son eficaces para el tratamiento de trastornos de la alimentación. Los trastornos de la alimentación se definen como un trastorno del apetito o de los hábitos alimenticios o de una visualización somatotípica inapropiada. Los trastornos de la alimentación incluyen, pero sin limitación, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, obesidad y caquexia.

20 Los compuestos de la invención también son eficaces para el tratamiento de trastornos de la función cerebral. La expresión "trastorno de la función cerebral", como se usa en la presente memoria, incluye trastornos de la función cerebral que implican déficit intelectuales, y pueden estar ejemplificados por demencia senil, demencia de tipo Alzheimer, pérdida de memoria, amnesia/síndrome amnésico, epilepsia, trastornos de la conciencia, coma, pérdida de atención, trastornos del habla, enfermedad de Parkinson y autismo.

25 Los compuestos de fórmulas **P** y **Q** también son eficaces para el tratamiento de la disfunción sexual tanto en hombres como en mujeres. Los trastornos de este tipo incluyen, por ejemplo, la disfunción eréctil y la disfunción orgásmica relacionada con alteraciones del clítoris. Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento del abuso de sustancias, incluyendo, por ejemplo, la adicción a la cocaína, la heroína, la nicotina, el alcohol, los fármacos ansiolíticos e hipnóticos, el cannabis (marihuana), las anfetaminas, los alucinógenos, la fenilciclidina, los disolventes volátiles y los nitritos volátiles. La adicción a la nicotina incluye adicción a la nicotina de todas las formas conocidas tales como, por ejemplo, la adicción a la nicotina procedente de los cigarrillos, puros y/o tabaco de pipa, así como la adicción al tabaco de mascar. A este respecto, debido a su actividad como inhibidores de la absorción de la norepinefrina y la dopamina, los compuestos de la presente invención funcionan de una manera similar a la del bupropion (ZYBAN®, GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, Carolina del Norte, EE.UU.), reduciendo la ansiedad por el estímulo de la nicotina. Sin embargo, como beneficio más allá de la actividad terapéutica del bupropion, los compuestos de la presente invención proporcionan un componente serotoninérgico adicional.

30 Los compuestos de la presente invención también son eficaces en la profilaxis de la migraña.

35 La magnitud de una dosis profiláctica o terapéutica de un compuesto de fórmula **P** o **Q** variará con la naturaleza y la gravedad de la afección por tratar y la vía de administración. La dosis, y quizás la frecuencia de dosis, también variarán según la edad, el peso corporal y la respuesta de cada paciente. En general, los intervalos de dosis diarias totales de los compuestos de la presente invención serán de aproximadamente 25 mg por día a aproximadamente 1.000 mg por día, preferentemente de aproximadamente 100 mg por día a aproximadamente 600 mg por día, en dosis únicas o divididas.

40 Además, se recomienda que los niños, los pacientes mayores de 65 años y las personas con insuficiencia renal o hepática reciban inicialmente dosis bajas, y que la dosis se valore en función de las respuestas y los niveles sanguíneos individuales. En algunos casos, puede ser necesario usar dosis fuera de estos intervalos, como será evidente para los expertos en la materia. Además, cabe señalar que el profesional sanitario o médico que realice el tratamiento sabe cómo y cuándo interrumpir, ajustar o terminar la terapia conforme a la respuesta individual del paciente.

45 Se puede emplear cualquier vía de administración adecuada. Por ejemplo, se pueden emplear las vías oral, rectal, intranasal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa). Las formas de dosificación pueden incluir comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas y parches.

65

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen como principio activo un solo compuesto o una mezcla de compuestos de fórmula **P** o **Q**, o una sal farmacéuticamente aceptable de **P** o **Q**, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, con otros ingredientes terapéuticos.

5 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable de los mismos" se refiere a sales preparadas a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ejemplos de ácidos que forman sales farmacéuticamente aceptables con las aminas de la invención y que se pueden usar en las composiciones de la presente invención son el ácido acético, ácido bencenosulfónico (besilato), ácido benzoico, ácido isetiónico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido etenosulfónico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múico, ácido nítrico, ácido pamoico, ácido pantoténico, ácido fosfórico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido *p*-toluenosulfónico y ácido tartárico. Se prefiere particularmente la sal de ácido clorhídrico.

15 La presente invención engloba composiciones adecuadas para la administración oral, rectal y parenteral. Una vía preferida de administración es la oral. Las composiciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis terapéuticamente eficaz, o una fracción apropiada de la misma, del/de los principio/s activo/s.

20 Las composiciones de la presente invención también incluirán un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo puede tomar una amplia variedad de formas, dependiendo de la vía de administración deseada, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). En la preparación de la composición para la forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes colorantes en el caso de la preparación líquida oral, incluyendo suspensión, elixires y soluciones. Los vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes se pueden usar en el caso de las preparaciones sólidas orales tales como polvos, cápsulas y comprimidos oblongos, prefiriéndose la preparación oral sólida frente a las preparaciones líquidas. Las preparaciones orales sólidas preferidas son comprimidos o cápsulas, debido a su facilidad de administración. Si se desea, los comprimidos se pueden recubrir mediante técnicas acuosas o no acuosas convencionales. También se pueden usar formas de dosificación oral y parenteral de liberación sostenida.

35 Los jarabes orales, así como otras formulaciones líquidas orales, son muy conocidos por los expertos en la materia, y los métodos generales para la preparación de los mismos se encuentran en cualquier libro de texto convencional de la escuela farmacéutica, por ejemplo, "Remington: The Science and Practice of Pharmacy". Capítulo 86 de la XIX edición de Remington titulado "Solutions, Emulsions, Suspensions and Extracts", que describe de forma completamente detallada la preparación de jarabes (páginas 1503-1505) y otros líquidos orales.

40 De igual manera, la formulación de liberación sostenida es bien conocida en la técnica, y el Capítulo 94 de la misma referencia, titulado "Sustained-Release Drug Delivery Systems" describe los tipos más comunes de formas de dosificación oral y parenteral de liberación sostenida (páginas 1660-1675). La información relevante de cada uno de estos capítulos se incorpora en la presente memoria por referencia. Debido a que reducen las concentraciones pico en plasma en comparación con las formas de dosificación oral convencionales, las formas de dosificación de liberación controlada son particularmente útiles para proporcionar concentraciones plasmáticas terapéutica, evitando a la vez los efectos secundarios asociados con las altas concentraciones pico en plasma que se producen con las formas de dosificación convencionales.

50 Síntesis de [4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (*t*-butanosulfonimida de tetralona): a una solución de 4-((3,4-diclorofenil)-3,4-dihidro-1-naftalenona (12 g) en THF (40 ml), se añadió (*R*)-*t*-butanosulfonamida (5,2 g) y Ti(OEt)₄ (85 ml, 20 %) en EtOH. Se calentó la mezcla de reacción hasta 60 °C durante 13 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se vertió en una solución de salmuera (100 ml) con agitación. A continuación, se añadió la suspensión a EtOAc (300 ml) y se agitó durante 10 min. Se filtró la suspensión y se concentró el filtrado hasta aprox. 50 ml. Se añadieron cien mililitros de EtOAc, y se separó la fase orgánica y se concentró, dando una mezcla de reacción en bruto. Se aislaron los productos finales a partir de los productos en bruto mediante cromatografía de columna ultrarrápida realizada con cuidado usando EtOAc y hexano (3:7 a 1:1), dando aprox. 3 g de cetona de partida y *terc*-butanosulfonimida de (1*R*,4*S*)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidro-1-naftalenona (2,5 g, primer producto) en forma de un aceite que solidificó en reposo. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,33 (s, 9H), 2,10-2,20 (m, 1H), 2,28-2,38 (m, 1H), 2,88-2,98 (m, 1H), 3,34-3,44 (m, 1H), 4,12-4,24 (m, 1H), 6,84-6,88 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,25-7,40 (m, 3H), 8,22-8,28 (m, 1H). El otro producto, *terc*-butanosulfonamida de (1*R*,4*R*)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidro-1-naftalenona (3,0 g, segundo producto, R_f inferior) también se aisló en forma de aceite que solidificó en reposo. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,34 (s, 9H), 2,05-2,18 (m, 1H), 2,28-2,38 (m, 1H), 3,15-3,25 (m, 2H), 4,16-4,22 (m, 1H), 6,84-6,88 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,25-7,40 (m, 3H) 30, 8,22-8,28 (m, 1H) .

65 Síntesis de (*R*)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidro-1-naftalenona: se disolvió *t*-butanosulfonimida de (1*R*,4*R*)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidro-1-naftalenona (3,0 g, segundo producto) en MeOH (20 ml) y HCl concentrado (4 ml) a

temperatura ambiente Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente, dando una suspensión. Se filtró, y se lavaron los sólidos con hexano, dando 1,2 g de producto. Se determinó la pureza enantiomérica como > 99,3 % mediante análisis HPLC con una columna ChiralPak AS 10 μm , 4,6 x 250 mm, hexano/IPA (90:10), UV 220 nm. Isómero *R*, 8,23 min. Isómero *S*, 12,25 min. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 2,20-2,32 (m, 1H), 2,42-2,53 (m, 1H) 2,57-2,78 (m, 2H), 4,28 (dd = 4,6; 8,1 Hz, 1H), 6,95 (dd, $J = 2,1$; 7,6 Hz, 2H), 7,23 (d $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,37-50 (m, 3H); 8,13 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H). $[\alpha] = -66^\circ$ ($c = 1$, acetona).

Síntesis de (*S*)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidro-1-naftalenona. Se usó el procedimiento anterior, partiendo de *terc*-butanosulfonimida de (1*R*,4*S*)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidro-1-naftalenona. Se obtuvieron 1,7 g de producto (e.e. de > 99 %). $[\alpha] = +62$ ($c = 1$, acetona). El espectro de RMN de ^1H del producto es el mismo que el de su enantiómero.

Síntesis de (1*S*,4*R*)- y (1*R*,4*R*)-*N*-[4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-formamida: a (*R*)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidro-1-naftalenona (1,2 g), se añadieron ácido fórmico (3 ml) y formamida (3 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta 160-165 $^\circ\text{C}$ durante 15 h en atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se decantó el disolvente. Se hicieron pasar los sólidos residuales a través de la columna ultrarrápida usando EtOAc:hexano (3:7 a 1:1), dando la (1*R*,4*R*)-formamida (400 mg, primer lugar) y la (1*S*,4*R*)-formamida (360 mg). RMN de ^1H del primer producto [isómero (1*R*,4*R*): (CDCl_3) δ 1,80-2,10 (m, 3H), 2,10-2,20 (m, 1H), 4,00-4,10 (m, 1H), 5,22-5,30 (m, 1H), 6,10-6,20 (m, 1H), 6,80-6,90 (m, 1H), 6,90-6,96 (m, 1H), 7,10-7,40 (m, 5H), 8,22 (s, 1H) . $M^+ 320$, RMN de ^1H del segundo producto [isómero (1*S*,4*R*): δ 1,64-1,90 (m, 2H), 2,10-2,28 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 5,38-5,42 (m, 50 1H), 5,82-6,05 (m, 1H), 6,80-6,90 (m, 2H), 7,10-40 (m, 5H), 8,28 (s, 1H). EM. $M^+ 320$.

Síntesis de HCl de (1*S*,4*R*)-*trans*-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina: se disolvió (1*S*,4*R*)-formamida (aprox. 300 mg) en MeOH (5 ml) seguida de la adición de HCl 6 N (6 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta 80 $^\circ\text{C}$ durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente durante 1 h y se filtró para recoger el sólido. Se lavó con acetona (3 ml) y se secó, dando el producto (280 mg). Se determinó la pureza enantiomérica como > 99,8 % mediante análisis HPLC con una columna Chiralpak AD 10 μm , 4,6 x 250 mm, Hexano/IPA/DEA (99:1:0,1), UV 220 nm, isómero (1*R*,4*S*), 11,00 min. Isómero (1*S*,4*R*), 11,70 min. $[\alpha] = -51^\circ$ ($C = 1$, MeOH). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,86-1,97 (m, 2H), 2,20-2,42 (m, 2H), 4,30 (s ancho, 1H), 4,67 (s ancho, 1H), 4,87 (s, 3H), 6,95-6,99 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,28-7,50 (m, m, 4H) . $M^+ 293$.

Síntesis de HCl de (1*R*,4*S*)-*trans*-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina: se obtuvo de igual manera a partir de (1*R*,4*S*)-formamida con la hidrólisis de HCl. El e.e. del producto es > 99,8 % según el análisis de HPLC con una columna ChiralPak AD, 10 μm , 4,6 x 250 mm, Hexano/IPA/DEA (99:1:0,1), UV 220 nm, isómero (1*R*,4*S*), 11,00 min. Isómero (1*S*,4*R*), 11,70 min.

Síntesis de HCl de (1*R*,4*R*)-*cis*-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina (comparativo). Se obtuvo de manera similar a partir de (1*R*,4*R*)-formamida con hidrólisis de HCl. La pureza enantiomérica se determinó como 96,8 % mediante análisis HPLC con una columna Chiralpak AD 10 μm , 4,6 x 250 mm, Hexano/IPA/DES (99:1:0,1), UV 220 nm, isómero (1*R*,4*R*), 11,84 min. Isómero (1*S*,4*S*), 9,80 min. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,96-2,26 (m, 4H), 4,14-4,22 (m, 1H), 4,54-4,63 (m, 1H), 4,87 (s, 3H), 7,88-7,94 (m, 1H), 7,18-7,20 (m, 1H), 7,30-7,50 (m, 5H). Espec. de masas $M^+ 292$.

Síntesis de HCl de (1*S*,4*S*)-*cis*-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina (comparativo). Se obtuvo de manera similar a partir de (1*S*,4*S*)-formamida. El e.e. del producto fue del 98,5 % mediante análisis de HPLC. El espectro de RMN de ^1H es el mismo que el enantiómero. Espec. de masas $M^+ 292$.

Se analizó la inhibición de la absorción funcional de la serotonina (5-HT), norepinefrina (NE) o dopamina (DA) de los compuestos de la invención en sinaptosomas preparados a partir de cerebro completo, hipotálamo o cuerpo estriado de rata, respectivamente. Los compuestos se analizaron inicialmente a 10 μM por duplicado, y cuando se observó una inhibición de la absorción de ≥ 50 %, se volvieron a analizar a 10 concentraciones diferentes por duplicado con el fin de obtenerse curvas de inhibición completas. Los valores de Cl_{50} (concentración que inhibe la actividad de control en un 50 %) se determinaron mediante análisis de regresión no lineal de las curvas de inhibición y se encuentran tabulados más adelante.

Condiciones experimentales para los ensayos de absorción de monoaminas

Ensayo de absorción funcional de la serotonina

La caracterización de la absorción de la serotonina se realiza usando sinaptosomas aislados en un tampón de sacarosa 0,32 M de una corteza de rata Wistar macho. Se permite la absorción de la serotonina radiomarcada por los sinaptosomas (100 μg de proteínas/punto) mediante su incubación en un pocillo profundo durante 15 min a 37 $^\circ\text{C}$ en presencia de compuestos de ensayo y 5-hidroxitriptamina marcada con [^3H] (0,1 μCi /punto).

- Los sinaptosomas y la 5-hidroxitriptamina marcada con [³H] se preparan en un tampón de Krebs pH 7,4 que contiene NaHCO₃ 25 mM, glucosa 11 mM y ácido ascórbico 50 μM. Se oxigena este tampón de incubación durante 5 minutos antes de la incubación. Se incuba el control basal durante 15 minutos a 4 °C para evitar cualquier absorción. Después de esta incubación, se detiene la absorción por filtración a través de una "placa de 96 pocillos Unifilter de GFG Packard" lavada con tampón de Krebs que contiene NaHCO₃ 25 mM para eliminar la 5-hidroxitriptamina marcada con [³H] libre. Luego se mide la radiactividad asociada a los sinaptosomas retenidos en la Unifilter correspondiente a la absorción con un contador de centelleo de microplacas Topcount, Packard usando un líquido de centelleo Microscint 0, Packard.
- El compuesto de referencia es imipramina analizada a 10 concentraciones que varían de 10⁻¹¹ M a 10⁻⁵ M con el fin de obtener un valor de CI₅₀. Véase, Perovics y Müller, "Pharmacological profile of hypericum extract: effect on serotonin uptake by postsynaptic receptors", *Arzeim. Forsch./Drug Res.*, 45:1145-1148 (1995).

Ensayo de absorción funcional de la dopamina

- La caracterización de la absorción de la dopamina se realiza usando sinaptosomas aislados en Cerep en un tampón de sacarosa 0,32 M de un cuerpo estriado de rata Wistar macho. Se permite la absorción de la dopamina radiomarcada por los sinaptosomas (20 μg de proteínas/punto) mediante su incubación durante 15 minutos a 37 °C en presencia de compuestos de ensayo y dopamina marcada con [³H] (0, 11 μCi/punto). El experimento se lleva a cabo en un pocillo profundo. Los sinaptosomas y la dopamina marcada con [³H] se preparan en un tampón de Krebs pH 7,4 que contiene NaHCO₃ 25 mM, glucosa 11 mM y ácido ascórbico 50 μM. Se oxigena este tampón de incubación durante 5 minutos antes de la incubación. Se incuba el control basal durante 15 minutos a 4 °C con el fin de evitar cualquier absorción. Después de esta incubación, se detiene la absorción por filtración a través de una "placa de 96 pocillos Unifilter de GFG Packard" lavada con tampón de Krebs que contiene NaHCO₃ 25 mM con el fin de eliminar la dopamina marcada con [³H] libre. A continuación, se mide radiactividad asociada a los sinaptosomas retenidos en la Unifilter correspondiente a la absorción con un contador de centelleo de microplacas Topcount, Packard usando un líquido de centelleo Microscint 0, Packard. El compuesto de referencia es GRB12909, analizado a 8 concentraciones que varían de 10⁻¹¹ M a 10⁻⁶ M para obtener un valor de CI₅₀. Véase, Jankowsky *et al.*, "Characterization of sodium-dependent [3H] GBR-12935 binding in brain: a radioligand for selective labeling of the dopamine transport complex", *J. Neurochem*, 46: 1272-1276 (1986).

Ensayo de absorción funcional de la norepinefrina

- La caracterización de la absorción de la norepinefrina se realiza usando sinaptosomas aislados en Cerep en sacarosa 0,32 M de un hipotálamo de rata Wistar macho. Se permite la absorción de la norepinefrina radiomarcada por los sinaptosomas (100 μg de proteínas/punto) mediante su incubación durante 20 min a 37 °C en presencia de compuestos de ensayo y norepinefrina marcada con [³H] (0,1 gCi/punto). El experimento se realiza en un pocillo profundo.
- Los sinaptosomas y la norepinefrina marcada con [³H] se preparan en un tampón de Krebs pH 7,4 que contiene NaHCO₃ 25 mM, glucosa 11 mM y ácido ascórbico 50 μM. Se oxigena este tampón de incubación durante 5 minutos antes de la incubación. Se incuba el control basal durante 20 minutos a 4 °C para evitar cualquier absorción. Después de esta incubación, se detiene la absorción por filtración a través de una "placa de 96 pocillos Unifilter de GFG Packard" lavada con tampón de Krebs que contiene NaHCO₃ 25 mM para eliminar la norepinefrina marcada con [³H] libre. Luego se mide la radiactividad asociada a los sinaptosomas retenidos en la Unifilter correspondiente a la absorción con un contador de centelleo de microplacas Topcount, Packard usando un líquido de centelleo Microscint 0, Packard.
- El compuesto de referencia es imipramina analizada a 13 concentraciones que varían de 10⁻¹¹ M a 10⁻⁵ M con el fin de obtener un valor de CI₅₀. Véase, Perovics y Müller, "Pharmacological profile of hypericum extract: effect on serotonin uptake by postsynaptic receptors," *Arzeim. Forsch./Drug Res.*, 45:1145-1148 (1995).

Tabla 1

Valores de CI ₅₀ (μM) para los compuestos de la invención en ensayos de absorción funcional de monoaminas			
	5-HT	NE	DA
sertralina	0,0016	0,31	0,048
P	0,0077	0,0096	0,0064
Q	0,088	0,035	0,019
P + Q	0,041	0,0088	0,0071
imipramina (patrón)	0,054 / 0,051	-	-
protriptilina (patrón)	-	0,0036	-
GBR 12909 (patrón)	-	-	0,0028 / 0,0051 / 0,0034
/ separa las determinaciones múltiples - < 50 % de inhibición.			

Como se muestra en la Tabla 1, **P** y **Q** presentan una potencia inhibitoria similar en la absorción neuronal de NE, DA y 5HT. Actualmente, el enfoque terapéutico para el tratamiento de los trastornos afectivos en el ser humano es la inhibición selectiva del mecanismo de absorción de una sola monoamina o la inhibición dual de dos de estas dianas moleculares. La inhibición equipotente de la absorción neuronal de NE, DA y 5HT proporciona al médico la capacidad de tratar más eficazmente los trastornos afectivos y los trastornos de la alimentación mediante la elevación de todos los niveles de monoaminas en el cerebro de forma simultánea y en el mismo intervalo de dosis sin la necesidad de valorar los fármacos por separado. Para los trastornos del SNC que actualmente se tratan con inhibidores de la absorción dopaminérgica, de la norepinefrina o de DA-NE mixta (por ejemplo, TOC, TDA, TDAH, disfunción sexual y abuso de sustancias), la inhibición equipotente de la absorción neuronal de NE, DA y 5-HT proporciona un tratamiento más eficaz mediante la adición del efecto serotoninérgico.

Tabla 2

Efecto de la administración intraperitoneal de (1R,4S)-N-[4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina (P) en el ensayo de desesperación conductual ¹ en ratones (n = 10)				
Compuesto	Vehículo ²	10 mg/kg de imipramina	10 mg/kg de P	30 mg/kg de P
Duración de la inmovilización (segundos)	168	78	0	0
	106	0	4	0
	134	27	0	0
	206	117	0	0
	90	0	0	0
	233	53	0	0
	144	27	0	0
	182	90	0	0
	154	26	0	0
	118	16	0	0
Media ± EEM	154 ± 14	43 ± 13	0 ± 0	0 ± 0
Dunnett	P < 0,05	*	*	*

1 El ensayo de desesperación conductual también se conoce como ensayo de natación forzada de Porsolt (Porsolt, et al., 1977, Nature 266: 730-732).
 2 Vehículo = metilcelulosa al 1 % (p/v)
 * indica una diferencia relevante frente al vehículo para **P** < 0,05 (ensayo de Dunnett).

En la Tabla 3, se proporcionan los resultados comparativos de los ensayos de absorción de monoaminas para los compuestos **A-F**.

Tabla 3

Valores de CI ₅₀ (µM) para las formamidas A-F en los ensayos de absorción funcional de monoaminas			
N-[4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-formamida	5-HT	NE	DA
(R,S/S,R) trans = E = A + B	7,5	0,40	0,51
(R,R/S,S) cis = F = C + D	-----	3,9	0,53
bupropion (control positivo)		0,611	0,294
sertralina (control positivo)	0,0016	0,31	0,048
imipramina (patrón)	0,054/0,051		
protriptilina (patrón)		0,0036	
GBR 12909 (patrón)			0,0028/0,0051/0,0034
/ separa las determinaciones múltiples; la celda vacía indica una inhibición de < 50 %.			

Como se muestra en la Tabla 3, la N-[4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]formamida *cis* y *trans* diastereoméricas presentan potencia inhibitoria terapéuticamente útil en la absorción neuronal de la dopamina. El diastereoisómero *trans* también presenta una potencia inhibitoria razonable sobre la absorción neuronal de la norepinefrina.

Tabla 4 (Comparativa)

Efecto de la administración intraperitoneal de (R,S/S,R)-N-[4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]formamida (E) en el ensayo de desesperación conductual en ratones (n = 10)				
Compuesto	Vehículo	10 mg/kg de imipramina	10 mg/kg de E	50 mg/kg de E
Duración de la inmovilización (segundos)	188	64	50	0
	183	28	59	15
	167	156	162	0
	199	98	131	98
	174	0	22	34
	158	0	167	59
	124	63	58	25
	157	30	135	63
	179	56	122	0
	222	116	164	15
Media ± EEM	175 8	61 J6	107 10	31 10
Dunnett	P < 0,05	*	*	*
Vehículo = metilcelulosa al 1 % * indica una diferencia relevante frente al vehículo para P < 0,05 (ensayo de Dunnett).				

Las formulaciones farmacéuticas ilustrativas de la presente invención incluyen:

Comprimidos – Composición por dosificación unitaria	
P	25 mg
Croscarmelosa	60 mg
Dióxido de silicio coloidal	8 mg
Estearato de magnesio	1 mg
Celulosa microcristalina	190 mg
Croscarmelosa	15 mg
Talco	10 mg
Total	534 mg

5

Se mezclan en seco el **P** (u otro compuesto de la invención) y dióxido de silicio, se añade la primera porción de croscarmelosa y se seca más la mezcla. Se añade el estearato de magnesio, se mezcla en seco y se procesa la mezcla a través de un compactador de rodillos y un molino. Se mezcla el granulado seco resultante con los tres ingredientes restantes y se comprime en forma de comprimidos.

10

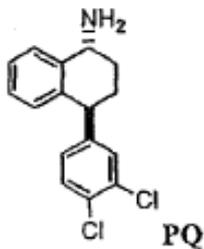
Polvo – Cápsulas rellenas - Composición por dosificación unitaria	
P	200 mg
Lactosa	250 mg
Almidón de maíz	60 mg
Estearato de magnesio	5 mg
Total	515 mg

5 Se mezclan el **P**, lactosa y almidón de maíz, en las proporciones mostradas anteriormente, hasta obtener una mezcla uniforme, y luego se mezcla el estearato de magnesio en el polvo resultante, que se tamiza y se introduce en cápsulas de gelatina dura de dos piezas de un tamaño adecuado, usando la maquinaria convencional. Se pueden preparar otras dosis modificando el peso del relleno y, si es necesario, cambiando el tamaño de la cápsula para que se adapte al mismo.

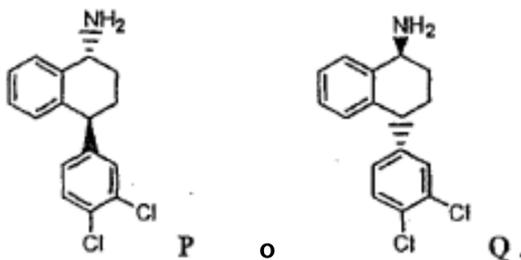
Aunque no de acuerdo con la presente invención, las formulaciones farmacéuticas de las formamidas A-F se pueden preparar de una manera similar.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula **PQ**:



5 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de fórmula **P** o **Q**:



3. (1S,4R)-N-[4-(3,4-diclorofenil)]-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina de acuerdo con la reivindicación 1.

4. (1R,4S)-N-[4-(3,4-diclorofenil)]-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina de acuerdo con la reivindicación 1.

10

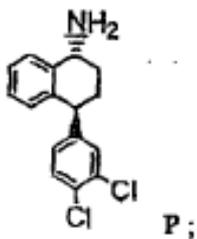
5. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

6. Un comprimido o una cápsula de acuerdo con la reivindicación 5.

15

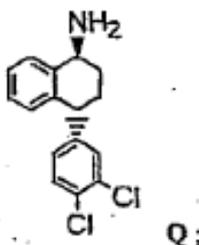
7. Un compuesto para su uso en el tratamiento de trastornos del SNC en un ser humano donde el compuesto es:

(a) (1R,4S)-*trans*-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



20

(b) (1S,4R)-*trans*-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



(c) una mezcla de **P** y **Q**; o

(d) una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25

8. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, donde el trastorno del SNC es un trastorno del estado de ánimo.

9. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, donde el trastorno del estado de ánimo es depresión.

10. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, donde el trastorno del SNC es un trastorno relacionado con la ansiedad.

5 11. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, donde el trastorno relacionado con la ansiedad es trastorno obsesivo compulsivo.

12. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, donde el trastorno del SNC es un trastorno de comportamiento perturbador.

10 13. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, donde el trastorno de comportamiento perturbador es uno de entre trastorno de déficit de atención (TDA) o trastorno de déficit de atención/hiperactividad (TDAH).

15 14. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, donde el trastorno del SNC es una disfunción sexual.

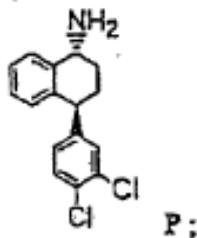
15. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, donde el trastorno del SNC es un trastorno de abuso de sustancias.

20 16. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, donde el trastorno del SNC es un trastorno de la alimentación.

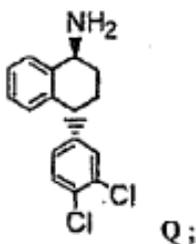
17. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, donde el trastorno del SNC es trastorno de síndrome premenstrual.

25 18. Un compuesto para su uso en la profilaxis de la migraña en un ser humano, donde el compuesto está seleccionado de entre:

(a) (1*R*,4*S*)-*trans*-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



30 (b) (1*S*,4*R*)-*trans*-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina

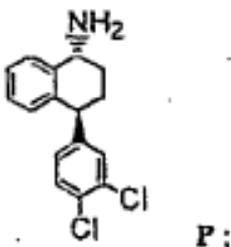


(c) una mezcla de **P** y **Q**; y

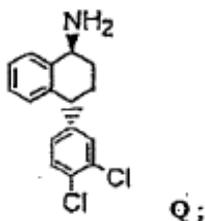
(d) una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35 19. Un compuesto para su uso en el tratamiento de psicosis en un ser humano, donde el compuesto es:

(a) (1*R*,4*S*)-*trans*-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



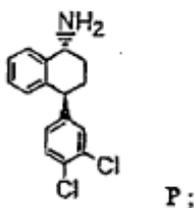
40 (b) (1*S*,4*R*)-*trans*-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



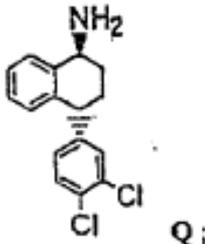
- 5 (c) una mezcla de **P** y **Q**; o
 (d) una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, junto con
 (e) una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de D₂ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 19, donde el antagonista de D₂ es olanzapina.

- 10 21. Un compuesto para su uso en el tratamiento de psicosis en un ser humano, donde el compuesto es:
 (a) (1*R*,4*S*)-*trans*-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



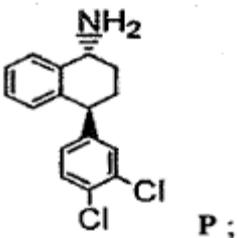
- (b) (1*S*,4*R*)-*trans*-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



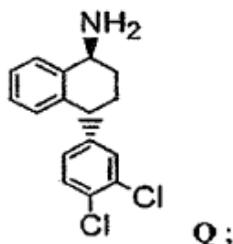
- 15 (c) una mezcla de **P** y **Q**; o
 (d) una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, junto con
 (e) una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antipsicótico típico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 22. Un compuesto para su uso en el tratamiento de psicosis en un ser humano, donde el compuesto es:

- (a) (1*R*,4*S*)-*trans*-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



- (b) (1*S*,4*R*)-*trans*-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina



- 5 (c) una mezcla de **P** y **Q**; o
 (d) una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, junto con
 (e) una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antipsicótico atípico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. Un proceso para la preparación de un estereoisómero de 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina de fórmula **PQ** según lo definido en la reivindicación 1, procedimiento que comprende:

- 10 (a) hacer reaccionar 4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidro-1-naftalenona con un exceso de ácido fórmico y formamida para proporcionar *N*-[4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-formamida;
 (b) separar el diastereómero *trans* racémico de *N*-[4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-formamida; e
 15 (c) hidrolizar el diastereómero *trans* de *N*-[4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-formamida con ácido acuoso, proporcionando el estereoisómero de 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina de fórmula **PQ**.