

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 446 971**

51 Int. Cl.:

A01N 43/60 (2006.01)
C07D 217/02 (2006.01)
C07D 217/12 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2010 E 10775394 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2013 EP 2429295**

54 Título: **Tetrahidroisoquinolinas sustituidas con arilo, heteroarilo, y heterociclo y su uso**

30 Prioridad:

12.05.2009 US 177464 P

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

11.03.2014

73 Titular/es:

**ALBANY MOLECULAR RESEARCH, INC. (100.0%)
26 Corporate Circle
Albany, NY 12203, US**

72 Inventor/es:

**LIU, SHUANG;
MOLINO, BRUCE F. y
NACRO, KASSOUM**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 446 971 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

Tetrahidroisoquinolinas sustituidas con arilo, heteroarilo, y heterociclo y su uso.

5 Campo de la invención

La presente invención se relaciona con compuestos, composiciones, compuestos para usar en métodos de tratamiento de varios trastornos neurológicos y psicológicos, y compuestos para usar terapia de combinación. Particularmente, la presente invención se relaciona con tales compuestos, composiciones, y métodos, donde los compuestos son nuevos derivados de tetrahidroisoquinolinas sustituidas con arilo, heteroarilo, y heterociclo. Los métodos para fabricar estos compuestos se describen además en la presente invención.

Antecedentes de la invención

15 Los inhibidores de recaptación de monoamina elevan los niveles extracelulares de serotonina (5-HT), norepinefrina (NE) y/o dopamina (DA) en el cerebro mediante la unión a uno o más de los transportadores responsables de la recaptación, específicamente el transportador de serotonina (SERT), el transportador de norepinefrina (NET) y el transportador de dopamina (DAT), bloqueando así la recaptación los) neurotransmisor(es) de la hendidura sináptica. Los inhibidores de recaptación de monoamina son de una clase de fármaco establecida que muestra utilidad para el tratamiento de un número de trastornos del SNC especialmente trastorno depresivo mayor (MDD).

Desde la introducción de los antidepresivos tricíclicos (TCA) hace casi 50 años, los inhibidores de recaptación de monoamina con perfiles de seguridad muy mejorados han mejorado significativamente el tratamiento de la depresión. Aunque los TCA son antidepresivos muy efectivos, los efectos secundarios cardiovasculares, anticolinérgicos y sedantes son comunes debido a la interacción de los ATC con los receptores muscarínicos, histamínicos y adrenérgicos. La revolucionaria introducción de los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (SSRI) en los años 1980 permitió que una población mucho mayor de pacientes fueran tratados a causa del perfil de seguridad muy mejorado. En las últimas décadas, los inhibidores que bloquean selectivamente la recaptación de NE o DA, o dos de los tres neurotransmisores simultáneamente, se han convertido en disponibles para el tratamiento de trastornos del SNC que incluyen depresión, ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo (OCD), trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), dolor e incontinencia urinaria. Dos revisiones recientes representativas (Liu and Molino, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 42:13 (2007); Walter, Drug Dev. Res., 65:97 (2005)) en los inhibidores de recaptación de monoamina resumen la historia y desarrollo reciente en el área de los inhibidores de recaptación de monoamina.

35 Actualmente, el principal esfuerzo en el campo de los inhibidores de recaptación de monoamina se centra en la mejora de la eficacia antidepresiva ya que 30-40% de los pacientes no responden al tratamiento con los antidepresivos disponibles actualmente. Un objetivo adicional importante es mejorar el inicio de la acción. Los antidepresivos actuales requieren típicamente 2-6 semanas de tratamiento antes de que se observe eficacia clínica. Ensayos clínicos que exploran estrategias de estimulación, en el que un inhibidor de la recaptación de DA o un inhibidor de la recaptación de NE/DA dual se combina con un SSRI, resultaron en eficacia mejorada en pacientes deprimidos resistente al tratamiento con SSRI solo (Patkar y otros, J. Clin. Psychopharmacol., 26:653 (2006); Zisook y otros, Biol. Psychiat., 59:203 (2006)). Los resultados mejorados de los ensayos clínicos de este tipo sirven para justificar el considerable enfoque en el desarrollo de inhibidores que bloquean simultáneamente la recaptación de 5-HT, NE y DA. Debido a la continua necesidad de mejores medicamentos para tratar la depresión y las oportunidades de las nuevas indicaciones clínicas, los esfuerzos para descubrir nuevos inhibidores de la recaptación de monoamina continúan sin cesar.

El metilfenidato, que se usa actualmente para el tratamiento del trastorno de hiperactividad con déficit de atención, se conoce que es selectivo para la inhibición del DAT. Además, la patente de los Estados Unidos núm. 5,444,070 describe inhibidores selectivos de recaptación de dopamina como tratamientos para la enfermedad de Parkinson, adicción o abuso a los fármacos que incluyen cocaína y anfetaminas.

Los inhibidores selectivos de recaptación de norepinefrina (NARI) también se han descrito. La patente de los Estados Unidos núm. 6,352,986 describe métodos para tratar el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), trastornos de adicción, y los trastornos por consumo de sustancias psicoactivas con Reboxetina. Además, la Atomoxetina (STRATTERA[®]) actualmente se comercializa como un inhibidor selectivo de la recaptación de NET para ADHD.

El uso de los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (SSRI) ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de trastornos depresivos. Sertralina, citalopram, escitalopram, paroxetina, fluoxetina y fluvoxamina son ejemplos bien conocidos de SSRI usados para tratar trastornos tales como depresión, trastorno obsesivo compulsivo, y ataques de pánico. Existen varias dificultades conocidas con la clase de terapéuticos SSRI, que incluye el lento comienzo de la acción, los efectos secundarios no deseados, y la existencia de un subconjunto significativo de la población que no es sensible a la terapia con SSRI. El esfuerzo reciente en el desarrollo clínico de nuevos SARIs se ha centrado en el tratamiento de la eyaculación precoz (PE) mediante el aprovechamiento de los efectos secundarios dilatorios de la eyaculación de los SSRIs. Aunque los SSRIs se han prescrito fuera de indicación para tratar esta enfermedad, un SSRI

con un rápido inicio de acción y eliminación rápida podría ser recomendada para el tratamiento a demanda de la EP. La Dapoxetina (LY210448, 6), un SSRI estructuralmente relacionado con la fluoxetina con una vida media más corta, se reportó que era un tratamiento eficaz y generalmente bien tolerado para hombres con PE de moderada-a-severa en ensayos clínicos (Feret, Formulary, 40:227 (2005); Pryor y otros, Lancet, 368:929 (2006)).

Los inhibidores selectivos de recaptación de DAT, NET, y SERT pueden además administrarse conjuntamente entre sí o con otros fármacos. La patente de los Estados Unidos núm. 5,532,244 describe el uso de inhibidores de recaptación de serotonina en combinación con un antagonista de serotonina 1A para el tratamiento de trastorno obsesivo-compulsivo, depresión, y obesidad. El uso de un inhibidor de recaptación de serotonina o norepinefrina en combinación con un antagonista del receptor de neurocinina-1 se describió en la patente de los Estados Unidos núm. 6,121,261 para el tratamiento de ADHD. La patente de los Estados Unidos núm. 4,843,071 describe el uso de un inhibidor de recaptación de norepinefrina en combinación con un precursor de norepinefrina en el tratamiento de la obesidad, abuso de fármacos, o narcolepsia. La patente de los Estados Unidos núm. 6,596,741 describe el uso de un inhibidor de NB, DA, o 5-HT con un antagonista del receptor de neurocinina-1 o un antagonista de serotonina-1a para el tratamiento de una amplia variedad de afecciones.

También es ventajoso el uso de compuestos que inhiben uno o más de los neurotransmisores al mismo tiempo. Las cualidades antidepressivas del inhibidor dual de la recaptación de NET y SERT duloxetina se describe en la patente europea núm. EP 273658. La Venlafaxina se describe en la patente de los Estados Unidos núm. 4,535,186 como un inhibidor de recaptación de NE y 5-HT para el tratamiento de trastornos depresivos. La patente de los Estados Unidos núm. 6,635,675 describe el uso del inhibidor de recaptación de NE y 5-HT dual milnacipran para el tratamiento de síndrome de fatiga crónica y síndrome de fibromialgia. Adicionalmente, los inhibidores de recaptación de NE y 5-HT duales se describen además en la patente de los Estados Unidos núm. 6,136,083 para el tratamiento de la depresión. Se reconoce además que los compuestos que inhiben la recaptación de NE, DA, y 5-HT en relaciones variables no mencionadas específicamente aquí pudieran también ser ventajosos.

Como el primer fármaco SNRI aprobado, la venlafaxina se ha convertido en una de las opciones de primera línea para el trastorno de la depresión y la ansiedad. Un metabolito activo, la desvenlafaxina, también está en desarrollo clínico para el tratamiento de los trastornos depresivos. Los estudios preclínicos indican también que la desvenlafaxina puede ser eficaz en el alivio de los síntomas vasomotores asociados con la menopausia (por ejemplo, los sofocos y los sudores nocturnos) (Sorbera, y otros, Drugs of Future., 31:304 (2006); Albertazzi, J. Br. Menopause Soc., 12:7 (2006)). La desvenlafaxina se informó que está en desarrollo clínico para el tratamiento de la fibromialgia y dolor neuropático, así como síntomas vasomotores asociados con la menopausia.

Además de tratar el trastorno depresivo mayor, duloxetina fue aprobado como el primer agente para el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa en los Estados Unidos. También se ha utilizado para la incontinencia urinaria de esfuerzo en mujeres en Europa. En 2007, la duloxetina fue aprobada para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada en los Estados Unidos. Más recientemente, fue aprobada por la FDA para el tratamiento de la fibromialgia.

Milnacipran se encuentra actualmente disponible para su uso como antidepressivo en varios países fuera de los Estados Unidos. También está en fase de desarrollo clínico para evaluar su posible papel en el tratamiento del síndrome de fibromialgia.

Después de más de una década de uso, el bupropión, se considera un antidepressivo seguro y eficaz, adecuado para su uso como tratamiento de primera línea. Además, está aprobado para el abandono del hábito de fumar y el trastorno afectivo estacional. También se prescribe para el tratamiento de la disfunción sexual inducida por los SSRI. El Bupropion se refiere a menudo como un antidepressivo atípico. Tiene mucho menor afinidad por los transportadores de monoaminas en comparación con otros inhibidores de la recaptación de monoaminas. El mecanismo de acción del bupropión es todavía incierto, pero puede estar relacionado con la inhibición de los transportadores de recaptación de dopamina y norepinefrina como resultado de metabolitos activos. En un ensayo clínico reportado recientemente, el bupropión de liberación prolongada (XL) tenía un perfil de tolerancia sexual significativamente mejor que la de escitalopram con tasas de remisión similares y puntuaciones totales de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HAD) en pacientes con trastorno depresivo mayor (Clayton y otros J. Clin. Psychiatry, 67:736 (2006)).

El tratamiento de enfermedades mediante la inhibición de la recaptación de las tres monoaminas, ya sea a través de la terapia de combinación o inhibidores triples puede tener un beneficio clínico, también. Los inhibidores triples están considerados como el antidepressivo próxima generación (Liang y Richelson, Primary Psychiatry, 15(4):50 (2008)). La justificación de la inclusión de un componente de mejora de la dopamina en la terapia antidepressiva incluye déficits observados en la función dopaminérgica, el éxito de la terapia de combinación con agonistas dopaminérgicos y los antidepressivos tradicionales, y un aumento de la sensibilidad en los receptores de dopamina, debido a la administración crónica de antidepressivos (Skolnick y otros, Life Sciences, 73:3175-3179 (2003)). La terapia de combinación con un SSRI y un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina ha demostrado ser más eficaz en pacientes con depresión resistente al tratamiento (Lam y otros J. Clin. Psychiatry, 65(3):337-340 (2004)). Los estudios clínicos que usan la combinación de bupropión y un SSRI o SNRI mostraron eficacia mejorada para el tratamiento de MDD en pacientes resistentes al tratamiento con SSRI, SNRI, o bupropion solo (Zisook y otros, Biol. Psychiat., 59:203 (2006); Papkostas, Depression and ansiedad, 23:178-181 (2006); Trivedi y otros, New Engl. J. Med., 354:1243 (2006)). Otros

estudios que usan metilfenidato, tanto de fórmula de liberación inmediata y de liberación prolongada, han demostrado que es eficaz como un agente de aumento en la depresión resistente al tratamiento (Patkar y otros, J. Clin. Psychopharmacol., 26:653 (2006); Masand y otros, Depression and Anxiety, 7:89 (1998)). Adicionalmente, la combinación de bupropion-SR con SSRIs o inhibidores de la recaptación de norepinefrina y dopamina se encontró que induce menos disfunción sexual que la monoterapia (Kennedy y otros, J. Clin. Psychiatry, 63(3):181-186 (2002)). Como tal, la actividad inhibitoria contra la recaptación de DA, además de la recaptación de NE y 5-HT, se espera que proporcione un inicio más rápido del efecto antidepressivo que otros inhibidores mixtos que son selectivos para NET y SERT sobre DAT. La publicación internacional PCT núms. WO 03/101453 y WO 97/30997 describen una clase de compuestos que son activos contra los tres transportadores de monoamina. Además, la publicación internacional PCT núm. WO 03/049736 describe una serie de piperidinas 4-sustituidas, cada uno de cuales exhibe actividad similar contra los transportadores DA, NE, y 5-HT. Biciclo[2.2.1]heptanos (Axford y otros, Bioorg. Med. Chem. Lett., 13:3277-3280 (2003)) y azabiciclo[3.1.0]hexanos (Skolnick y otros, Eur. J. Pharm., 461:99-104 (2003)) son además descritos como triple inhibidores de los tres transportadores de monoamina. 1-(3,4-Diclorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano ha mostrado ser eficaz en el tratamiento de la depresión en ensayos clínicos (Beer y otros, J. Clin. Pharmacol., 44:1360-1367 (2004)). Se cree actualmente que el fármaco contra la obesidad sibutramina ampliamente utilizado trabaja a través de la inhibición de los tres transportadores de DAT, SERT, y NET (Ryan, Pharmacotherapy of Obesity, 245-266 (2004)).

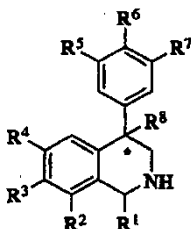
Aprobaciones reciente de fármacos con SNRIs para el tratamiento de la fibromialgia y neuropatía diabética refuerzan la utilidad de esta clase de fármacos en el tratamiento del dolor neuropático. Otras áreas sin explotar que quedan por explorar con esta clase de fármacos incluyen la disfunción sexual, tal como la eyaculación precoz, síndrome del intestino irritable, obesidad, enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad Parkinson, síndrome de piernas inquietas, y el abuso y adicción a sustancias.

Existe todavía una gran necesidad de compuestos que bloquean la recaptación de norepinefrina, dopamina y serotonina y que traten los diversos trastornos neurológicos y psicológicos.

La presente invención se dirige a alcanzar este objetivo.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



en donde

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

R¹ es H, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₆ cicloalquilo, C₄-C₇ cicloalquilalquilo, C₁-C₆ haloalquilo, o gem-dialquilo del cual cada alquilo es C₁-C₄;

R² es H, halógeno, OR¹¹, S(O)_nR¹², CN, C(O)R¹², C(O)NR¹¹R¹², C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₄-C₇ cicloalquilalquilo, y en donde cada uno de C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo es opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados en cada aparición de estos de C₁-C₃ alquilo, halógeno, CN, OR⁹, NR⁹R¹⁰, y fenilo el cual es opcionalmente sustituido 1-3 veces con halógeno, ciano, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, o C₁-C₄ alcoxi, CN, OR⁹, o NR⁹R¹⁰;

R³ es un arilo seleccionado del grupo que consiste de fenilo, naftilo, indanilo, e indenilo, o un heteroarilo, seleccionado del grupo que consiste de piridilo, 2-oxo-piridin-1-ilo, pirimidinilo piridazinilo, pirazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, furanilo, pirrolo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolil 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tetrazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolinilo, oxoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, 4H-cromenilo, indolizínilo, quinolizínilo, 6aH-tieno[2,3-d]imidazolilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, tieno[2,3-b]furanilo, tieno[2,3-b]piridinilo, tieno[3,2-b]piridinilo, furo[2,3-

b]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, furo[3,2-d]primidinilo, tieno[2,3-b]pirazinilo, furo[2,3-b]pirazinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazinilo, 6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[*d*]oxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol, 3,3-dimetil-2-oxoindolinilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridinilo, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[*c*][1,2,5]tiadiazolilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, y 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo, o un heterociclo no aromático seleccionado del grupo que consiste de pirrolidinilo, 2-oxopirrolidinilo, piperidinilo, 2-oxopiperidinilo, azepanilo, 2-oxoazepanilo, 2-oxooxazolidinilo, morfolino, 3-oxomorfolino, tiomorfolina, 1,1-dioxotiomorfolino, piperazinilo, y tetrahidro-2*H*-oxazinilo; en donde el arilo, heteroarilo, o heterociclo no aromático es opcionalmente sustituido de 1 a 4 veces con sustituyentes como los definidos más abajo en R¹⁴;

R⁴, R⁵ y R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente H o son seleccionados del grupo que consiste de halógeno, OR¹¹, NR¹¹R¹², NR¹¹C(O)R¹², NR¹¹C(O)₂R¹², NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, S(O)_nR¹², CN, C(O)R¹², C(O)NR¹¹R¹², C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenoilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo, y en donde cada uno de C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenoilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo es opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados en cada aparición de estos a partir de C₁-C₃ alquilo, halógeno, CN, OR⁹, NR⁹R¹⁰, y fenilo el cual es opcionalmente sustituido 1-3 veces con halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ alcoxi, CN, OR⁹, o NR⁹R¹⁰;

R⁸ es H, C₁-C₆ alquilo, halógeno u OR¹¹;

R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente H, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ alcoxialquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₄-C₇ cicloalquilalquilo. C(O)R¹³, fenilo, o bencilo, en donde el fenilo o el bencilo es opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente en cada aparición de estos del grupo que consiste de halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, y C₁-C₄ alcoxi;

o R⁹ y R¹⁰ se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de piperidina, pirrolidina, piperazina, N-metilpiperazina, morfolina, o tiomorfolina;

R¹¹ es H, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ alcoxialquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₄-C₇ cicloalquilalquilo, C(O)R¹³, fenilo, o bencilo, en donde el fenilo o bencilo es opcionalmente sustituido 1 a 3 veces con halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, o C₁-C₄ alcoxi;

R¹² es H, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ alcoxialquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₄-C₇ cicloalquilalquilo, fenilo, o bencilo, en donde el fenilo o bencilo es opcionalmente sustituido 1 a 3 veces con halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, o C₁-C₄ alcoxi;

o R¹¹ y R¹² se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de piperidina, pirrolidina, piperazina, N-metilpiperazina, morfolina, o tiomorfolina, siempre que solamente uno de R⁹ y R¹⁰ o R¹¹ y R¹² se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de piperidina, pirrolidina, piperazina, N-metilpiperazina, morfolina, o tiomorfolina;

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

n es 0, 1, o 2; y,

R¹⁴ es independientemente seleccionado en cada aparición de un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de halógeno, NO₂, OR¹¹, NR¹¹R¹², NR¹¹C(O)R¹², NR¹¹C(O)₂R¹², NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, S(O)_nR¹², CN, C(O)R¹², C(O)NR¹¹R¹², C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenoilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo donde C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenoilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo son opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados en cada aparición del grupo que consiste de C₁-C₃ alquilo, halógeno, Ar, CN, OR⁹, y NR⁹R¹⁰;

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

Breve descripción de las figuras

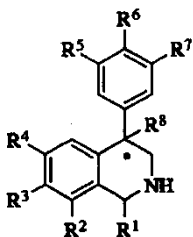
Figura 1 ilustra patrones de difracción de rayos X en polvo (PXRD) experimental y simulados (CuKα λ=1.54178 Å a T = temperatura ambiente) de la Forma cristalina SA-1.

Figura 2 ilustra el patrón de la calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la Forma SA-1.

Figura 3 ilustra el análisis termogravimétrico (TGA) de la Forma SA-1.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I)



5

en donde

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

10

R¹ es H, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₄-C₇ cicloalquilalquilo, C₁-C₆ haloalquilo, o gem-dialquilo del cual cada alquilo es C₁-C₄;

15

R² es H, halógeno, OR¹¹, S(O)_nR¹², CN, C(O)R¹², C(O)NR¹¹R¹², C₁-C₆alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₄-C₇ cicloalquilalquilo y en donde cada uno de C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo es opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados en cada aparición de estos del grupo que consiste de C₁-C₃ alquilo, halógeno, CN, OR⁹, NR⁹R¹⁰, y fenilo el cual es opcionalmente sustituido 1 a 3 veces con halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ alcoxi, CN, OR⁹, o NR⁹R¹⁰;

20

R³ es un arilo seleccionado del grupo que consiste de fenilo, naftilo, indanilo e indenilo, o un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de piridilo, 2-oxo-piridin-1-ilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tetrazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolinilo, oxoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, 4*H*-cromenilo, indolizínilo, quinolizínilo, 6*aH*-tieno[2,3-*d*]imidazolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridinilo, tieno[2,3-*b*]furanilo, tieno[2,3-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*b*]piridinilo, furo[2,3-*b*]piridinilo, furo[3,2-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*d*]pirimidinilo, furo[3,2-*d*]pirimidinilo, tieno[2,3-*b*]pirazinilo, furo[2,3-*b*]pirazinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazinilo, 6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*] [1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzodiazolimidazol, 3,3-dimetil-2-oxoindolinilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[*c*][1,2,5]tiadiazolilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, y 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo, o un heterociclo no aromático seleccionado del grupo que consiste de pirrolidinilo, 2-oxopirrolidinilo, piperidinilo, 2-oxopiperidinilo, azepanilo, 2-oxoazepanilo, 2-oxooxazolidinilo, morfolino, 3-oxomorfolino, tiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, piperazinilo, y tetrahidro-2*H*-oxazinilo; en donde el arilo, heteroarilo, o heterociclo no aromático es opcionalmente sustituido de 1 a 4 veces con sustituyentes como los definidos más abajo en R¹⁴;

40

R⁴, R⁵ y R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente H o son seleccionados del grupo que consiste de halógeno, OR¹¹, NR¹¹R¹², NR¹¹C(O)R¹², NR¹¹C(O)₂R¹², NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, S(O)_nR¹², CN, C(O)R¹², C(O)NR¹¹R¹², C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo, y en donde cada uno de C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo es opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados en cada aparición de estos del grupo que consiste de C₁-C₃ alquilo, halógeno, CN, OR⁹, NR⁹R¹⁰, y fenilo el cual es opcionalmente sustituido 1 a 3 veces con halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ alcoxi, CN, OR⁹, o NR⁹R¹⁰;

45

R⁸ es H, C₁-C₆ alquilo, halógeno u OR¹¹;

50

R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente H, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ alcoxilalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₄-C₇ cicloalquilalquilo, C(O)R¹³, fenilo, o bencilo, donde el fenilo o bencilo es opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente en cada aparición de estos del grupo que consiste de halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, y C₁-C₄ alcoxi;

55

o R⁹ y R¹⁰ se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de piperidina, pirrolidina, piperazina, N-metilpiperazina, morfolina, o tiomorfolina;

R¹¹ es H, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ alcoxilalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₄-C₇ cicloalquilalquilo, C(O)R¹³, fenilo o bencilo, donde el fenilo o bencilo es opcionalmente sustituido 1 a 3 veces con halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, o C₁-C₄ alcoxi;

5 R¹² es H, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ alcoxilalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₄-C₇ cicloalquilalquilo, fenilo, o bencilo, donde el fenilo o bencilo es opcionalmente sustituido 1 a 3 veces con halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, o C₁-C₄ alcoxi;
 10 o R¹¹ y R¹² se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de piperidina, pirrolidina, piperazina, N-metilpiperazina, morfolina, o tiomorfolina, siempre que solamente uno de R⁹ y R¹⁰ o R¹¹ y R¹² se tomen junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de piperidina, pirrolidina piperazina, N-metilpiperazina, morfolina, o tiomorfolina;

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

15 n es 0, 1, o 2; y

R¹⁴ es independientemente seleccionado en cada aparición de un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de halógeno, NO₂, OR¹¹, NR¹¹R¹², NR¹¹C(O)R¹², NR¹¹C(O)₂R¹², NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, S(O)_nR¹², CN, C(O)R¹², C(O)NR¹¹R¹², C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo, donde C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo son opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados en cada aparición del grupo que consiste de C₁-C₃ alquilo, halógeno, Ar, CN, OR⁹, y NR⁹R¹⁰;

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

25 Como se usó anteriormente, y a través de la descripción de la invención, los siguientes términos, a menos que se indique de cualquier otra forma, deben entenderse que tienen los siguientes significados:

30 El término "alquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado que tiene aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tal como metilo, etilo o propilo están unidos a una cadena alquilo lineal. Los grupos alquilo ilustrativos incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, y 3-pentilo.

35 El término "alquenilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene un enlace doble carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado que tiene aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquenilo preferidos tienen 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tal como metilo, etilo, o propilo están unidos a una cadena alquenilo lineal. Los grupos alquenilo ilustrativos incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, e i-butenilo.

40 El término "alquinilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene un enlace triple carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado que tiene aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquinilo preferidos tienen 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tal como metilo, etilo, o propilo están unidos a una cadena alquinilo lineal. Los grupos alquinilo ilustrativos incluyen etinilo, propinilo, n-butinilo, 2-butinilo, 3-metilbutinilo, y n-pentinilo.

45 El término "arilo" significa un sistema anular monocíclico o multicíclico aromático de 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono, preferentemente de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los grupos aril representativos incluyen fenil y naftilo.

50 El término "heteroarilo" significa un sistema anular monocíclico o multicíclico aromático de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos del anillo, preferentemente aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos del anillo, en el cual uno o más de los átomos en el sistema anular es/son elemento(s) distintos del carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, o azufre. En el caso de sistema anular multicíclico, sólo uno de los anillos tiene que ser aromático para que el sistema anular se defina como "heteroarilo". Los heteroarilos preferidos contienen aproximadamente 5 a 6 átomos del anillo. El prefijo aza, oxa, tia, o tio antes de heteroarilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno, o azufre, respectivamente, está presente como un átomo del anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo se oxida opcionalmente al N-óxido correspondiente. Los heteroarilos representativos incluyen piridilo, 2-oxo-piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzothiafenilo, indolinilo, 2-oxoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, 4H-cromenilo, indolizínilo, quinolizínilo, 6aH-tieno[2,3-d]imidazolilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, tieno[2,3-b]furanilo, tieno[2,3-b]piridinilo, tieno[3,2-b]piridinilo, furo[2,3-b]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, furo[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-b]pirazinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazinilo, 6,7-

dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[*d*]oxazolilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolinilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[*c*][1,2,5]tiadiazolilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-2(3*H*)-ilo, y similares.

5

El término heterociclo no aromático significa un sistema monocíclico no aromático que contiene 3 a 10 átomos, preferentemente 4 a aproximadamente 7 átomos de carbono, en el cual uno o más de los átomos en el sistema anular es/son elemento(s) distintos del carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, o azufre. Los grupos heterociclos no aromáticos representativos incluyen pirrolidinilo, 2-oxopirrolidinilo, piperidinilo, 2-oxopiperidinilo, azepanilo, 2-oxoazepanilo, 2-oxooxazolidinilo, morfolino, 3-oxomorfolino, tiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, piperazinilo, tetrahidro-2*H*-oxazinilo, y similares.

10

El término "alcoxi" significa un grupo alquil-O- en donde el grupo alquilo es como el que se describe en la presente. Los grupos alcoxi ilustrativos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi y heptoxi.

15

Un compuesto con un grupo hidroxilo dibujado junto a un nitrógeno en un heterociclo puede existir como la forma ceto. Por ejemplo, ácido 3-(2-hidroxil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)propanoico puede existir como ácido 3-(2-oxo-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)propanoico.

20

El término "compuestos de la invención", y expresiones equivalentes, abarcan los compuestos de la fórmula general (I) como se describió anteriormente, las sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos, por ejemplo hidratos, donde el contexto lo permita. Igualmente, con referencia a los intermediarios, si ellos mismos se reivindican o no, abarcan sus sales, y solvatos, donde el contexto lo permita. Para una mejor claridad, los casos particulares, cuando el contexto así lo permite, se indican algunas veces en el texto, pero estos casos son meramente ilustrativos y no pretenden excluir otros casos cuando el contexto así lo permita.

25

El término "cicloalquilo" significa un sistema anular mono o multicíclico no aromático de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 átomos de carbono, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos de carbono. Los cicloalquilos monocíclicos ilustrativos incluyen ciclopropilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares.

30

El término "cicloalquilalquilo" significa un grupo cicloalquilo-alquilo en el cual el cicloalquilo y el alquilo son como los definidos en la presente. Los grupos cicloalquilalquilo incluyen ciclopropilmetilo y ciclopropilmetilo.

El término gem-dialquilo significa dos grupos alquilo que sustituyen los dos átomos de hidrógeno de un grupo metileno.

35

El término gem-dimetilo significa dos grupos metilo que sustituyen los dos átomos de hidrógeno de un grupo metileno.

El término "halo" o "halógeno" significa flúor, cloro, bromo, o yodo.

40

El término "haloalquilo" significa alquilo de cadena recta y ramificada sustituido con uno o más halógeno, en donde el grupo alquilo es como el descrito en la presente.

El término "haloalcoxi" significa un grupo C₁₋₄ alcoxi sustituido por al menos un átomo de halógeno, en donde el grupo es como el descrito en la presente.

45

El término "sustituido" o "sustitución" de un átomo significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado se reemplaza con una selección del grupo indicado, siempre que la valencia normal del átomo designado no se exceda.

50

Átomos "no sustituidos" tienen todos los átomos de hidrógeno dictados por su valencia. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se reemplazan dos hidrógenos en el átomo. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles sólo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables; por "compuesto estable" o "estructura estable" se entiende un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento en un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y formulación en un agente con eficacia terapéutica.

55

El término "sales farmacéuticamente aceptables" significa las sales de adición ácidas y sales de adición básicas, inorgánicas y orgánicas relativamente no tóxicas, de los compuestos de la presente invención. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos. Particularmente, las sales de adición ácidas se pueden preparar por reacción separada del compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislamiento de la sal así formada. Las sales de adición ácidas ilustrativas incluyen las 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*-toluolitartratos, metano-sulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, *p*-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos y quinatoslaurilsulfonato, y similares (ver, por ejemplo, Berge y otros "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 66:1-9 (1977) y Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ma ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p.1418, las cuales se incorporan por este medio como referencia en su

65

totalidad). Las sales de adición básicas se pueden preparar además al reaccionar separadamente el compuesto purificado en su forma ácida con una base orgánica o inorgánica adecuada y aislamiento de la sal así formada. Las sales de adición básicas incluyen sales de metal y amina farmacéuticamente aceptables. Las sales de metal adecuadas incluyen las sales de sodio, potasio, calcio, bario, zinc, magnesio, y aluminio. Las sales de sodio y potasio son preferidas. Las sales de adición básicas inorgánicas adecuadas se preparan a partir de bases de metal las que incluyen, por ejemplo, hidruro sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, hidróxido de aluminio, hidróxido de litio, hidróxido magnésico, e hidróxido de zinc. Las sales de adición de base amina adecuadas se preparan a partir de aminas que tienen suficiente basicidad para formar una sal estable, y preferentemente incluye las aminas que son frecuentemente usadas en química medicinal debido a su baja toxicidad y aceptabilidad para uso médico, tales como amoniaco, etilendiamina, N-metil-glucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, dietanolamina, procaína, N-bencilfenetilamina, dietilamina, piperazina, 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, dicitohexilamina, y similares.

El término "profármacos farmacéuticamente aceptables" como se usa en la presente significa los profármacos de los compuestos adecuados para el uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores con toxicidad, irritación, reacción alérgica inferior, y similares, acorde con una relación beneficio / riesgo razonable, y eficaz para su uso pretendido, así como las formas zwitterionicas, donde sea posible, de los compuestos de la invención. El término "profármaco" significa compuestos que se transforman rápidamente *in vivo* para producir el original de la fórmula anterior, por ejemplo, por hidrólisis en sangre. Los grupos funcionales que pueden transformarse rápidamente, por escisión metabólica, *in vivo* forman una clase de grupos reactivos con el grupo carboxilo de los compuestos de esta invención. Estos incluyen, pero sin limitarse a los grupos como alcanilo (tales como acetilo, propionil butirilo, y similares), aroilo no sustituido y sustituido (tales como benzoilo y benzoilo sustituido), alcoxicarbonilo (tal como etoxicarbonilo), trialkilsililo (tales como trimetil- y trietilsililo), monésteres formados con ácidos dicarboxílicos (tal como succinil), y similares. Debido a la facilidad con la que se escinden los grupos metabólicamente escindibles de los compuestos *in vivo*, los compuestos que comprenden tales grupos actúan como pro-fármacos. Los compuestos que contienen los grupos escindibles metabólicamente tienen la ventaja de que pueden exhibir una biodisponibilidad mejorada como resultado de la solubilidad y/o la velocidad de absorción conferida al compuesto original en virtud de la presencia del grupo escindible metabólicamente. Una discusión minuciosa de los profármacos se proporciona en las siguientes publicaciones: Design of Prodrugs, H. Bundgaard, ed., Elsevier (1985); Methods in Enzymology, K. Widder y otros, Ed., Academic Press, 42, p.309-396 (1985); A Textbook of Drug Design and Development, Krosgasrd-Larsen y H. Bundgaard, ed., Capítulo 5; "Design and Applications of Prodrugs" p.113-191 (1991); Advanced Drug Delivery Reviews, H. Bundgard, 8, p.1-38 (1992); Journal of pharmaceutical Science, 77:285 (1988); Nakeya y otros, Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984); Higuchi y otros, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol.14 del A.C.S. Symposium Series, y Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987). Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitarse a, derivados de acetato, formato, y benzoato de alcohol y grupos funcionales amina en los compuestos de la invención.

El término "cantidades terapéuticamente eficaces" describe una cantidad de un compuesto de la presente invención eficaz para aumentar los niveles de serotonina, norepinefrina, o dopamina en la sinapsis y producir así el efecto terapéutico deseado. Tales cantidades generalmente varían de acuerdo con un número de factores bien dentro del ámbito del experto en la técnica dada la descripción proporcionada en la presente para determinar y contabilizar. Estos incluyen, sin limitarse a: el sujeto particular, así como también su edad, peso, altura, condición física general, e historia médica, el compuesto particular usado, así como también el portador en el cual se formula y la vía de administración seleccionada para esto; y, la naturaleza y gravedad de la afección a tratar.

El término "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I) y al menos un componente que comprende portadores, diluyentes, adyuvantes, excipientes, o vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes conservantes, cargas, agentes desintegrantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antimicóticos, agentes lubricantes y agentes de dispensación, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y formas de dosificación. Los ejemplos de agentes de suspensión incluyen alcoholes de isoestearilo etoxilado, polioxietileno sorbitol y sorbitán ésteres, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias. La prevención de la acción de los microorganismos puede asegurarse por varios agentes antibacteriales y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. Además, puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio, y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede provocar por el uso de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina. Los ejemplos de portadores, diluyentes, solventes o vehículos adecuados incluyen agua, etanol, polioles, mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tal como aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables tal como oleato de etilo. Los ejemplos de excipientes incluyen lactosa, azúcar de leche, citrato sódico, carbonato cálcico, y fosfato de dicalcio. Los ejemplos de agentes desintegrantes incluyen almidón, ácido alginico, y ciertos silicatos complejos. Los ejemplos de lubricantes incluyen estearato magnésico, lauril sulfato de sodio, talco, así como polietilenglicoles de alto peso molecular.

El término "farmacéuticamente aceptable" significa, dentro del alcance del criterio médico, las adecuadas para el uso en contacto con las células de humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, reacción alérgica y similares, y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable.

5 El término "formas de dosificación farmacéuticamente aceptables" significa formas de dosificación del compuesto de la invención, e incluye, por ejemplo, tabletas, grageas, polvos, elixires, jarabes, preparaciones líquidas, que incluyen suspensiones, sprays, inhalantes comprimidos, pastillas, emulsiones, soluciones, gránulos, cápsulas, y supositorios, así como también preparaciones líquidas para inyecciones, que incluyen preparaciones de liposomas. Las técnicas y formulaciones generalmente se pueden encontrar en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., última edición.

Una modalidad preferida de la presente invención es el compuesto de la Fórmula (I), en donde R^1 es H, C_1-C_6 alquilo, o gem-dialquilo, preferentemente en donde R^1 es H o gem-dimetilo.

15 Otra modalidad preferida de la invención es el compuesto de la Fórmula (I), en donde R^2 es H, halógeno, OR^{11} , $S(O)_2R^{12}$, CN, $C(O)R^{12}$, $C(O)NR^{11}R^{12}$, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 alquilo sustituido, con mayor preferencia H o halógeno.

Otra modalidad preferida de la presente invención es el compuesto de la Fórmula (I), en donde R^3 es un grupo arilo, heteroarilo, o heterociclo no aromático opcionalmente sustituido.

20 Otra modalidad más preferida de la presente invención es el compuesto de la Fórmula (I), en donde R^3 es fenilo, o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de piridilo, 2-oxo-piridin-1-ilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2, 3-oxadiazolilo, 1,3, 4-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tetrazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolinilo, oxoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, 4*H*-cromenilo, indolizino, quinolizino, 6*aH*-tieno[2,3-1]imidazolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridinilo, tieno[2,3-*b*]furanilo, tieno[2,3-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*b*]piridinilo, furo[2,3-*b*]piridinilo, furo[3,2-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*d*]pirimidinilo, furo[3,2-*d*]pirimidinilo, tieno[2,3-*b*]pirazinilo, furo[2,3-*b*]pirazinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazinilo, 6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4,1,4], oxazinilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[*d*]oxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol, 3,3-dimetil-2-oxoindolinilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[*c*][1,2,5]tiadiazolilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro- [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, y 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo, o heterociclo no aromático seleccionado del grupo que consiste de pirrolidinilo, 2-oxopirrolidinilo, piperidinilo, 2-oxopiperidinilo, azepanil 2-oxoazepanilo, 2-oxooxazolidinilo, morfolino, 3-oxomorfolino, tiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, piperazinilo, y tetrahidro-2*H*-oxazinilo; en donde el fenilo, heteroarilo o heterociclo no aromático es opcionalmente sustituido de 1 a 4 veces con sustituyentes como los definidos en R^{14} ,

40 Una modalidad aún más preferida de presente invención es el compuesto de la Fórmula (I), en donde R^3 es 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 3,5-dimetilisoaxazol-4-ilo, 1*H*-pirazol-3-ilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3-(metanosulfonil)fenilo, 4-(metanosulfonil)fenilo, 3-carbamoilfenilo, 4-carbamoilfenilo, piridina-2-ilo, piridina-3-ilo, piridina-4-ilo, piridazin-3-ilo, 6-metilpiridazin-3-ilo, 6-(trifluorometil)piridazin-3-ilo, 6-(difluorometil)piridazin-3-ilo, 6-(ditluorometoxi)metil)piridazin-3-ilo, 6-amimopiridazin-3-ilo, 6-(hidroximetil)piridazin-3-ilo, 6-metoxipiridazin-3-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 3-aminopirazin-2-ilo, 5-aminopirazin-2-ilo, 6-aminopirazin-2-ilo, 2-oxopiridin-1(2*H*)-ilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo, 6-oxopiridazin-1(6*H*)-ilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-ilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-ilo, 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-2(3*H*)-ilo, 3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7(8*H*)-ilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-ilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-ilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolin-5-ilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-ilo, 3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazinilo, o [1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazinilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido de 1 a 4 veces con sustituyentes como los definidos en R^{14} .

55 Otra modalidad más preferida de la presente invención es el compuesto de la Fórmula (I), en donde R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de H, halógeno, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$, CN, $C(O)R^{12}$, $C(O)NR^{11}R^{12}$, y C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido,

Otra modalidad más preferida de la presente invención es el compuesto de la Fórmula (I), en donde R^4 es H, C_1-C_6 alquilo, OH, F, Cl, OH, o OCH_3 , más particularmente H o F.

60 Otra modalidad más preferida de la presente invención es el compuesto de la Fórmula (I), en donde R^7 es H.

Otra modalidad más preferida de la presente invención es el compuesto de la Fórmula (I), en donde R^5 y R^6 son cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de H, F, Cl, OH, OCH_3 , y CH_3 , más particularmente Cl.

65 Otra modalidad más preferida de la presente invención es el compuesto de la Fórmula (I), en donde R^8 es H, OH, CH_3 , o F.

Otra modalidad más preferida de la presente invención es el compuesto de la Fórmula (I) en donde:

5 R^1 es H, C_1 - C_6 alquilo, o gem-dialquilo;

R^2 es H, halógeno, OR^{11} , $S(O)_2R^{12}$, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_6 alquilo sustituido;

R^3 es arilo, heteroarilo, o heterociclo no aromático;

10 R^4 es H, F, o Cl; y

R^5 , R^6 y R^7 son cada uno independientemente H, halógeno, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$, $C(O)R^{12}$, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_6 alquilo sustituido.

15 Otra modalidad más preferida de la presente invención es el compuesto de la Fórmula (I) en donde:

R^1 es H o gem-dimetilo;

R^2 es H;

20 R^3 es fenilo, piridilo, 2-oxo-piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, furanilo, pitrolilo, tiofenil pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2, 3-oxadiazolilo, 1,3, 4-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tetrazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolinilo, oxoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalil 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, 4*H*-cromenilo, indolizínilo, quinolizínilo, 6*aH*-tieno[2,3-*d*]imidazolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridinilo, tieno[2,3-*b*]furanilo, tieno[2,3-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*b*]piridinilo, furo[2,3-*b*]piridinilo, furo[3,2-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*d*]pirimidinilo, furo[3,2-*d*]pirimidinilo, tieno[2,3-*b*]pirazinilo, furo[2,3-*b*]pirazinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazinilo, 6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[*d*]oxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol, 3,3-dimetil-2-oxoindolinilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[*c*][1,2,5]tiadiazolilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, o 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo, o heterociclo no aromático seleccionado del grupo que consiste de pirrolidinilo, 2-oxopirrolidinilo, piperidinilo, 2-oxopiperidinilo, azepanilo, 2-oxoazepanilo, 2-oxooxazolidinilo, morfolino, 3-oxomorfolino, tiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, piperazinilo, y tetrahidro-2*H*-oxazinilo, cada uno de los cuales es opcionalmente e independientemente sustituido 1 a 4 veces con sustituyentes como los definidos en R^{14} ;

40 R^4 es H o F;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente H, F, Cl, OH, OCH_3 , o CH_3 ;

R^1 es H o F; y

45 R^8 es H, OH, o F.

Otra modalidad más preferida de la presente invención es el compuesto de la Fórmula (I) en donde:

50 R^1 es H o gem-dimetilo;

R^2 es H;

55 R^3 es 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, 1*H*-pirazol-3-ilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3-(metanosulfonil)fenilo, 4-(metanosulfonil)fenilo, 3-carbamoilfenilo, 4-carbamoilfenilo, piridina-2-ilo, piridina-3-ilo, piridina-4-ilo, 2-aminopiridinilo, 3-aminopiridinilo, 4-aminopiridinilo, piridazin-3-ilo, 6-metilpiridazin-3-ilo, 6-(trifluorometil)piridazin-3-ilo, 6-(difluorometil)piridazin-3-ilo, 6-(difluorometoxi)metilpiridazin-3-ilo, 6-aminopiridazin-3-ilo, (6-(hidroximetil)piridazin-3-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-il pirazin-2-ilo, 3-aminopirazin-2-ilo, 5-aminopirazin-2-ilo, 6-aminopirazin-2-ilo, 2-oxopiridin-1(2*H*)-il 2-oxopirrolidin-1-ilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo, 6-oxopiridazin-1(6*H*)-il 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-2(3*H*)-ilo, 3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7(8*H*)-ilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-ilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-ilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolin-5-ilo, 3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazinilo, u oxooxazolidin-3-ilo;

65 R^4 es H o F;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente H, F, Cl, o CH_3 ;

R⁷ es H; y

R⁸ es H.

Otra modalidad más preferida de la presente invención es el compuesto de la Fórmula (I) en donde:

R¹ es C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₆ cicloalquilo, C₄-C₇ cicloalquilalquilo, C₁-C₆ haloalquilo, o gem-dialquilo del cual cada alquilo es C₁-C₄;

R² es H, halógeno, OR¹¹, S(O)_nR¹², CN, C(O)R¹², C(O)NR¹¹R¹², C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₄-C₇ cicloalquilalquilo, y en donde cada uno de C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo es opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados en cada aparición de estos del grupo que consiste de C₁-C₃ alquilo, halógeno, CN, OR⁹, NR⁹R¹⁰, y fenilo el cual es opcionalmente sustituido 1 a 3 veces con halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ alcoxi, CN, OR⁹, o NR⁹R¹⁰;

R³ es un anillo seleccionado del grupo que consiste de fenilo, naftilo, indanilo, e indenilo, o un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de piridilo, 2-oxo-piridin-1-ilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tetrazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolinilo, oxoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoaxazolilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, 4*H*-cromenilo, indolizino, quinolizino, 6*aH*-tieno[2,3-*d*]imidazolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinil pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridinilo, tieno[2,3-*b*]furanilo, tieno[2,3-*b*]piridinil tieno[3,2-*b*]piridinilo, furo[2,3-*b*]piridinil furo[3,2-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*d*]pirimidinilo, furo[3,2-*d*]pirimidinilo, tieno[2,3-*b*]pirazinilo, furo[2,3-*b*]pirazinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazinilo, 6,7-dihidro-4*H*-pirazolol[5,1-*c*][1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[*d*]oxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol, 3,3-dimetil-2-oxoindolinilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[*c*][1,2,5]tiadiazolilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]tiazolo[4,3-*a*]pirazinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, y 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo, o un heterociclo no aromático seleccionado del grupo que consiste de pirrolidinilo, 2-oxopirrolidinilo, piperidinil 2-oxopiperidinilo, azepanilo, 2-oxoazepanilo, 2-oxooxazolidinilo, morfolino, 3-oxomorfolino, tiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, piperazinilo, y tetrahidro-2*H*-oxazinilo; en donde el anillo, heteroarilo o heterociclo no aromático es opcionalmente sustituido de 1 a 4 veces con sustituyentes como los definidos más abajo en R¹⁴;

R⁴ es seleccionado del grupo que consiste de H, halógeno, NR¹¹R¹², NR¹¹C(O)R¹², NR¹¹C(O)₂R¹², NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, SOR¹², S(O)₂R¹², CN, C(O)R¹², C(O)NR¹¹R¹², C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₆ alquino, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo, y en donde cada uno de C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo es opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados en cada aparición de estos del grupo que consiste de C₁-C₃ alquilo, halógeno, CN, OR⁹, NR⁹R¹⁰, y fenilo el cual es opcionalmente sustituido 1 a 3 veces con halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ alcoxi, CN, OR⁹, o NR⁹R¹⁰;

R⁵ y R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente H o son seleccionados del grupo que consiste de halógeno, OR¹¹, NR¹¹C(O)R¹², NR¹¹C(O)₂R¹², NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, S(O)_nR¹², CN, C(O)R¹², C(O)NR¹¹R¹², C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo, y en donde cada uno de C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo es opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados en cada aparición de estos del grupo que consiste de C₁-C₃ alquilo, halógeno, CN, OR⁹, NR⁹R¹⁰, y fenilo el cual es opcionalmente sustituido 1 a 3 veces con halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ alcoxi, CN, OR⁹, o NR⁹R¹⁰;

R⁸ es H, halógeno, u OR¹¹;

R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente H, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ alcoxialquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₁-C₇ cicloalquilalquilo, C(O)R¹³, fenilo, o bencilo, donde el fenilo o bencilo es opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente en cada aparición de estos del grupo que consiste de halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, y C₁-C₄ alcoxi;

o R⁹ y R¹⁰ se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de piperidina, pirrolidina, piperazina, N-metilpiperazina, morfolina, o tiomorfolina;

R¹¹ es H, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ alcoxialquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₄-C₇ cicloalquilalquilo C(O)R¹³, fenilo, o bencilo, donde el fenilo o bencilo es opcionalmente sustituido 1 a 3 veces con halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, o C₁-C₄ alcoxi;

- 5 R^{12} es H, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ alcoخالquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₄-C₇ cicloalquilalquilo, fenilo, o bencilo, donde el fenilo o bencilo es opcionalmente sustituido 1 a 3 veces con halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, o C₁-C₄ alcoxi;
- 10 o R^{11} y R^{12} se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de piperidina, pirrolidina, piperazina, N-metilpiperazina, morfolina, o tiomorfolina, siempre que solamente uno de R^9 y R^{10} or R^{11} y R^{12} se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de piperidina, pirrolidina, piperazina, N-metilpiperazina, morfolina, o tiomorfolina;
- 15 R^{13} es C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, o fenilo;
- 20 n es 0, 1, o 2; y
- 25 R^{14} es independientemente seleccionado en cada aparición de un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de halógeno, NO₂, OR¹¹, NR¹¹R¹², NR¹¹(OR)¹², NR¹¹C(O)R¹², NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, S(O)_nR¹², CN, C(O)R¹², C(O)NR¹¹R¹², C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo, donde C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo son opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados en cada aparición del grupo que consiste de C₁-C₃ alquilo, halógeno, Ar, CN, OR⁹, y NR⁹R¹⁰, o
- 30 o un óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos o un solvato de los mismos;
- 35 siempre que cuando R^3 es fenilo o heterociclo monocíclico aromático (piridilo, 2-oxo-piridin-1-ilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, furanilo, pirrolil tiopenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, o tetrazolilo), R^{14} no puede ser C₁-C₆ alquilo sustituido con NR⁹R¹⁰.
- 40 Otra modalidad más preferida de la presente invención es el compuesto de la Fórmula (I) en donde:
- 45 R^1 es gem-dialquilo del cual cada alquilo es C₁-C₄;
- 50 R^2 es H, halógeno, OR¹¹, S(O)_nR¹², CN, C(O)R¹², C(O)NR¹¹R¹², C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₄-C₇ cicloalquilalquilo, y en donde cada uno de C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo es opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados en cada aparición de estos del grupo que consiste de C₁-C₃ alquil halógeno, CN, OR⁹, NR⁹R¹⁰, y fenilo el cual es opcionalmente sustituido 1 a 3 veces con halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ alcoxi, CN, OR⁹, o NR⁹R¹⁰;
- 55 R^3 es un arilo seleccionado del grupo que consiste de fenilo, naftilo, indanilo, e indenilo, o un heteroarilo, seleccionado del grupo que consiste de piridilo, 2-oxo-piridin-1-ilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, furanilo, pirrolilo, tiopenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolinilo, oxoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoaxazolilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinil 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, 4H-cromenilo, indolizino, quinolizino, 6aH-tieno[2,3-d]imidazolilo, 1H-pirrolol[2,3-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, tieno[2,3-b]furanilo, tieno[2,3-b]piridinilo, tieno[3,2-b]piridinilo, furo[2,3-b]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, furo[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-b]pirazinilo, furo[2,3-b]pirazinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazinilo, 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxanilo, 2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-beazo[d]imidazol, 3,3-dimetil-2-oxoindolinilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolol[2,3-b]piridinilo, benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[c][1,2,5]tiadiazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazololo[4,3-a]pirazinilo, [1,2,4]tiriazolo[4,3-a]pirazinilo, y 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, o un heterociclo no aromático seleccionado del grupo que consiste de pirrolidinil 2-oxopirrolidinil piperidinil 2-oxopiperidinilo, azepanilo, 2-oxoazepanilo, 2-oxoaxazolidinilo, morfolino, 3-oxomorfolino, tiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, piperazinilo, y tetrahidro-2H-oxazinilo; en donde el arilo, heteroarilo, o heterociclo no aromático es opcionalmente sustituido de 1 a 4 veces con sustituyentes como los definidos más abajo en R^{14} ;
- 60 R^4 , R^5 y R^6 y R^7 son cada uno independientemente H o son seleccionados del grupo que consiste de halógeno, OR¹¹, NR¹¹R¹², NR¹¹C(O)R¹², NR¹¹C(O)₂R¹², NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, S(O)_nR¹², CN, C(O)R¹², C(O)NR¹¹R¹², C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo, y en donde cada uno de C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo es opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados en cada aparición de estos del grupo que consiste de C₁-C₃ alquilo, halógeno, CN, OR⁹, NR⁹R¹⁰, y fenilo el cual es opcionalmente sustituido 1 a 3 veces con halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ alcoxi, CN, OR⁹, o NR⁹R¹⁰;
- 65

- R⁸ es H, halógeno, u OR¹¹;
- 5 R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente H, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄haloalquilo, C₁-C₄ alcoxialquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₄-C₇ cicloalquilalquilo, C(O)R¹³, fenilo, o bencilo, donde el fenilo o bencilo es opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente en cada aparición de estos del grupo que consiste de halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, y C₁-C₄ alcoxi;
- 10 o R⁹ y R¹⁰ se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de piperidina, pirrolidina, piperazina, N-metilpiperazina, morfolina, o tiomorfolina;
- 15 R¹¹ es H, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ alcoxialquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₄-C₇ cicloalquilalquilo, C(O)R¹³, fenilo, o bencilo, donde el fenilo o bencilo es opcionalmente sustituido 1 a 3 veces con halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, o C₁-C₄ alcoxi;
- 20 R¹² es H, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ alcoxialquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₄-C₇ cicloalquilalquilo, fenilo, o bencilo, donde el fenilo o bencilo es opcionalmente sustituido 1 a 3 veces con halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, o C₁-C₄ alcoxi;
- o R¹¹ y R¹² se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de piperidina, pirrolidina, piperazina, N-metilpiperazina, morfolina, o tiomorfolina, siempre que solamente uno de R⁹ y R¹⁰ o R¹¹ y R¹² se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de piperidina, pirrolidina, piperazina, N-metilpiperazina, morfolina, o tiomorfolina;
- 25 R¹³ es C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, o fenilo;
- n es 0, 1, o 2; y
- 30 R¹⁴ es independientemente seleccionado en cada aparición de un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de halógeno, NO₂, OR¹¹, NR¹¹R¹², NR¹¹C(O)R¹², NR¹¹C(O)₂R¹², NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, S(O)_nR¹², CN, C(O)R¹², C(O)NR¹¹R¹², C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo, donde C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo son opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados en cada aparición del grupo que consiste de C₁-C₃ alquilo, halógeno, Ar, CN, OR⁹, y NR⁹R¹⁰, o
- 35 o un óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos o un solvato de los mismos.
- Otra modalidad más preferida de la presente invención es el compuesto de la Fórmula (I) en donde:
- 40 R¹ es H, C₁-C₄ alquilo, o gem-dialquilo del cual cada alquilo es C₁-C₄;
- R² es H, halógeno, OR¹¹, S(O)_nR¹², CN, C(O)R¹², C(O)NR¹¹R¹², C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₄-C₇ cicloalquilalquilo, y en donde cada uno de C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo es opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados en cada aparición de estos del grupo que consiste de C₁-C₃ alquilo, halógeno, CN, OR⁹, NR⁹R¹⁰, y fenilo el cual es opcionalmente sustituido 1 a 3 veces con halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ alcoxi, CN, OR⁹, o NR⁹R¹⁰;
- 45 el cual es opcionalmente sustituido 1 a 3 veces con halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ alcoxi, CN, OR⁹, o NR⁹R¹⁰;
- 50 R³ es [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-ilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-5-ilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-ilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-ilo, or [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-8-il el cual es opcionalmente sustituido por R¹⁴;
- R⁴ es H, F, Cl, Me, CN, OR¹¹, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₄-C₇ cicloalquilalquilo, y en donde cada uno de C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₆ cicloalquilo y C₄-C₇ cicloalquilalquilo es opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados en cada aparición de estos del grupo que consiste de C₁-C₃ alquilo, halógeno, CN, OR⁹, NR⁹R¹⁰, y fenilo el cual es opcionalmente sustituido 1 a 3 veces con halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ alcoxi, CN, OR⁹, o NR⁹R¹⁰;
- 55 R⁵, R⁶, y R⁷ son cada uno independientemente H o son seleccionados del grupo que consiste de halógeno, OR¹¹, NR¹¹R¹², NR¹¹C(O)R¹², NR¹¹C(O)₂R¹², NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, S(O)_nR¹², CN, C(O)R¹², C(O)NR¹¹R¹², C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo, y en donde cada uno de C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo es opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados en cada aparición de estos de los grupos que consiste de C₁-C₃ alquilo, halógeno, CN, OR⁹, NR⁹R¹⁰, y fenilo el cual es opcionalmente sustituido 1 a 3 veces con halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ alcoxi, CN, OR⁹, o NR⁹R¹⁰;
- 60 R⁸ es H, halógeno, OR¹¹ o C¹-C⁴ alquilo;
- 65

- 5 R^9 y R^{10} son cada uno independientemente H, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ alcoxilalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₄-C₇ cicloalquilalquilo, C(O) R^{13} , fenilo, o bencilo, donde el fenilo o bencilo es opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente en cada ocurrencia de estos del grupo que consiste de halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, y C₁-C₄ alcoxi;
- o R^9 y R^{10} se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de piperidina, pirrolidina, piperazina, N-metilpiperazina, morfolina, o tiomorfolina;
- 10 R^{11} es H, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ alcoxilalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₄-C₇ cicloalquilalquilo, C(O) R^{13} , fenilo, o bencilo, donde el fenilo o bencilo es opcionalmente sustituido 1 a 3 veces con halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, o C₁-C₄ alcoxi;
- 15 R^{12} es H, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ alcoxilalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₄-C₇ cicloalquilalquilo, fenilo o bencilo, donde el fenilo o bencilo es opcionalmente sustituido 1 a 3 veces con halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, o C₁-C₄ alcoxi;
- o R^{11} y R^{12} se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de piperidina, pirrolidina, piperazina, N-metilpiperazina, morfolina, o tiomorfolina, siempre que solamente uno de R^9 y R^{10} o R^{11} y R^{12} se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de piperidina, pirrolidina, piperazina, N-metilpiperazina, morfolina, o tiomorfolina;
- 20 R^{13} es C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, o fenilo;
- 25 n es 0, 1, o 2; y,
- R^{14} es independientemente seleccionado en cada aparición de un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de halógeno, NO₂, OR¹¹, NR¹¹R¹², NR¹¹C(O)R¹², NR¹¹C(O)₂R¹², NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, S(O)_nR¹², CN, C(O)R¹², C(O)NR¹¹R¹², C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo, donde C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo son opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados en cada aparición del grupo que consiste de C₁-C₃ alquilo, halógeno, Ar, CN, OR⁹, y NR⁹R¹⁰, o
- 30 o un óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos o un solvato de los mismos.
- 35 Otra modalidad más preferida de la presente invención es el compuesto de la Fórmula (I) en donde:
- R^1 es H, metilo, o gem-dimetilo;
- 40 R^2 es H, F, Cl, CN, Me, CF₃, CF₂H, OMe, OCF₃, OCF₂H, o OH;
- R^3 es [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinil-6-il el cual es opcionalmente sustituido por R^{14}
- 45 R^4 es H, F, Cl, CN, Me, CF₃, CF₂H, OMe, OCF₃, OCF₂H, u OR;
- R^5 a R^7 son independientemente, H, F, Cl, CN, Me, CF₃, CF₂H OMe, OCF₃, OCF₂H, u OH; y
- R^8 es H o metilo,
- 50 o un óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos o un solvato de los mismos.
- Otra modalidad más preferida de la presente invención es el compuesto de la Fórmula (I) siempre que R^3 no sea [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilo. Aún otra modalidad preferida de la presente invención es el compuesto de la Fórmula (I) siempre que cuando R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , y R^8 are H y R^6 y R^7 son Cl, R^3 no sea [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilo.
- 55 En otra modalidad más preferida de la presente invención, el compuesto de la Fórmula (I) es un estereoisómero-(+).
- En otra modalidad más preferida de la presente invención, el compuesto de la Fórmula (I) es un estereoisómero-(-).
- 60 Otra modalidad más preferida de la presente invención es el compuesto de la Fórmula (I) en donde el átomo de carbono designado * está en la configuración R.
- Otra modalidad más preferida de la presente invención es el compuesto de la Fórmula (I) en donde el átomo de carbono designado * está en la configuración S.
- 65 En otra modalidad preferida de la presente invención, el compuesto de la Fórmula (I) es un estereoisómero-(+)(S).

En aún otra modalidad preferida de la presente invención, el compuesto de la Fórmula (I) es un estereoisómero(-)(R).

5 Otra modalidad preferida de la presente invención es una mezcla de compuestos estereoisoméricos de la Fórmula (I) en donde * está en la configuración S o R.

10 Dentro de estas modalidades, la selección de un sustituyente preferido particular en cualquiera de R^1 - R^8 no afecta la selección de un sustituyente en cualquiera de los otros de R^1 - R^8 . Es decir, los compuestos preferidos proporcionado en la presente tienen cualquiera de los sustituyentes preferidos en cualquiera de las posiciones. Por ejemplo, como se describió anteriormente, R^1 es preferentemente H, C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alquenoilo, C_2 - C_6 alquinoilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_4 - C_7 cicloalquilalquilo, C_1 - C_6 haloalquilo, o gem-dialquilo del cual cada alquilo es C_1 - C_4 ; la selección de R^1 como cualquiera de H, C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alquenoilo, C_2 - C_6 alquinoilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_4 - C_7 cicloalquilalquilo, C_1 - C_6 haloalquilo, o gem-dialquilo del cual cada alquilo es C_1 - C_4 , no limita la elección de R^2 en particular para cualquiera de H, halógeno, OR^{11} , $S(O)_nR^{12}$, CN, $C(O)R^{12}$, $C(O)NR^{11}R^{12}$, C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alquenoilo, C_2 - C_6 alquinoilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_4 - C_7 cicloalquilalquilo, en lugar de para R^1 como cualquiera de H, C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alquenoilo, C_2 - C_6 alquinoilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_4 - C_7 cicloalquilalquilo, C_1 - C_6 haloalquilo, o gem-dialquilo del cual cada alquilo es C_1 - C_4 , R^2 es cualquiera de H, halógeno, OR^{11} , $S(O)_nR^{12}$, CN, $C(O)R^{12}$, $C(O)NR^{11}R^{12}$, C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alquenoilo, C_2 - C_6 alquinoilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_4 - C_7 cicloalquilalquilo.

20 Los compuestos más preferidos de la presente invención se describen con los siguientes sustituyentes en la Tabla 1, en donde el átomo de carbono designado * está en la configuración S o R.

Tabla 1

| R^1 | R^2 | R^3 | R^4 | R^5 | R^6 | R^7 | R^8 | Ejemplo |
|--------------|-------|-----------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|---------|
| H | H | 6-metilpiridazin-3-ilo | H | H | Me | H | H | 1 |
| H | H | 6-aminoiridazin-3-ilo | H | H | F | H | H | 2 |
| H | H | 6-(metiltalamino)piridazin-3-ilo | H | H | F | H | H | 3 |
| H | H | 6-(trifluorometil)piridazin-3-ilo | H | H | Cl | H | H | 4 |
| H | H | 6-aminopiridazin-3-ilo | H | H | Cl | H | H | 5 |
| Me | H | 6-cloropiridazin-3-ilo | H | H | Cl | H | H | 6 |
| Me | H | piridazin-3-ilo | H | H | Cl | H | H | 7 |
| Me | H | 6-metoxipiridazin-3-ilo | H | H | Cl | H | H | 8 |
| gem-dimetilo | H | piridazin-3-ilo | H | Cl | Cl | H | H | 9 |
| gem-dimetilo | H | 6-(trifluorometil)piridazin-3-ilo | H | Cl | Cl | H | H | 10 |
| H | H | 6-(trifluorometil)piridazin-3-ilo | H | Cl | Cl | H | H | 11 |
| H | H | 6-(difluorometoxi)piridazin-3-ilo | H | Cl | Cl | H | H | 12 |
| gem-dimetilo | H | 6-aminopiridazin-3-ilo | H | Cl | Cl | H | H | 13 |
| H | H | 2-cianofenilo | H | Cl | Cl | H | H | 14 |
| H | H | 3-cianofenilo | H | Cl | Cl | H | H | 15 |
| H | H | 4-(metilsulfonil)fenilo | H | Cl | Cl | H | H | 16 |
| H | H | 2-oxopiridin-1(2H)-ilo | H | Cl | Cl | H | H | 17 |
| H | H | 6-oxopiridazin-1(6H)-ilo | H | Cl | Cl | H | H | 18 |
| H | H | piridin-2-ilo | F | Cl | Cl | H | H | 19 |
| H | H | 6-metilpiridazin-3-ilo | F | Cl | Cl | H | H | 20 |
| H | H | 6-metoxipiridazin-3-ilo | F | Cl | Cl | H | H | 21 |
| H | H | 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo | F | Cl | Cl | H | H | 22 |
| H | H | 3-(metilsulfonil)fenilo | F | Cl | Cl | H | H | 23 |
| H | H | 4-carbamoilfenilo | H | Cl | Cl | H | H | 24 |
| H | H | 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo | H | Cl | Cl | H | H | 25 |
| H | H | 4-carbamoilfenilo | F | Cl | Cl | H | H | 26 |

| R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | R ⁶ | R ⁷ | R ⁸ | Ejemplo |
|----------------|----------------|-------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------|
| H | H | 5-aminopirazin-2-ilo | H | Cl | Cl | H | H | 27 |
| H | H | 6-aminopirazin-2-ilo | H | Cl | Cl | H | H | 28 |
| H | H | 6-(trifluorometil)piridazin-3-ilo | F | Cl | Cl | H | H | 29 |
| H | H | 4-calbamoilfenilo | F | H | Cl | H | H | 30 |
| H | H | 6-(difluorometoxi)piridazin-3-ilo | F | Cl | Cl | H | H | 31 |
| H | H | pirazin-2-ilo | F | Cl | Cl | H | H | 32 |
| H | H | piridazin-3-ilo | H | Cl | Cl | H | H | 33 |
| H | H | 6-aminopiridazin-3-ilo | H | Cl | Cl | H | H | 34 |
| gem-dimetilo | H | 6-(trifluometil)piridazin-3-ilo | H | H | Cl | H | H | 35 |
| H | H | [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilo | H | Cl | Cl | H | H | 36 |
| H | H | [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilo | H | Cl | Cl | H | H | 37 |
| H | H | [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilo | H | Cl | Cl | H | H | 38 |
| H | H | [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilo | F | Cl | Cl | H | H | 39 |
| gem-dimetilo | H | [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilo | H | Cl | Cl | H | H | 40 |

Es decir, los compuestos preferidos específicos proporcionados en la presente incluyen, pero sin limitarse a:

- 5 4-(4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)benzonitrilo;
7-(6-metilpiridazin-3-il)-4-p-tolil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
6-(4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)piridazin-3-amina;
6-(4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-N-metilpiridazin-3-amina;
4-(4-clorofenil)-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
10 6-(4-(4-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)piridazin-3-amina;
4-(4-clorofenil)-7-(6-cloropiridazin-3-il)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
4-(4-clorofenil)-1-metil-7-(piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
4-(4-clorofenil)-7-(6-metoxipiridazin-3-il)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
4-(3,4-diclorofenil)-1,1-dimetil-7-(piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
15 4-(3,4-diclorofenil)-1,1-dimetil-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
4-(3,4-diclorofenil)-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
4-(3,4-diclorofenil)-7-(6-(difluorometoxi)piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
6-(4-(3,4-diclorofenil)-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)piridazin-3-amina;
2-(4,3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)benzonitrilo;
3-(4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)benzonitrilo;
20 4-(3,4-diclorofenil)-7-(4-(metilbulfonil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina;
1-(4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)piridin-2(1H)-ona;
2-(4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)piridazin-3(2H)-ona;
4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-7-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-7-(6-metilpiridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
25 4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-7-(6-metoxipiridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
6-(4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)piridazin-3(2H)-ona;
4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-7-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
4-(4-(3,4-dicloropbenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3,5-dimetilisoxazol;
4-(4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)benzamida;
30 5-(4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)pirazin-2-amina;
6-(4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)pirazin-2-amina;
4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
4-(4-(4-clorofenil)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)benzamida;
4-(3,4-dicloropbenil)-7-(6-(difluorometoxi)piridazin-3-il)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
35 4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-7-(pirazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
4-(3,4-diclorofenil)-7-(piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
6-(4-(3,4-dicloropbenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)piridazin-3-amina;
4-(4-diclorofenil)-1,1-dimetil-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
40 7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

4-(3,4-diclorofenil)-7-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
 4-(3,4-diclorofenil)-7-(7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
 4-(3,4-diclorofenil)-7-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
 4-(3,4-diclorofenil)-7-(2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
 5 6-(4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2(3H)-ona;

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

10 Los enantiómeros solos, cualquier mezcla de enantiómeros, que incluyen mezclas racémicas, o diastereómeros (separados y como cualquier mezcla) de los compuestos de la presente invención se incluyen además dentro del alcance de la invención.

15 La presente invención incluye además los compuestos de la Fórmula (I), en donde uno o más de los átomos, por ejemplo, C o H, se reemplazan por los isótopos radioactivos correspondientes de ese átomo (por ejemplo, C reemplazado por ¹⁴C y H reemplazado por ³H), o un isótopo estable de ese átomo (por ejemplo, C reemplazado por ¹³C o H reemplazado por ²H). Tales compuestos tienen una variedad de usos potenciales, por ejemplo, como estándar y reactivos para determinar la capacidad de un producto farmacéutico potencial para unirse a proteínas neurotransmisoras. Además, en el caso de isótopos estables, tales compuestos pueden tener el potencial de modificar favorablemente las propiedades biológicas, por ejemplo, propiedades farmacológicas y/o farmacocinéticas, de los
 20 compuestos de la Fórmula (I). Los detalles concernientes a la selección de sitios adecuados para incorporar los isótopos radioactivos en los compuestos se conocen por los expertos en la técnica.

Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la Fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable.

25 Otro aspecto de la presente invención se relaciona con compuestos de la Fórmula (I) para el uso en un método para tratar un trastorno que se crea por o depende de la disponibilidad disminuida de serotonina, norepinefrina, o dopamina. El método involucra administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. El método es capaz de tratar sujetos
 30 afligidos con varios trastornos neurológicos y psiquiátricos que incluyen, sin limitarse a: trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), deterioro cognitivo, trastornos de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada (GAD), trastorno de pánico, trastorno bipolar o depresión maniaca o trastorno maniaco-depresivo, trastorno obsesivo compulsivo (OCD), trastorno de estrés post-traumático (PTSD), trastornos de estrés agudos, fobia social, fobias simples, trastorno disfórico pre-menstrual (PMDD), trastorno de ansiedad social (SAD), trastorno depresivo mayor (MDD),
 35 depresión postnatal, distimia, depresión asociada con la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, o psicosis, parálisis supranuclear, trastornos de la alimentación, obesidad, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno de atracones, diabetes, enfermedades isquémicas, dolor, trastornos de abuso de sustancias, dependencias químicas, adicción a la nicotina, adicción a la cocaína, adicción a la anfetamina, adicción al alcohol, síndrome de Lesch-Nyhan, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Parkinson, síndrome de fase lútea tardía o narcolepsia, síntomas
 40 psiquiátricos, ira, sensibilidad al rechazo, trastornos del movimiento, síndrome extrapiramidal, trastornos de tics, síndrome de piernas inquietas (RLS), discinesia tardía, parálisis supranuclear, trastorno relacionado con el sueño y la alimentación (SRED), síndrome de comedor nocturno (NES), incontinencia urinaria de esfuerzo (SUI), migraña, dolor neuropático, neuropatía diabética, dolor de espalda baja, síndrome de fibromialgia (FS), dolor de la osteoartritis, dolor de la artritis, síndrome de fatiga crónica (CFS), disfunción sexual, eyaculación precoz, impotencia masculina, trastornos de
 45 termorregulación (por ejemplo, sofocos asociados con la menopausia), y síndrome del intestino irritable (IBS).

Los compuestos proporcionados en la presente son particularmente útiles en el tratamiento de estos y otros trastornos debido, al menos en parte, a su capacidad para unirse selectivamente a las proteínas transportadoras para ciertos
 50 neuroquímicos con una afinidad mayor que a las proteínas transportadoras para otros neuroquímicos.

El método anterior involucra además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de serotonina 1A o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Los antagonistas del receptor de serotonina 1A incluyen WAY 100135 y espiperona. WAY 100135 (N-(t-butil)-3-[a-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]-2 fenilpropanamida) se describe como que tiene una afinidad por el receptor de serotonina 1A en la patente de los Estados Unidos núm.
 55 4,988,814 de Abou-Gharbia y otros, la cual se incorpora por este medio como referencia en su totalidad. Además, Cliffe y otros, J Med Chem 36:1509-10 (1993), la cual se incorpora por este medio como referencia en su totalidad, mostró que el compuesto es un antagonista de serotonina 1A. La espiperona (8-[4-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona) es un compuesto bien conocido y se describe en las patentes de los Estados Unidos núms. 3,155,669 y 3,155,670, las cuales se incorporan por este medio como referencia en su totalidad. La actividad de la
 60 espiperona como un antagonista de serotonina 1A se describe en Middlemiss y otros, Neurosc and Biobehav Rev. 16:75-82 (1992), la cual se incorpora por este medio como referencia en su totalidad.

El método anterior involucra además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista selectivo del receptor de neurocinina-1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Los antagonistas del receptor de neurocinina-1 que pueden usarse en combinación con el compuesto de la Fórmula (I) en la presente invención se describen completamente, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos núms. 5,373,003, 5,387,595, 5,459,270, 5,494,926;

- 5,162,339,5,232,929, 5,242,930, 5,496,833, y 5,637,699; las publicaciones de solicitudes internacionales de patente del PCT núms. 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, 9410170, 94/11368,94/13639, 9413663, 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, 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, 9401402,94/26735, 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, 95/225252, 95/23798, 95/26338, 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, and 97/49710; y en las solicitudes de patentes del R.U. núms. 2 266 529, 2 268 931, 2 269 170, 2 269 590, 2 271774, 2 292 144, 2 293168, 2 293 169, y 2 302 689; publicaciones de las patentes europeas num. EP 0 360 390,0 517 589,0 520 555, 0 522 808, 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, 0714 891, 0 723 959, 0 733 632 and 0 776 893. La preparación de tales compuestos se describe completamente en las publicaciones y patentes anteriormente mencionadas.
- 20 El método anterior involucra además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un precursor de norepinefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Los precursores de norepinefrina adecuados incluyen L-tirosina y L-fenilalanina.
- 25 Otra modalidad de la presente invención es un compuesto para el uso en un método de inhibir la recaptación de norepinefrina sináptica en un paciente que lo necesita. El método involucra administrar una cantidad inhibitoria terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I).
- 30 Otra modalidad de la presente invención es un compuesto para el uso en un método de inhibir recaptación de serotonina sináptica en un paciente que lo necesita. El método involucra administrar una cantidad inhibitoria terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I).
- 35 Otra modalidad de la presente invención es un compuesto para el uso en un método de inhibir recaptación de dopamina sináptica en un paciente que lo necesita. El método involucra administrar una cantidad inhibitoria terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I).
- Otra modalidad de la presente invención es un compuesto para el uso en un método terapéutico descrito en la presente, donde se emplea el estereoisómero-(+) del compuesto de la Fórmula (I).
- 40 Otra modalidad de la presente invención es un compuesto para el uso en un método terapéutico descrito en la presente, donde se emplea el estereoisómero-(-) del compuesto de la Fórmula (I).
- 45 Otra modalidad de la presente invención es un kit que comprende un compuesto de la Fórmula (I), y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de: un compuesto antagonista del receptor de serotonina 1A, un compuesto antagonista selectivo del receptor de neurocinina-1, y un compuesto precursor de norepinefrina.
- 50 Otra modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto para el uso en un método para tratar un trastorno al que se hace referencia en las modalidades antes mencionadas en un paciente que lo necesita. El método involucra inhibir la recaptación de norepinefrina y serotonina sinápticas mediante la administración de una cantidad inhibitoria terapéuticamente eficaz del compuesto de la Fórmula (I), que funciona como un inhibidor de recaptación de la serotonina y norepinefrina de doble acción.
- 55 Otra modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto para el uso en un método para tratar un trastorno al que se hace referencia en las modalidades antes mencionadas en un paciente que lo necesita. El método involucra inhibir la recaptación de dopamina y serotonina sinápticas al administrar una cantidad inhibitoria terapéuticamente eficaz del compuesto de la Fórmula (I), que funciona como un inhibidor de la recaptación de dopamina y serotonina de doble acción.
- 60 Otra modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto para el uso en un método para tratar un trastorno al que se hace referencia en las modalidades antes mencionadas en un paciente que lo necesita. El método involucra inhibir la recaptación de dopamina y norepinefrina sinápticas al administrar a cantidad inhibitoria terapéuticamente eficaz del compuesto de la Fórmula (I), que funciona como un inhibidor de la recaptación de dopamina y norepinefrina de doble acción.
- 65 Otra modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto para el uso en un método para tratar un trastorno al que se hace referencia en las modalidades antes mencionadas en un paciente que lo necesita. El método

involucra inhibir recaptación de dopamina, norepinefrina y serotonina sinápticas al administrar una cantidad inhibitoria terapéuticamente eficaz del compuesto de la Fórmula (I), que funciona como un inhibidor de la recaptación de norepinefrina, dopamina, y serotonina de triple acción.

5 Otra modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto para el uso en un método para inhibir la recaptación de serotonina en mamíferos. El método involucra administrar a un mamífero que requiere aumento de la neurotransmisión de serotonina una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de la Fórmula (I).

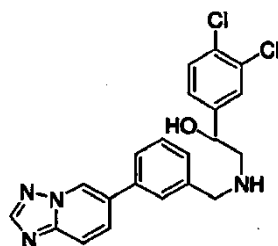
10 Otra modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto para el uso en un método para inhibir la recaptación de dopamina en mamíferos. El método involucra administrar a un mamífero que requiere aumento de la neurotransmisión de dopamina una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de la Fórmula (I).

15 Otra modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto para el uso en un método para inhibir recaptación de norepinefrina en mamíferos. El método involucra administrar a un mamífero que requiere aumento de la neurotransmisión de norepinefrina una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de la Fórmula (I).

20 Otra modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto para el uso en un método de suprimir el deseo de fumar de los humanos. El método involucra administrar a un humano que necesita dicha supresión una dosis eficaz, para aliviar el deseo de fumar, del compuesto de la Fórmula (I).

Otra modalidad de la presente invención se relaciona con un compuesto para el uso en un método de suprimir el deseo de consumir alcohol de los humanos. El método involucra administrar a un humano que necesita dicha supresión una dosis eficaz, para aliviar el deseo de consumir alcohol, del compuesto de la Fórmula (I).

25 Otra modalidad de la presente invención se relaciona con un proceso para la preparación de un producto compuesto de la Fórmula (I). Este proceso comprende tratar un primer compuesto intermedio de la Fórmula (II):



Fórmula II

30 con un ácido bajo condiciones eficaces para producir el compuesto del producto.

35 Los ácidos adecuados incluyen, pero sin limitarse a, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido fosfórico, y ácido L-tartárico.

40 Se aprecia que ciertas características de la invención, que son, para mayor claridad, descritas en el contexto de modalidades separadas, pueden proporcionarse además en combinación en una sola modalidad. Por el contrario, varias características de la invención que son, por razones de brevedad, descritas en el contexto de una sola modalidad, pueden proporcionarse además por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

45 Los compuestos de acuerdo con la invención, por ejemplo, materias primas, productos intermedios o productos, se preparan como se describe en la presente o por la aplicación o adaptación de métodos conocidos, por los que se entiende los métodos usados hasta ahora o descritos en la literatura.

50 Los compuestos útiles de acuerdo con la invención pueden prepararse mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos, por los que se entiende los métodos usados hasta ahora o descritos en la literatura, por ejemplo, los descritos por Larock, Comprehensive Organic Transformations, Wiley-VCH publishers, Nueva York (1989), la cual se incorpora por este medio como referencia en su totalidad.

55 Un compuesto de la Fórmula (I) que incluyen un grupo que contiene uno o más átomos de nitrógeno del anillo, pueden convertirse en el compuesto correspondiente en donde uno o más átomos de nitrógeno del anillo del grupo se oxidiza a un N-óxido, preferentemente mediante la reacción con un perácido, por ejemplo, ácido peracético en ácido acético o ácido m-cloroperoxibenzoico en un solvente inerte tal como diclorometano, a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente hasta reflujo, preferentemente a temperatura elevada.

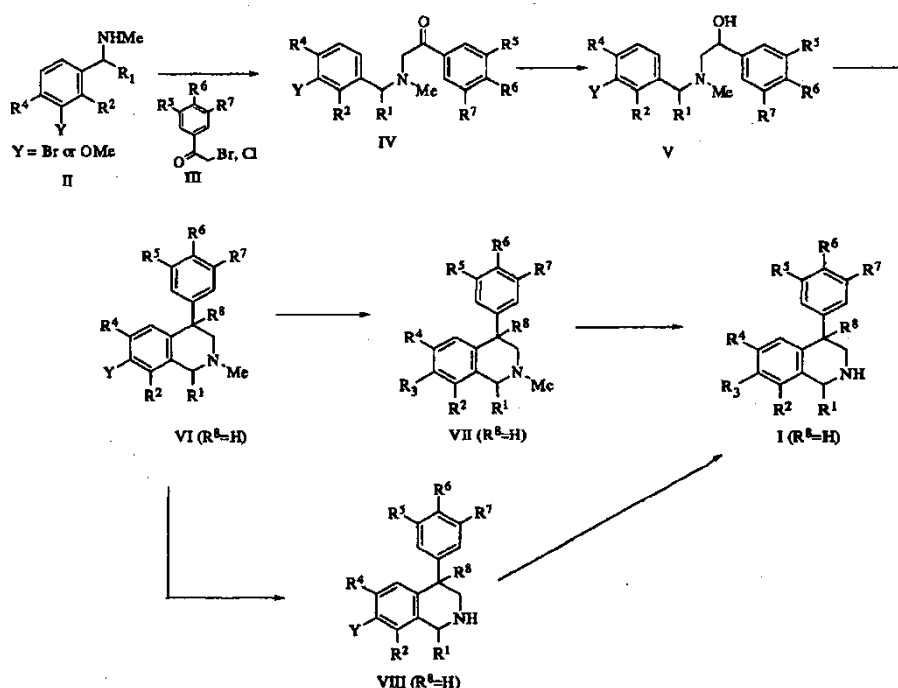
En las reacciones descritas de aquí en adelante, puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo, grupos hidroxilo, amino, imino, tio, o carboxi, donde estos son deseados en el producto final, para evitar su

participación indeseada en las reacciones. Los grupos protectores convencionales pueden usarse de acuerdo con la práctica estándar (por ejemplo, Wuts y otros, *Protective Groups in Organic Chemistry* (4ta Edición), Wiley (2006), y McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press (1973), los cuales se incorporan por este medio como referencia en su totalidad).

5

Los nuevos inhibidores de recaptación de tetrahydroisoquinolina de la Fórmula (I) de esta invención pueden prepararse por el esquema general definido más abajo (Esquema 1). Las aminas N-bencil sustituido-metil de fórmula (II) pueden comprarse de fuentes comerciales, o alternativamente, obtenerse de un protocolo sencillo de aminación reductora bajo una amplia variedad de condiciones familiares para una persona con experiencia en la técnica de la síntesis orgánica (Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, Wiley-VCH publishers, New York, (1989), la cual se incorpora por este medio como referencia en su totalidad). Adicionalmente, una persona con experiencia en la técnica estará familiarizado con otros métodos de la síntesis de bencilamina descritos en Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, Wiley-VCH publishers, Nueva York, (1989).

15

Esquema 1

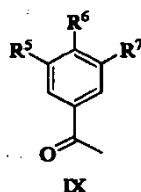
20

El tratamiento de las aminas de la Fórmula (II) con haluros (bromuros o cloruros) de la Fórmula (III) genera los productos de alquilación de la Fórmula (IV). Las reacciones de alquilación pueden ejecutarse bajo una amplia variedad de condiciones familiares para una persona con experiencia en la técnica de la síntesis orgánica. Los solventes típicos incluyen acetonitrilo, tolueno, éter de dietilo, tetrahydrofurano, dimetilsulfuro, dimetilformamida, cloruro de metileno, y alcoholes de alquilo inferior que incluye etanol. Las reacciones pueden ser ejecutadas con éxito a temperaturas en el intervalo de 0 °C hasta el punto de ebullición del disolvente empleado. El progreso de la reacción se controla convencionalmente por métodos cromatográficos y espectroscópicos estándar. La reacción de alquilación se ejecuta opcionalmente con la adición de una base orgánica no nucleófila tal como, pero sin limitarse a, piridina, trietilamina, y diisopropil etilamina.

25

El producto intermedio anteriormente mencionado de la fórmula (III) puede comprarse de fuentes comerciales o prepararse a través del tratamiento de una cetona opcionalmente sustituida de la Fórmula (IX)

30



35

con agentes de bromación comunes tales como, pero sin limitarse a, bromo, NBS, o tribromuro tetrabutilamonio que proporcionan fácilmente las bromoacetofenonas deseadas de la Fórmula (III). Estas reacciones se conducen de manera

óptima en ácido acético o cloruro de metileno con metanol usado como un co-solvente para el reactivo de tribromuro con temperaturas de reacción a o más abajo de la temperatura ambiente. Otra modalidad de esta metodología incluiría el uso de compuestos cloroacetofenona de la Fórmula (III).

- 5 Las cetonas de la Fórmula (IX) están disponibles de fuentes comerciales o se obtienen convenientemente a través de varios métodos bien conocidos, que incluyen el tratamiento de los correspondientes productos intermedios de ácidos carboxílicos aromáticos con dos equivalentes estequiométricos de metil-litio (Jorgenson, Organic Reactions, 18:1 (1970), la cual se incorpora por este medio como referencia en su totalidad.). Alternativamente, uno puede tratar los aldehídos aromáticos correspondientes con un nucleófilo alquil-Grignard (por ejemplo, MeMgBr) o alquil-litio (por ejemplo, MeLi) seguido por oxidación a las cetonas correspondientes bajo una amplia variedad de condiciones familiares para una persona con experiencia en la técnica de la síntesis orgánica (ver, por ejemplo, Larock, Comprehensive Organic Transformations, Wiley-VCH publishers (1989), la cual se incorpora por este medio como referencia en su totalidad).
- 10
- 15 Reducciones de los compuestos de la Fórmula (IV) a los alcoholes secundarios de la Fórmula (V) procede con muchos agentes reductores que incluyen, por ejemplo, borohidruro sódico, borohidruro de litio, borano, hidruro de diisobutilaluminio, e hidruro de litio y aluminio. Las reducciones se llevan a cabo por un periodo de tiempo entre 1 hora a 3 días a temperatura ambiente o temperatura elevada hasta el punto de reflujo del solvente empleado. Si se usa borano, puede emplearse como un complejo por ejemplo, pero sin limitarse a, complejo borano-metil sulfuro, complejo borano-piperidina, o complejo borano-tetrahidrofurano. Una persona con experiencia en la técnica entenderá la combinación óptima de los agentes reductores y condiciones de reacción necesarias o pueden buscar orientación del texto de Larock, Comprehensive Organic Transformations, Wiley-VCH publishers (1989), la cual se incorpora por este medio como referencia en su totalidad.
- 20
- 25 Los compuestos de la Fórmula (V) pueden ciclarse a los compuestos de tetrahydroisoquinolina de la Fórmula (VI) de esta invención por el tratamiento con un ácido fuerte. Los ácidos adecuados incluyen, pero sin limitarse a, ácido sulfúrico concentrado, ácido polifosfórico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoacético, y reactivo de Eaton (Fosforpentóxido/ácido metanosulfónico). Las reacciones se ejecutan puras o en presencia opcional de un co-solvente tal como, por ejemplo, cloruro de metileno o 1,2-dicloroetano. Las ciclizaciones pueden conducirse a temperaturas en el intervalo de 0 °C hasta el punto de reflujo del solvente empleado. Una persona con experiencia en la técnica de la química heterocíclica comprenderá fácilmente estas condiciones, o puede consultar las enseñanzas de Mondeshka, II Farmaco, 49:475-480 (1994) y Venkov, Synthesis, 253-255 (1990), las cuales se incorporan por este medio como referencias en su totalidad. Las ciclizaciones puede efectuarse además por tratamiento de compuestos de la Fórmula (V) con ácidos de Lewis fuertes, tales como tricloruro de aluminio típicamente en solventes halogenados tales como cloruro de metileno. Una persona con experiencia en la técnica estará familiarizada con el precedente enseñado por Kaiser, J Med Chem, 27:28-35 (1984) yWyrick, J Med Chem, 24:1013-1015 (1981) las cuales se incorporan por este medio como referencia en su totalidad.
- 30
- 35
- 40 Compuestos de la Fórmula (VI, Y = OMe) pueden convertirse en compuestos de la Fórmula (VI, Y = OH) mediante un procedimiento de desmetilación tal como, pero sin limitarse a calentar hasta reflujo en HBr acuoso con o sin un solvente orgánico tal como ácido acético, o tratamiento con BBr₃ en cloruro de metileno a temperatura baja. Una persona con experiencia en la técnica entenderá la combinación óptima de los agentes de desmetilación y condiciones de reacción necesarias o puede buscar la guía del texto de Wuts y otros, Protective Groups in Organic Chemistry (4ta Edición), publicado por Wiley (2006), la cual se incorpora por este medio como referencia en su totalidad.
- 45
- 50 Compuestos de la Fórmula (VI, Y = OH) pueden convertirse en compuestos de la Fórmula (VI; OSO₂CF₃) mediante la reacción con un reactivo que infla tal como anhídrido trifluorometanosulfónico en presencia de una base tal como piridina en un solvente halogenado tal como cloruro de metileno. Compuestos de la Fórmula (VII) de esta invención pueden prepararse por tratamiento de compuestos de la Fórmula (VI; Y=Br, OSO₂CF₃) con ácidos borónico aril o heteroaril o ésteres ácido borónico aril o heteroaril con formula Z-R³ donde Z es equivalente a B(OH)₂ o B(OR^a)(OR^b) (donde R^a y R^b son alquilo inferior, es decir., C₁-C₆ alquilo, o en conjunto, R^a y R^b son alquilenos inferior, es decir, C₂-C₁₂ alquilenos) en presencia de un catalizador metálico con o sin una base en un solvente inerte para dar compuestos tetrahydroisoquinolina de la Fórmula (VII). Los catalizadores metálicos incluyen, pero sin limitarse a, sales o complejos de fosfina de Cu, Pd, o Ni (por ejemplo, Cu(OAc)₂, PdCl₂(PPh₃)₂, y NiCl₂(PPh₃)₂). Las bases pueden incluir, pero sin limitarse a, carbonatos de metal alcalinotérreo, bicarbonatos de metal alcalinotérreo, hidróxidos de metal alcalinotérreo, carbonatos de metales alcalinos, bicarbonatos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos (preferentemente hidruro de sodio), alcóxidos de metales alcalinos (preferentemente metóxido sódico o etóxido sódico), hidruros de metales alcalinotérreo, dialquilamidas de metales alcalinos (preferentemente litio diisopropilamida), amidas de metales alcalinos bis (trialquilsilil) (preferentemente Amida sodio bis(trimetilsilil)), aminas trialquil (preferentemente diisopropiletilamina o trietilamina) o aminas aromáticas (preferentemente piridina). Los solventes inertes pueden incluir, pero sin limitarse a acetoniitrilo, dialquil éteres (preferentemente éter de dietilo), éteres cíclicos (preferentemente tetrahidrofurano o 1,4-dioxano), N,N-dialquilacetamidas (preferentemente dimetilacetamida), N,N-dialquilformamidas (preferentemente dimetilformamida), dialquilsulfóxidos (preferentemente dimetilsulfóxido), hidrocarburos aromáticos (preferentemente benceno o tolueno) o haloalcanos (preferentemente cloruro de metileno).
- 55
- 60
- 65 Las temperaturas de reacción preferidas se encuentran en el intervalo desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del solvente empleado. Las reacciones pueden ejecutarse en cristalería convencional o en una de las muchas

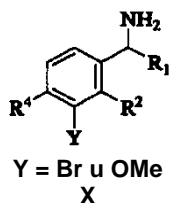
5 unidades de sintetizador paralelos disponibles en el comercio. Los ácidos borónico o ésteres ácido borónico disponibles en el comercio pueden obtenerse a partir del correspondiente haluro arilo opcionalmente sustituido como se describe por Gao, Tetrahedron, 50:979-988 (1994), la cual se incorpora por este medio como referencia en su totalidad. Se apreciará por una persona con experiencia en la técnica que los compuestos de la Fórmula (VI, Y = Br, OSO₂CF₃) pueden convertirse a los correspondientes ácidos borónico o ésteres boronato y posteriormente tratarse con el aril o heteroaril haluros o triflato R³-X (X = Cl, Br, I, OSO₂CF₃) en etapas discretas o en conjunto como se enseña por Baudoin, J Org Chem, 67:1199-1207 (2002), la cual se incorpora por este medio como referencia en su totalidad

10 Los compuestos de la Fórmula (I) pueden obtenerse por un procedimiento de N-desmetilación enseñado por Koreeda y Luengo, J. Org. Chem. 49: 2081-2082 (1984), la cual se incorpora en la presente como referencia en su totalidad. Así los compuestos de la Fórmula (VII) pueden tratarse con clorofornato de 1-cloroetilo en presencia de un eliminador de protones tal como, pero sin limitarse a N¹,N¹,N⁸,N⁸-tetrametilnaftaleno-1,8-diamina (conocido como esponja de protones) en un solvente halogenado tal como 1,2-dicloroetano o cloruro de metileno a temperaturas en el intervalo de 0 °C hasta el punto de ebullición del solvente empleado. El producto intermedio carbamato resultante puede calentarse en un solvente alcohol alquilo inferior tal como metanol para dar los compuestos objetivos de la Fórmula (I).

15 Alternativamente, los compuestos de la Fórmula (VI, Y = OMe, OSO₂CF₃, Br, B(OR^a)(OR^b)) pueden ser N-desmetilados a través de los métodos antes mencionados para producir los compuestos de la Fórmula (VIII), los cuales después pueden convertirse en los compuestos de la Fórmula (I) a través de los métodos antes mencionados. Puede ser necesaria la protección del nitrógeno de la tetrahidroisoquinolina de la Fórmula (VIII). Ejemplos de grupos protectores típicos son Boc, F-Moc, y 2-nitrobencenosulfonilo.

20 Una síntesis alternativa de los compuestos de la Fórmula (I) es comenzar con los compuestos de la Fórmula (X) que aparecen más abajo.

25



30

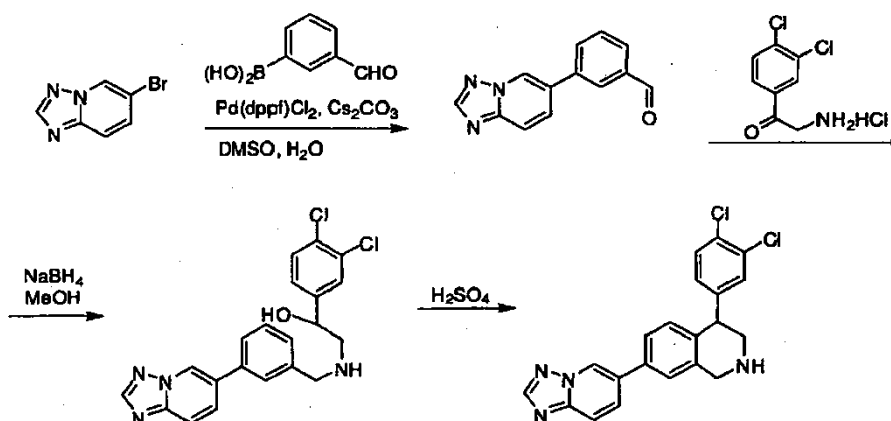
Los compuestos de la Fórmula (X) pueden comprarse de fuentes comerciales, o hacerse siguiendo la enseñanza de Larock, Comprehensive Organic Transformations, Wiley-VCH publishers, New York, (1989), lo cual es familiar para una persona con experiencia en la técnica de la síntesis orgánica y se incorpora por este medio como referencia en su totalidad. Los compuestos de la Fórmula (X) pueden convertirse en compuestos de la Fórmula (I) a través de métodos similares a los descritos anteriormente para la transformación de compuestos de la Fórmula (II) en compuestos de la Fórmula (VII). Los compuestos de la Fórmula (IV) pueden tratarse con un reactivo C₁-C₄ alquilo litio o un reactivo Grignard C₁-C₄ alquilo. Los alcoholes terciarios resultantes pueden convertirse después a compuestos de la Fórmula (VI), en donde R⁸ es el correspondiente C₁-C₄ alquilo, después a compuestos de la Fórmula (I), en donde R⁸ es el correspondiente C₁-C₄ alquilo, usando los métodos anteriormente mencionados.

35

Otro método de preparar los compuestos en esta invención se ejemplifica mediante la síntesis alternativa del Ejemplo 2, como se representa en el Esquema 2.

40

Esquema 2

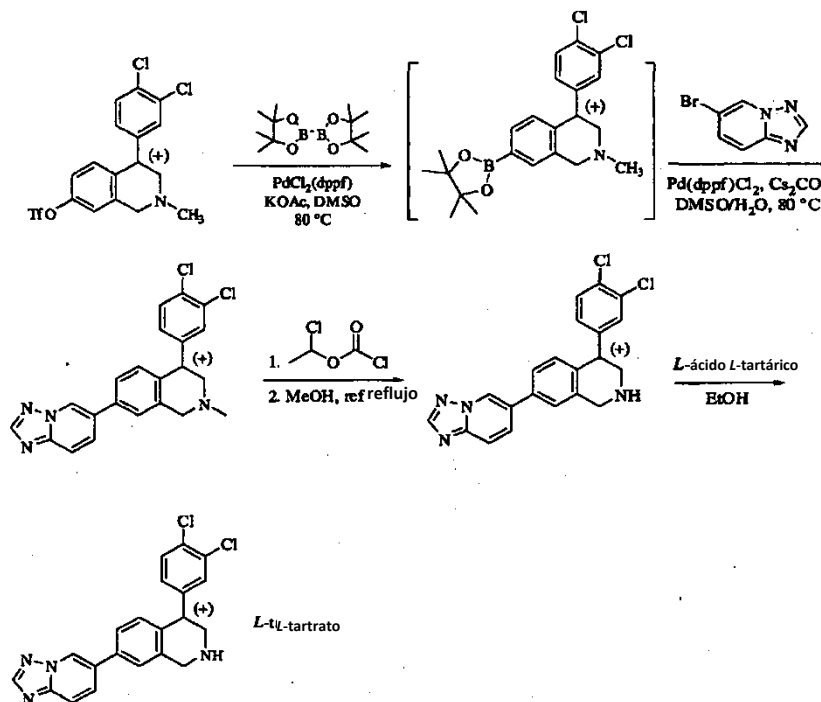


El acoplamiento de Suzuki de ácido 3-formilfenilborónico y 6-bromo-[1,2,4] triazolo [1,5-a] piridina dio 3-([1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin- 6- il) benzaldehído. Este aldehído se sometió a una aminación reductora para dar 2-(3-([1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin- 6-il) bencilamino)-1-(3,4-diclorofenil) etanol, que se somete después a la ciclización mediada por ácido sulfúrico para proporcionar 7-([1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina.

5

Una ruta de síntesis para preparar las sales de L-tartrato de la presente invención se representa en el Esquema 3.

Esquema 3



10 Compuestos de la Fórmula (I) pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida (R) y (S) por cristalización con sales quirales así como conocidos para una persona con experiencia en la técnica, o alternativamente, pueden aislarse a través de HPLC quiral empleando columnas quirales disponibles en el comercio.

15 Se apreciará que los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden contener centros asimétricos. Estos centros asimétricos pueden independientemente estar ya sea en la configuración R o S y tales compuestos son capaces de girar un plano de luz polarizada en un polarímetro. Si dicho plano de luz polarizada se debe por el compuesto girar en una dirección en sentido antihorario, el compuesto se dice que es el estereoisómero (-) del compuesto. Si dicho plano de luz polarizada se debe por el compuesto girar en una dirección en sentido horario, el compuesto se dice que es el estereoisómero (+) del compuesto. Será evidente para aquellos con experiencia en la técnica que ciertos compuestos útiles de acuerdo con la invención pueden exhibir además isomería geométrica. Es de entenderse que la presente invención incluye isómeros geométricos individuales y estereoisómeros y mezclas de las mismas, que incluyen mezclas racémicas, de compuestos de la fórmula (I) anteriormente mencionada. Tales isómeros pueden separarse de sus mezclas, por la aplicación o adaptación de métodos conocidos, por ejemplo técnicas cromatográficas y técnicas de recristalización, o se preparan separadamente a partir de los isómeros adecuados de sus productos intermedios.

25 Compuestos radiomarcados de la invención se sintetizan mediante un número de técnicas bien conocidas por personas con experiencia ordinaria en la técnica, por ejemplo, usando materias primas que incorporan en las mismas uno o más radioisótopos. Compuestos de la presente invención donde un radioisótopo estable, tal como carbono-14, tritio, yodo-121, u otro radioisótopo, se ha introducido de forma sintética son agentes de diagnóstico útiles para identificar las áreas del cerebro o del sistema nervioso central que pueden estar afectadas por trastornos donde están implicadas transportadores de la norepinefrina, dopamina, o serotonina y sus mecanismos de recaptación.

30 La presente invención proporciona composiciones que contienen los compuestos descritos en la presente, que incluyen, en particular, las composiciones farmacéuticas que comprenden cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos y los portadores farmacéuticamente aceptables.

35 Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar kits que tienen una pluralidad de ingredientes activos (con o sin portador) que, en conjunto, pueden utilizarse eficazmente para llevar a cabo las nuevas terapias de combinación de la invención.

40

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

5 La presente invención proporciona además kits o paquetes individuales que combinan dos o más ingredientes activos útiles para tratar la enfermedad. Un kit puede proporcionar (solo o en combinación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable) los compuestos de la fórmula (I) y el ingrediente activo adicional (solo o en combinación con el diluyente o portador) seleccionado de un antagonista del receptor de serotonina 1A, un antagonista selectivo del receptor de neurocinina-1, y un precursor de norepinefrina.

10 En la práctica, los compuestos de la presente invención pueden administrarse generalmente por vía parenteral, por vía intravenosa, por vía subcutánea, por vía intramuscular, por vía colónica, por vía nasal, por vía intraperitoneal, por vía rectal, o por vía oral.

15 Los productos de acuerdo con la presente invención pueden presentarse en formas que permiten la administración por la ruta más adecuada y la invención se relaciona además con composiciones farmacéuticas que contienen al menos un producto de acuerdo con la invención que son adecuados para el uso en medicina humana o veterinaria. Estas composiciones pueden prepararse de acuerdo con los métodos ordinarios, usando uno o más adyuvantes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los adyuvantes comprenden, *entre otros*, diluentes, medios acuosos estériles, y los
20 varios solventes orgánicos no tóxicos. Las composiciones pueden presentarse en forma de comprimidos, píldoras, gránulos, polvos, soluciones o suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires o jarabes, y pueden contener uno o más agentes elegidos del grupo que comprende edulcorantes, aromatizantes, colorantes o estabilizadores para obtener preparaciones farmacéuticamente aceptables.

25 La selección del vehículo y el contenido de sustancia activa en el vehículo se determinan generalmente de acuerdo con las propiedades de solubilidad y químicas del producto, el modo particular de administración y las disposiciones que se observan en la práctica farmacéutica. Por ejemplo, excipientes tales como lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato dicálcico y agentes desintegrantes tales como almidón, ácidos algínicos y ciertos complejos de silicatos combinados con lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco pueden usarse para
30 preparar los comprimidos. Para preparar una cápsula, es ventajoso usar lactosa y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se usan las suspensiones acuosas estas pueden contener agentes emulsionantes o agentes que facilitan la suspensión. Pueden usarse además diluyentes tales como sacarosa, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, glicerol, y cloroformo o mezclas de los mismos.

35 Para la administración parenteral se usan, emulsiones, suspensiones o soluciones de los productos de acuerdo con la invención en aceite vegetal, por ejemplo aceite de sésamo, aceite de cacahuete, o aceite de oliva, o soluciones acuoso-orgánicas tales como agua y propilenglicol, ésteres orgánicos inyectables tales como etil oleato, así como soluciones acuosas estériles de sales farmacéuticamente aceptables. Las soluciones de las sales de los productos de acuerdo con la invención son especialmente útiles para la administración por inyección intramuscular o subcutánea. Las soluciones
40 acuosas, que comprenden además soluciones de las sales en agua destilada pura, pueden usarse para la administración intravenosa con la condición que se ajuste adecuadamente su pH, que se tamponeen juiciosamente y rindan isotónicas con una cantidad suficiente de glucosa o cloruro de sodio, y que se esterilicen por calor, irradiación o microfiltración.

45 Las composiciones adecuadas que contienen los compuestos de la presente invención pueden prepararse por medios convencionales. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden disolverse o suspenderse en un portador adecuado para el uso en un nebulizador o una suspensión o solución en aerosol, o pueden absorberse o adsorberse sobre un portador sólido adecuado para el uso en un inhalador de polvo seco.

50 Las composiciones sólidas para la administración rectal incluyen los supositorios formulados de acuerdo con los métodos conocidos y contienen al menos un compuesto de la Fórmula (I).

El porcentaje del ingrediente activo en las composiciones de la presente invención puede variarse, siendo necesario que constituya una proporción tal que se obtendrá una dosificación adecuada. Evidentemente, pueden administrarse varias
55 formas de dosificación unitaria a aproximadamente el mismo tiempo. La dosis empleada será determinada por el médico, y depende del efecto terapéutico deseado, la ruta de administración y la duración del tratamiento, y la afección del paciente. En el adulto, las dosis son generalmente de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, preferentemente aproximadamente 0.01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día mediante inhalación, de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, preferentemente 0.1 a 70 mg/kg
60 de peso corporal, más especialmente 0.1 a 10 mg/kg de peso corporal por día mediante administración oral, y de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, preferentemente 0.01 a 10 mg/kg de peso corporal por día mediante administración intravenosa. En cada caso particular, las dosis serán determinadas de acuerdo con los factores distintivos del sujeto que se trata, tales como edad, peso, estado de salud general y otras características, que pueden influir en la eficacia del producto medicinal.

65

5 Los productos de acuerdo con la presente invención pueden administrarse tan frecuentemente como sea necesario con el objetivo de obtener el efecto terapéutico deseado. Algunos pacientes pueden responder rápidamente a una dosis superior o inferior y pueden encontrar dosis adecuada de mantenimiento mucho más débiles. Para otros pacientes, puede ser necesario tener tratamientos a largo plazo a una tasa de 1 a 4 dosis por día, de acuerdo con los requisitos fisiológicos de cada paciente en particular. Generalmente, el producto activo puede administrarse oralmente 1 a 4 veces por día. No hace falta decir que, para otros pacientes, será necesario prescribir no más de una o dos dosis por día.

10 La presente invención proporciona compuestos que inhiben la recaptación de norepinefrina, dopamina, y serotonina sinápticas y se cree, por lo tanto, que es útil para tratar un trastorno que se produce por o es dependiente de la disponibilidad disminuida de serotonina, norepinefrina, dopamina. Aunque los compuestos de la Fórmula (I) inhiben la recaptación de norepinefrina, dopamina, y serotonina sinápticas, en cualquier compuesto individual, estos efectos inhibitorios pueden manifestarse a concentraciones o dosis iguales o enormemente diferentes. Como resultado, algunos compuestos de la Fórmula (I) son útiles para tratar tal trastorno en dosis a las cuales la recaptación de norepinefrina sináptica puede inhibirse sustancialmente pero a las cuales la recaptación de serotonina o recaptación de dopamina sináptica no se inhiben sustancialmente, o viceversa. Además, algunos compuestos de la Fórmula (I) son útiles para tratar tal trastorno en dosis a las cuales la recaptación de dopamina sináptica puede inhibirse sustancialmente pero a las cuales la recaptación de norepinefrina o serotonina sináptica no se inhiben sustancialmente, o viceversa. Y, por el contrario, algunos compuestos de la Fórmula (I) son útiles para tratar tal trastorno en dosis a las cuales la recaptación de serotonina sináptica pueden inhibirse sustancialmente pero a las cuales la recaptación de norepinefrina o dopamina sináptica no se inhiben sustancialmente, o viceversa. Otros compuestos de la Fórmula (I) son útiles para tratar tal trastorno a dosis en las cuales se inhiben sustancialmente la recaptación de norepinefrina, dopamina, y serotonina sináptica.

25 La presente invención proporciona compuestos donde los efectos inhibidores sobre la recaptación de serotonina y norepinefrina ocurren a similar o incluso las mismas concentraciones de estos compuestos, mientras que los efectos sobre la inhibición de la recaptación de dopamina ocurre a concentraciones o dosis enormemente diferentes. Como resultado, algunos compuestos de la Fórmula (I) son útiles para tratar tal trastorno en dosis a las cuales la recaptación de serotonina y norepinefrina sinápticas pueden inhibirse sustancialmente pero a las cuales la recaptación de dopamina sináptica no se inhibe sustancialmente, o viceversa.

30 La presente invención proporciona compuestos donde los efectos inhibidores sobre la recaptación de serotonina y dopamina ocurren a similar o incluso las mismas concentraciones de estos compuestos, mientras que los efectos sobre la inhibición de la recaptación de norepinefrina ocurre a concentraciones o dosis enormemente diferentes. Como resultado, algunos compuestos de la Fórmula (I) son útiles para tratar tal trastorno en dosis a las cuales la recaptación de serotonina y dopamina sinápticas pueden inhibirse sustancialmente pero a las cuales la recaptación de norepinefrina sináptica no se inhibe sustancialmente, o viceversa.

40 La presente invención proporciona compuestos donde los efectos inhibidores sobre la recaptación de norepinefrina y dopamina ocurren a similar o incluso las mismas concentraciones de estos compuestos, mientras que los efectos sobre la inhibición de la recaptación de dopamina ocurre a concentraciones o dosis enormemente diferentes. Como resultado, algunos compuestos de la Fórmula (I) son útiles para tratar tal trastorno en dosis a las cuales la recaptación de norepinefrina y dopamina sinápticas pueden inhibirse sustancialmente pero a las cuales la recaptación de serotonina sináptica no se inhibe sustancialmente, o viceversa.

45 La presente invención proporciona compuestos donde los efectos inhibidores sobre la recaptación de norepinefrina, dopamina, y serotonina ocurren a similar o incluso la misma concentración. Como resultado, algunos compuestos de la Fórmula (I) son útiles para tratar un trastorno tal a dosis a las que la recaptación de norepinefrina, dopamina y serotonina sinápticas pueden todas inhibirse sustancialmente.

50 Las concentraciones o dosis a las cuales un compuesto de prueba inhibe la recaptación de norepinefrina, dopamina, y serotonina sinápticas se determina fácilmente por el uso de ensayo y técnicas estándares bien conocidas y apreciadas por el experto en la técnica. Por ejemplo, el grado de inhibición a una dosis particular en ratas puede determinarse por el método de Dudley, J Pharmacol Exp Ther, 217:834-840 (1981), la cual se incorpora por este medio como referencia en su totalidad.

55 La dosis inhibidora terapéuticamente eficaz es una que es eficaz para inhibir sustancialmente la recaptación de norepinefrina sináptica, recaptación de dopamina sináptica, o recaptación de serotonina sináptica o para inhibir la recaptación sináptica de dos o más de la recaptación de norepinefrina, dopamina, y serotonina. La dosis inhibidora terapéuticamente eficaz puede determinarse fácilmente por aquellos con experiencia en la técnica usando técnicas convencionales de búsqueda de intervalo y los resultados análogos obtenidos en los sistemas de prueba descritos anteriormente.

60 Los compuestos de esta invención proporcionan un índice terapéutico particularmente beneficioso con relación a otros compuestos para el tratamiento de trastornos similares. Sin pretender estar limitado por la teoría, se cree que esto es debido a, al menos en parte, algunos de los compuestos que tienen afinidades de unión superiores para uno o dos de los transportadores de neurotransmisores, por ejemplo, selectividad hacia la proteína transportadora de norepinefrina

("NET") sobre los transportadores para otros neuroquímicos. por ejemplo, proteína transportadora de la dopamina ("DAT") y proteína transportadora de serotonina ("SERT").

5 Otros compuestos de la presente invención pueden demostrar selectividad hacia el SERT sobre los transportadores para otros neuroquímicos, por ejemplo, el DAT y el NET.

Aún otros compuestos de la presente invención pueden demostrar selectividad hacia el DAT sobre los transportadores para otros neuroquímicos, por ejemplo, el SERT y el NET.

10 Aún otros compuestos de la presente invención pueden demostrar selectividad hacia el NET sobre los transportadores para otros neuroquímicos, por ejemplo, el SERT y el DAT.

15 Otros compuestos de la presente invención pueden demostrar selectividad hacia el SERT y el NET sobre el transportador para otro neuroquímico, por ejemplo, el DAT.

Todavía otros compuestos de la presente invención pueden demostrar selectividad hacia el SERT y el DAT sobre el transportador para otro neuroquímico, por ejemplo, el NET.

20 Todavía otros compuestos de la presente invención pueden demostrar selectividad hacia el NET y el DAT sobre el transportador para otro neuroquímico, por ejemplo, el SERT.

Finalmente otros compuestos poseen afinidad casi idéntica a NET, el DAT, y el SERT.

25 Las afinidades de unión se demuestran por un número de medios bien conocidos por las personas con experiencia ordinaria en la técnica, que incluyen, sin limitarse a, aquellas descritas a continuación en la sección Ejemplos. En resumen, por ejemplo, extractos que contienen proteínas a partir de células, por ejemplo, células HEK293E, que expresan las proteínas transportadoras se incuban con ligandos radiomarcados para las proteínas. La unión de los radioligandos a las proteínas es reversible en presencia de otros ligandos de proteínas, por ejemplo, los compuestos de la presente invención; dicha reversibilidad, como se describe más abajo, proporciona un medio para medir las afinidades de unión de compuestos para las proteínas (IC_{50} o K_i). Un valor de IC_{50}/K_i superior para un compuesto es indicativo que el compuesto tiene menos afinidad de unión para una proteína que está entonces un compuesto con un IC_{50}/K_i inferior; por el contrario, valores de IC_{50}/K_i inferiores son indicativos de mayores afinidades de unión.

35 Como consecuencia, la diferencia en la selectividad del compuesto de proteínas se indica por un IC_{50}/K_i inferior para la proteína para la cual el compuesto es más selectivo, e IC_{50}/K_i superior para la proteína para la cual el compuesto es menos selectivo. Así, la relación en valores de IC_{50}/K_i superior de un compuesto para la proteína A sobre la proteína B, la mayor es la selectividad de los compuestos para el último sobre el anterior (el anterior que tiene una IC_{50}/K_i superior y el último un IC_{50}/K_i inferior para ese compuesto). Los compuestos proporcionados en la presente poseen un amplio intervalo de perfiles de selectividad para los transportadores de norepinefrina, dopamina, y serotonina como se refleja en las relaciones de los valores IC_{50}/K_i experimentalmente determinados.

45 Los compuestos seleccionados (inhibidores de recaptación del transportador de mono acción) de la presente invención tienen afinidad de unión potente para cada uno de los transportadores de amina biogénicos NET, DAT o SERT. Por ejemplo, los compuestos seleccionados de la presente invención poseen potente (NET $IC_{50}/K_i < 200$ nM) y afinidad de unión selectiva por NET. Otros compuestos seleccionados de la presente invención poseen potente (SERT $IC_{50}/K_i < 200$ nM) y afinidad de unión selectiva por SERT. Otros compuestos seleccionados de la presente invención poseen potente (DAT $IC_{50}/K_i < 200$ nM) y afinidad de unión selectiva por DAT.

50 Los compuestos seleccionados (inhibidores de recaptación del transportador de doble acción) de la presente invención tienen potente afinidad de unión por dos de los transportadores de amina biogénicos, NET, DAT o SERT. Por ejemplo, los compuestos seleccionados de la presente invención poseen potente (NET & SERT $IC_{50}/$ valores $K_i < 200$ nM) y afinidad de unión selectiva por NET y SERT. Otros compuestos seleccionados de la presente invención poseen potente (NET & DAT $IC_{50}/$ valores $K_i < 200$ nM) y afinidad de unión selectiva por NET y DAT. Otros compuestos seleccionados de esta invención poseen potente (DAT & SERT $IC_{50}/$ valores $K_i < 200$ nM) y afinidad de unión selectiva por DAT y SERT.

60 Los compuestos seleccionados (inhibidores de recaptación del transportador de triple acción) de la presente invención tienen potente afinidad de unión simultáneamente por todos los tres de los transportadores de amina biogénicos, NET, DAT o SERT. Por ejemplo, los compuestos seleccionados de esta invención poseen potente (NET, DAT, & SERT $IC_{50}/$ valores $K_i < 200$ nM) afinidad de unión por NET, DAT, y SERT.

65 La afinidad *in vivo* de los compuestos a las tres proteínas transportadoras, SERT, DAT, NET se demuestran por medios bien conocidos por aquellas personas con experiencia ordinaria en la técnica, que incluyen, sin limitarse a, aquellas descritas más abajo en la sección de Ejemplos.

5 Como consecuencia, la diferencia en la selectividad *in vivo* del compuesto para la proteína se indica por un valor superior de ocupación en porcentaje (o porcentaje de inhibición del compuesto ligando [³H] usado en la sección de Ejemplos) a la proteína transportadora para la cual el compuesto es más selectivo, y un porcentaje de ocupación inferior (o porcentaje de inhibición del compuesto ligando [³H] usado en la sección de Ejemplos) para la proteína para la cual el compuesto es menos selectivo. Los compuestos proporcionados en la presente poseen un amplio intervalo de perfiles de selectividad para transportadores de norepinefrina, dopamina, y serotonina como se refleja por los valores de ocupación en porcentaje determinado experimentalmente.

10 Los compuestos seleccionados de la presente invención, cuando se administran a dosis farmacéuticamente factible a través de medios tales como, pero sin limitarse a, oral, intravenoso, subcutáneo, intraperitoneal e intramuscular, tiene (n) valor (es) de porcentaje de ocupación estadísticamente significativos a uno, dos o todos los transportadores de amina biogénicos NET, DAT o SERT.

15 Los compuestos seleccionados de la presente invención, cuando se administran a una dosis farmacéuticamente factible a través de medios tales como, pero sin limitarse a, oral, intravenoso, subcutáneo, intraperitoneal e intramuscular, tienen 10 % -100 % de valor (es) de ocupación a uno, dos o todos de los transportadores de amina biogénicos NET, DAT o SERT. En una modalidad preferida, los compuestos de la presente invención tienen valor (es) de ocupación 40 %-100 % a uno, dos, o todos los transportadores de amina biogénicos NET, DAT o SERT.

20 Ejemplos

Ejemplo 1- Preparación de 7-(6-metilpridazin-3-il)-4-*p*-tolil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, sal de L-tartrato.

25 Etapa A: A una solución de (3-bromobencil)-metil-amina (3.0 g, 15.0 mmol) en cloruro de metileno (60 ml) se añadió diisopropiletilamina (5.2 ml, 30.0 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se trató con 2-bromo-1-*p*-tolil-etanona (3.19 g, 15.0 mmol) en forma de porciones durante un periodo de 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 4 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua (3x), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y el solvente se evaporó para proporcionar 2-((3-bromobencil)(metil)amino)-1-*p*-tolil-etanona (4.89 g, 98%) como un aceite naranja viscoso: ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.51 (br s, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.287.23 (m, 3H), 7.17 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

35 **Etapa B:** Borohidruro sódico (646 mg, 17.1 mmol) se añadió durante un periodo de 10 minutos a una solución enfriada con hielo del producto de la Etapa A (4.89 g, 15.0 mmol) en metanol (85 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se continuó agitando por unas 2 horas adicionales. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con cloruro de metileno (3x). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron *al vacío* para proporcionar 2-((3-bromobencil)(metil)amino)-1-*p*-tolil-etanol (4.58 g, 93%) como un aceite naranja: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.257.13 (m, 6H), 4.72 (dd, *J* = 10.0, 3.7 Hz, 1H), 3.86 (br s, 1H), 3.68 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.49 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.622.47 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

40 Etapa C: Ácido metano sulfónico (30 ml, 480 mmol) se añadió en forma de gotas a través de un embudo de adición a una mezcla del producto de la Etapa B (4.58 g, 8.57 mmol) en 1,2-dicloroetano (80 ml) a 40 °C. Después que se completó la adición, la mezcla de reacción se calentó a 40 °C por una hora adicional. La mezcla de reacción enfriada se vertió sobre hielo y se hizo básica hasta pH 9 con hidróxido de amonio concentrado. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (4x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron *al vacío*. La purificación por cromatografía de columna (120 g sílice; 90:10 hexano/acetato de etilo) proporcionó 7-bromo-2-metil-4-*p*-tolil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1.05 g, 40%). Este producto se resolvió por HPLC quiral (Chiralpak AD, 95:5 heptano/isopropanol con 0.1% dietilamina). El enantiómero(+) (430 mg, 41 %) se obtuvo como un aceite claro: [α]_D²⁵ +11.9° (0.2, metanol); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.22 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.033.98 (m, 1H), 3.70 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.012.98 (m, 1H), 2.532.49 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

55 Etapa D: Una mezcla del producto ((+)-enantiómero) de la Etapa C (430 mg, 1.36 mmol), bis(pinacole)diborano (380 mg, 1.50 mmol), y KOAc (400 mg, 4.08 mmol) se desgasificó con argón. A esta mezcla se añadió PdCl₂(dppf) (67 mg, 0.082 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con argón y después se calentó hasta reflujo por 6 horas. Después del completamiento por análisis de cromatografía de capa fina el material frío se diluyó con agua y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron *al vacío* para proporcionar 2-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-*p*-tolil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina como un aceite marrón, que se usó en la Etapa E sin purificación adicional: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.38 (br s, 1H), 3.943.91 (m, 1H), 3.753.72 (m, 1H), 3.16 3.14 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.52 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.33 (s, 6H), 1.25 (s, 6H).

65 **Etapa E:** Una mezcla del producto crudo de la Etapa D (490 mg, 1.35 mmol), 3-cloro-6-metil-piridazina (217 mg, 1.69 mmol), y carbonato de cesio (1.32 g, 4.05 mmol) en DMF (15 ml) y agua (3 ml) se desgasificó con argón. A esta mezcla se añadió PdCl₂(dppf) (66 mg, 0.08 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con argón y después se calentó hasta

reflujo por 5 horas. Después del completamiento por análisis de cromatografía de capa fina el material frío se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas y se lavó con agua (3x). Las capas orgánicas se separaron, se secaron sobre sulfato sódico, filtraron, y concentraron al *vacío*. Después de la purificación por HPLC semi-preparativa (gradiente 95:5 acetonitrilo/agua durante 40 minutos), el material fue libre-basado con bicarbonato sódico para proporcionar 2-metil-7-(6-metilpiridazin-3-il)-4-*p*-tolil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (95 mg, 21%) como un sólido amarillo claro; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (s, 1H), 7.717.68, (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.137.09 (m, 4H), 7.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.083.05 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.59 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

Etapa F: A una solución del producto de la Etapa B anterior (270 mg, 0.820 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml) a 0 °C se añadió la esponja de protones (184 mg, 0.860 mmol) y clorofornato de 1-cloroetilo (234 mg, 1.64 mmol) en forma de gotas. La mezcla resultante se calentó a reflujo por 20 horas, y la mezcla se concentró *al vacío*. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía rápida de columna (100% cloruro de metileno a 100% cloruro de metileno:metanol:hidróxido de amonio concentrado 90:8:2) para dar el producto intermedio deseado el cual se tomó en metanol (5.0 ml), se sometió a reflujo por 2 horas. La mezcla de reacción se particionó con bicarbonato sódico saturado (50 ml) y cloruro de metileno (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico, y se concentró *al vacío*. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía rápida de columna (100% cloruro de metileno a 100% cloruro de metileno:metanol:hidróxido de amonio concentrado 80:18:2) para dar 7-(6-metilpiridazin-3-il)-4-*p*-tolil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (60 mg, 23%) como un líquido naranja. A una solución de la tetrahidroisoquinolina recientemente obtenida (35 mg, 0.11 mmol) en metanol (2 ml) se añadió ácido L-tartárico (16.8 mg, 0.11 mmol) seguido por la adición lenta de agua (10 ml). La solución resultante se liofilizó durante la noche para dar 7-(6-metilpiridazin-3-il)-4-*p*-tolil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, sal de L-tartrato (98.1% AUC HPLC) como un sólido marrón claro: ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 8.14 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 7.88 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 7.147.20 (m, 3H), 4.564.77 (m, 4H), 4.54 (s, 2H), 3.86 (dd, *J* = 6.5, 4.5 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); ESI MS *m/z* 316 [M+H]⁺; [α]_D²⁵ +6.9° (c 0.09, metanol)].

Ejemplo 2 - Preparación de (+)-6-(4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-N-metilpiridazin-3-amina, sal de L-tartrato.

Etapa A: A una mezcla de (+)-7-bromo-4-(4-fluorofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (184 mg, 0.58 mmol, preparada siguiendo métodos similares descritos en la Etapa A a la Etapa C del Ejemplo 1 comenzando a partir de 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanona y 1-(3-bromofenil)-N-metilmetanamina), y esponja de protones (123 mg, 0.58 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 ml) se añadió clorofornato de 1-cloroetilo (0.50 ml, 4.60 mmol) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 1 hora y después se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se apagó con 1N HCl en éter de dietilo (10 ml), se concentró a presión reducida para dar el producto intermedio 2-cloroetilcarbarnato. El producto intermedio se disolvió en metanol y se calentó a 70 °C por 3 horas antes de concentrar a presión reducida hasta un volumen de 4 ml. La solución se trató con *di-terc*-butil-dicarbonato (252 mg, 1.16 mmol) 2N NaOH (3 ml) con agitación durante la noche después se particionó entre acetato de etilo (20 ml) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar el material crudo el cual se purificó por cromatografía rápida de columna (90:5 a 80:20 hexanos/acetato de etilo) para dar *terc*-butil 7-bromo-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato (112 mg, 48%) como un semi-sólido blanco: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.33 (s, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.986.93 (m, 4H), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.95 4.44 (m, 2H), 4.094.07 (m, 1H), 3.903.82 (m, 1H), 3.87 (br s, 1H), 3.64 (br d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 1.44 (br s, 3H), 1.25 (br s, 6H); ESI MS *m/z* 306 [MC₅H₉O₂+H]⁺.

Etapa B: A una solución de *terc*-butil 7-bromo-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato (110 mg, 0.27 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió bis(pinacolato)diboro (76 mg, 0.30 mmol), acetato potásico (80 mg, 0.81 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (11 mg, 0.01 mmol). El matraz de reacción se purgó con nitrógeno y se calentó a 85 °C por 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió *di-terc*-butil 6-cloropiridazin-3-iliminodicarbonato (116 mg, 0.35 mmol), carbonato de cesio (265 mg, 0.81 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (11 mg, 0.01 mmol), y agua (0.3 ml). El matraz de reacción se purgó con nitrógeno y se calentó a 85 °C por 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente después se particionó entre acetato de etilo (50 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera después se secó sobre sulfato sódico. La concentración *al vacío* y la purificación por cromatografía rápida de columna (80:20 a 50:50 hexanos/acetato de etilo) proporcionó *terc*-butil 7-(6-(bis(*terc*-butoxicarbonil)amino)piridazin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato que se desprotegió directamente al tratar con ácido trifluoacético (2 ml) en diclorometano (2 ml) por 1 hora. El residuo se concentró *al vacío*, se particionó entre diclorometano y solución de bicarbonato sódico saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera después se secó sobre sulfato sódico. La concentración *al vacío* dio el material crudo el cual se purificó por cromatografía rápida de columna (90:9:1 diclorometano/metanol/hidróxido de amonio) para dar 6-(4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-N-metilpiridazin-3-amina (38 mg, 44%): ESI MS *m/z* 321 [M+H]⁺.

Etapa C: A una solución de (+)-6-(4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-N-metilpiridazin-3-amina (38 mg, 0.12 mmol) en metanol (3.6 ml) se añadió ácido L-tartárico (18 mg, 0.12 mmol). La mezcla se sonicó por 2 minutos, se diluyó con agua (20 ml), y se liofilizó para dar la sal de tartrato correspondiente (61 mg, 86%, AUC HPLC 97.9%) como un sólido blanco. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.85 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.3 Hz, 1.5 Hz, 1H),

7.30 (dd, $J = 8.7$ Hz, 5.4 Hz, 2H), 7.13 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.654.49 (m, 3H), 4.42 (s, 2H), 3.78 (dd, $J = 12.8$ Hz, 6.0 Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 12.5$ Hz, 11.1 Hz, 1H); ESI MS m/z 321 $[M+H]^+$. Anal. calcul. $C_{19}H_{17}FN_4 \cdot 1.5C_4H_6O_6 \cdot 2.7H_2O$: C, 50.54; H, 5.33; N, 9.43. Encontrado C, 50.50; H, 4.96; N, 9.23.

5 Ejemplo 3 - Preparación de (+)-6-(4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-*N*-metilpiridazin-3-amina, sal de L-tartrato.

10 Etapa A: (+)-4-(4-Fluorofenil)-2-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se preparó siguiendo métodos similares descritos en la Etapa A a la Etapa D del Ejemplo 1 comenzando a partir de 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanona.

15 A una mezcla de 4-(4-fluorofenil)-2-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1.13 g, 3.08 mmol), y *tert*-butil 6-cloropiridazin-3-il(metil)carbamato (751 mg, 3.08 mmol) en DMF (15 ml) y agua (3 ml) se añadió carbonato de cesio (4.01 g, 12.3 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (50 mg, 0.06 mmol). El matraz de reacción se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno. Después de calentar la mezcla de reacción a 85 °C por 4 horas, esta se enfrió hasta la temperatura ambiente, después se particionó entre acetato de etilo (300 ml) y agua (150 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera después se secó sobre sulfato sódico. La concentración *al vacío* dio el material crudo el cual se purificó por cromatografía rápida de columna para dar *tert*-butil 6-(4-(4-fluorofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)piridazin-3-il(metil)carbamato (1.24 g, 90%) como una espuma naranja/marrón: 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.12 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.75 7.70 (m, 2H), 7.19 (dd, $J = 8.8$ Hz, 5.0 Hz, 2H), 7.016.97 (m, 3H), 4.30 (brs, 1H), 3.82 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.083.05 (m, 1H), 2.59 (dd, $J = 11.5$ Hz, 8.0 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.56 (s, 9H); ESI MS m/z 449 $[M+H]^+$.

25 Etapa B: A una mezcla del producto de la Etapa A (428 mg, 0.96 mmol) y esponja de protones (102 mg, 0.50 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 ml) se añadió clorofornato de 1-cloroetilo (208 μ l 1.91 mmol) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante un fin de semana y se concentró *al vacío*. El producto intermedio 2-cloroetilcarbamato se purificó por cromatografía rápida de columna (diclorometano) y se sometió a reflujo en metanol por 3 horas. La solución resultante se concentró a presión reducida y se trató con ácido trifluoroacético (5 ml) en diclorometano (5 ml) por 1 hora. Después de la concentración *al vacío*, el residuo se particionó entre diclorometano (30 ml) y 2N hidróxido sódico acuoso (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró *al vacío* para dar el material crudo el cual se purificó por cromatografía rápida de columna (90:10 a 50:50 acetato de etilo/acetato de etilo: metanol: hidróxido de amonio) para dar 6-(4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-*N*-metilpiridazin-3-amina (65 mg, 20%) como un aceite incoloro: $[\alpha]_D^{20} = +18.0^\circ$ (0.05, metanol): 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.76 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 8.1$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.127.06 (m, 2H), 7.036.95 (m, 2H), 6.99 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.264.09 (m, 2H), 3.42 (dd, $J = 12.9$ Hz, 5.1 Hz, 1H), 3.113.05 (m, 4H), 1.96 (br s, 2H); ESIMS m/z 335 $[M+H]^+$.

40 Etapa C: A una solución de 6-(4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-*N*-metilpiridazin-3-amina (64 mg, 0.19 mmol) en metanol (2 ml) y agua (2 ml) se añadió ácido L-tartárico (29 mg, 0.19 mmol). La mezcla se sonicó, se diluyó con agua (12 ml) y se liofilizó para dar la sal de L-tartrato correspondiente ((+)-enantiómero) (97 mg, 87%, AUC HPLC 97.9%) como un sólido blanco. 1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 7.87 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 7.337.28 (m, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.7$ Hz, 5.4 Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.654.54 (m, 3H), 4.42 (s, 2H), 3.78 (dd, $J = 12.6$ Hz, 5.7 Hz, 1H), 3.45 (t, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.01 (s, 3H); ESI MS m/z 335 $[M+H]^+$. Anal. calcul. $C_{20}H_{19}FN_4 \cdot 1.4C_4H_6O_6 \cdot 2H_2O$: C, 52.96; H, 5.45; N, 9.65. Encontrado C, 53.13; H, 5.47; N, 9.70.

45 Ejemplo 4 - Preparación de (+)-4-(4-clorofenil)-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, sal de L-tartrato.

50 Etapa A: (+)-4-clorofenil)-2-metil-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se preparó siguiendo métodos similares descritos en la Etapa A a la Etapa E del Ejemplo 1 comenzando a partir de 2-bromo-1-(4-clorofenil)etanona y 1-(3-bromofenil)-*N*-metilmetanamina.

55 A una solución de 4-(4-clorofenil)-2-metil-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (69 mg, 0.17 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) a 0 °C se añadió esponja de protones (37 mg, 0.17 mmol) y clorofornato de 1-cloroetilo (56 μ l, 0.51 mmol) en forma de gotas. La mezcla resultante se agitó a 0 °C por una hora y después se calentó a reflujo por 1.5 hora. Después de concentrar la mezcla *al vacío*, el producto intermedio crudo se tomó en metanol (5.0 ml) y se calentó a reflujo por 1 hora. Después de concentrar *al vacío*, el producto crudo obtenido se purificó por cromatografía de capa delgada preparativa usando 90:9:1 acetato de etilo/metanol/hidróxido de amonio concentrado como eluyente para dar 4-(4-clorofenil)-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (22 mg, 33%) como un aceite amarillo claro: $[\alpha]_D^{23} = +7.5^\circ$ (c 0.08, metanol). A una solución de la tetrahidroisoquinolina recientemente obtenida (20 mg, 0.051 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se añadió ácido L-tartárico (8 mg, 0.051 mmol) seguido por la adición lenta de agua (4 ml). La solución resultante se liofilizó por dos días para dar la sal de L-tartrato correspondiente (>99% AUC HPLC) como un sólido blanco hueso: 1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ 8.39 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (dd, $J = 8.0$, 2.0 Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.654.53 (m, 3H), 4.42 (s, 2H), 3.803.76 (m, 1H), 3.473.43 (m, 1H); ESI MS m/z 390 $[M+H]^+$.

Ejemplo 5 - Preparación de (+)-6-(4-(4-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)piridazin-3-amina, sal de L-tartrato.

5 Etapa A: A una solución enfriada con hielo de la (+)-7-bromo-4-(4-clorofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (400 mg, 1.2 mmol), la cual se preparó siguiendo métodos similares descritos en la Etapa A a la Etapa C del Ejemplo 1 comenzando a partir de 2-bromo-1-(4-clorofenil)etanona y 1-(3-bromofenil)-*N*-metilmetanamina, y esponja de protones (N^1, N^1, N^6, N^6 -tetrametilnaftaleno-1,8-diamina, 77 mg, 0.4 mmol) en 1,2-diclorometano (6 ml) se añadió cloroformato de 1-cloroetilo (0.16 ml, 1.4 mmol) en forma de gotas. La mezcla se agitó por 15 minutos y después se calentó hasta reflujo por 3 horas. De añadió adicionalmente cloroformato de 1-cloroetilo (0.16 ml, 1.4 mmol) y esponja de protones (77 mg, 0.4 mmol). La mezcla se calentó hasta reflujo por 2 días, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en metanol (10 ml) y se calentó hasta reflujo por 1.5 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano (10 ml). Di-*tert*-butil dicarbonato (314 mg, 1.4 mmol) se añadió y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se particionó entre acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de columna (hexanos a 1:1 hexanos/acetato de etilo) dio *tert*-butil 7-bromo-4-(4-clorofenil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato (360 mg, 71%) como un sólido color canela (mezcla de rotámeros): $^1\text{H NMR}$. (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.34 (br s, 1H), 7.30-7.22 (m, 3H), 7.05-6.93 (m, 2H), 6.82-6.78 (m, 1H), 5.00-4.38 (m, 2H), 4.08 (br s, 1H), 3.98-3.50 (m, 2H), 1.49-1.16 (m, 9H); ESI MS m/z 322 [$\text{M} + \text{H Boc}$] $^+$.

20 Etapa B: Una mezcla de la bromotetrahidroisoquinolina protegida (360 mg, 0.85 mmol), bis(pinacolato)diboro (239 mg, 0.94 mmol) y acetato potásico (255 mg, 2.6 mmol) en DMSO (5 ml) se desgasificó con argón, y después se añadió dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (29 mg, 0.04 mmol). La mezcla se desgasificó nuevamente y después se calentó hasta 50 °C por 2 horas. La mezcla se particionó con agua y acetato de etilo (3x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron hasta un aceite marrón usado directamente en la próxima reacción sin purificación.

25 Una solución del éster boronato (400 mg, 0.85 mmol) anterior, carbonato de cesio (1.2 g, 3.4 mmol) y 6-cloro-*N,N*-piridazina-3-amina bis-Boc protegida (421 mg, 1.3 mmol) en DMF (5 ml) y agua (1 ml) se desgasificó con argón, se añadió bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (29 mg, 0.04 mmol), la mezcla se desgasificó nuevamente y después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se particionó con agua y acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se alteraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (hexanos a 1:1 hexanos/acetato de etilo) para dar el producto de tetrahidroisoquinolina acoplado (225 mg, 41%) como un sólido blanco hueso. A una solución de esta tetrahidroisoquinolina (240 mg, 0.38 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió ácido trifluoacético (5 ml) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. La mezcla se concentró y el residuo se particionó con bicarbonato sódico saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró. El residuo se purificó por HPLC semi-preparativa para dar la tetrahidroisoquinolina desprotegida (82 mg, 64%) como un aceite amarillo.

40 Una suspensión de la tetrahidroisoquinolina anterior (44 mg, 0.13 mmol) y ácido L-tartárico (18 mg, 0.13 mmol) en MeOH se sonicó por 5 minutos y después se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo y agua, y después se liofilizó durante la noche para dar (+)-6-(4-(4-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)piridazin-3-amina, sal de L-tartrato (34 mg, 23%, AUC HPLC >99%) como un sólido blanco: $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 7.85 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.30-7.28 (m, 2H), 6.85-6.83 (m, 2H), 6.49 (s, 2H), 4.38-4.35 (m, 2H), 4.29-4.26 (m, 1H), 4.07 (s, 1.4H), 3.53 (dd, $J = 12.5, 5.5$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J = 12.0, 9.5$ Hz, 1H); ESI MS m/z 337 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

Ejemplo 6 - Preparación de 4-(4-cloro-fenil)-7-(6-cloro-piridazin-3-il)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina.

50 Etapa A: A una mezcla de 3-bromoacetofenona (8.21 g, 40 mmol) y acetato amónico (30.8 g, 0.4 mol) en metanol (100 ml) se añadió cianoborohidruro sódico (1.76 g, 28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 días y después se añadió HCl concentrado hasta un pH < 2. El precipitado de cloruro amónico resultante se filtró y se lavó con agua. El filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió agua (100 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua, se secó a 60 °C al vacío para proporcionar 3.1 g de sólido blanco el cual contenía una mezcla de bencil amina (producto deseado) y dibencil amina en una relación 1:1.2. El filtrado se ajustó a pH >10 con KOH sólido y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar 1-(3-bromofenil)etanamina (4.65 g, 58%) como un sólido blanco: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) 87.51 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.387.34 (m, 1H), 7.287.25 (m, 1H), 7.19 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.09 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.37 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ESI MS $m/z = 200$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

60 Etapa B: A una mezcla enfriada con hielo del producto de la Etapa A (4.6 g, 23 mmol) y diisopropiletilamina (4.46 g, 34.5 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió 2-bromo-4-cloroacetofenona (5.48 g, 23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 horas y después se diluyó con diclorometano (100 ml). La mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró. La purificación por cromatografía rápida (gel de sílice, 20 a 40% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2-(1-(3-bromofenil)etilamino)-1-(4-clorofenil)etanona (6.0 g, 74%): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) 8 7.80 (dd, $J = 6.7, 2.0$ Hz, 2H), 7.52 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.437.37 (m, 3H), 7.297.17 (m, 2H), 3.93 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H), 3.80 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.42 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ESI MS $m/z = 352$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

Etapa C: A una solución enfriada con hielo del producto de la Etapa B (5.97 g, 16.9 mmol) en metanol (90 ml) se añadió borohidruro sódico (703 mg, 18.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 1 hora. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se particionó entre diclorometano y agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x).
 5 Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron para proporcionar el alcohol deseado (5.98 g, 99% de rendimiento crudo): ESI MS $m/z = 354 [M + H]^+$. Este producto crudo se usó en la próxima etapa sin purificación adicional.

Etapa D: A una solución enfriada con hielo del producto crudo de la Etapa C (5.98 g, 16.9 mmol) en diclorometano (70 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (4.2 ml) en forma de gotas. La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 2 horas y se ajustó a pH > 8 al añadir bicarbonato sódico saturado. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron. La purificación por cromatografía de columna (gel de sílice, 0 a 4% metanol/diclorometano) proporcionó 7-bromo-4-(4-clorofenil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina como un único diastereómero (1.19 g, 21%): ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.34 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.287.24 (m, 2H), 7.19 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.036.98 (m, 2H), 6.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 8.1, 5.7 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 12.9, 5.5 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 12.9, 8.4 Hz, 1H), 1.49 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). ESI MS $m/z = 336 [M + H]^+$.

Etapa E: Bis(pinacolato)diboro (531 mg, 2.09 mmol) se añadió a una mezcla del producto de la Etapa D (640 mg, 1.90 mmol) y acetato potásico (559 mg, 5.70 mmol) en sulfóxido de dimetilo (10 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con argón. Se añadió PdCl₂(dppf)(CH₂Cl₂) (78 mg, 0.095 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C por 1 hora, se enfrió, se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron para dar el boronato deseado (880 mg, >99% de rendimiento crudo). ESI MS $m/z = 384 [M + H]^+$. Este producto crudo se usó en la próxima etapa sin purificación adicional.

Etapa F: 3,6-Dicloropiridazina (350 mg, 2.28 mmol) se añadió a una mezcla del producto crudo de la Etapa E (880 mg, 1.90 mmol) y carbonato sódico (604 mg, 5.70 mmol) en dimetilformamida (10 ml) y agua (2.5 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con argón. PdCl₂(dppf)(CH₂Cl₂) (93 mg, 0.114 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C por 2 horas, se enfrió, se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. La purificación por cromatografía de columna (gel de sílice, 0% a 5% MeOH/CH₂Cl₂) dio 4-(4-cloro-fenil)-7-(6-cloro-piridazin-3-il)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (490 mg, 70% por 3 etapas): ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.00 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.307.26 (m, 2H), 7.087.05 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.33 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.204.17 (m, 1H), 3.49 (dd, *J* = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J* = 12.8, 8.4 Hz, 1H), 1.58 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). ESI MS $m/z = 370 [M+H]^+$.

Ejemplo 7 - Preparación de 4-(4-cloro-fenil)-7-(piridazin-3-il)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina.

Etapa A: A una solución del producto de la Etapa F del Ejemplo 6, (190 mg, 0.51 mmol) en etanol (15 ml) se añadió hidrazina (1 ml, 20.6 mmol) y 10% Pd/C (100 mg). La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 1 hora. La mezcla se filtró después a través de celita y el lecho de celita se lavó con metanol. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 1% a 5% MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar 4-(4-cloro-fenil)-7-(piridazin-3-il)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (99 mg, 57%): ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 9.15 (dd, *J* = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.6, 4.9 Hz, 1H), 7.297.26 (m, 2H), 7.087.05 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.35 4.33 (m, 1H), 4.19 (dd, *J* = 7.9, 5.8 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J* = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J* = 12.8, 8.3 Hz, 1H), 1.59 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). ESI MS $m/z = 336 [M + H]^+$.

Ejemplos 8 - Preparación de 4-(4-cloro-fenil)-7-(6-metoxi-piridazin-3-il)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina.

Etapa A: A una solución del producto de la Etapa B del Ejemplo 6 (240 mg, 0.648 mmol) en metanol (5 ml) se añadió metóxido sódico (25 % en peso en metanol, 2 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 1 hora. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La solución se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró. La purificación por cromatografía de columna (gel de sílice, 0% a 5% MeOH/CH₂Cl₂) dio la 4-(4-cloro-fenil)-7-(6-metoxi-piridazin-3-il)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (171 mg, 72%): ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.99 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.297.26 (m, 2H), 7.087.03 (m, 3H), 6.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.32 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.194.15 (m, 1H), 3.49 (dd, *J* = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J* = 12.8, 8.4 Hz, 1H), 1.58 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). ESI MS $m/z = 366 [M+H]^+$.

Ejemplo 9 - Preparación de (+)- and (-)-4-(3,4-diclorofenil)-7-(pirazin-3-il)-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina.

Etapa A: Heptahidrato cloruro de cerio(III) (29.8 g, 80 mmol) se secó con agitación magnética a 145 °C al vacío durante toda la noche. Se añadió tetrahidrofurano (160 ml) y la suspensión blanca se agitó a temperatura ambiente por 2 horas y después se enfrió con un baño de hielo seco/acetona. A esta solución enfriada en el baño de hielo seco/acetona se añadió metil litio (1.6 M en éter, 50 ml, 80 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 30 minutos y después se añadió una solución de 3-bromobenzonitrilo (3.68 g, 20 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla de reacción resultante se

agitó a 70 a 60 °C por 5 horas. Hidróxido de amonio concentrado (50 ml) se añadió a 40 °C. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de celita. El lecho de celita se lavó con diclorometano. El filtrado se extrajo con diclorometano (3x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron a presión reducida para dar 1,1-dimetil-3-bromobencil amina (4.33 g, >99% crudo) como un aceite claro, el cual se usó en la próxima Etapa sin purificación adicional: ESI MS m/z 214 [M+H]⁺.

Etapa B: A una solución enfriada con hielo de 1,1-dimetil-3-bromobencil amina (3.82 g, 17.8 mmol) de la Etapa A anterior en diclorometano (100 ml) se añadió diisopropiletilamina (3.45 g, 26.7 mmol) y 2-bromo-3,4-dicloroacetofenona (2.44 g, 8.92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 días. La mezcla se diluyó con diclorometano (50 ml), y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida de columna (10 a 30% acetato de etilo/hexanos) para dar 2-(2-(3-bromofenil)propan-2-ilamino)-1-(3,4-diclorofenil)etanona (1.37 g, 38% durante 2 etapas): ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 7.67 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.20 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 1.51 (s, 6H).

Etapa C: A una solución de la cetona (1.37 g, 3.41 mmol) de la Etapa B anterior en metanol (40 ml) a 0 °C se añadió borohidruro sódico (133 mg, 3.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 1 hora. EL solvente se eliminó después a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano. La solución resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró a presión reducida para dar el alcohol deseado (1.35 g, 98% crudo). El producto crudo se usó en la próxima Etapa sin purificación adicional: ESI MS m/z 404 [M+H]⁺.

Etapa D: A una solución enfriada con hielo del alcohol (1.35 g, 3.35 mmol) de la Etapa C anterior en diclorometano (80 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (8 ml) en forma de gotas. La solución de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas, y después se añadió lentamente al bicarbonato sódico saturado enfriado con hielo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida de columna (20 a 50% acetato de etilo/hexanos) para dar 7-bromo-4-(3,4-diclorofenil)-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (113 mg, 9%): ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.95 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* = 13.5, 5.0 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 13.5, 5.6 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.47 (s, 3H); ESI MS m/z 386 [M+H]⁺.

Etapa E: A una mezcla del producto (113 mg, 0.293 mmol) de la Etapa D anterior, bis(pinacolato)diboro (82 mg, 0.323 mmol), y acetato potásico (87 g, 0.88 mmol) se añadió sulfóxido de dimetilo (4 ml). La solución resultante se purgó con argón por 10 minutos, y después se le añadió aducto de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (24 mg, 0.029 mmol). La solución de la reacción se desgasificó nuevamente con argón por 5 minutos y se calentó a 80 °C por 1 hora. La solución de la reacción se enfrió después hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró a presión reducida para dar el éster boronato deseado (190 mg, crudo) el cual se usó en la próxima Etapa sin purificación adicional: ESI MS m/z 432 [M+H]⁺.

Etapa F: 3-Cloropiridazina (51 mg, 0.44 mmol) se añadió a una mezcla del éster boronato de la Etapa E (0.293 mmol, crudo) y carbonato de cesio (287 mg, 0.88 mmol) en DMF (3 ml) y agua (0.4 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con argón. Se añadió aducto de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (24 mg, 0.029 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C por 2 horas, se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. La purificación por cromatografía rápida de columna (2 a 5% metanol/ diclorometano) seguida por HPLC preparativa dio 4-(3,4-diclorofenil)-1,1-dimetil-7-(piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (37 mg, 33% durante 2 etapas): ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 9.16 (dd, *J* = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.6, 4.9 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 4.10 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 13.4, 5.0 Hz, 1H), 3.10 (dd, *J* = 13.4, 5.6 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.58 (s, 3H); ESI MS m/z 384 [M + H]⁺.

Etapa G: El producto de la Etapa P (28 mg) se resolvió por HPLC preparativa quiral (columna ChiralCel OD, usando como el eluyente 85:15:0.1 heptano/etanol/dietilamina) para dar el (+)-enantiómero ([α]_D²⁵ +33.0° (c 0.20, metanol)) y el (-)-enantiómero ([α]_D²⁵ 38.0° (c 0.20, metanol)).

Ejemplo 10- Preparación de (+)- y (-)-4(3,4-diclorofenil)-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

Etapa A: A una solución de 2-bromo-1-(3,4-diclorofenil)etanona (5.1 g, 18.96 mmol) en metanol (50 ml) a 0 °C se añadió borohidruro sódico (2.1 g, 56.98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 1 hora. El pH se ajustó a 12 usando solución de hidróxido de sodio 2 M, el solvente se eliminó después a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano. La solución resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y se concentraron a presión reducida para dar 2-(3,4-diclorofenil)oxirano (1.79 g, 50% crudo). El producto crudo se usó en la próxima etapa sin purificación adicional: ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.5,

2.0 Hz, 1H), 3.81 (dd, $J = 4.0, 2.5$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J = 5.5, 4.0$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J = 5.5, 2.5$ Hz, 1H); ESI MS m/z 189 [M]⁺.

5 Etapa B: Una solución de 1,1-dimetil-3-bromobencil amina (1.18 g, 5.51 mmol) la cual se preparó en la Etapa A del Ejemplo 9, y el epóxido de la Etapa A (0.95g, 5.02 mmol) en etanol (10 ml) se calentó a 90 °C por 17 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida de columna (0 a 100% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 2-(2-(3-bromofenil)propan-2-ilamino)-1-(3,4-diclorofenil)etanol (1.46 g, 72%): ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.51 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.457.34 (m, 4H), 7.20 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 2.0, 8.5$ Hz, 1H), 4.54 (dd, $J = 3.5, 8.5$ Hz, 1H), 3.49 (s, 1H), 2.65 (dd, $J = 12.5, 3.5$ Hz, 1H); 2.35 (dd, $J = 12.5, 8.5$ Hz, 1H), 1.58 (s, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.46 (s, 3H); ESI MS m/z 404 [M+H]⁺.

15 Etapa C: A una solución enfriada con hielo del alcohol (920 mg, 2.49 mmol) de la Etapa B anterior en diclorometano (60 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (6 ml) en forma de gotas. La solución de la reacción se agitó a 0 °C por 5 horas, y después se añadió lentamente al bicarbonato sódico saturado enfriado con hielo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida de columna (10 a 40% acetato de etilo en hexanos) para dar 7-bromo-4-(3,4-diclorofenil)1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (431 mg, 33%): ¹H NMR (COCl₂, 500 MHz) δ 7.40 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H). 7.14 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.96 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.38 (dd, $J = 13.5, 5.0$ Hz, 1H), 3.03 (dd, $J = 13.5, 5.5$ Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.47 (s, 4H); ESI MS m/z 386 [M+H]⁺.

25 Etapa D: A una solución del producto (535 mg, 1.39 mmol) de la Etapa C en sulfóxido de dimetilo (20 ml), se añadió bis(pinacolato)diboro (423 mg, 1.67 mmol) y acetato potásico (409 mg, 4.17 mmol). La solución resultante se purgó con argón por 10 minutos, y después se le añadió aducto de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (114 mg, 0.14 mmol). La solución de la reacción se desoxigenó adicionalmente con argón por 5 minutos y se calentó a 80 °C por 2 horas. La solución de la reacción se enfrió después hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró a presión reducida para proporcionar el éster boronato(557 mg, crudo) el cual se usó en la próxima Etapa sin purificación adicional: ESI MS m/z 433 [M+H]⁺.

30 Etapa E: 3-Trifluorometil-6-cloropiridazina (470 mg, 2.57 mmol) se añadió a una mezcla del éster boronato de la Etapa D (557 mg, 1.28 mmol), carbonato de cesio (1.26 g, 3.87 mmol) en DMF (20 ml), y agua (4 ml). La mezcla de reacción se desoxigenó con argón. Se añadió aducto de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (105 mg, 0.128 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C por 1.5 horas, se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. La purificación por cromatografía rápida de columna (0 a 50% 90:9:1diclorometano/metanol /solución de hidróxido de amonio concentrado en diclorometano) dio el producto de tfluorometilpiridazinil tetrahidro-isoquinolina deseado (338 mg, 58% durante 2 etapas): ¹H NMR (COCl₂, 300 MHz) ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.23 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.0, 2.5$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 4.13 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 13.5, 5.0$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J = 13.5, 5.5$ Hz, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.55 (s, 3H); ESI MS m/z 453 [M + H]⁺.

45 Etapa F: La triflumomhípiridazinil tetrahidro-isoquinolina (153 mg) de la Etapa E se resolvió por HPLC preparativa quirál (columna Chiralcel OJ, usando como el eluyente 80:20:0.1 heptano/etanol/dietilamina) para dar el (-)-enantiómero ([α]_D²⁵ 51.0° (c 0.10, metanol)) y el (+)-enantiómero ([α]_D²⁵ +332° (c 0.10, metanol)).

50 Ejemplo 11 - Preparación de 4-(3,4-diclorofenil)-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, L-sal de tartrato.

55 Etapa A: A una solución de 3-metoxibenzaldehído (180 g, 1.32 mol) en metanol (1 l) se añadió a 40% solución acuosa de metilamina (113 ml, 1.31 mol) seguida por agitación de 1 hora a 0 °C. Borohidruro sódico (75 g, 1.98 mol) se añadió en forma de porciones a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó por 1 hora. La solución se concentró hasta un volumen más pequeño, después se diluyó con agua (200 ml) y la solución resultante se extrajo con cloruro de metileno (3 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar la N-metilbencilamina cruda (220 g, cuantitativo) como un aceite claro, el cual se usó en la próxima Etapa sin purificación adicional: ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.23 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.926.88 (m, 2H), 6.816.78 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.07 (amplio s, 1H).

60 Etapa B: A una solución de la amina anterior (6.2 g, 41.00 mmol) de la Etapa A en cloruro de metileno (100 ml) se añadió bromuro de 3,4-diclorofenacilo (10.0 g, 37.3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C por 1 hora antes de la adición de trietilamina (5.20 ml, 37.31 mmol), seguida por agitación de 1 hora a 0°C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml), después la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno adicional (3 x 75 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se alteraron, y se concentraron para proporcionar 1-(3,4-diclorofenil)-2-((3-metoxibencil)(metil)amino)etanona (15.08 g) como un aceite amarillo claro, el cual se usó en la próxima Etapa sin purificación adicional: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.5; 2.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J =$

8.5 Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 8.0$; 2.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.33 (s, 3H).

5 Etapa C: A una solución de la cetona (-37 mmol) de la Etapa B en metanol (150 ml), se añadió borohidruro sódico (2.11 g, 55.79 mmol) en forma de porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó primero por 2 horas, después se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron hasta secarse a presión reducida para proporcionar el alcohol crudo (14.14 g) como un aceite amarillo, el cual se usó sin purificación adicional en la próxima etapa: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.287.23 (m, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.0$; 2.0 Hz, 1H), 6.906.81 (m, 3H), 4.704.65 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.542.49 (m, 2H), 2.32 (s, 3H).

15 Etapa D: A una solución del alcohol (-37 mmol) de la Etapa C en cloruro de metileno (200 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (12 ml, 235 mol) y la mezcla se agitó a 0 °C por 28 horas. La reacción se apagó al añadir una solución de 6N NaOH hasta pH=9. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno adicional (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3x), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía rápida (1:1:1: a 1:1:2 diclorometano/hexanos/acetato de etilo) para proporcionar 4-(3,4-diclorofenil)-7-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (7.0 g, 59% durante 3 etapas) como un aceite amarillo claro: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.5$; 2.0 Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 8.5$; 3.0 Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.164.11 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.673.59 (m, 2H), 2.92 (dd, $J = 11.5$; 5.5 Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 11.5$; 7.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H). El isómero no deseado 5-metoxi se aisló además (1.20 g, 10% durante 3 etapas).

25 Etapa E: La 4-(3,4-diclorofenil)-7-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina racémica (7.0 g) de la Etapa D anterior se resolvió por HPLC preparativa quiral (columna CHIRALPAK AD, usando como el eluyente 80:20:0.1 heptano/2-propanol/dietilamina para dar el enantiómero(+)) ($[\alpha]_D^{25} +31.9^\circ$ (c 0.49, metanol)) (3.68 g) como un aceite incoloro y el (-)-enantiómero(3.99 g) como un aceite incoloro.

30 Etapa F: Una solución de (+)-4-(3,4-diclorofenil)-7-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (3.68 g, 11.42 mmol) en una mezcla de ácido acético (20 ml) y 48% solución de ácido bromhídrico acuoso (50 ml) se sometió a reflujo por 8 horas. La mezcla de reacción enfriada con hielo se basificó con a solución concnetrada acuosa de hidróxido sódico y una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico hasta alcanzar un pH de aproximadamente 8-9 y se extrajo con diclorometano (3x). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron *al vacío* para proporcionar el alcohol crudo (2.6 g) como un sólido amarillo. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.0$; 2.0 Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.49 (amplio s, 1H), 4.154.10 (m, 1H), 3.60 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.56 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J = 11.5$; 5.7 Hz, 1H), 2.52 (dd, $J = 11.5$, 8.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H).

40 Etapa G: A una solución del fenol de la Etapa F anterior (2.1 g, 6.81 mmol) y piridina (0.72 ml, 8.85 mmol) en diclorometano (60 ml) se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (1.37 ml, 8.14 mmol) a 78 °C. La reacción se dejó calentar hasta 0 °C y se agitó por 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3x). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron para dar el triflato crudo como un aceite amarillo. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.036.98 (m, 3H), 6.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.194.15 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.96 (dd, $J = 11.7$; 5.5 Hz, 1H), 2.60 (dd, $J = 11.7$, 7.5 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H).

45 Etapa H: Una mezcla del triflato de la Etapa G anterior (~6.8 mmol), bis(pinacolato)diboro (2.07 g, 8.15 mmol), y acetato potásico (2.05 g, 20.8 mmol) en sulfóxido de dimetilo (35 ml) se desgasificó con argón. A esta mezcla se añadió dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0.40 g, 0.55 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con argón y después se calentó a 85 °C por 2 horas. La mezcla de reacción fría se diluyó con acetato de etilo (150 ml). La solución resultante se lavó con agua (2 x 40 ml), salmuera (1 x 40 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. Una purificación por cromatografía rápida de columna (eluyente, 1:1:1 a 1:1:2 diclorometano/hexanos/acetato de etilo) dio el éster boronato deseado (2.6 g, 91 % durante 2 etapas) como un sólido amarillo. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.0$, 2.0 Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.23 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J = 11.4$, 5.3 Hz, 1H), 2.56 (dd, $J = 11.4$, 7.5 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.33 (s, 12H).

60 Etapa I: A una solución del éster boronato (2.6 g, 6.22 mmol) de la Etapa F y esponja de protones (2.6 g, 12.1 mmol) en dicloroetano (80 ml) a 0 °C se añadió cloroformato de 1-cloroetilo (2.4 ml, 22.1 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C por 15 minutos, después se sometió a reflujo por 40 minutos y se concentró al vacío. El residuo se filtró a través de una almohadilla corta de gel de sílice (eluyente, 1:1:1 diclorometano/hexanos/acetato de etilo) y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se diluyó con metanol (160 ml), se calentó hasta reflujo por 1 hora y se concentró *al vacío* para dar la 4-(3,4-diclorofenil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina como una espuma color marrón.

65 Etapa J: Una solución de el producto de la Etapa I (~6.2 mmol), $(\text{Boc})_2\text{O}$ (3.60 g, 16.4 mmol), trietilamina (1.5 ml, 10.7 mmol) y DMAP (0.26 g, 2.20 mmol) en diclorometano (120 ml) se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. La reacción

se apagó mediante la adición de agua (50 ml), después, la fase acuosa se extrajo con diclorometano adicional (2 x 100 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron *al vacío*. Una purificación por cromatografía rápida de columna (eluyente, 47.5:47.5:5 a 1:1:1 diclorometano/hexanos/acetato de etilo) dio la tetrahidroisoquinolina boc-prottegida (1.82 g, 58% durante 3 etapas) como una espuma blanca. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.976.93 y 6.836.78 (m, 1H), 5.014.95 y 4.484.43 (m, 1H), 4.564.52 (m, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.833.44 (m, 2H), 1.43 y 1.26 (2s, 9H), 1.33 (s, 12H).

Etapa K: Un matraz seco se cargó con el producto de la Etapa J anterior (0.3 g, 0.59 mmol), 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina (0.17 g, 0.97 mmol), carbonato de cesio (0.48 g, 1.47 mmol) y aducto de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (43 mg, 0.058 mmol). El matraz se cubrió con argón, después, DMF (10 ml) y agua (2 ml) se añadieron seguido por una sonicación corta. La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C por 2 horas. La mezcla de reacción fría se diluyó con agua (40 ml) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3x). Las fases orgánicas combinadas se concentraron *al vacío*. La purificación por cromatografía rápida de columna (eluyente, 47.5:47.5:5 a 45:45:10 diclorometano/hexanos/acetato de etilo) dio la 4-(3,4-diclorofenil)-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina boc-prottegida (0.30 g, 97%) como un sólido color canela.

Etapa L: Una solución de la 4-(3,4-diclorofenil)-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina boc-prottegida (0.29 g, 0.55 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (1.5 ml) en etanol se agitó a temperatura ambiente por 2.5 horas. El precipitado se aisló por filtración, se lavó con etanol frío y hexanos, después se secó en un horno de vacío para proporcionar el material de partida como una sal de HCL. El sólido y el filtrado se combinaron, se concentraron *al vacío*, y se disolvió en una mezcla de TFA (~10 ml) y diclorometano (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora y se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en diclorometano (40 ml) y se trató con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico hasta pH~9. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 40 ml). Los extractos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron *al vacío*. Una purificación por cromatografía rápida de columna (eluyente: 98:1.8:0.2 a 96:3.6:0.4 a 90:9:1 diclorometano/metanol/cloruro de amonio) dio 4-(3,4-diclorofenil)-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (192 mg, 82%) como un sólido blanco, $[\alpha]_D^{25} +35.3^\circ$ (c 0.15, metanol).

Etapa M: A una solución de 4-(3,4-diclorofenil)-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (176 mg, 0.41 mmol) de la Etapa L en una mezcla de metanol y agua se añadió ácido L-tartárico (62 mg, 0.41 mmol). La solución así obtenida se congeló y se liofilizó durante la noche para proporcionar la sal de L-tartrato correspondiente (196 mg, 81%, AUC HPLC >99%) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.39 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.5; 2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.5; 2.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.664.61 (m, 2H), 4.55 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.80 (dd, *J* = 12.5; 6.0 Hz, 1H), 3.493.42 (m, 1H). ESI MS *m/z* 424 [M+H]⁺. Anál. Calcul. Para C₂₀H₁₄Cl₂F₃N₃C₄H₆O₆H₂O: C, 48.66; H, 3.74; N, 7.09. Encontrado: C, 48.67; H, 3.7; N, 6.89.

Ejemplo 12 - Preparación de 4-(3,4-diclorofenil)-7-(6-(difluorometoxi)piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, sal de L-tartrato.

Etapa A: Un matraz seco se cargó con el éster boronato (0.3 g, 0.59 mmol) de la Etapa J en el Ejemplo 11, 3-cloro-6-(difluorometoxi)piridazina (0.16 g, 0.97 mmol), carbonato de cesio (0.48 g, 1.47 mmol), y dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (43 mg, 0.058 mmol). El matraz se cubrió con argón, después, DMF (10 ml) y agua (2 ml) se añadieron seguido por una sonicación corta. La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C por 2 horas. La mezcla de reacción fría se diluyó con agua (40 ml) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3x). Las fases orgánicas combinadas se concentraron *al vacío*. La purificación por cromatografía rápida de columna (eluyente, 47.5:47.5:5 a 45:45:10 diclorometano/hexanos/acetato de etilo) dio la 4-(3,4-diclorofenil)-7-(6-(difluorometoxi)piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina boc-prottegida (286 mg, 93%) como una espuma blanca.

Etapa B: Una solución de la 4-(3,4-diclorofenil)-7-(6-(difluorometoxi)piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina boc-prottegida (286 mg, 0.54 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (1.5 ml) en etanol (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse *al vacío*. El jarabe así obtenido se diluyó con diclorometano (20 ml) y se trató con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (~20 ml) hasta pH 8-9. La fase acuosa se extrajo con diclorometano adicional (3 x 40 ml) y las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron *al vacío*. Una purificación por cromatografía rápida de columna (eluyente, 98:1.8:0.2 a 95:4.5:0.5 a 90:9:10 diclorometano/metanol/hidróxido de amonio) y HPLC preparativa dio 4-(3,4-diclorofenil)-7-(6-(difluorometoxi)piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin (129 mg, 56%) como un sólido amarillo claro, $[\alpha]_D^{25} +7.8^\circ$ (c 0.11, metanol).

Etapa C: A una solución del producto anterior (97 mg, 0.23 mmol) de la Etapa B en una mezcla de metanol y agua se añadió ácido L-tartárico (34 mg, 0.23 mmol). La solución así obtenida se congeló y se liofilizó durante la noche para dar 4-(3,4-diclorofenil)-7-(6-(difluorometoxi)piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin, L-tartrato (115 mg, 87%, AUC HPLC >99%) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.23 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.907.88 (m, 1H), 7.75 (t, *J* = 72.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.487.44 (m, 2H), 7.22 (dd, *J* = 8.0; 2.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H),

4.614.54 (m, 2H), 4.49 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.76 (dd, $J=12.5$; 6.0 Hz, 1H), 3.463.40 (m, 1H). ESI MS m/z 422 $[M+H]^+$. Anál. calcul. Para $C_{20}H_{15}Cl_2F_2N_3OC_4H_6O_6$: C, 50.37; H, 3.70; N, 7.34. Encontrado: C, 50.66; H 3.88; N, 7.36

Ejemplo 13- Preparación de 4-(3,4-diclorofenil)-7-(6-aminopiridazin-3-il)-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

Etapa A: 3-amino-6-cloropiridazina (420 mg, 3.23 mmol) se añadió a una mezcla de 4-(3,4-diclorofenil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (700 mg, 1.68 mmol) la cual se preparó en la Etapa D del Ejemplo 10, carbonato de cesio (1.58 g, 4.85 mmol) en DMF (50 ml) y agua (10 ml). La mezcla de reacción se desoxigenó con argón. Se añadió aducto de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (66 mg, 0.081 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C por 1 hora, se enfrió, se diluyó con agua, y se extrajo con diclorometano (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y concentraron. La purificación por cromatografía rápida de columna (0 a 100% 90:9:1 diclorometano/metanol /solución de hidróxido de amonio concentrado en diclorometano) dio 4-(3,4-diclorofenil)-7-(6-aminopiridazin-3-il)-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (387 mg, 60% durante 2 etapas): 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.01 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.647.54 (m, 2H), 7.37 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.986.90 (m, 2H), 6.82 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.07 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 3.45 (dd, $J=13.0$, 5.5 Hz, 1H), 3.10 (dd, $J=13.0$, 5.5 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.60 (s, 3H); ESI MS m/z 399 $[M+H]^+$.

Ejemplo 14 - Preparación de 2-(4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)benzonitrilo, sal de trifluoroacetato.

Etapa A: Una mezcla de 4-(3,4-diclorofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il trifluorometanosulfonato (100 mg, 0.23 mmol) la cual se preparó en la Etapa G del Ejemplo 11, ácido 2-cianofenilborónico (51 mg, 0.35 mmol) y carbonato de cesio (225 mg, 0.69 mmol) en agua (1 ml) y *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se desgasificó con argón y después se añadió aducto de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (8 mg, 0.01 mmol). La mezcla se desgasificó de nuevo y después se calentó hasta 90 °C por 3 horas. La mezcla se particionó entre agua y acetato de etilo (3x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó parcialmente por cromatografía de capa fina preparativa (1:4 hexanos/acetato de etilo) para dar 2-(4-(3,4-diclorofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)benzonitrilo (57 mg, 63%) como un sólido marrón: ESI MS m/z 393, 395 $[M + H]^+$.

Etapa B: A una solución enfriada con hielo de 2-(4-(3,4-diclorofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)benzonitrilo (57 mg, 0.14 mmol) y *N*¹,*N*¹,*N*³,*N*³-tetrametilnaftaleno-1,8-diamina (30 mg, 0.14 mmol) en 1,2-dicloroetano (3ml) se añadió 1-cloroetil cloroformato (0.03 ml, 0.28 mmol) en forma de gotas. La mezcla se agitó por 15 minutos y después se calentó hasta la temperatura ambiente durante la noche. *N*¹,*N*¹,*N*³,*N*³-tetrametilnaftaleno-1,8-diamina (30 mg, 0.14 mmol) y cloroformato de 1-cloretilo (0.03 ml, 0.28 mmol) adicional se añadieron a 0 °C, la mezcla se agitó 15 minutos, y después se calentó hasta reflujo por 2 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (1:1:1 hexanos/acetato de etilo/diclorometano). El filtrado se concentró, el residuo se disolvió en metanol (10 ml) y se calentó hasta reflujo por 1 hora. La mezcla se enfrió, se concentró, y se purificó por HPLC semi-preparativa seguida por liofilización para dar 2-(4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)benzonitrilo, sal de trifluoroacetato (18 mg, 26%) como un sólido marrón: 1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ 7.85 (dd, $J=7.7, 0.7$ Hz, 1H), 7.777.73 (m, 1H), 7.607.48 (m, 6H), 7.25 (dd, $J=8.3$, 2.1 Hz, 1H), 7.07 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J=10.7$, 6.2 Hz, 1H), 4.54 (d, $J=15.7$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J=12.7, 6.1$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J=12.6$, 10.9 Hz, 1H); ESI MS m/z 379 $[M + H]^+$.

Ejemplo 15 - Preparación de 3-(4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)benzonitrilo, sal de trifluoroacetato.

Siguiendo el procedimiento en la Etapas A y B del Ejemplo 14, 4-(3,4-diclorofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il trifluorometanosulfonato (100 mg, 0.23 mmol), ácido 3-cianofenilborónico (51 mg, 0.35 mmol), carbonato de cesio (225 mg, 0.69 mmol), y aducto de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (8 mg, 0.01 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) y agua (1 ml) seguido por *N*-desmetilación con *N*¹,*N*¹,*N*³,*N*³-tetrametilnaftaleno-1,8-diamina (52 mg, 0.24 mmol) y cloroformato de 1-cloretilo (0.08 ml, 0.72 mmol) dio 3-(4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)benzonitrilo, sal de trifluoroacetato (38 mg, 33%, 2 etapas) como un sólido blanco hueso: 1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ 8.01 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.977.95 (m, 1H), 7.757.73 (m, 1H), 7.667.63 (m, 2H), 7.60 (dd, $J=8.2$, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J=8.3$, 2.1 Hz, 1H), 7.04 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.654.52 (m, 3H), 3.83 (dd, $J=12.6$, 6.1 Hz, 1H), 3.51 (dd, $J=12.6$, 10.8 Hz, 1H); ESI MS m/z 379 $[M + H]^+$.

Ejemplo 16 - Preparación de 4-(3,4-diclorofenil)-7-(4-(metilsulfonil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, sal de trifluoroacetato.

Etapa A: Una mezcla de 4-(3,4-diclorofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il trifluorometanosulfonato (300 mg, 0.68 mmol) de la Etapa G del Ejemplo 11, ácido 4-(metilsulfonil)fenilborónico (176 mg, 0.88 mmol), bromuro potásico (243 mg, 2.04 mmol) e hidróxido potásico (114 mg, 2.04 mmol) en tolueno (7 ml) se desgasificó con argón y después se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (35 mg, 0.03 mmol). La mezcla se desgasificó de nuevo y después se calentó hasta 80 °C por 3 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano/metanol (9:1), y se filtró a través de un tapón de sílice. El filtrado se concentró y el residuo se purificó parcialmente por cromatografía

de columna (hexanos a acetato de etilo) para dar 4-(3,4-diclorofenil)-2-metil-7-(4-(metilsulfonil)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (72 mg, 24%) como un sólido blanco hueso: ESI MS m/z 446 $[M + H]^+$.

5 Etapa B: A una solución enfriada con hielo de 4-(3,4-diclorofenil)-2-metil-7-(4-(metilsulfonil)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (70 mg, 0.16 mmol) y N^1, N^1, N^8, N^8 -tetrametilnaftaleno-1,8-diamina (69 mg, 0.32 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 ml) se añadió cloroformato de 1-cloretilo (0.07 ml, 0.64 mmol) en forma de gotas. La mezcla se agitó por 15 minutos y después se calentó hasta reflujo por 2 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró, y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (1:1:1 hexanos/acetato de etilo/diclorometano). El filtrado se concentró, el residuo se disolvió en metanol (10 ml) y se calentó hasta reflujo por 1 hora. La mezcla se enfrió, se concentró, y se purificó por HPLC semi-preparativa seguida por liofilización para dar 4-(3,4-diclorofenil)-7-(4-(metilsulfonil)fenil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina, sal de trifluoroacetato (58 mg, 66%) como un sólido blanco: 1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ 8.04 (dd, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.684.53 (m, 3H), 3.83 (dd, $J = 12.6, 6.1$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 12.5, 10.8$ Hz, 1H), 3.15 (s, 3H); ESI MS m/z 432 $[M + H]^+$.

15 Ejemplo 17 - Preparación de 1-(4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)piridin-2(1H)-ona, sal de L-tartrato.

20 Etapa A: A una mezcla de 7-bromo-4-(3,4-diclorofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (500 mg, 1.35 mmol) la cual se preparó siguiendo un método similar al descrito en las Etapas A a C del Ejemplo 1 comenzando a partir de 2-bromo-1-(3,4-diclorofenil)etanona y 1-(3-bromofenil)-*N*-metilmetanamina, piridin-2-ol (154 mg, 1.62 mmol), *N, N*-dimetiletileno diamina (58 μ l, 0.54 mmol), y fosfato potásico (572 mg, 2.69 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió yoduro de cobre(1) (51 mg, 0.27 mmol). La mezcla se desgasificó con argón y después se calentó hasta 110°C por 17 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (2 x 25 ml). Los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó parcialmente por cromatografía de columna (cloruro de metileno a 90:9:1 cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio) para dar 1-(4-(3,4-diclorofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)piridin-2(1H)-ona (37 mg, 7%): ESI MS m/z 385 $[M + H]^+$.

30 Etapa B: Un procedimiento similar al de la Etapa B del Ejemplo 29 se usó para desmetilar 1-(4-(3,4-diclorofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)piridin-2(1H)-ona. La base libre deseada se obtuvo y un procedimiento similar al de la Etapa C del Ejemplo 2 (con la excepción de que CH_3CN en lugar de MeOH se usó como el solvente) se usó para obtener 1-(4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)piridin-2(1H)-ona, sal de L-tartrato (18 mg, 50%) como un polvo blanco. 1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ 7.647.59 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 7.23 (m, 2H), 7.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 9.0$, 1H), 6.506.48 (m, 1H), 4.55 4.52 (m, 2H), 4.424.40 (m, 3.3H), 3.753.74 (m, 1H), 3.443.41 (m, 1H); ESI MS m/z 371 $[M + H]^+$.

35 Ejemplo 18 - Preparación de 2-(4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)piridazin-3(2H)-ona, sal de L-tartrato.

40 Etapa A: Un procedimiento similar al de la Etapa A del Ejemplo 17 se usó para acoplar 7-bromo-4-(3,4-diclorofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina con piridazin-3(2H)-ona. 2-(4-(3,4-Diclorofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)piridazin-3(2H)-ona se obtuvo con 23% de rendimiento como una espuma de color blanco hueso: ESI MS m/z 386 $[M + H]^+$.

45 Etapa B: Un procedimiento similar al de la Etapa B del Ejemplo 29 se usó para desmetilar 2-(4-(3,4-diclorofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)piridazin-3(2H)-ona. La base libre deseada se obtuvo y un procedimiento similar al de la Etapa C del Ejemplo 2 (con la excepción de que CH_3CN se usó en lugar de MeOH como el solvente) se usó para obtener 2-(4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)piridazin-3(2H)-ona, sal de L-tartrato (48 mg, 50%) como un polvo blanco. 1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ 8.058.03 (m, 1H), 7.567.54 (m, 2H), 7.50 7.44 (m, 3H), 7.23 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 9.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.564.53 (m, 2H), 4.444.41 (m, 3.1H), 3.773.73 (m, 1H), 3.443.40 (m, 1H); ESI MS m/z 372 $[M + H]^+$.

50 Ejemplo 19 - Preparación de 4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-7-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina.

55 Etapa A: Una mezcla de 4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-2-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (500 mg, 1.1 mmol) la cual se preparó de acuerdo con el procedimiento de la Etapa F del Ejemplo 26, 5-bromopiridina (0.21 ml, 2.2 mmol) y carbonato de cesio (1.08 mg, 3.3 mmol) en agua (3 ml) y *N, N*-dimetilformamida (10 ml) se desgasificó con argón y después se añadió [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (44 mg, 0.06 mmol). La mezcla se desgasificó de nuevo y después se calentó hasta 90 °C por 2.5 horas. La mezcla se particionó entre agua y acetato de etilo (3x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó parcialmente por cromatografía de columna (9:1 hexanos/acetato de etilo a acetato de etilo, después 90:10:1 cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio concentrado) para dar 4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-2-metil-7-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (282 mg, 65%) como un aceite marrón: ESI MS m/z 387, 389 $[M+H]^+$.

65 Etapa B: A una solución enfriada con hielo de 4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-2-metil-7-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (282 mg, 0.73 mmol) y N^1, N^1, N^8, N^8 -tetrametilnaftaleno-1,8-diamina (313 mg, 1.46 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se añadió cloroformato de 1-cloretilo (0.32 ml, 1.46 mmol) en forma de gotas. La mezcla se agitó

por 15 minutos y después se calentó hasta reflujo por 2 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró, y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (1:1:1 hexanos/acetato de etilo/diclorometano). El filtrado se concentró, el residuo se disolvió en metanol (10 ml), y se calentó hasta reflujo por 1 hora. La mezcla se enfrió, se concentró, se neutralizó con bicarbonato sódico saturado acuoso y acetato de etilo, y después se purificó por cromatografía de columna (cloruro de metileno a 90:10:1 cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio concentrado) para dar 4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-7-piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina como un aceite amarillo (13 mg, 5%): ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.72 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.777.75 (m, 3H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.277.24 (m, 2H), 6.99 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.214.07 (m, 3H), 3.41 (dd, *J* = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 3.05 (dd, *J* = 12.9, 6.4 Hz, 1H); ESI MS *m/z* 373 [M+ H]⁺.

Ejemplo 20 - Preparación de 4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-7-(6-metilpiridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

Siguiendo el procedimiento en la Etapa A y la Etapa B del Ejemplo 19, 4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-2-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (500 mg, 1.1 mmol), 3-cloro-6-metilpiridazina (282 mg, 2.2 mmol), carbonato de cesio (1.08 mg, 3.3 mmol), y dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (44 mg, 0.06 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) y agua (3 ml) seguido por *N*-desmetilación con *N*¹,*N*¹,*N*⁸,*N*⁸-tetrametilnaftaleno-1,8-diamina (471 mg, 2.2 mmol) y cloroformato de 1-cloretilo (0.48 ml, 4.4 mmol) dio 4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-7-(6-metilpiridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (15 mg, 3%, 2 etapas) como un sólido verde: ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.427.35 (m, 3H), 7.00 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.23 4.09 (m, 3H), 3.42 (dd, *J* = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 3.06 (dd, *J* = 12.9, 6.7 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H); ESI MS *m/z* 388, 390 [M + H]⁺.

Ejemplo 21- Preparación de 4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-7-(6-metoxipiridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, sal de trifluoroacetato.

Siguiendo el procedimiento en la Etapa A y la Etapa B del Ejemplo 19, 4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-2-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (500 mg, 1.1 mmol), 3-cloro-6-metoxipiridazina (318 mg, 2.2 mmol), carbonato de cesio (1.08 g, 3.3 mmol), y dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (44 mg, 0.06 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) y agua (3 ml), seguido por *N*-desmetilación con *N*¹,*N*¹,*N*⁸,*N*⁸-tetrametilnaftaleno-1,8-diamina (26 mg, 0.12 mmol) y cloroformato de 1-cloretilo (0.04 ml, 0.36 mmol) dio, después de la purificación por HPLC semi-preparativa y liofilización, 4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-7-(6-metoxipiridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, sal de trifluoroacetato (33 mg, 6%, 2 etapas) como un sólido blanco: ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 7.95 (dd, *J* = 9.3, 2.1 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.287.25 (m, 2H), 6.82 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.634.53 (m, 3H), 4.16 (s, 3H), 3.83 (dd, *J* = 12.5, 6.2 Hz, 1H), 3.553.50 (m, 1H); ESI MS *m/z* 404 [M + H]⁺.

Ejemplo 22 - Preparación de 4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-piridazin-3(2*H*)-ona, sal de trifluoroacetato.

Una mezcla de 4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-7-(6-metoxipiridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, sal de trifluoroacetato (20 mg, 0.04 mmol, producto de la Etapa B en el Ejemplo 21) y ácido bromhídrico (acuoso, 48%) se calentó hasta reflujo por 1 hora. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por HPLC semi-preparativa seguida por liofilización para dar 4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-piridazin-3(2*H*)-ona, sal de trifluoroacetato (16 mg, 80%) como un sólido blanco: ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 7.84 (dd, *J* = 9.9, 2.1 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.674.49 (m, 3H), 3.81 (dd, *J* = 12.6, 6.0 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 11.3, 11.3 Hz, 1H); ESI MS *m/z* 390 [M + H]⁺.

Ejemplo 23 - Preparación de 4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-7-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

Siguiendo el procedimiento de la Etapa A y la Etapa B del Ejemplo 19, 4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-2-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (500 mg, 1.1 mmol), 1-bromo-3-(metilsulfonil)benzoceno (517 mg, 2.2 mmol), carbonato de cesio (1.08 g, 3.3 mmol), y dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (44 mg, 0.06 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) y agua (3 ml), seguido por *N*-desmetilación con *N*¹,*N*¹,*N*⁸,*N*⁸-tetrametilnaftaleno-1,8-diamina (240 mg, 1.12 mmol) y cloroformato de 1-cloretilo (0.31 ml, 2.8 mmol) dio, después de la purificación por HPLC preparativa seguida por cromatografía de capa fina preparativa (90:10:1 éter de dietilo/metanol/hidróxido de amonio concentrado) 4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-7-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (38 mg, 15%) como un aceite incoloro: ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.10 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.204.09 (m, 3H), 3.43 (dd, *J* = 13.0, 5.5 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.07 (dd, *J* = 13.0, 6.5 Hz, 1H), 2.04 (br s, 1H); ESI MS *m/z* 450 [M + H]⁺.

Ejemplo 24 - Preparación de 4-(4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)benzamida.

Etapa A: A una solución enfriada con hielo de 4-(3,4-diclorofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il trifluorometanosulfonato (1.0 g, 2.3 mmol) y *N*¹,*N*¹,*N*⁸,*N*⁸-tetrametilnaftaleno-1,8-diamina (493 mg, 2.3 mmol) en 1,2-dicloroetano (25 ml) se añadió cloroformato de 1-cloretilo (0.75 ml), 6.9 mmol) en forma de gotas. La mezcla se calentó

hasta reflujo por 1 hora. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró, y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (1:1:1 hexanos/acetato de etilo/diclorometano). El filtrado se concentró, el residuo se disolvió en metanol (50 ml), y después se calentó hasta reflujo por 1 hora. La mezcla se enfrió, se concentró, se neutralizó con bicarbonato sódico saturado acuoso y acetato de etilo, y después se purificó por cromatografía de columna (hexanos a acetato de etilo) para dar 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il trifluorometanosulfonato (455 mg, 46%) como un aceite marrón: ESI MS m/z 426 $[M + H]^+$.

Etapa B: Una mezcla de ácido 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il trifluorometanosulfonato (225 mg, 0.53 mmol), 4-carbamoilfenilborónico (132 mg, 0.8 mmol) y carbonato de cesio (521 mg, 1.6 mmol) en agua (2 ml) y *N,N*-dimetilformamida (4 ml) se desgasificó con argón y después se añadió [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (22 mg, 0.03 mmol). La mezcla se desgasificó de nuevo y después se calentó hasta 90 °C por 2 horas. La mezcla se particionó entre agua y acetato de etilo (3x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC semi-preparativa seguida por liofilización para dar 4-(4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)benzamida (19 mg, 7%) como un aceite amarillo: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz) δ 7.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.627.59 (m, 1H), 7.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.674.53 (m, 3H), 3.82 (dd, $J = 12.6, 6.1$ Hz, 1H), 3.51 (dd, $J = 12.5, 10.9$ Hz, 1H); ESI MS m/z 397 $[M + H]^+$.

Ejemplo 25 - Preparación de 4-(4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3,5-dimetilisoxazol.

Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 24, 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il trifluorometanosulfonato (225 mg, 0.53 mmol), ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-ilborónico (114 mg, 0.8 mmol), carbonato de cesio (521 mg, 1.6 mmol) y dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (22 mg, 0.03 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml) y agua (2 ml) dio 4-(4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3,5-dimetilisoxazol (95 mg, 48%) como un aceite marrón: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz) δ 7.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.137.08 (m, 3H), 6.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.244.05 (m, 3H), 3.39 (dd, $J = 12.9, 5.7$ Hz, 1H), 3.01 (dd, $J = 12.9, 8.3$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); ESI MS m/z 373 $[M + H]^+$.

Ejemplo 26 - Preparación de 4-(4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)benzamida, sal de L-tartrato.

Etapa A: A una solución de 1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-*N*-metilmetanamina (0.9 g, 539 mmol) en etanol (8.0 ml) se añadió carbonato potásico (0.6 g, 4.48 mmol) y 2-bromo-1-(3,4-diclorofenil)etanona (1.2 g, 4.48 mmol). La solución de la reacción se agitó por 2.5 horas a temperatura ambiente y después se le añadió borohidruro sódico (0.2 g, 5.83 mmol) en forma de porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche mientras se calentaba hasta la temperatura ambiente. La solución de la reacción se concentró *al vacío*. La lechada obtenida se apagó con agua y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 200 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida de columna (1:1 a 1:9 hexanos/acetato de etilo) para proporcionar 1-(3,4-diclorofenil)-2-((4-fluoro-3-metoxibencil)(metil)amino)etanol (1.9 g): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.45 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.05 7.01 (m, 1H), 6.91 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.8 6.78 (m, 1H), 4.69 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.98 (br.s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H); ESI MS m/z 358 $[M+H]^+$.

Etapa B: A una solución del alcohol (1.1 g, 2.93 mmol) de la Etapa A anterior en cloruro de metileno (10.0 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (1.5 ml, 0.56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 30 minutos y a temperatura ambiente por 2 horas. La solución de la reacción se apagó a 0 °C mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido sódico (2N) y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno adicional (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía rápida de columna (7:3 a 1:9 hexanos/acetato de etilo) para proporcionar 4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-7-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1.0 g, 98%): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.09 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.92 (dd, $J = 12.0, 5.5$ Hz, 1H), 2.53 (dd, $J = 11.5, 7.5$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H); ESI MS m/z 340 $[M+H]^+$.

Etapa C: La 7-metoxi tetrahidroisoquinola racémica de la Etapa B anterior (8.5 g) se resolvió por HPLC preparativa quiral (columna CHIRALPAK AD, usando 80:20:0.1 heptano/isopropanol/dietilamina como el eluyente para dar (+) enantiómero (4.0 g) y (-) enantiómero (4.0 g).

Etapa D: A una solución de (+) 7-metoxitetrahidroisoquinolina de la Etapa C anterior (3.4 g, 11.70 mmol) en ácido bromhídrico (90 ml, 48% solución en agua) se añadió ácido acético (48 ml). La solución de la reacción se agitó a 110 °C durante la noche bajo nitrógeno y después se concentró a presión reducida. La solución resultante se apagó con bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato sódico acuoso, y se concentró a presión reducida para dar el fenol deseado (3.6 g, crudo), el cual se usó en la próxima Etapa sin purificación adicional: $^1\text{H NMR}$ (MeOD , 500 MHz) δ 7.44 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.19 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.67 3.53 (m, 2H), 3.01 (dd, $J = 11.5, 5.5$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J = 12.0, 9.0$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H); ESI MS m/z 326 $[M+H]^+$.

5 Etapa E: A una solución del fenol (2.5 g, 7.79 mmol) de la Etapa D anterior en diclorometano (30 ml) a 0 °C se añadió piridina (0.8 ml, 10.12 mmol) seguido por la adición lenta de anhídrido trifluorometanosulfónico (1.4 ml, 8.18 mmol) en forma de gotas. La solución de la reacción resultante se agitó a 0 °C por 1 hora, y después se apagó con bicarbonato sódico saturado acuoso. El extracto orgánico se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3x). El extracto orgánico combinado se lavó con 1:1 agua/salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró a presión reducida para dar el triflato deseado (3.5 g) como un aceite amarillo: ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.39 (dd, *J* = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.14 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.95 (dd, *J* = 11.5, 5.5 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 11.5, 7.0 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).

10 Etapa F: A una mezcla de triflato (3.5 g, 7.57 mmol) en la Etapa E anterior bis(pinacolato)diboro (23 g, 9.09 mmol) y acetato potásico (2.2 g, 22.72 mmol) se añadieron en DMSO (100.0 ml). La solución de la reacción se purgó con argón por 10 minutos, y después se le añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (0.5 g, 0.61 mmol). La solución de la reacción se desgasificó de nuevo con argón por 5 minutos y se calentó a 80 °C durante la noche. La solución de la reacción se enfrió después hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico saturado acuoso, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró a presión reducida. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía rápida de columna (90:9:1 diclorometano/metanol/amoniaco concentrado) para dar el éster boronato deseado (0.1 g, 3%): ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.48 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.37 7.34 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.56 6.51 (m, 1H), 4.19 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.69 3.53 (m, 2H), 2.96 (dd, *J* = 11.5, 5.5 Hz, 1H), 2.53 (dd, *J* = 11.5, 7.5 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.35 (s, 12H).

25 Etapa G: Una mezcla de 4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-2-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1.0 g mg, 2.3 mmol), 4-bromobenzamida (690 mg, 3.45 mmol) y carbonato de cesio (2.25 g, 6.9 mmol) en agua (6 ml) y *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se desgasificó con argón y después se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (88 mg, 0.12 mmol). La mezcla se desgasificó de nuevo y después se calentó hasta 90 °C por 2 horas. La mezcla se particionó entre agua y acetato de etilo (3x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó parcialmente por cromatografía de columna (7:3 hexanos/acetato de etilo to acetato de etilo, después acetato de etilo a 90:9:1 acetato de etilo/metanol/hidróxido de amonio concentrado) para dar 4-(4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)benzamida (423 mg, 43%) como un sólido marrón: ESI MS *m/z* 429 [M + H]⁺.

35 Etapa H: Una mezcla de 4-(4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)benzamida (490 mg, 1.1 mmol), di-*tert*-butil dicarbonato (1.2 g, 0.65 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (13 mg, 0.11 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró. La purificación por cromatografía de columna (hexanos a 1:1 hexanos/acetato de etilo) dio 4-(4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)benzamida bis-Boc protegida (59 mg, 76%) como un aceite amarillo claro: ESI MS *m/z* 628 [M + H]⁺.

40 Etapa I: A una solución enfriada con hielo de 4-(4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)benzamida bis-Boc protegida (515 mg, 0.82 mmol) y *N*¹,*N*¹,*N*³,*N*³-tetrametilnaftaleno-1,8-diamina (527 mg, 2.46 mmol) en 1,2-dicloroetano (15ml) se añadió 1-cloretíl cloroformato (0.27 ml, 2.46 mmol) en forma de gotas. La mezcla se agitó por 15 minutos y después se calentó hasta 40 °C por 2 horas. La mezcla se concentró y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (1:1:1 hexanos/acetato de etilo/diclorometano). El filtrado se concentró, el residuo se disolvió en metanol (5 ml) y se calentó hasta reflujo por 1 hora y después se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (5 ml) y ácido trifluoacético (5 ml), se agitó por 2 horas, se concentró y se purificó por HPLC semi-preparativa, y se neutralizó con bicarbonato sódico saturado y acetato de etilo para dar 4-(4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)benzamida como un sólido blanco hueso (95 mg, 28%). Una mezcla de 4-(4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)benzamida (20 mg, 0.05 mmol) y ácido L-tartárico (7 mg, 0.05 mmol) en acetonitrilo y agua se liofilizó para dar 4-(4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)benzamida, sal de L-tartrato (29 mg, 100%): ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 7.96 (dd, *J* = 6.5, 2.0 Hz, 2H), 7.677.65 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.584.44 (m, 3H), 4.43 (s, 2.6H), 3.803.75 (m, 1H), 3.453.40 (m, 1H); ESI MS *m/z* 415 [M + H]⁺.

55 Ejemplo 27 - Preparación de 5-(4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)pirazin-2-amina, sal de trifluoroacetato.

60 Etapa A: A una solución enfriada con hielo de 4-(3,4-diclorofenil)-7-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (3.46 g, 10.7 mmol, preparada en la Etapa D del Ejemplo 11) y *N*¹,*N*¹,*N*³,*N*³-tetrametilnaftaleno-1,8-diamina (2.3 g, 10.7 mmol) en 1,2-dicloroetano (70 ml) se añadió cloroformato de 1-cloretilo (2.4 ml, 21.4 mmol) en forma de gotas. La mezcla se agitó por 15 minutos y después se calentó hasta reflujo por 1 hora. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró y después se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (1:1:1 hexanos/acetato de etilo/diclorometano). El filtrado se concentró, el residuo se disolvió en metanol (100 ml) y se calentó hasta reflujo por 1 hora. La mezcla se enfrió, se concentró, y el residuo se neutralizó con acetato de etilo y bicarbonato sódico saturado acuoso para dar 4-(3,4-diclorofenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (2.65 g, 80%) como un aceite marrón: ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 7.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.3, 2Hz, 1H), 9.716.67 (m, 3H), 4.074.00 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.22 (dd, *J* = 12.5, 5.3 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 12.5, 6.5 Hz, 1H).

Etapa B: A una solución enfriada con hielo de 4-(3,4-diclorofenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (2.65 g, 8.6 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1.8 ml, 10.3 mmol) en diclorometano (80 ml) se añadió lentamente una solución de 2-nitrobenzeno-1-sulfonyl cloruro (2.1 g, 9.5 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla se agitó por 2 horas y después se apagó con agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (hexanos a acetato de etilo) para dar 4-(3,4-diclorofenil)-7-metoxi-2-(2-nitrofenilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (3.39 g, 80%) como un sólido amarillo: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.80 (dd, $J = 8, 1.3$ Hz, 1H), 7.677.63 (m, 1H), 7.58 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.547.50 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 8.3, 2$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.77 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 4.9, 4.9$ Hz, 1H), 3.82 (dd, $J = 13.2, 4.5$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.63 (dd, $J = 13.1, 5.5$ Hz, 1H).

Etapa C: A una solución a 78 °C de 4-(3,4-diclorofenil)-7-metoxi-2-(2-nitrofenilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (3.39 g, 6.88 mmol) en diclorometano (70 ml) se añadió tribromuro de boro (3.25 ml, 34.4 mmol) en forma de gotas. La mezcla se agitó por 5 minutos y después se calentó hasta 0 °C por 1 hora. La mezcla se apagó con agua lentamente y después la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar 4-(3,4-diclorofenil)-2-(2-nitrofenilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ol (3.25 g, 98%) como un sólido amarillo: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.80 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.677.63 (m, 1H), 7.58 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.547.50 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 8.3, 2$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.686.65 (m, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.74 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 4.9, 4.9$ Hz, 1H), 3.83 (dd, $J = 13.2, 4.5$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 13.1, 5.5$ Hz, 1H).

Etapa D: A una solución a 20 °C de 4-(3,4-diclorofenil)-2-(2-nitrofenilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ol (2.0 g, 4.18 mmol) y piridina (0.37 ml, 4.6 mmol) en diclorometano (40 ml) se añadió anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico (0.77 ml, 4.6 mmol) en forma de gotas. La mezcla se agitó por 3 horas y después se apagó con bicarbonato sódico saturado acuoso. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (hexanos a 1:1 hexanos/acetato de etilo) para dar 4-(3,4-diclorofenil)-2-(2-nitrofenilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il trifluorometanosulfonato (2.03 g, 80%) como un sólido blanco hueso: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.86 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.717.67 (m, 1H), 7.637.56 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J = 5.2, 5.2$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 13.3, 4.7$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 13.4, 6.2$ Hz, 1H).

Etapa E: Una mezcla de 4-(3,4-diclorofenil)-2-(2-nitrofenilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il trifluorometanosulfonato (2.0 g, 3.27 mmol), bis(pinacolato)diboro (914 mg, 3.6 mmol) y acetato potásico (963 mg, 9.81 mmol) en sulfoxido de dimetilo (15 ml) se desgasificó con argón y después se añadió aducto de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (131 mg, 0.16 mmol). La mezcla se desgasificó de nuevo y después se calentó hasta 80 °C por 2.5 horas. La mezcla se particionó entre agua y acetato de etilo (3x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron para dar 4-(3,4-diclorofenil)-2-(2-nitrofenilsulfonyl)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina como un aceite marrón que se usó sin purificación: ESI MS m/z 589 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Etapa F: Una mezcla de 4-(3,4-diclorofenil)-2-(2-nitrofenilsulfonyl)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (300 mg, 0.51 mmol), 5-bromopirazin-2-amina (174 mg, 1.0 mmol) y carbonato de cesio (490 mg, 1.5 mmol) en agua (1.5 ml) y *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se desgasificó con argón y después se añadió aducto de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (24 mg, 0.03 mmol). La mezcla se desgasificó de nuevo y después se calentó hasta 90 °C por 3 horas. La mezcla se particionó entre agua y acetato de etilo (3x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó parcialmente por cromatografía de columna (9:1 hexanos/acetato de etilo a acetato de etilo) para dar 5-(4-(3,4-diclorofenil)-2-(2-nitrofenilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)pirazin-2-amina (40 mg, 14%) como un aceite amarillo: ESI MS m/z 556 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Etapa G: 5-(4-(3,4-Diclorofenil)-2-(2-nitrofenilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)pirazin-2-amina (40 mg, 0.07 mmol) se disolvió en diclorometano (2 ml) y etanol (2 ml). Se añadieron tiofenol (0.04 ml, 0.35 mmol) y carbonato potásico (77 mg, 0.56 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC semi-preparativa dos veces seguido por liofilización para dar 5-(4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)pirazin-2-amina, sal de trifluoroacetato (14 mg, 40%) como un sólido amarillo: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz) δ 8.36 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.23 7.21 (m, 1H), 6.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.644.50 (m, 3H), 3.81 (dd, $J = 12.5, 6.0$ Hz, 1H), 3.523.47 (m, 1H); ESI MS m/z 371 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 28 - Preparación de 6-(4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)pirazin-2-amina, sal de trifluoroacetato.

Siguiendo el procedimiento en la Etapa F y la Etapa G en el Ejemplo 27, 4-(3,4-diclorofenil)-2-(2-nitrofenilsulfonyl)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (300 mg, 0.51 mmol), 6-cloropirazin-2-amina (129 mg, 1.0 mmol), carbonato de cesio (490 mg, 1.5 mmol) y aducto de dicloro[1,1-

bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(B) diclorometano (24 mg, 0.03 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) y agua (1.5 ml) seguido por desprotección con tiofenol (0.02 ml, 0.2 mmol) y carbonato potásico (44 mg, 0.32 mmol) dio 6-(4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)pirazin-2-amina, sal de trifluoroacetato (9 mg, 5%, 2 etapas) como un sólido amarillo: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz) δ 8.22 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.907.88 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.664.51 (m, 3H), 3.82 (dd, $J = 12.7, 6.3$ Hz, 1H), 3.543.49 (m, 1H); ESI MS m/z 371, 373 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

Ejemplo 29 - Preparación de (+)-4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina, sal de L-tartrato.

Etapa A: Una mezcla de (+)-4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-2-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (350 mg, 0.80 mmol, preparada en la Etapa F en el Ejemplo 26), 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina (176 mg, 0.96 mmol) y carbonato de cesio (786 mg, 2.41 mmol), en agua (0.8 ml) y *N,N*-dimetilformamida (4 ml) se desgasificó con argón y después se añadió aducto de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (33 mg, 0.04 mmol). La mezcla se desgasificó de nuevo y después se calentó hasta 90 °C por 2.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con agua (2 x 10 ml), salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó parcialmente por cromatografía de columna (cloruro de metileno a 90:9:1 cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio) para dar (+)-4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-2-metil-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (373 mg, 28%) como un aceite marrón: ESI MS m/z 456 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

Etapa B: A (+)-4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-2-metil-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (320 mg, 0.70 mmol) y N^1, N^1, N^3, N^3 -tetrametilnaftaleno-1,8-diamina (299 mg, 0.70 mmol) en 1,2-diclorometano (5 ml) se añadió 1-cloretil cloroformato (0.15 ml, 1.4 mmol) en forma de gotas. La mezcla se calentó hasta reflujo por 3 horas y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (30 ml) y se lavó con 1N HCl (10 ml), agua (10 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. Al residuo se añadió metanol (15 ml) y la mezcla se calentó hasta reflujo. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se tomó en acetato de etilo (30 ml) y se lavó con bicarbonato sódico saturado acuoso (10 ml), agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna (cloruro de metileno a 90:9:1 cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio) y TLC preparativa (90:9:1 cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio). Al material obtenido en acetonitrilo (1.5 ml) se añadió ácido L-tartárico (9.2 mg, 0.06 mmol) en agua (5 ml). La solución resultante se liofilizó para dar (+)-4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina, sal de L-tartrato (47 mg, 11%) como un polvo blanco: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz) δ 8.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.594.48 (m 3H), 4.41 (s, 1.8H), 3.773.71 (m, 1H), 3.403.38 (m, 1H); ESI MS m/z 442 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

Ejemplo 30- Preparación de 4-(4-(4-clorofenil)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)benzamida, sal de trifluoroacetato.

Etapa A: Una mezcla de 4-(4-clorofenil)-6-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il trifluorometanosulfonato (695 mg, 1.64 mmol) la cual se preparó usando métodos similares a los descritos en la Etapa A a la Etapa E del Ejemplo 26 comenzando a partir de 2-bromo-1-(4-clorofenil)etanona, ácido 4-carbamoilfenilborónico (406 mg, 2.46 mmol) y carbonato de cesio (1.6 mg, 4.92 mmol) en agua (5 ml) y *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se desgasificó con argón y después se añadió [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (59 mg, 0.08 mmol). La mezcla se desgasificó de nuevo y después se calentó hasta 90 °C por 2 horas. La mezcla se particionó entre agua y acetato de etilo (3x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa seguida por cromatografía de capa fina preparativa (90:10:1 éter de dietilo/metanol/hidróxido de amonio concentrado) para dar 4-(4-(4-clorofenil)-6-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)benzamida (204 mg, 32%) como un sólido blanco hueso: ESI MS m/z 395 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

Etapa B: Una mezcla de 4-(4-(4-clorofenil)-6-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)benzamida (50 mg, 0.13 mmol), di-*tert*-butilo dicarbonato (142 mg, 0.65 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (1 mg, 0.01 mmol) en diclorometano (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró. La purificación por cromatografía de capa fina preparativa (1:1 hexanos/acetato de etilo) dio 4-(4-(4-clorofenil)-6-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)benzamida bis-Boc protegida (59 mg, 76%) como un aceite amarillo claro: ESI MS m/z 596 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

Etapa C: A una solución enfriada con hielo de 4-(4-(4-clorofenil)-6-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)benzamida bis-Boc protegida (59 mg, 0.10 mmol) y N^1, N^1, N^3, N^3 -tetrametilnaftaleno-1,8-diamina (64 mg, 0.30 mmol) en 1,2-dicloroetano (2ml) se añadió cloroformato de 1-cloretilo (0.03 ml, 0.30 mmol) en forma de gotas. La mezcla se agitó por 15 minutos y después se calentó hasta 40 °C por 1 hora. La mezcla se concentró y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (1:1:1 hexanos/acetato de etilo/diclorometano). El filtrado se concentró, el residuo se disolvió en metanol (5 ml) y se calentó hasta reflujo por 30 minutos y después se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y ácido trifluoacético (1 ml), se agitó por 2 horas, se concentró, y se purificó por HPLC semi-preparativa seguida por liofilización para dar 4-(4-(4-clorofenil)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)benzamida, sal

de trifluoroacetato (12 mg, 24%) como un sólido blanco hueso: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz) δ 7.96 (dd, $J = 6.5, 1.5$ Hz, 2H), 7.65 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 6.5, 2.0$ Hz, 2H), 7.30 (dd, $J = 7.0, 2.0$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.614.50 (m, 3H), 3.833.79 (m, 1H), 3.513.46 (m, 1H); ESI MS m/z 381 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

5 Ejemplo 31 - Preparación de (+)-4-(3,4-diclorofenil)-7-(6-(difluorometoxi)piridazin-3-il)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, sal de L-tartrato.

10 Etapa A: Un procedimiento similar al de la Etapa A del Ejemplo 29 se usó para acoplar (+)-4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-2-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina con 3-cloro-6-(difluorometoxi)piridazina. (+)-4-(3,4-Diclorofenil)-7-(6-(difluorometoxi)piridazin-3-il)-6-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se obtuvo con 66% de rendimiento como un aceite marrón: ESI MS m/z 454 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

15 Etapa B: Un procedimiento similar al de la Etapa B del Ejemplo 29 se usó para desmetilar (+)-4-(3,4-diclorofenil)-7-(6-(difluorometoxi)piridazin-3-il)-6-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. La base libre deseada se obtuvo y un procedimiento similar al de la Etapa C del Ejemplo 29 se usó para obtener (+)-4-(3,4-diclorofenil)-7-(6-(difluorometoxi)piridazin-3-il)-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, L-tartrato (70 mg, 24%) como un polvo blanco: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz) δ 8.13 (dd, $J = 9.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.89 (dJ = 7.5 Hz, 1H), 7.77 (t, $J = 72$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.624.51 (m, 3H), 4.43 (s, 2.25H), 3.80 3.76 (m, 1H), 3.453.41 (m, 1H); ESI MS m/z 440 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

20 Ejemplo 32 - Preparación de (+)-4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-7-(pirazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

25 Etapa A: Un procedimiento similar al de la Etapa A del Ejemplo 29 se usó para acoplar (+)-4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-2-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,2,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina con 2-cloropirazina. (+)-4-(3,4-Diclorofenil)-6-fluoro-2-metil-7-(pirazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se obtuvo con 47% de rendimiento como un aceite marrón: ESI MS m/z 388 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

30 Etapa B: Un procedimiento similar al de la Etapa B del Ejemplo 29 se usó para desmetilar (+)-4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-2-metil-7-(pirazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para obtener (+)-4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-7-(pirazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (15 mg, 7%) como un residuo amarillo: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 9.07 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.287.27 (m, 2H), 7.02 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.304.28 (m, 3H), 3.563.53 (m, 1H), 3.133.08 (m, 1H); ESI MS m/z 374 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

35 Ejemplo 33 - Preparación de 4-(3,4-diclorofenil)-7-(piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, sal de tartrato.

40 Etapa A: Una mezcla de *tert*-butil 4-(3,4-diclorofenil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato (332 mg, 0.66 mmol) de la Etapa H en el Ejemplo 11, 3,6-dicloropiridazina (149 mg, 0.90 mmol), carbonato de cesio (860 mg, 2.64 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (27 mg, 0.03 mmol) se tomó en DMF (2.5 ml) y agua (0.5 ml). El matraz de reacción se purgó con nitrógeno y se calentó a 80 °C por 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente después se particionó entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera después se secó sobre sulfato sódico. La concentración *al vacío* y la purificación por cromatografía rápida de columna (80:20 a 20:80 hexanos/acetato de etilo) dio *tert*-butil 7-(6-cloropiridazin-3-il)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato (259 mg, 79%) como un sólido marrón: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.957.70 (m, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.026.85 (m, 1H), 5.124.55 (m, 2H), 4.204.15 (m, 1H), 4.073.85 (m, 1H), 3.783.66 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.24 (s, 6H); ESI MS m/z 490 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

50 Etapa B: A una solución de *tert*-butil 7-(6-cloropiridazin-3-il)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato (259 mg, 0.52 mmol) en etanol (15 ml) se añadió 10% paladio sobre carbono (80 mg) e hidrato de hidrazina (128 ml, 2.60 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C por 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una cantidad adicional del hidrato de hidrazina (128 ml, 2.60 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C por 3 horas, adicionalmente se añadió 10% paladio sobre carbono (80 mg) y el calentamiento continuó por otras 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en diclorometano (5 ml) y se trató con ácido trifluoacético (10 ml) a temperatura ambiente por 1 hora. Después de la concentración *al vacío* el residuo se particionó entre diclorometano (50 ml) y 2N solución de hidróxido sódico. La capa orgánica se lavó con salmuera, después se secó sobre sulfato sódico. La concentración *al vacío* dio el material crudo el cual se purificó por cromatografía rápida de columna (95:5 a 50:50 acetato de etilo/acetato de etilo: metanol: hidróxido de amonio, 80:18:2 v/v) para dar 4-(3,4-diclorofenil)-7-(piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (144 mg, 77%): $[\alpha]_D^{25} = +19.2^\circ$ (0.06, metanol); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.15 (dd, $J = 5.0$ Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.5$ Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.3$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.3$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.154.11 (m, 3H), 3.44 (dd, $J = 12.8$ Hz, 5.5 Hz, 1H), 3.10 (dd, $J = 13.0$ Hz, 6.0 Hz, 1H), 1.95 (br s, 1H); ESI MS m/z 356 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

65 Etapa C: A una solución de 4-(3,4-diclorofenil)-7-(piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (135 mg, 0.38 mmol) en metanol (2.5 ml) se añadió ácido L-tartárico (57 mg, 0.38 mmol). La mezcla se sonicó por 5 minutos, se diluyó con agua

(15 ml), y se liofilizó para dar la sal de L-tartrato correspondiente (96 mg, 45%, AUC HPLC 98.6%) como un sólido blanco. ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 9.16 (dd, *J* = 5.0 Hz, 1.5 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 8.8 Hz, 1.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 9.0 Hz, 5.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8.5 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.654.54 (m, 3H), 4.434.41 (m, 2H), 3.81 (dd, *J* = 12.3 Hz, 5.5 Hz, 1H), 3.47 (t, *J* = 12.5 Hz, 1H); ESI MS *m/z* 356 [M+H]⁺. Anál. calcul. C₁₉H₁₅Cl₂N₃1.2C₄H₆O₆1.5H₂O: C, 50.74; H, 4.51; N, 7.46. Encontrado C 50.64, H, 4.36; N 7.47.

Ejemplo 34 - Preparación de 6-(4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)piridazin-3-amina, sal de tartrato.

6-(4-(3,4-Diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)piridazin-3-amina (64 mg, 0.19 mmol) en metanol (3 ml) se preparó usando métodos similares a los descritos en la Etapa K a la Etapa L en el Ejemplo 11 comenzando con *tert*-butil 4-(3,4-diclorofenil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato y 6-cloropiridazin-3-amina. La sal de L-tartrato se preparó como un sólido blanco. ¹H NMR (CD₃CO₂D, 300 MHz) δ 7.87 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 7.337.28 (m, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.7 Hz, 5.4 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.654.54 (m, 3H), 4.42 (s, 2H), 3.78 (dd, *J* = 12.6 Hz, 5.7 Hz, 1H), 3.45 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H); ESI MS *m/z* 371 [M+H]⁺. Anál. calcul. C₁₉H₁₆Cl₂N₄1.2C₄H₆O₆1.75H₂O: C, 49.04; H, 4.62; N, 9.61; Encontrado C 49.07, H, 4.65; N 9.45.

Ejemplo 35 - Preparación de (+)- y (-)-4-(4-clorofenil)-7-(6-trifluorometil-pirazin-3-il)-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

Etapa A: 4-(4-clorofenil)-1,1-dimetil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se preparó siguiendo los métodos similares descritos en la Etapa A a la Etapa E del Ejemplo 9 comenzando a partir de 2-(3-bromofenil)propan-2-amina y 2-bromo-1-(4-clorofenil)etanona. 3-Trifluorometil-6-cloropiridazina (95 mg, 0.52 mmol) se añadió a una mezcla del éster boronato antes mencionado (285 mg, 0.43 mmol) y carbonato de cesio (423 mg, 1.30 mmol) en DMF (5 ml) y agua (0.65 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con argón. Aducto de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (35 mg, 0.043 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C por 1.5 horas, se enfrió, se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. La purificación por cromatografía rápida de columna [3% metanol (que contenía 10% hidróxido de amonio concentrado)/ diclorometano] dio 4-(4-clorofenil)-1,1-dimetil-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (140 mg, 78% durante 2 etapas): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.23 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.317.26 (m, 2H), 7.077.02 (m, 3H), 4.13 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 13.5, 5.0 Hz, 1H), 3.12 (dd, *J* = 13.5, 5.8 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.58 (s, 3H); ESI MS *m/z* 418 [M + H]⁺.

Etapa B: La 4-(4-clorofenil)-1,1-dimetil-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina racémica (153 mg) de la Etapa A se resolvió por HPLC preparativa quiral (columna CHIRALPAK AD, usando 80:20:0.1 heptano/isopropanol/dietilamina como el eluyente para dar el (-)-enantiómero ([α]_D²⁵ 41.4° (c 0.22, metanol)) y el (+)-enantiómero ([α]_D²⁵ +41.4° (c 0.21, metanol)).

Ejemplo 36 - Preparación de 7-([1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-6-il)4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, L-sal de tartrato.

Etapa A: A una solución de 3-metoxibenzaldehído (180 g, 1.32 mol) en metanol (1 l) se añadió a 40% solución acuosa de metilamina (113 ml, 1.31 mol) seguida por agitación de 1 hora a 0 °C. Borohidruro sódico (75 g, 1.98 mol) se añadió en forma de porciones a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó por 1 hora. La solución se concentró hasta un volumen más pequeño, después se diluyó con agua (200 ml) y la solución resultante se extrajo con cloruro de metileno (3 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar la *N*-metilbencilamina cruda (220 g, cuantitativo) como un aceite claro, el cual se usó en la próxima Etapa sin purificación adicional: ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.23 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.926.88 (m, 2H), 6.816.78 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.07 (ancho s, 1H).

Etapa B: A una solución de la amina anterior (6.2 g, 41.00 mmol) de la Etapa A en cloruro de metileno (100 ml) se añadió bromuro de 3,4-diclorofenacilo (10.0 g, 373 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C por 1 hora antes de la adición de trietilamina (5.20 ml, 37.31 mmol), seguida por agitación de 1 hora a 0°C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml), después la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno adicional (3 x 75 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron para proporcionar 1-(3,4-diclorofenil)-2-((3-metoxibencil)(metil)amino)etanona (15.08 g) como un aceite amarillo claro, el cual se usó en la próxima Etapa sin purificación adicional: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.5; 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.0; 2.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.33 (s, 3H).

Etapa C: A una solución de la cetona (~37 mmol) de la Etapa B en metanol (150 ml), se añadió borohidruro sódico (2.11 g, 55.79 mmol) en forma de porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó primero por 2 horas, después se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron hasta secarse a presión reducida para proporcionar el alcohol crudo

(14.14 g) como un aceite amarillo, el cual se usó sin purificación adicional en la próxima etapa: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.287.23 (m, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.0$; 2.0 Hz, 1H), 6.906.81 (m, 3H), 4.704.65 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.542.49 (m, 2H), 2.32 (s, 3H).

5 Etapa D: A una solución del alcohol (~37 mmol) de la Etapa C en cloruro de metileno (200 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (12 ml, 235 mol) y la mezcla se agitó a 0 °C por 28 horas. La reacción se apagó al añadir una solución de 6N NaOH hasta pH~9. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno adicional (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3x), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía rápida (1:1:1: a 1:1:2 diclorometano/hexanos/acetato de etilo) para proporcionar 4-(3,4-diclorofenil)-7-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (7.0 g, 59% durante 3 etapas) como un aceite amarillo claro: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.5$; 2.0 Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 8.5$; 3.0 Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.164.11 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.673.59 (m, 2H), 2.92 (dd, $J = 11.5$; 5.5 Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 11.5$; 7.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H). El isómero 5-metoxi no deseado se aisló además (1.20 g, 10% durante 3 etapas).

15 Etapa E: La 4-(3,4-diclorofenil)-7-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina racémica (7.0 g) de la Etapa D anterior se resolvió por HPLC preparativa quiral (columna CHIRALPAK AD, usando 80:20:0.1 heptano/2-propanol/dietilamina como el eluyente para dar el (+)-enantiómero ($[\alpha]^{25\text{D}} +31.9^\circ$ (c 0.49, metanol)) (3.68 g) como un aceite incoloro y el (-)-enantiómero (3.99 g) como un aceite incoloro.

20 Etapa F: Una solución de (+)-4-(3,4-diclorofenil)-7-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (3.68 g, 11.42 mmol) en una mezcla de ácido acético (20 ml) y 48% solución de ácido bromhídrico acuoso (50 ml) se sometió a reflujo por 8 horas. La mezcla de reacción enfriada con hielo se basificó con a solución concentrada acuosa de hidróxido sódico y una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico hasta alcanzar un pH de aproximadamente 8-9 y se extrajo con diclorometano (3x). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron *al vacío* para proporcionar el alcohol crudo (2.6 g) como un sólido amarillo. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.0$; 2.0 Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.49 (ancho s, 1H), 4.154.10 (m, 1H), 3.60 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.56 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J = 11.5$; 5.7 Hz, 1H), 2.52 (dd, $J = 11.5$, 8.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H).

30 Etapa G: A una solución del fenol de la Etapa F anterior (2.1 g, 6.81 mmol) y piridina (0.72 ml, 8.85 mmol) en diclorometano (60 ml) se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (1.37 ml, 8.14 mmol) a 78 °C. La reacción se dejó calentar hasta 0 °C y se agitó por 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron para dar el triflato crudo como un aceite amarillo. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.036.98 (m, 3H), 6.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.194.15 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.96 (dd, $J = 11.7$; 5.5 Hz, 1H), 2.60 (dd, $J = 11.7$, 7.5 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H).

40 Etapa H: Una mezcla del triflato de la Etapa G anterior (~6.8 mmol), bis(pinacolato)diboro (2.07 g, 8.15 mmol), y acetato potásico (2.05 g, 20.8 mmol) en sulfóxido de dimetilo (35 ml) se desgasificó con argón. A esta mezcla se añadió dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0.40 g, 0.55 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con argón y después se calentó a 85 °C por 2 horas. La mezcla de reacción fría se diluyó con acetato de etilo (150 ml). La solución resultante se lavó con agua (2 x 40 ml), salmuera (1 x 40 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró *al vacío*. Una purificación por cromatografía rápida de columna (eluyente, 1:1:1 a 1:1:2 diclorometano/hexanos/acetato de etilo) dio el éster boronato deseado (2.6 g, 91 % durante 2 etapas) como un sólido amarillo. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.0$, 2.0 Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.23 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J = 11.4$, 5.3 Hz, 1H), 2.56 (dd, $J = 11.4$, 7.5 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.33 (s, 12H).

50 Etapa I: A una solución del éster boronato (2.6 g, 6.22 mmol) de la Etapa F y esponja de protones (2.6 g, 12.1 mmol) en dicloroetano (80 ml) a 0 °C se añadió cloroformato de 1-cloroetilo (2.4 ml, 22.1 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C por 15 minutos, después se sometió a reflujo por 40 minutos y se concentró *al vacío*. El residuo se filtró a través de una almohadilla corta de gel de sílice (eluyente, 1:1:1 diclorometano/hexanos/acetato de etilo) y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se diluyó con metanol (160 ml), se calentó hasta reflujo por 1 hora y se concentró *al vacío* para dar la 4-(3,4-diclorofenil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina como una espuma color marrón.

60 Etapa J: Una solución de el producto de la Etapa I (~6.2 mmol), $(\text{Boc})_2\text{O}$ (3.60 g, 16.4 mmol), trietilamina (1.5 ml, 10.7 mmol) y DMAP (0.26 g, 2.20 mmol) en diclorometano (120 ml) se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. La reacción se apagó mediante la adición de agua (50 ml), después, la fase acuosa se extrajo con diclorometano adicional (2 x 100 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron *al vacío*. Una purificación por cromatografía rápida de columna (eluyente, 47.5:47.5:5 a 1:1:1 diclorometano/hexanos/acetato de etilo) dio la tetrahidroisoquinolina boc-prottegida (1.82 g, 58% durante 3 etapas) como una espuma blanca. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.976.93 y 6.836.78 (m, 1H), 5.014.95 y 4.484.43 (m, 1H), 4.564.52 (m, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.833.44 (m, 2H), 1.43 y 1.26 (2s, 9H), 1.33 (s, 12H).

5 Etapa K: Un matraz seco se cargó con el éster boronato (0.8 g, 1.59 mmol) de la Etapa J, 6-bnmo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (0.35 g, 1.78 mmol), carbonato de cesio (0.97 g, 2.98 mmol), y aducto de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (87 mg, 0.12 mmol). El matraz se cubrió con argón, después, DMF (20 ml) y agua (4 ml) se añadieron seguida por una sonicación corta. La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C por 1 hora. La mezcla de reacción fría se diluyó con agua (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 60 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron *al vacío*. La purificación por cromatografía rápida de columna (eluyente, 1:1:1 a 1:1:2 diclorometano/hexanos/acetato de etilo) dio la 7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina boc-prottegida (0.86 g, cuantitativo) como una espuma blanca.

10 Etapa L: Una solución de la 7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina boc-prottegida (0.85 g, 1.72 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (4.0 ml) en etanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse *al vacío*. El residuo se disolvió en una mezcla de diclorometano (14 ml) y TPA (10 ml), se agitó a temperatura ambiente por 1 hora, después se concentró *al vacío*. El jarabe así obtenido se diluyó con diclorometano y se trató con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico hasta pH 8-9. La fase acuosa se extrajo con diclorometano adicional (3x) y las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron *al vacío* para dar 7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0.59 g, 87%) como una espuma blanca.

20 Etapa M: A una solución del producto (0.59 g, 1.49 mmol) de la Etapa B en etanol se añadió ácido *L*-tartárico (0.22 g, 1.49 mmol). El compuesto se filtró. La torta se enjuagó con etanol y se secó para dar 7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, sal de *L*-tartrato (0.49 g, 59%, AUC HPLC >99%) como un sólido blanco. [α]²⁵D +9.0° (c 0.11, metanol). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.09 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.02 (dd, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.647.61 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.654.57 (m, 2H), 4.52 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.79 (dd, *J* = 12.5, 6.0 Hz, 1H), 3.44 (t, *J* = 12.5 Hz, 1H). ESI MS *m/z* 395 [M+H]⁺. Anal. calcul. para C₂₁H₁₆Cl₂N₄C₄H₆O₆·0.5H₂O: C, 54.16; H, 4.18; N, 10.11. Encontrado: C, 54.07; H 3.92; N, 9.97.

30 El *L*-tartrato de la (-)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se preparó usando (-)-4-(3,4-diclorofenil)-7-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina siguiendo etapas similares a las descritas para la síntesis de la (+)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, sal de *L*-tartrato ([α]²⁴D -6.0° (c 0.10, metanol)).

35 Ejemplo 37- Síntesis alternativa del Ejemplo 36

40 Etapa A: A una solución del triflato (9.5 g, 21.6 mmol) de la Etapa G en el Ejemplo 36 y bis(pinacolato)diboro (6.6 g, 25.9 mmol) en sulfóxido de dimetilo (200 ml) se añadió acetato potásico (6.4 g, 64.8 mmol). La solución se desgasificó con argón por 5 minutos y después se le añadió dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (1.6 g, 2.2 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón por 5 minutos, se calentó a 80 °C por 1 hora, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. A esta solución se añadieron 6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (4.8 g, 23.8 mmol) y una solución acuosa de carbonato de cesio (21.1 g, 64.8 mmol en 87 ml de agua). La solución resultante se desgasificó con argón y después se le añadió dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0.8 g, 1.1 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón y se calentó a 80 °C por 1 hora. Un aceite oscuro pegajoso se formó durante la reacción. La solución de sobrenadante oscura se vertió, se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo (3x), la cual se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El aceite restante se disolvió en diclorometano y la solución resultante se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró al vacío. El producto combinado crudo se purificó por cromatografía rápida de columna (100% acetato de etilo a 92:7.2:0.8 acetato de etilo/metanol/hidróxido de amonio) para dar 7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (7.7 g, 87%, AUC HPLC 97.6%) como una espuma color marrón: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.397.32 (m, 4H), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.26 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.75 (app s, 2H), 3.01 (dd, *J* = 11.5, 5.5 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 11.5, 6.5 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H).

55 Etapa B: A una solución de la 7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (7.2 g, 17.6 mmol) de la Etapa A anterior en 1,2-dicloroetano (180 ml) a 0 °C se añadió una esponja de protones (3.8 g, 17.6 mmol), seguido por la adición de cloroformato de 1-cloroetilo (2.3 ml, 21.1 mmol). Después de la adición, la solución de la reacción se agitó a 0 °C por 20 minutos y a temperatura ambiente por 14 horas. A la solución de la reacción se añadió cloroformato de 1-cloroetilo (0.5 ml, 4.6 mmol) adicional. La solución de la reacción se agitó por otras 3 horas y después se enfrió hasta 0 °C, se lavó con ácido clorhídrico acuoso (1N). El precipitado se formó durante lavado con ácido. El extracto orgánico se separó, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía rápida de columna (diclorometano a 95:4.5:0.5 diclorometano/metanol/hidróxido de amonio) para dar dos lotes de productos intermedios de carbamato purificados parcialmente, los cuales se disolvieron en metanol y se sometieron a reflujo por 1 hora. Las soluciones de reacción se concentraron al vacío y el producto crudo obtenido se purificó por una combinación de cromatografía rápida de columna (acetato de etilo a 88:10.2:0.8 acetato de etilo/metanol/hidróxido de amonio) y cromatografía de capa fina preparativa (acetato de etilo/metanol/hidróxido de amonio 90:9:1) para dar la tetrahidroisoquinolina desmetilada deseada (3.8 g, 54%; AUC HPLC 98.7%) como una espuma color rosa claro: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.788.77 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.83 (dd,

$J = 9.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 9.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.367.26 (m, 3H), 7.057.00 (m, 2H), 4.24 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 4.134.11 (m, 1H), 3.44 (dd, $J = 12.5, 5.0$ Hz, 1H), 3.11 (dd, $J = 13.0, 6.0$ Hz, 1H).

5 Etapa C: A una solución de tetrahydroisoquinolina desmetilada (3.75 g, 9.48 mmol) de la Etapa B anterior en etanol (80 ml) se añadió carbón activado (3.0 g) y se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. El carbón se eliminó por filtración y el filtrado obtenido se concentró al vacío. El aceite resultante se disolvió en etanol (60 ml) y se añadió una solución de ácido *L*-tartárico (1.44 g, 9.5 mmol) en etanol (20 ml). Después de lo cual un precipitado blanco se formó inmediatamente. La lechada se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos y se filtró. La torta obtenida se agitó en etanol caliente (70 °C) por 3 horas y se filtró. La torta obtenida se secó al vacío a 50-60 °C por 40 horas para dar el (+)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina *L*-tartrato (3.7 g, 73%; AUC HPLC 99.4% a 250 nm) como un sólido blanco hueso [α]²³D +16.8° (c 0.13, metanol): ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.09 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.02 (dd, $J = 9.0; 2.0$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.647.61 (m, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.0; 2.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.654.57 (m, 2H), 4.52 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.79 (dd, $J = 12.5; 6.0$ Hz, 1H), 3.44 (t, $J = 12.5$ Hz, 1H). ESI MS m/z 395 [M+H]⁺ Anál. calcul. para C₂₁H₁₆Cl₂N₄C₄H₆O₆·0.5H₂O: C, 54.16; H, 4.18; N, 10.11. Encontrado: C, 53.96; H 3.98; N, 9.94.

Ejemplo 38 - Síntesis alternativa del Ejemplo 36 (hidrocloruro)

20 Etapa A: A un matraz de fondo redondo de 1 l se añadió 2-amino-5-bromopiridina (100 g, 578 mmol), DMF-DMA (101 ml, 751 mmol) y 2-propanol (200 ml). La mezcla se calentó hasta reflujo por 3 h para dar una solución oscura clara. Esta se enfrió después hasta 50 °C y se añadió hidrocloruro de hidroxilamina (52.2 g, 751 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante la noche para dar una suspensión amarilla. El precipitado se recogió por filtración. El filtrado negro se concentró y el residuo se agitó en EtOH (20 ml) por 20 min. Se recogió el sólido por filtración. Los sólidos combinados se secaron en un horno para dar N-(5-bromopiridin-2-il)-N'-hidroxiformimidamida como un sólido arenoso (94 g, 75% de rendimiento).

30 Etapa B: N-(5-bromopiridin-2-il)-N'-hidroxiformimidamida se disolvió en THF (1 l). A la solución a 10 °C se añadió anhídrido trifluoroacético (106 ml, 751 mmol) lentamente para controlar la temperatura de la reacción por debajo de 20 °C. Después que la adición se completó, la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó por 2 h. Después que la reacción se terminó, esta se apagó con solución de Na₂CO₃ acuoso para ajustar a pH >7. El solvente orgánico se eliminó a presión reducida, y el producto se extrajo después con DCM (4 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta secarse. El residuo se agitó en éter de etilo (100 ml) y el producto 6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina se recogió por filtración como un sólido blanco hueso (50 g, 58% de rendimiento).

40 Etapa C: A una mezcla de ácido 3-formilfenilborónico (21.41 g, 143 mmol), 6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (28.27 g, 143 mmol) en DMSO (600 ml) y agua (50 ml) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (5.83 g, 7.14 mmol) y Cs₂CO₃ (116 g, 357 mmol). La temperatura de la reacción alcanzó 45 °C después de la adición. La HPLC mostró que los materiales de partida se consumieron después de 15 min. La reacción se diluyó con agua (400 ml). El precipitado negro se recogió por filtración y se disolvió en DCM (300 ml), y se lavó con salmuera (200 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se filtraron a través de una almohadilla de celita y el filtrado se concentró para dar una mezcla de sólidos negra. El producto se recristalizó en metanol para dar 3-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzaldehído (27.4 g, 123 mmol, 86 % de rendimiento) como un sólido gris pálido: $m/z = 224.0$ [M+1]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 7.74 (t, $J = 7.68$ Hz, 1 H), 7.91 - 8.02 (m, 2 H), 8.11 (dd, $J = 9.19, 1.89$ Hz, 1 H), 8.17 (d, $J = 7.81$ Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 9.45 (s, 1 H), 10.11 (s, 1 H).

50 Etapa D: Una mezcla de α -bromo-3,4-dicloroacetofenona (26.7 g, 100 mmol), hexametenotetramina (HMTA) (13.97 g, 100 mmol) y NaI (0.5 g) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El análisis por HPLC indicó el consumo de los materiales de partida. El producto intermedio de amonio se recogió por filtración como un sólido blanco, se lavó con acetona y se secó (36 g, 89% de rendimiento).

55 A una solución de el producto intermedio (36 g, 88 mmol) en EtOH (500 ml) se añadió 12 N HCl (75 ml, 0.9 mol). La mezcla se agitó a 76 °C durante la noche, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. El producto hidrocloruro de 2-amino-1-(3,4-diclorofenil)etanona se obtuvo como un sólido de cristal por filtración (20.2 g, 95% de rendimiento): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 4.62 (s, 2 H), 7.79 - 7.94 (m, 1 H), 7.98 (dd, $J = 8.56, 2.01$ Hz, 1 H), 8.26 (d, $J = 2.01$ Hz, 1 H), 8.48 (s, 3 H).

60 Etapa E: A una solución de 2-amino-1-(3,4-diclorofenil)etanona hidrocloruro (50 g, 208 mmol) en MeOH (200 ml) se añadió borohidruro sódico (7.86 g, 208 mmol) a 0 °C lentamente. La HPLC indicó 100% de conversión después de 10 min. Una solución de 3-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)benzaldehído (46.4 g, 208 mmol) en DCM / MeOH (180ml / 50ml) se añadió a la solución anterior en una porción a temperatura ambiente. La solución mezclada se agitó a temperatura ambiente por 2 h, después se añadió borohidruro sódico (7.86 g, 208 mmol), la HPLC indicó 100% de conversión después de 10 min. La mayoría del solvente se eliminó y el residual se disolvió en DCM / NH₄OH (4N) (1 l / 1 l). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró hasta ~250 ml. El producto 2-(3-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)encilamino)-1-(3,4-diclorofenil)etanol en solución de DCM se usó en la próxima Etapa

sin purificación adicional (HPLC area 92%): $m/z = 413.1$ [M+1]; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2.72 (dd, $J=12.21, 8.69$ Hz, 1 H), 2.96 (dd, $J=12.34, 3.53$ Hz, 1 H), 3.85 - 3.98 (m, 2 H), 4.69 (dd, $J=8.56, 3.53$ Hz, 1 H), 7.18 (dd, $J=8.31, 1.76$ Hz, 1 H), 7.34-7.42 (m, 2 H), 7.43-7.56 (m, 4 H), 7.72-7.88 (m, 2 H), 8.36 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H).

5 Etapa F: Una solución de ácido sulfúrico concentrado (500 g, 5.0 mol) en un matraz de fondo redondo de 3 l se enfrió hasta 0 °C con un baño de hielo. Al matraz se añadió en forma de gotas una solución de 2-(3-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-9-il)bencilamino)-1-(3,4-diclorofenil)etanol (79 g, 0.191 mol) en DCM (250 ml). La adición se terminó en 30 min y la temperatura de la reacción se controló en el intervalo de 10-20 °C. El DCM se evaporó con gas nitrógeno durante la adición. La evaporación del DCM ayudo a disminuir la temperatura de la reacción. La solución de la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La HPLC indicó que no quedaba material de partida. La relación área HPLC del 7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 5-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina fue 75:25. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. Isopropanol (2 l) se añadió a la solución lentamente, manteniendo la temperatura < 0 °C. El sólido (isómero deseado 92% de pureza) se obtuvo por filtración. El sólido se disolvió después en AcOEt (1l) y el pH se ajustó a 10 con NH_4OH . La capa de agua se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se disolvió en EtOH (250 ml) y después se añadieron 1.1 eq de ácido metanosulfónico (20.20 g, 0.21 mol) y la solución se agitó durante la noche. El precipitado resultante de la sal del ácido metanosulfónico (98% de pureza) se filtró. Este se disolvió en agua y el pH se ajustó con NH_4OH a 10, después se extrajo con AcOEt dos veces. Los extractos combinados se lavaron con agua y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de eliminar el solvente, 7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina 7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se obtuvo en un estado amorfo (40.8g, 54% de rendimiento): $m/z = 395.0$ [M+1]; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 3.05 (dd, $J=12.00, 8.00$ Hz, 1 H), 3.40 (dd, $J=12.00, 4.00$ Hz, 1 H), 4.05-4.25 (m, 3 H), 6.96 (m, 2 H), 7.25-7.35 (m, 4 H), 7.70-7.80 (m, 2 H), 8.32 (s, 1H), 8.74(s, 1 H).

25 Etapa G: A una solución de 7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (25.2 g, 63.8 mmol) en DMF (30 ml) se añadió di-terc-butil dicarbonato (13.91 g, 63.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h, después se añadió AcOEt (500 ml). La solución se lavó con salmuera y agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . Después de eliminar el solvente, *rac*-terc-butil 7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-clorofenil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato sólido (30.6 g, 61.8 mmol, 97% de rendimiento) se obtuvo por recristalización a partir de MeOH; $m/z = 495.1$ [M+1]; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1.30 (s, 9H), 3.60-4.15 (m, 3 H), 4.40-5.10 (m, 2H), 6.84-7.05 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 1.51$ Hz, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.78 (dd, $J=8.31, 1.77$ Hz, 2 H), 8.31 (s, 1H), 8.72 (s, 1H).

35 Etapa H: La separación de SFC quiral en una columna Chiralpak AS-H (3x25 cm, 5 μm ; eluyente: $\text{CO}_2/(\text{MeOH}/\text{TEA}=100/0.2(\text{v/v}))= 75/25$; 220 nm) rindió (+)-terc-butil 7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato (99.7% ee).

40 Etapa I: A una solución de the (+)-enantiómero de la Etapa H (32.41 g, 65.43 mmol) en DCM (150 ml) se añadió solución de cloruro de hidrógeno-EtOH (2.5 N, 250 ml) y EtOH 500 ml. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C por 2h. Después de la eliminación del solvente, el residuo se sometió a reflujo en 1000 ml de AcOEt por 1h. El producto hidroccloruro de (+)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (27.4 g, 97% de rendimiento) se obtuvo después de la filtración y el secado, $m/z = 395.1$ [M+1]; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.70 (m, 2 H), 4.40-4.65 (m, 3H), 6.90 (d, 7.80 Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 7.8, 2$ Hz, 1H), 7.68 (m, 4H), 8.58 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.8 (bs, 2H).

45 Ejemplo 39 - Preparación de (+)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, sal de L-tartrato.

50 Etapa A: A una solución de 1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-*N*-metilmetanamina (0.9 g, 5.39 mmol) en etanol (8.0 ml) se añadió carbonato potásico (0.6 g, 4.48 mmol) y 2-bromo-1-(3,4-diclorofenil)etanol (1.2 g, 4.48 mmol). La solución de la reacción se agitó por 2.5 horas a temperatura ambiente y después se le añadió borohidruro sódico (0.2 g, 5.83 mmol) en forma de porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche mientras se calentaba hasta la temperatura ambiente. La solución de la reacción se concentró *al vacío*. La lechada obtenida se apagó con agua y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 200 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida de columna (1:1 a 1:9 hexanos/acetato de etilo) para proporcionar 1-(3,4-diclorofenil)-2-((4-fluoro-3-metoxibencil)(metil)amino)etanol (1.9 g): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.45 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.05 7.01 (m, 1H), 6.91 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.81 6.78 (m, 1H), 4.69 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.98 (br.s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H); ESI MS m/z 358 [M+H] $^+$.

65 Etapa B: A una solución del alcohol (1.1 g, 2.93 mmol) de la Etapa A anterior en cloruro de metileno (10.0 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (1.5 ml, 0.56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 30 minutos y a temperatura ambiente por 2 horas. La solución de la reacción se apagó a 0 °C mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido sódico (2N) y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno adicional (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por

5 cromatografía rápida de columna (7:3 a1:9 hexanos/acetato de etilo) para proporcionar 4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-7-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1.0 g, 98%): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.92 (dd, *J* = 12.0, 5.5 Hz, 1H), 2.53 (dd, *J* = 11.5, 7.5 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H); ESI MS *m/z* 340 [M+H]⁺.

10 Etapa C: La 7-metoxi tetrahidroisoquinola racémica de la Etapa B anterior (8.5 g) se resolvió por HPLC preparativa quirral (columna CHIRALPAK AD, usando 80:20:0.1 heptano/isopropanol/dietilamina como el eluyente para dar (+) enantiómero (4.0 g) y (-) enantiómero (4.0 g).

15 Etapa D: A una solución de (+) 7-metoxitetrahidroisoquinolina de la Etapa C anterior (3.4 g, 11.70 mmol) en ácido bromhídrico (90 ml, 48% solución en agua) se añadió ácido acético (48 ml). La solución de la reacción se agitó a 110 °C durante la noche bajo nitrógeno y después se concentró a presión reducida. La solución resultante se apagó con bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato sódico acuoso, y se concentró a presión reducida para dar el fenol deseado (3.6 g, crude), el cual se usó en la próxima Etapa sin purificación adicional: ¹H NMR (MeOD, 500 MHz) δ 7.44 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.67 3.53 (m, 2H), 3.01 (dd, *J* = 11.5, 5.5 Hz, 1H), 2.52 (dd, *J* = 12.0, 9.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H); ESI MS *m/z* 326 [M+H]⁺.

20 Etapa E: A una solución del fenol (2.5 g, 7.79 mmol) de la Etapa D anterior en diclorometano (30 ml) a 0 °C se añadió piridina (0.8 ml, 10.12 mmol) seguido por la adición lenta de anhídrido trifluorometanosulfónico (1.4 ml, 8.18 mmol) en forma de gotas. La solución de la reacción resultante se agitó a 0 °C por 1 hora, y después se apagó con bicarbonato sódico saturado acuoso. El extracto orgánico se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3x). El extracto orgánico combinado se lavó con 1:1 agua/salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró a presión reducida para dar el triflato deseado (3.5 g) como un aceite amarillo: ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.39 (dd, *J* = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.14 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.95 (dd, *J* = 11.5, 5.5 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 11.5, 7.0 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).

30 Etapa F: A una mezcla de triflato (3.5 g, 7.57 mmol) en la Etapa E anterior bis(pinacolato)diboro (2.3 g, 9.09 mmol) y acetato potásico (2.2 g, 22.72 mmol) se añadieron en DMSO (100.0 ml). La solución de la reacción se purgó con argón por 10 minutos, y después se le añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaldio (0.5 g, 0.61 mmol). La solución de la reacción se desgasificó de nuevo con argón por 5 minutos, y se calentó a 80 °C durante la noche. La solución de la reacción se enfrió después hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico saturado acuoso, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró a presión reducida. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía rápida de columna (90:9:1 diclorometano/metanol/amoníaco concentrado) para dar 4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-2-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-(dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0.1 g, 3%): ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.48 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.37 7.34 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.56 6.51 (m, 1H), 4.19 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.69 3.53 (m, 2H), 2.96 (dd, *J* = 11.5, 5.5 Hz, 1H), 2.53 (dd, *J* = 11.5, 7.5 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.35 (s, 12H).

40 Etapa G: Una mezcla del éster boronato de la Etapa F (350 mg, 0.80 mmol, preparado en la Etapa F), 6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (191 mg, 0.96 mmol) y carbonato de cesio (786 mg, 2.41 mmol), en agua (0.8 ml) y *N,N*-dimetilformamida (4 ml) se desgasificó con argón y después se añadió aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paldio(II) diclorometano (33 mg, 0.040 mmol). La mezcla se desgasificó de nuevo y después se calentó hasta 90 °C por 2.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con agua (2x), salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó parcialmente por cromatografía de columna (cloruro de metileno a 90:9:1 cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio) para dar (+)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, se obtuvo con 54% de rendimiento como un aceite marrón: ESI MS *m/z* 428 [M + H]⁺.

50 Etapa H: A (+)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (160 mg, 0.37 mmol) y N1,N1,N8,N8-tetrametilnaftaleno-1,8-diamina (160 mg, 0.37 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se añadió 1-cloretil cloroformato (0.082 ml, 0.75 mmol) en forma de gotas. La mezcla se calentó hasta reflujo por 3 horas y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con 1 N HCl, agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. Al residuo se añadió metanol (15 ml) y la mezcla se calentó hasta reflujo. Después de 1 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se tomó en acetato de etilo (30 ml) y se lavó con bicarbonato sódico saturado acuoso (10 ml), agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna (cloruro de metileno a 90:9:1 cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio) y TLC preparativa (90:9:1 cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio). Al material obtenido (10 mg, 0.024 mmol) en acetonitrilo (1.5 ml) se añadió ácido L-tartárico (3.6 mg, 0.024 mmol) en agua (2 ml). La solución resultante se liofilizó para dar (+)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, sal de L-tartrato (19 mg, 9%, AUC HPLC >99%) como un polvo blanco: ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 9.03 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.607.56 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.564.46 (m, 3H), 4.43 (s, 2.3H), 3.783.73 (m, 1H), 3.413.38 (m, 1H); ESI MS *m/z* 413 [M + H]⁺; [α]_D²⁵ +21.2° (c 0.11, metanol).

Ejemplo 40- Preparación de 4-(3,4-diclorofenil)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina.

5 Etapa A: Cloruro heptahidrato de cerio(III) (29.8 g, 80 mmol) se secó con agitación magnética a 145 °C al vacío durante la noche. Se añadió tetrahidrofurano (160 ml) y la suspensión blanca se agitó a temperatura ambiente por 2 horas y después se enfrió con un baño de hielo seco/acetona. A esta solución enfriada en el baño de hielo seco/acetona se añadió metil litio (1.6 M en éter, 50 ml, 80 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 30 minutos y después se añadió una solución de 3-bromobenzonitrilo (3.68 g, 20 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla de reacción resultante se
10 agitó a 70 a 60 °C por 5 horas. Hidróxido de amonio concentrado (50 ml) se añadió a 40 °C. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de celita. El lecho de celita se lavó con diclorometano. El filtrado se extrajo con diclorometano (3x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron a presión reducida para dar 1,1-dimetil-3-bromobencil amina (4.33 g, >99% crudo) como un aceite claro, el cual se usó en la próxima Etapa sin purificación adicional: ESI MS *m/z* 214 [M+H]⁺.

15 Etapa B: A una solución de 2-bromo-1-(3,4-diclorofenil)etanona (5.1 g, 18.96 mmol) en metanol (50 ml) a 0 °C se añadió borohidruro sódico (2.1 g, 56.98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 1 hora. El pH se ajustó a 12 usando solución de hidróxido de sodio 2 M, el solvente se eliminó después a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano. La solución resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y se concentraron a presión
20 reducida para dar 2-(3,4-diclorofenil)oxirano (1.79 g, 50 % crudo). El producto crudo se usó en la próxima Etapa sin purificación adicional: ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 4.0, 2.5 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J* = 5.5, 4.0 Hz, 1H), 2.73 (dd, *J* = 5.5, 2.5 Hz, 1H); ESI MS *m/z* 189 [M]⁺.

25 Etapa C: Una solución de 1,1-dimetil-3-bromobencil amina (1.18 g, 5.51 mmol) la cual se preparó en la Etapa A, y el epóxido de la Etapa B (0.95 g, 5.02 mmol) en etanol (10 ml) se calentó a 90 °C por 17 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida de columna (0 a 100% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 2-(2-(3-bromofenil)propan-2-ilamino)-1-(3,4-diclorofenil)etanol (1.46 g, 72%): ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.51 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.457.34 (m, 4H), 7.20 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.5 Hz, 1H),
30 4.54 (dd, *J* = 3.5, 8.5 Hz, 1H), 3.49 (s, 1H), 2.65 (dd, *J* = 12.5, 3.5 Hz, 1H); 2.35 (dd, *J* = 12.5, 8.5 Hz, 1H), 1.58 (s, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.46 (s, 3H); ESI MS *m/z* 404 [M+H]⁺.

35 Etapa D: A una solución enfriada con hielo del alcohol (920 mg, 2.49 mmol) de la Etapa C anterior en diclorometano (60 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (6 ml) en forma de gotas. La solución de la reacción se agitó a 0 °C por 5 horas, y después se añadió lentamente al bicarbonato sódico saturado enfriado con hielo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida de columna (10 to 40% acetato de etilo en hexanos) para dar 7-bromo-4-(3,4-diclorofenil)-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (431 mg, 33%): ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.96 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* = 13.5, 5.0 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 13.5, 5.5 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.47 (s, 4H); ESI MS *m/z* 386 [M+H]⁺.

45 Etapa E: A una solución del producto (535 mg, 1.39 mmol) de la Etapa D en sulfóxido de dimetilo (20 ml), se añadió bis(pinacolato)diboro (423 mg, 1.67 mmol) y acetato potásico (409 mg, 4.17 mmol). La solución resultante se purgó con argón por 10 minutos, y después se le añadió aducto de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (114 mg, 0.14 mmol). La solución de la reacción se desoxigenó adicionalmente con argón por 5 minutos y se calentó a 80 °C por 2 horas. La solución de la reacción se enfrió después hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró a presión reducida para proporcionar 4(3,4-diclorofenil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (557 mg, crudo) la cual
50 se usó en la próxima Etapa sin purificación adicional: ESI MS *m/z* 433 [M+H]⁺.

Etapa F: 6-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (600 mg, 3.03 mmol) se añadió a una mezcla del éster boronato de la Etapa B (873 mg, 1.68 mmol), carbonato de cesio (1.97 g, 6.06 mmol) en DMF (60 ml) y agua (12 ml). La mezcla de reacción se desoxigenó con argón. Se añadió aducto de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (82 mg, 0.10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C por 1 hora, se enfrió, se diluyó con agua, y se extrajo con diclorometano (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. La purificación por cromatografía rápida de columna (0 a 100% 90:9:1 diclorometano/metanol /solución de hidróxido de amonio concentrado en diclorometano) dio la 4-(3,4-diclorofenil)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina deseada (431 mg, 50% durante 2 etapas): ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) ¹H
55 NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.79 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.996.92 (m, 2H), 4.08 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 13.5, 5.5 Hz, 1H), 3.10 (dd, *J* = 13.5, 5.5 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.60 (s, 1H), 1.57 (s, 3H); ESI MS *m/z* 423 [M+H]⁺.

Ejemplo 41 Ensayo primario de unión

Preparación de membranas

5 Las células recombinantes HEK-293 que expresan ya sea las proteínas hSERT, hDAT, o hNET se cultivaron a partir de frascos T-175 como sigue. El medio se eliminó de los matraces y las células se enjuagaron con HBSS sin Ca y sin Mg. Las células se incubaron después por 5-10 minutos en 10 mM Tris-Cl, pH 7.5, 5 mM EDTA antes las células se levantaron con una combinación de pipeteado y raspado, según sea necesario. La suspensión celular se recogió en botellas de centrifuga y homogeneizó por 30 segundos con un homogenizador Polytron. La suspensión se centrifugó por 10
10 30 minutos a 32,000 x g, 4 °C. El sobrenadante se decantó y el sedimento se resuspendió y homogeneizó en 50 mM Tris-Cl, pH 7.5, 1 mM EDTA por 10 segundos. La suspensión se centrifugó de nuevo después por 30 minutos a 32,000 x g, 4°C. El sobrenadante se decantó y el sedimento se resuspendió en 50 mM Tris-Cl, pH 7.5, 1 mM EDTA y homogeneizó brevemente, un ensayo Bradford (Bio-rad) se realizó y la preparación de membrana se diluyó a 2 mg/ml con 50 mM Tris-Cl, pH 7.5, 1 mM EDTA. Se prepararon las alícuotas, y después se congelaron y se almacenaron a -
15 80°C.

SERT Ensayo de unión a radioligando

20 Compuestos se disolvieron en 100% DMSO a una concentración 100 veces la concentración de ensayo más alta deseada, diluida en serie 1:3 en 100% DMSO, y 0.4 µl/pocillo de cada solución se dispensó en una placa de polipropileno Nunc, de 384-pocillos y fondo redondo. Se define 100% de inhibición con 0.4 µl/pocillo de 1 mM fluoxetina disuelta en DMSO. 20 µl/pocillo de una preparación de membrana 2x (15 µg/ml en 50 mM Tris-Cl, pH 7.5, 120 mM NaCl, 5 mM KCl) y 20 µl/pocillo de una solución de radioligando 2x (520 pM [¹²⁵I]RTI-55 en 50 mM Tris-Cl, pH 7.5, 120 mM NaCl, 5mM KCl) se añadieron en cada pocillo y la reacción se incubó por 1 hora a temperatura ambiente. Los contenidos de la placa de ensayo se transfirieron después a una placa de filtro GF/B Multiscreen de Millipore_{HTS} que se pretrató con 0.5% PEI durante al menos una hora. La placa se filtró al vacío y se lavó con 7 lavados de 100 µl/pocillo de 50 mM Tris-Cl, pH 7.5, 120 mM NaCl, 5 mM KCl enfriado a 4 °C. La filtración y el lavado se completaron en menos de 90 segundos. Las placas se secaron durante la noche, añadieron 12 µl/pocillo de fluido de escintilación MicroScint, y las placas se contaron en un Trilux.
25 30

DAT Ensayo de unión a radioligando

35 Los compuestos se disolvieron en 100% DMSO a una concentración 100 veces la concentración de ensayo más alta deseada, diluida en serie 1:3 en 100% DMSO, y 0.4 µl/pocillo de cada solución se dispensó en una placa Nunc de polipropileno, 384-pocillo y fondo redondo. Se define 100% de inhibición con 0.4 µl/pocillo de 1 mM GBR-12935 disuelto en DMSO. 20 µl/pocillo de una preparación de membrana 2x (12.5 µg/ml en 30 mM tampón de fosfato sódico, pH 7.9 a 4°C) y 20 µl/pocillo de una solución de radioligando 2x (250 pM [¹²⁵I]RTI-55 en 30 mM tampón de fosfato sódico, pH 7.9 a 4°C) se añadieron al pocillo y la reacción se incubó por 1 hora a temperatura ambiente. Los contenidos de la placa de ensayo se transfirieron después a una placa de filtro GF/B Multiscreen de Millipore_{HTS} que se pretrató con 0.5% PEI durante al menos una hora. La placa se filtró al vacío y se lavó con 7 lavados de 100 µl/pocillo 50 mM Tris-Cl, pH 7.5, 120 mM NaCl, 5 mM KCl enfriado a 4°C. La filtración y el lavado se completaron en menos de 90 segundos. Las placas se secaron durante la noche, se añadieron 12 µl/pocillo de fluido de escintilación MicroScint, y las placas se contaron en un Trilux.
40 45

NET Ensayo de unión a radioligando

50 Los compuestos se disolvieron en 100% DMSO a una concentración 100 veces la concentración de ensayo más alta deseada, diluida en serie 1:3 en 100% DMSO, y 1.0 µl/pocillo de cada solución se dispensó en una placa Nunc de polipropileno, 384-pocillo y fondo redondo. Se define 100% de inhibición con 1.0 µl/pocillo de 10 mM desipramina disuelta en DMSO. 50 µl/pocillo de una preparación de membrana 2x (0.4 mg/ml en 50 mM Tris-Cl, pH 7.5, 120 mM NaCl, 5 mM KCl) y 50 µl/pocillo de una solución de radioligando 2x (4 nM [³H]nisoxetina en 50 mM Tris-Cl, pH 7.5, 120 mM NaCl, 5 mM KCl) se añadieron al pocillo y la reacción se incubó por 1 hora a temperatura ambiente. Los contenidos de la placa de ensayo se transfirieron después a una placa de filtro GF/B Multiscreen de Millipore_{HTS} que se pretrató con 0.5% PEI durante al menos una hora. La placa se filtró al vacío y se lavó con 7 lavados de 100 µl/pocillo de 50 mM Tris-Cl, pH 7.5, 120 mM NaCl, 5 mM KCl enfriado a 4 °C. La filtración y el lavado se completaron en menos de 90 segundos. Las placas se secaron durante la noche, se añadieron 12 µl/pocillo de fluido de escintilación MicroScint, y las placas se contaron en un Trilux.
55 60

Análisis de Datos

60 El dato en bruto se normalizó al por ciento de inhibición mediante el uso de los pocillos de control que definen el 0% (sólo DMSO) y 100% (inhibidores selectivos) de inhibición que se ejecutaron en cada placa. Cada placa se ejecutó por triplicado, y la curva de respuesta a la concentración así generada se estableció usando la ecuación de dosis respuesta de cuatro parámetros, $Y = \text{fondo} + (\text{parte superior-fondo}) / (1 + 10^{((\text{Log}(C_{50}-X)) * \text{pendiente}))}$ para determinar el valor de CI_{50} de cada compuesto. La concentración de radioligando elegido para cada ensayo corresponde a la concentración K_d determinada a través del análisis de la saturación de unión para cada ensayo.
65

Ejemplo 42 Ensayo de ocupación

5 El procedimiento general para la recolección del tejido del cerebro y evaluación de ocupación del transportador se describe brevemente como sigue. Los ratones se sacrificaron por asfixia de CO₂, las ratas por decapitación y perros mediante inyección IV de la solución de eutanasia. Para ratones y ratas, después se eliminaron los cerebros del cráneo, el tejido de prosencéfalo (eliminación del tronco cerebral y cerebelo) se usó para la evaluación de ocupación de SERT, NET, y DAT. En los perros, el cuerpo estriado se disecó para la ocupación de DAT y el tejido del cerebro restante (sin el cuerpo estriado, tronco cerebral, y cerebelo) se usó para la evaluación de ocupación de SERT y NET. Los tejidos cerebrales se congelaron en isopentano frío y almacenado a -80 °C hasta la homogenización.

10 Los tejidos de cerebro se descongelaron y homogeneizaron después mediante el uso del homogenizador polytron (Kinematica). Las alícuotas de muestra se congelaron inmediatamente y se almacenaron a -80 °C. El contenido de proteína se midió para cada muestra usando un kit de ensayo de proteína con Coomassie (Pierce).

15 El día de la unión *ex vivo* para la evaluación de ocupación, las alícuotas de muestras congeladas se descongelaron y se homogeneizaron con aguja, y 100 µg del tejido se incubó para la unión de SERT, NET, y DAT bajo condiciones de ensayo resumidas en la Tabla 2. Después de la incubación, las reacciones se terminaron por la adición de tampón de ensayo enfriado con hielo y filtración rápida a través de un colector de células Brandel usando 196 filtros-FPXL. Los filtros se lavaron dos veces con tampón de incubación enfriado con hielo, se perforaron en una placa clara antes de la adición de 200 µl de fluido de escintilación por pocillo. El radioligando se midió mediante el uso de un contador de centelleo líquido Wallac Microbeta.

20 **Tabla 2. Condiciones del ensayo de unión *ex Vivo* para la ocupación del transportador de serotonina, Norepinefrina y Dopamina.**

25

| Transportador. | Radioligando | Fármaco no-específico (µM) | Tampón (nm) | Tiempo de incubación y temperatura |
|----------------|---|----------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| SERT | 2 nM [³ H]Citalopram | Fluoxetina, 10 | Tris, 50 NaCl, 120 KCl, 5 | 10 minutos a 4 °C |
| DAT | 0.1 nM [¹²⁵ I]RTI-55 (+0.5 µM citalopram) | GBR-12935, 10 | tampón de fosfato sódico, 30 | 10 minutos a 4 °C |
| NET | 5 nM [³ H]-Nisoxetina | Reboxetina, 10 | Tris, 50 NaCl, 300 KCl, 5 | 20 minutos a 4 °C |

30 La unión específica se calculó sustrayendo el valor de la unión no específica de la de la unión total en cada muestra. El porcentaje de ocupación se calculó como (unión 1- específica en fármaco tratado/unión específica en vehículo tratado) x 100%. Para estimar la ocupación *in vivo* EC₅₀ (concentración total en plasma del compuesto que produce 50% ocupación), trazos de valores de ocupación contra concentraciones en plasma se ajustaron a un modelo de unión de un sitio usando regresión no lineal de acuerdo con la siguiente ecuación: %Ocupación = Emax *C/(EC₅₀ + C) donde Emax es la unión máxima específica, C es la concentración del fármaco, y EC₅₀ es la concentración total en plasma requerida para 50% de ocupación del sitio de unión. La regresión no lineal se realizó usando GraphPad Prism versión 3.00 (GraphPad Software, San Diego, Calif.).

35 Los resultados se muestran en la Tabla 3 que se muestra más abajo:

Tabla 3. IC₅₀ y datos de ocupación

| Ejemplo | SERT IC ₅₀ (nM) | DAT IC ₅₀ (nM) | NET IC ₅₀ (nM) | % de Ocupación de SERT | % de Ocupación de DAT | % de Ocupación de NET | Dosis de ocupación (mg/kg) | Intervalo de ocupación (h) |
|---------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------------|----------------------------|
| 1 | 27.9 | 64.5 | 174.2 | | | | | |
| 2 | 143.6 | 89.4 | 360.4 | | | | | |
| 3 | 53.8 | 90.5 | 150.1 | | | | | |
| 4 | 21.4 | 138.4 | 47.3 | | | | | |
| 5 | 15.8 | 31.2 | 63.1 | | | | | |
| 6 | 35%* | 9%* | 0%* | | | | | |
| 7 | 35%* | 18%* | 0%* | | | | | |
| 8 | 59%* | 30%* | 49%* | | | | | |
| 9 | 4.8 | 1.8 | 132.7 | 60 | 71 | 20 | 1 | 1 |
| 10 | 26.0 | 28.0 | 549.0 | | | | | |
| 11 | 10 | 80 | 13 | | | | | |
| 12 | 3.6 | 50.2 | 18.8 | 82 | 15 | 46 | 1 | 3 |
| 13 | 2.3 | 2.4 | 97 | 55 | 53 | 5 | 3 | 3 |
| 15 | 14.0 | 213.0 | 88.0 | | | | | |
| 16 | 20.0 | 77.0 | 13.0 | | | | | |
| 17 | 6.9 | 84.7 | 421.3 | | | | | |
| 18 | 6.1 | 29.9 | 131.5 | | | | | |
| 22 | 39.0 | 37.0 | 63.0 | | | | | |
| 23 | 83.6 | 101.0 | 282.9 | | | | | |
| 25 | 4.9 | 47.3 | 194.9 | 50 | 0 | 0 | 1 | 3 |
| 28 | 24.5 | 5.8 | 23.3 | | | | | |
| 29 | 29.7 | 78.3 | 34.1 | | | | | |
| 30 | 100.7 | 24.5 | 214.8 | | | | | |
| 31 | 15.9 | 33.0 | 9.8 | | | | | |
| 33 | 6.2 | 15.4 | 26.4 | 49 | 8 | 3 | 1 | 1 |
| 34 | 1.8 | 7.1 | 22.9 | 10 | 0 | 11 | 1 | 1 |
| 35 | 81.1 | 80.2 | 1015.0 | | | | | |
| 36 | 1.8 | 30.8 | 26.0 | 75 | 26 | 11 | 1 | 3 |
| 39 | 14.1 | 83.2 | 70.4 | | | | | |
| 40 | 4.2 | 2.1 | 51 | 74 | 78 | 1 | 3 | 3 |

* % de inhibición a 100 nM. Todos los datos de unión son para (+)-enantiómeros.

5 Ejemplo 43 Ensayos de comportamiento *in vivo*

Para todas las pruebas

10 Todos los animales se mantuvieron de acuerdo con las directrices del Comité de animales de la Compañía de Bristol - Myers Squibb y la Guía para cuidados y uso de animales de laboratorio, Instituto de Recursos para animales de laboratorio, 1996, las cuales se incorporan por este medio como referencia en su totalidad. Los protocolos de investigación se aprobaron por el Comité institucional de cuidado y uso de animales de la Compañía Bristol-Myers Squibb. *Ensayo de suspensión por la cola de ratón*

5 Ratones machos Swiss Webster se alojaron 3-4 por jaula en las salas mantenidas a temperatura constante (21-23 °C) y humedad (50 ± 10%) en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas. Los animales tuvieron acceso *libre* al agua y alimento a lo largo de los estudios. El día de la prueba, los ratones se llevaron a la sala de pruebas y se dejaron aclimatar durante una hora. Para iniciar la prueba, la cola se unió a un pedazo de cinta que se unió después a un gancho en el techo de una cámara de sonido atenuado. La inmovilidad se registró automáticamente usando el programa de Med Associates. Los compuestos se administraron de forma aguda en un intervalo de ajuste de pretratamiento antes de la sesión.

10 La dosis mínima eficaz del (+)-enantiómero-Ejemplo 36 en el estudio de la suspensión por la cola del ratón fue 10 mg/kg.

Ensayo de nado forzado en rata

15 Ratas machos Sprague Dawley se alojaron en pares por jaula en las salas mantenidas a temperatura constante (21-23 °C) y humedad (50 ± 10%) en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas. Los animales tuvieron acceso libre al agua y alimento a lo largo de los estudios. Los animales se manejan durante dos minutos cada uno dos días antes del inicio del experimento. El primer día de la prueba, las ratas se colocan en el tanque de natación (un cilindro pires de 46 cm de alto x 21 cm de diámetro, lleno con 30 cm de agua en el intervalo entre 24-26°C) por 15 minutos (la sesión de preñado). Al final de la sesión de 15 minutos, las ratas se secan y se reemplazan en su jaula de alojamiento. Los compuestos se administran en tres intervalos de tiempo en las próximas 24 horas (23.5, 5, y 1 hora), antes de la segunda prueba de nado. Esta prueba de nado es de 5 minutos de duración y el comportamiento de los animales se graba en video y los comportamientos activos (inmovilidad, natación, escalado) se califican. Al final de cada período de 5 segundos durante la sesión de prueba de 5 minutos el comportamiento de la rata se califica como uno de los siguientes: inmovilidad (la rata se mantuvo flotando en el agua sin forcejeo y sólo hizo los movimientos necesarios para mantener la cabeza fuera del agua), natación (la rata hizo movimientos activos de natación, más de lo necesario para mantener sólo su cabeza fuera del agua, por ejemplo, desplazándose en el cilindro), o escalado (la rata hizo movimientos activos con sus patas delanteras dentro y fuera del agua, usualmente dirigida contra la pared cilindro). Los compuestos sólo se identifican por un código previamente designado y el experimentador permanece cegado durante todo el experimento (incluyendo al calificar las videocintas).

30 *Actividad locomotora de rata y ratón*

35 Los animales se alojan de acuerdo con las condiciones descritas anteriormente para las dos especies. El aparato de ensayo consistió en cámaras de plexiglás equipados con monitores de actividad DigiScan (Omnitech Electronic, Columbus, Ohio) que detecta interrupciones de ocho fotohaces. La actividad horizontal se registró en los depósitos 5-minutos durante un total de 60 minutos y se expresó como la distancia total recorrida (en cm). Los compuestos se administraron de forma aguda en un intervalo de ajuste de pretratamiento antes de la prueba.

40 Ejemplo 44 Preparación de cristales simples de (S)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina L-tartrato (sal de L-tartrato)

45 (S)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, sal de L-tartrato (20mg) se disolvió en metanol (8 ml) bajo calentamiento en un frasco. Agua destilada (2ml) se añadió después a la solución clara anterior. La solución resultante se tapó y se colocó a temperatura ambiente. Los cristales en forma de agujas de (S)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, sal de L-tartrato se obtuvieron después de una evaporación lenta en el aire en unos días.

50 Ejemplo 45- Preparación de cristales simples de (S)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina monohidrocloreto monoisopropanolato monohidrato (sal de HCl; Forma SA-1)

55 (S)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, sal de mono-HCl (20 mg) se disolvió en isopropanol (10 ml) bajo calentamiento en un frasco. Agua destilada (2 ml) se añadió después a la solución clara anterior. La solución resultante se tapó y se colocó a temperatura ambiente. Cristales de aguja largos de sal de (S)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina mono-HCl monoisopropanolato monohidrato se obtuvieron después de una evaporación lenta en el aire en unos días.

Ejemplo 46- Preparación de cristales simples de (S)-7-([1,2,4]triazolo[1,2-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin monohidrocloreto (sal de HCl; Forma N-2)

60 (S)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, sal de mono-HCl (20 mg) se disolvió en metanol (8 ml) bajo calentamiento en un frasco. Agua destilada (2 ml) se añadió después a la solución clara anterior. La solución resultante se tapó y se colocó a temperatura ambiente. Cristales simples tipo de aguja de (S)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina sal de mono-HCl se obtuvieron después de una evaporación lenta en el aire en unos días.

Ejemplo 47 Análisis del cristal simple por cristalografía de rayos-X

Los datos de los cristales de (S)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina L-tartrato (sal de L-tartrato) y (S)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina monohidrocloruro (sal de HCl; Forma N-2) se recogieron en un difractor SMART CCD equipado con grafito-monocromado Cu K α radiación ($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$) a 225K y la temperatura ambiente, respectivamente. Los datos de (S)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina monohidrocloruro monoisopropanolato monohidrato (sal de HCl; Forma SA-1) se recogieron en un difractor X8-ApexII equipado con grafito-monocromado Cu K α radiación ($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$) a temperatura ambiente (APEX-II 1.0-28, programa de recolección de datos de dispositivos Bruker CCD. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, Estados Unidos. SAINT PLUS, programas de procesamiento para dispositivos Bruker CCD, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, US). Los parámetros de la celda unitaria final se determinaron usando todo el conjunto de datos.

Todas las estructuras se resolvieron por métodos directos y refinados por las técnicas de mínimos cuadrados de matriz completa, usando el paquete de software SHELXTL (Sheldrick, GM. 1997, SHELXTL. Structure Determination Programs. Versión 5.10, Bruker AXS, Madison, Wisconsin, USA.). La función minimizada en los refinamientos fue $\sum_w(|F_o| - |F_c|)^2$. R se define como $\sum(|F_o| - |F_c|)/\sum |F_o|$ mientras $R_w = [\sum_w(|F_o| - |F_c|)^2/\sum_w |F_o|^2]^{1/2}$, donde w es una función de ponderación adecuada basada en los errores en las intensidades observadas. Los mapas de diferencia Fourier se examinaron en todas las etapas de refinamiento. En forma de L-tartrato, uno de los átomos de cloro en el anillo fenil suspendido se desordena en dos posiciones con 50% de relación de ocupación cada uno. La molécula de ácido tartárico se desordena también, que no puede modelarse bien. Los números de moléculas de metanol no se pueden identificar debido al desorden. Todos los átomos no-hidrógeno se refinaron con parámetros de desplazamiento térmico anisotrópico. Los átomos de hidrógeno asociados con el enlace de hidrógeno se localizaron en los mapas de Fourier de diferencia final mientras que las posiciones de los otros átomos de hidrógeno se calcularon a partir de una geometría idealizada con longitudes y ángulos de enlace estándares. Se les asignaron factores de temperatura isotrópicos e incluyeron en los cálculos del factor de estructura con parámetros ajustados.

Los datos del cristal de la forma salina de L-tartrato se muestran en la Tabla 4 y las coordenadas atómicas fraccionarias se enumeran en la Tabla 5. Los datos del cristal de la Forma SA-1 se muestran en la Tabla 6 y las coordenadas atómicas fraccionarias se enumeran en la Tabla 7. Los datos del cristal de la Forma N-2 se muestran en la Tabla 8 y las coordenadas atómicas fraccionarias se enumeran en la Tabla 9. Se debe entender por el experto en la técnica que pequeñas variaciones en las coordenadas son posibles y se consideran dentro del alcance de la presente descripción.

Tabla 4. Datos del cristal de la forma L-tartrato

| | |
|--|---|
| Fórmula empírica | C40 H40 Cl2 N8 O8 |
| Peso fórmula | 831.70 |
| Temperatura | 225(1) K |
| Longitud de onda | 1.54178 Å |
| Sistema del cristal, grupo espacial | Ortorómbico, C222 ₁ |
| Dimensiones de la célula unitaria | a = 7.6264(10) Å alfa = 90 grad. b = 38.942(5) Å beta = 90 grad. c = 24.449(3) Å gamma = 90 grad. |
| Volumen | 7261.1(16) Å ³ |
| Z, densidad Calculada | 8, 1.522 Mg/m ³ |
| Coefficiente de absorción | 2.195 mm ⁻¹ |
| F(000) | 3472 |
| Intervalo theta para la recolección de datos | 2.27 a 66.20 grad. |
| índices limitantes | -8<=h<=8, -45<=k<=42, -22<=l<=28 |
| Reflexiones recogidas / única | 24815 / 6156 [R(int) = 0.1027] |
| Método de refinamiento | Mínimos cuadrados de matriz completa en F ² |
| Datos / limitaciones / parámetros | 6156/2/323 |
| Bondad del ajuste en F ² | 2.340 |
| Índice R final [I>2sigma(I)] | R1 = 0.2345, wR2 = 0.4418 |
| Índice R (todos los datos) | R1 = 0.3127, wR2 = 0.4595 |

ES 2 446 971 T3

| | |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Parámetros de estructura absoluta | 0.00(11) |
| Coefficiente de Extinción | 0.0075(9) |
| Dif. pico y hueco mayor | 0.991 y -0.773 e. Å ⁻³ |

Tabla 5 Coordinadas atómicas de la Forma L-tartrato

Coordenadas atómicas (x 10⁴) y parámetros de desplazamiento equivalente isotrópico (Å² x 10³) de la Forma L-tartrato. U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor U_{ij} ortogonalizado.

| | X | Y | Z | U(eq) |
|--------|-----------|----------|---------|---------|
| Cl(1) | 8174(9) | 94(1) | 4057(2) | 171(2) |
| Cl(2') | 5256(12) | -323(2) | 4561(3) | 137(3) |
| Cl(2) | 11696(16) | -83(2) | 4303(4) | 201(6) |
| C(1) | 8480(30) | -296(3) | 4374(6) | 109(5) |
| C(2) | 10110(40) | -377(4) | 4452(8) | 149(8) |
| C(3) | 10610(20) | -698(5) | 4682(7) | 136(6) |
| C(4) | 9280(20) | -919(2) | 4902(4) | 78(3) |
| C(5) | 7540(20) | -803(3) | 4839(5) | 107(4) |
| C(6) | 7210(20) | -477(3) | 4556(5) | 109(5) |
| C(7) | 9651(19) | -1252(2) | 5194(5) | 97(4) |
| C(8) | 8790(20) | -1532(3) | 4886(5) | 122(5) |
| C(9) | 7840(20) | -1835(2) | 5751(6) | 111(5) |
| C(10) | 8275(16) | -1504(3) | 6055(6) | 87(3) |
| C(11) | 9041(16) | -1238(2) | 5781(5) | 83(3) |
| C(12) | 9409(14) | -941(2) | 6125(5) | 71(3) |
| C(13) | 8887(15) | -937(3) | 6658(6) | 82(3) |
| C(14) | 8050(16) | -1194(3) | 6915(5) | 75(3) |
| C(15) | 7808(18) | -1500(2) | 6586(6) | 90(4) |
| C(16) | 7563(15) | -1182(2) | 7472(6) | 79(3) |
| C(17) | 6993(17) | -875(4) | 7699(6) | 96(4) |
| C(18) | 6487(18) | -1113(4) | 8577(8) | 100(4) |
| C(19) | 7058(19) | -1442(5) | 8390(5) | 112(5) |
| C(20) | 7492(19) | -1472(3) | 7861(7) | 118(5) |
| C(21) | 5610(30) | -748(9) | 8994(6) | 194(13) |
| C(22) | 7820(20) | -2663(4) | 4481(6) | 124(4) |
| O(3) | 10030(30) | -2275(4) | 4338(6) | 225(7) |
| C(23) | 9000(20) | -2557(4) | 4090(6) | 119(4) |
| O(2) | 7170(20) | -2487(3) | 4903(5) | 170(4) |
| O(1) | 7230(20) | -2972(3) | 4484(5) | 186(5) |
| N(1) | 8830(20) | -1870(2) | 5245(6) | 138(5) |
| N(2) | 6491(14) | -849(3) | 8247(6) | 109(4) |
| N(3) | 5890(20) | -1046(4) | 9099(9) | 150(7) |
| N(4) | 5882(18) | -566(3) | 8552(6) | 119(4) |
| O(8) | -840(20) | 53(4) | 2431(8) | 235(7) |

ES 2 446 971 T3

Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento equivalente isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) de la Forma L-tartrato. U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor Uij ortogonalizado.

| | X | Y | Z | U(eq) |
|--------|------------|-----------|----------|---------|
| O(1W) | 9327(17) | -3528(3) | 4909(5) | 175(4) |
| C(74) | 450(50) | -1233(9) | 3340(13) | 272(14) |
| O(9) | -2350(140) | -964(16) | 3320(30) | 630(40) |
| O(4) | 7600(60) | -2153(9) | 3690(14) | 400(15) |
| O(6) | 10620(40) | -2645(6) | 3106(9) | 291(9) |
| C(72) | -2920(80) | -1321(14) | 3380(20) | 400(30) |
| O(7) | -160(50) | -761(8) | 3131(12) | 351(13) |
| C(70) | -300(120) | -361(12) | 2710(20) | 420(30) |
| C(25) | 9840(80) | -2305(16) | 3320(20) | 440(30) |
| O(5) | 8080(40) | -2558(7) | 2969(9) | 312(11) |
| C(24) | 8360(40) | -2552(8) | 3522(10) | 241(11) |
| H(3A) | 11778 | -764 | 4690 | 164 |
| H(5A) | 6612 | -931 | 4976 | 128 |
| H(7A) | 10920 | -1291 | 5191 | 116 |
| H(8A) | 9408 | -1570 | 4544 | 146 |
| H(8B) | 7592 | -1469 | 4803 | 146 |
| H(9A) | 8097 | -2030 | 5986 | 133 |
| H(9B) | 6598 | -1839 | 5669 | 133 |
| H(12A) | 10003 | -753 | 5980 | 85 |
| H(13A) | 9130 | -740 | 6861 | 99 |
| H(15A) | 7325 | -1695 | 6744 | 108 |
| H(17A) | 6943 | -680 | 7479 | 115 |
| H(19A) | 7126 | -1628 | 8627 | 134 |
| H(20A) | 7766 | -1689 | 7730 | 142 |
| H(21A) | 5111 | -624 | 9280 | 233 |
| H(1A) | 8376 | -2045 | 5049 | 166 |
| H(1B) | 9947 | -1923 | 5325 | 166 |

Tabla 6 Datos del cristal de la sal de HCl: Forma SA-1

| | |
|------------------------------------|--|
| Fórmula empírica | C ₂₄ H ₂₆ C ₁₃ N ₄ O ₂ |
| Peso fórmula | 508.84 |
| Temperatura | 298(2) K |
| Longitud de onda | 1.54178 Å |
| Sistema del cristal grupo espacial | Monoclínico, P2 ₁ |
| Dimensiones de la célula unitaria | a = 11.0668(9) Å alfa = 90 deg. b = 7.3750(6) Å beta = 100.594(7) deg. c = 15.3927(14) Å gamma = 90 deg. |
| Volumen | 1234.90(18) Å ³ |
| Z, densidad calculada | 2, 1.363 Mg/m ³ |

| | |
|--|--|
| Coeficiente de absorción | 3.595 mm ⁻¹ |
| F(000) | 530 |
| Intervalo theta para la recolección de datos | 4.06 a 61.98 grad. |
| índices limitantes | -12<=h<=12, -7<=k<=6, -17<=l<=15 |
| Reflexiones recogidas / única | 3911 / 2687 [R(int) = 0.0253] |
| Completamiento a theta = 61.98 | 89.5% |
| Método de refinamiento | Mínimos cuadrados de matriz completa en F ² |
| Datos / limitaciones / parámetros | 26/1/306 |
| Bondad del ajuste en F ² | 1.035 |
| Índice R final [$I > 2\sigma(I)$] | R1 = 0.0382, wR2 = 0.0994 |
| Índice R (todos los datos) | R1 = 0.0423, wR2 = 0.1027 |
| Parámetros de estructura absoluta | 0.02(2) |
| Dif. pico y hueco mayor | 0.270 y -0.201 e. Å ⁻³ |

Tabla 7 Coordenadas atómicas de la sal de HCl: Forma SA-1

Las coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente Å² $\times 10^3$) de la Forma SA-1. U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor U_{ij} ortogonalizado.

| | X | Y | Z | U(eq) |
|-------|----------|----------|----------|-------|
| Cl | 12265(1) | 6142(1) | 1683(1) | 49(1) |
| Cl(1) | 7875(1) | 12955(2) | 4765(1) | 82(1) |
| Cl(2) | 8143(1) | 9869(2) | 6212(1) | 87(1) |
| N(1) | 2603(2) | 8917(4) | -585(2) | 34(1) |
| N(2) | 10328(2) | 9284(4) | 1422(2) | 39(1) |
| C(3) | 7992(3) | 8350(5) | 1854(2) | 31(1) |
| C(4) | 6974(3) | 8951(5) | 360(2) | 32(1) |
| N(5) | 1421(3) | 9376(5) | -494(2) | 47(1) |
| C(6) | 5842(3) | 8414(5) | 549(2) | 32(1) |
| C(7) | 4724(3) | 8458(5) | -145(2) | 32(1) |
| C(8) | 8036(3) | 8902(5) | 998(2) | 31(1) |
| C(9) | 3613(3) | 8927(5) | 63(2) | 36(1) |
| C(10) | 9143(3) | 8296(5) | 2564(2) | 35(1) |
| N(11) | 1476(3) | 8685(5) | -1929(2) | 51(1) |
| C(12) | 5807(3) | 7820(6) | 1405(2) | 37(1) |
| C(13) | 8878(3) | 8695(5) | 3475(2) | 37(1) |
| C(14) | 6859(3) | 7787(6) | 2035(2) | 38(1) |
| C(15) | 4772(3) | 8039(5) | -1033(2) | 41(1) |
| C(16) | 10107(3) | 9607(5) | 2333(2) | 38(1) |
| C(17) | 2614(3) | 8532(5) | -1448(3) | 39(1) |
| C(18) | 9221(3) | 9458(6) | 715(2) | 42(1) |
| C(19) | 8304(4) | 10787(6) | 4526(3) | 47(1) |
| C(20) | 8550(3) | 10430(5) | 3699(3) | 42(1) |
| C(21) | 3747(4) | 8064(6) | -1674(2) | 46(1) |

ES 2 446 971 T3

Las coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente $\text{\AA}^2 \times 10^3$ de la Forma SA-1. U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor U_{ij} ortogonalizado.

| | X | Y | Z | U(eq) |
|--------|-----------|------------|----------|--------|
| C(22) | 821(3) | 9193(6) | -1314(3) | 50(1) |
| C(23) | 8957(4) | 7332(6) | 4108(3) | 48(1) |
| C(24) | 8714(4) | 7701(7) | 4937(3) | 55(1) |
| C(25) | 8399(4) | 9426(8) | 5162(3) | 58(1) |
| OW1 | 12197(4) | 11835(6) | 1559(3) | 63(1) |
| O(01) | 13401(5) | 9513(6) | 2783(4) | 138(2) |
| C(01) | 14893(7) | 7959(17) | 3801(5) | 166(5) |
| C(02) | 14430(8) | 9598(14) | 3370(6) | 139(3) |
| C(03) | 14517(9) | 11360(20) | 3818(8) | 221(8) |
| H(2A) | 10639 | 8162 | 1397 | 46 |
| H(2B) | 10900 | 10076 | 1311 | 46 |
| H(4A) | 7017 | 9351 | -207 | 38 |
| H(9A) | 3554 | 9248 | 638 | 43 |
| H(10A) | 9484 | 7068 | 2573 | 42 |
| H(12A) | 5066 | 7445 | 1549 | 44 |
| H(14A) | 6817 | 7377 | 2600 | 46 |
| H(15A) | 5524 | 7738 | -1183 | 49 |
| H(16A) | 9829 | 10844 | 2381 | 45 |
| H(16B) | 10871 | 9453 | 2750 | 45 |
| H(18A) | 9335 | 8717 | 216 | 50 |
| H(18B) | 9148 | 10709 | 518 | 50 |
| H(20A) | 8495 | 11359 | 3285 | 50 |
| H(21A) | 3795 | 7776 | -2255 | 55 |
| H(22A) | -20 | 9407 | -1461 | 60 |
| H(23A) | 9175 | 6163 | 3970 | 58 |
| H(24A) | 8763 | 6773 | 5351 | 66 |
| HW1 | 12650(50) | 11440(80) | 1990(40) | 67(19) |
| HW2 | 12190(50) | 12930(110) | 1710(40) | 90(20) |
| H(01D) | 13362 | 8533 | 2528 | 207 |
| H(01A) | 14782 | 6981 | 3382 | 249 |
| H(01B) | 14456 | 7696 | 4270 | 249 |
| H(01C) | 15752 | 8098 | 4041 | 249 |
| H(02A) | 15024 | 9777 | 2977 | 167 |
| H(03A) | 14198 | 12289 | 3401 | 331 |
| H(03B) | 15361 | 11617 | 4062 | 331 |
| H(03C) | 14047 | 11331 | 4284 | 331 |

Tabla 8 Datos del cristal de la sal de HCl: Forma N-2

| | |
|--|---|
| Fórmula empírica | C ₂₁ H ₁₇ Cl ₃ N ₄ |
| Peso fórmula | 431.74 |
| Temperatura | 298(2) K |
| Longitud de onda | 1.54178 Å |
| Sistema del cristal, grupo espacial | Ortorómbico, P ₂ ₁ 2 ₁ 2 ₁ |
| Dimensiones de la célula unitaria | a = 7.1183(2) Å alfa = 90 deg. b = 21.2160(7) Å beta = 90 deg. c = 26.3602(9) Å gamma = 90 deg. |
| Volumen | 3981.0(2) Å ³ |
| Z, densidad Calculada | 8, 1.441 Mg/m ³ |
| Coefficiente de absorción | 4.283 mm ⁻¹ |
| F(000) | 1776 |
| Tamaño del cristal | 0.16 x 0.07 x 0.06 mm |
| Intervalo theta para la recolección de datos | 2.67 a 44.53 grad. |
| índices limitantes | -6<=h<=5, -19<=k<=18, -23<=l<=23 |
| Reflexiones recogidas / única | 9626 / 2985 [R(int) = 0.0700] |
| Completamiento a theta = 44.53 | 95.3% |
| Datos / limitaciones / parámetros | 2985 / 0 / 505 |
| Bondad del ajuste en F ² | 1.031 |
| Índice R final [I>2sigma(I)] | R1 = 0.0580, wR2 = 0.1446 |
| Índice R (todos los datos) | R1 = 0.0780, wR2 = 0.1669 |
| Parámetros de estructura absoluta | 0.10(4) |
| Dif. pico y hueco mayor | 0.260 y -0.278 e. Å ⁻³ |

Tabla 9 Coordenadas atómicas de la sal de HCl: Forma N-2

Las coordenadas atómicas (x 10⁴) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente (Å² x 10³) de la Forma N-2. U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor U_{ij} ortogonalizado.

| | X | Y | Z | U(eq) |
|-------|----------|---------|---------|-------|
| Cl(1) | 4498(5) | 2054(2) | 5726(1) | 84(1) |
| Cl(2) | 8606(6) | 2604(2) | 5897(1) | 98(1) |
| Cl(3) | 13423(5) | 8143(1) | 1794(1) | 75(1) |
| Cl(4) | 9097(4) | 8448(1) | 1988(1) | 73(1) |
| Cl(5) | -2074(4) | 5119(1) | 4228(1) | 71(1) |
| Cl(6) | 3031(4) | 5078(1) | 2983(1) | 66(1) |
| N(1) | 2223(11) | 4893(4) | 4125(3) | 52(2) |
| N(2) | 61(15) | 7409(6) | 6214(5) | 64(3) |
| N(3) | -573(13) | 7985(6) | 6078(5) | 65(3) |
| N(4) | -306(16) | 7936(6) | 6927(5) | 75(4) |
| N(5) | 7228(10) | 5382(4) | 3091(3) | 47(2) |
| N(6) | 9780(14) | 2724(5) | 1073(5) | 56(3) |

ES 2 446 971 T3

Las coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) de la Forma N-2. U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor Uij ortogonalizado.

| | X | Y | Z | U(eq) |
|-------|-----------|---------|---------|-------|
| N(7) | 10462(14) | 2158(6) | 1235(4) | 62(3) |
| N(8) | 10074(16) | 2166(6) | 367(4) | 70(3) |
| C(1) | 3750(20) | 3157(6) | 5294(4) | 67(4) |
| C(2) | 5220(20) | 2801(5) | 5526(4) | 62(4) |
| C(3) | 6990(20) | 3065(8) | 5577(5) | 75(4) |
| C(4) | 7330(20) | 3646(7) | 5390(5) | 75(5) |
| C(5) | 5980(20) | 3987(6) | 5149(5) | 67(4) |
| C(6) | 4180(20) | 3750(6) | 5092(4) | 57(4) |
| C(7) | 2634(17) | 4168(5) | 4848(4) | 53(3) |
| C(8) | 3267(15) | 4321(5) | 4307(4) | 54(3) |
| C(9) | 2762(18) | 5465(5) | 4424(5) | 63(4) |
| C(10) | 2298(13) | 5348(6) | 4977(5) | 44(3) |
| C(11) | 2294(14) | 4749(5) | 5175(5) | 42(3) |
| C(12) | 1796(17) | 4667(5) | 5682(5) | 57(3) |
| C(13) | 1424(16) | 5177(6) | 5975(5) | 57(3) |
| C(14) | 1510(15) | 5791(5) | 5785(5) | 45(3) |
| C(15) | 1928(14) | 5865(5) | 5284(5) | 44(3) |
| C(16) | 1095(14) | 6353(6) | 6107(5) | 44(3) |
| C(17) | 466(16) | 6920(7) | 5908(5) | 52(3) |
| C(18) | -747(19) | 8258(7) | 6533(8) | 79(5) |
| C(19) | 230(20) | 7382(8) | 6719(8) | 79(4) |
| C(20) | 856(16) | 6812(7) | 6955(5) | 61(3) |
| C(21) | 1241(15) | 6307(6) | 6639(6) | 58(4) |
| C(31) | 11260(20) | 6456(5) | 2095(5) | 68(4) |
| C(32) | 12471(16) | 6939(6) | 1978(4) | 63(4) |
| C(33) | 11878(19) | 7564(6) | 1953(4) | 61(3) |
| C(34) | 9939(18) | 7684(5) | 2033(4) | 55(3) |
| C(35) | 8744(17) | 7205(5) | 2162(4) | 51(3) |
| C(36) | 9370(18) | 6600(5) | 2199(4) | 52(3) |
| C(37) | 8002(17) | 6074(5) | 2356(4) | 49(3) |
| C(38) | 8399(14) | 5938(5) | 2920(4) | 51(3) |
| C(39) | 7870(18) | 4792(5) | 2834(5) | 60(4) |
| C(40) | 8081(17) | 4873(6) | 2263(5) | 53(3) |
| C(41) | 8178(17) | 5465(5) | 2060(5) | 52(3) |
| C(42) | 8419(18) | 5507(5) | 1536(6) | 66(4) |
| C(43) | 8611(16) | 4964(7) | 1238(4) | 59(3) |
| C(44) | 8532(16) | 4370(6) | 1459(5) | 54(3) |
| C(45) | 8220(17) | 4337(5) | 1978(5) | 57(3) |

ES 2 446 971 T3

Las coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) de la Forma N-2. U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor Uij ortogonalizado.

| | X | Y | Z | U(eq) |
|--------|-----------|---------|---------|-------|
| C(46) | 8796(17) | 3796(6) | 1143(5) | 54(3) |
| C(47) | 9454(16) | 3252(7) | 1367(5) | 56(3) |
| C(48) | 10601(16) | 1851(6) | 794(7) | 67(4) |
| C(49) | 9511(17) | 2725(6) | 563(7) | 55(4) |
| C(50) | 8909(16) | 3292(7) | 321(5) | 62(4) |
| C(51) | 8534(16) | 3805(6) | 614(6) | 53(3) |
| H(1A) | 2481 | 4958 | 3795 | 62 |
| H(1C) | 979 | 4827 | 4155 | 62 |
| H(5A) | 7327 | 5336 | 3429 | 56 |
| H(5C) | 6012 | 5453 | 3016 | 56 |
| H(1B) | 2535 | 2999 | 5277 | 81 |
| H(4B) | 8526 | 3818 | 5427 | 90 |
| H(5B) | 6262 | 4384 | 5021 | 80 |
| H(7B) | 1466 | 3924 | 4831 | 63 |
| H(8B) | 4609 | 4401 | 4302 | 65 |
| H(8C) | 3009 | 3966 | 4086 | 65 |
| H(9A) | 2075 | 5829 | 4301 | 76 |
| H(9B) | 4095 | 5547 | 4386 | 76 |
| H(12A) | 1718 | 4264 | 5818 | 68 |
| H(13A) | 1102 | 5116 | 6313 | 69 |
| H(15A) | 1967 | 6267 | 5145 | 52 |
| H(17A) | 322 | 6962 | 5559 | 62 |
| H(18A) | -1175 | 8671 | 6562 | 94 |
| H(20A) | 998 | 6783 | 7305 | 73 |
| H(21A) | 1607 | 5926 | 6783 | 70 |
| H(31A) | 11679 | 6042 | 2104 | 81 |
| H(32A) | 13726 | 6845 | 1914 | 76 |
| H(35A) | 7486 | 7294 | 2226 | 62 |
| H(37A) | 6713 | 6232 | 2322 | 59 |
| H(38A) | 9722 | 5846 | 2967 | 61 |
| H(38B) | 8090 | 6306 | 3123 | 61 |
| H(39A) | 6970 | 4458 | 2901 | 71 |
| H(39B) | 9067 | 4664 | 2976 | 71 |
| H(42A) | 8454 | 5901 | 1382 | 79 |
| H(43A) | 8793 | 5002 | 890 | 71 |
| H(45A) | 8104 | 3945 | 2133 | 69 |
| H(47A) | 9678 | 3241 | 1714 | 67 |
| H(48A) | 11041 | 1439 | 779 | 80 |

| Las coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) de la Forma N-2. U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor U_{ij} ortogonalizado. | | | | |
|---|------|------|-----|-------|
| | X | Y | Z | U(eq) |
| H(50A) | 8777 | 3311 | -30 | 74 |
| H(51A) | 8094 | 4171 | 460 | 63 |

Ejemplo 48 Difracción de rayos-x en polvo de la Formas SA-1 y N-2

5 Los datos difracción de rayos-X en polvo (PXR) data se obtuvieron usando un Bruker C2 GADDS. La radiación fue Cu $K\alpha$ (40KV, 40MA). La distancia muestra-detector fue 15 cm. Las muestras de polvo se colocaron en capilares de vidrio sellados de 1 mm o menos de diámetro; el capilar se giró durante la recolección de datos. Los datos se recolectaron por $3 \leq 2\theta \leq 35^\circ$ con un tiempo de exposición de la muestra de al menos 1000 segundos. Los arcos de difracción bidimensional resultantes se integraron para crear un PXR unidimensional tradicional. Los resultados del patrón de PXR y un patrón simulado calculado a partir de los datos del único cristal se muestran en la Figura 1.

10 La Tabla 10 enumera los pico característicos PXR que describen la Forma SA-1 ((S)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina monohidrocloruro monoisopropanolato monohidrato) y la Forma N-2 ((S)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina monohidrocloruro). Particularmente, la Tabla 10 muestra las posiciones de los picos de difracción característicos (grados $2\theta \pm 0.1$) a temperatura ambiente, basados en un patrón de alta calidad recogido con un difractor (CuK α) con un capilar de hilado con 2θ calibrado con una NIST u otro estándar adecuado.

Tabla 10

| Forma SA-1 | Forma N-2 |
|------------|-----------|
| 5.8 | 8.3 |
| 8.1 | 8.9 |
| 9.1 | 10.9 |
| 10.8 | 14.2 |
| 11.7 | 14.7 |
| 13.0 | 16.7 |
| 13.3 | 17.3 |
| 14.5 | 18.0 |
| 15.1 | 18.4 |
| 15.4 | 18.8 |
| 16.2 | 20.2 |
| 16.8 | 21.9 |

20 Ejemplo 49 Calorimetría diferencial de barrido de la Forma SA-1

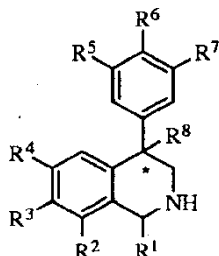
25 Los experimentos de calorimetría diferencial de barrido (DSC) se realizaron con un modelo de instrumentos TA Q1000 o 2920. La muestra (aproximadamente 2-6 mg) se pesó en un cacerola de aluminio herméticamente sellada y agujereada y se registró con precisión en una centésima de miligramo, y se transfirió a la DSC. El instrumento se purgó con gas nitrógeno a 50 ml/min. Los datos se recogieron entre la temperatura ambiente y 300 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. La trama se hizo con los picos endotérmicos apuntando hacia abajo. Los resultados se muestran en la Figura 2.

30 Ejemplo 50 Análisis termogravimétrico de la Forma SA-1

Los resultados se muestran en la Figura 3.

REIVINDICACIONES

5 1. Un compuesto de la Fórmula (I):



10 en donde

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

R¹ es H, C₁-C₆alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₄-C₇ cicloalquilalquilo, C₁-C₆haloalquilo, o gem-dialquilo del cual cada alquilo es C₁-C₄;

R² es H, halógeno, -OR¹¹, -S(O)_nR¹², -CN, -C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², C₁-C₆alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆cicloalquilo, o C₄-C₇ cicloalquilalquilo, y en donde cada uno de C₁-C₆alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇cicloalquilalquilo es opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados en cada aparición de estos del grupo que consiste de C₁-C₃ alquilo, halógeno, -CN, -OR⁹, -NR⁹R¹⁰, y fenilo el cual es opcionalmente sustituido 1 a 3 veces con halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ alcoxi, -CN, -OR⁹, o -NR⁹R¹⁰;

R³ es un arilo seleccionado del grupo que consiste de fenilo, naftilo, indanilo, e indenilo, o un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de piridilo, 2-oxo-piridin-1-ilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2, 3-oxadiazolilo, 1,3, 4-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tetrazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolinilo, oxoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoaxazolilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, 4*H*-cromenilo, indolizínilo, quinolizínilo, 6*aH*-tieno[2,3-*d*]imidazolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridinilo, tieno[2,3-*b*]furanilo, tieno[2,3-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*b*]piridinilo, furo[2,3-*b*]piridinilo, furo[3,2-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*d*]pirimidinilo, furo[3,2-*d*]pirimidinilo, tieno[2,3-*b*]pirazinilo, furo[2,3-*b*]pirazinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazinilo, 6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[*d*]oxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol, 3,3-dimetil-2-oxoindolinilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[*c*][1,2,5]tiadiazolilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, y 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo, o un heterociclo no aromático seleccionado del grupo que consiste de pirrolidinilo, 2-oxopirrolidinilo, piperidinilo, 2-oxopiperidinilo, azepanilo, 2-oxoazepanilo, 2-oxooxazolidinilo, morfolino, 3-oxomorfolino, tiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, piperazinilo, y tetrahidro-2*H*-oxazinilo; en donde el arilo, heteroarilo, o heterociclo no aromático es opcionalmente sustituido de 1 a 4 veces con sustituyentes como los definidos más abajo en R¹⁴;

R⁴, R⁵ y R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente H o son seleccionados del grupo que consiste de halógeno, -OR¹¹, -NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)R¹², -NR¹¹C(O)₂R¹², -NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, -S(O)_nR¹², -CN, -C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo, y en donde cada uno de C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo es opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados en cada aparición de estos del grupo que consiste de C₁-C₃ alquilo, halógeno, -CN, -OR⁹, -NR⁹R¹⁰, y fenilo el cual es opcionalmente sustituido 1 a 3 veces con halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄haloalquilo, C₁-C₄ alcoxi, -CN, -OR⁹, o -NR⁹R¹⁰;

R⁸ es H, C₁-C₆ alquilo, halógeno, u OR¹¹;

R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente H, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄haloalquilo, C₁-C₄ alcoxilalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₄-C₇cicloalquilalquilo, -C(O)R¹³, fenilo, o bencilo, donde el fenilo o bencilo es opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente en cada aparición de este del grupo que consiste de halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, y C₁-C₄ alcoxi;

o R⁹ y R¹⁰ se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de piperidina, pirrolidina, piperazina, N-metilpiperazina, morfolina, o tiomorfolina;

R¹¹ es H, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ alcoxi, C₃-C₆cicloalquilo, C₄-C₇ cicloalquilalquilo, -C(O)R¹³, fenilo o bencilo, donde el fenilo o bencilo es opcionalmente sustituido 1 a 3 veces con halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, o C₁-C₄ alcoxi;

R¹² es H, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ alcoxi, C₃-C₆cicloalquilo, C₄-C₇ cicloalquilalquilo, fenilo, o bencilo, donde el fenilo o bencilo es opcionalmente sustituido 1 a 3 veces con halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, o C₁-C₄ alcoxi;

o R¹¹ y R¹² se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de piperidina, pirrolidina, piperazina, N-metilpiperazina, morfolina, o tiomorfolina, siempre que solamente uno de R⁹ y R¹⁰ o R¹¹ y R¹² se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de piperidina, pirrolidina, piperazina, N-metilpiperazina, morfolina, o tiomorfolina;

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

n es 0, 1, o 2; y

R¹⁴ es independientemente seleccionado en cada aparición de un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de halógeno, -NO₂, -OR¹¹, -NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)R¹², -NR¹¹C(O)₂R¹², -NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, -S(O)_nR¹², -CN, -C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo, donde C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo son opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados en cada aparición del grupo que consiste de C₁-C₃ alquilo, halógeno, Ar, -CN, -OR⁹, y -NR⁹R¹⁰, o un óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos o un solvato de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹ es H, C₁-C₆ alquilo, o gem-dialquilo del cual cada alquilo es C₁-C₄.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

R¹ es H, C₁-C₆ alquilo, o gem-dialquilo del cual cada alquilo es C₁-C₄;

R² es H, halógeno, -OR¹¹, -S(O)₂R¹², C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₆ alquilo sustituido;

R³ es arilo, heteroarilo, o heterociclo no aromático;

R⁴ es H, F, o Cl; y

R⁵, R⁶, y R⁷ son cada uno independientemente H, halógeno, -OR¹¹, -NR¹¹R¹², -S(O)₂R¹², -C(O)R¹², C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₆alquilo sustituido.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

R¹ es H o gem-dimetilo;

R² es H;

R³ es fenilo, o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de piridilo, 2-oxo-piridin-1-ilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2, 3-oxadiazolilo, 1,3, 4-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tetrazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolinilo, oxoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, 4*H*-cromenilo, indolizínilo, quinolizínilo, 6*aH*-tieno[2,3-*d*]imidazolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridinilo, tieno[2,3-*b*]furanilo, tieno[2,3-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*b*]piridinilo, furo[2,3-*b*]piridinilo, furo[3,2-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*d*]pirimidinilo, furo[3,2-*d*]pirimidinilo, tieno[2,3-*b*]pirazinilo, furo[2,3-*b*]pirazinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazinilo, 6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenczo[*d*]oxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol, 3,3-dimetil-2-oxoindolinilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, benzo[*c*][1,2,5]oxazolilo, benzo[*c*][1,2,5]tiadiazolilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, y 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo, o heterociclo no aromático seleccionado del grupo que consiste de pirrolidinilo, 2-oxopirrolidinilo, piperidinilo, 2-oxopiperidinilo, azepanilo, 2-oxo-azepanilo, 2-oxooxazolidinilo, morfolino, 3-oxomorfolino, tiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, piperazinilo, y tetrahidro-2*H*-oxazinilo; en donde el fenilo, heteroarilo, o el heterociclo no aromático es opcionalmente sustituido de 1 a 4 veces con sustituyentes como los definidos más abajo en R¹⁴;

R⁴ es H o F;

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

R⁷ es H o F; y

R⁸ es H, OH, o F.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

R¹ es H o gem-dimetilo;

R² es H;

R³ es 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, 1*H*-pirazol-3-ilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3-(metanosulfonyl)fenilo, 4-(metanosulfonyl)fenilo, 3-carbamoylfenilo, 4-carbamoylfenilo, piridina-2-ilo, piridina-3-ilo, piridina-4-ilo, 2-aminopiridinilo, 3-aminopiridinilo, 4-aminopiridinilo, piridazin-3-ilo, 6-metilpiridazin-3-ilo, 6-(trifluorometil)piridazin-3-ilo, 6-(difluorometil)piridazin-3-ilo, 6-(difluorometoxi)metil)piridazin-3-ilo, 6-aminopiridazin-3-ilo, (6-(hidroximetil)piridazin-3-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 3-aminopirazin-2-ilo, 5-aminopirazin-2-ilo, 6-aminopirazin-2-ilo, 2-oxopiridin-1(2*H*)-ilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo, 6-oxopiridazin-1(6*H*)-ilo, 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-2(3*H*)-ilo, 3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7(8*H*)-ilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-ilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-ilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolin-5-ilo, 3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazinilo, o oxooxazolidin-3-ilo;

R⁴ es H o F;

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

R⁷ es H; y

R⁸ es H.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste de:

4-(4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)benzonitrilo;
 7-(6-metilpiridazin-3-il)-4-p-tolil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
 6-(4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)piridazin-3-amina;
 6-(4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-N-metilpiridazin-3-amina;
 4-(4-clorofenil)-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
 6-(4-(4-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)piridazin-3-amina;
 4-(4-clorofenil)-7-(6-cloropiridazin-3-il)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
 4-(4-clorofenil)-1-metil-7-(piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
 4-(4-clorofenil)-7-(6-metoxipiridazin-3-il)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
 4-(3,4-diclorofenil)-1,1-dimetil-7-(piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
 4-(3,4-diclorofenil)-1,1-dimetil-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
 4-(3,4-diclorofenil)-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
 4-(3,4-diclorofenil)-7-(6-(difluorometoxi)piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
 2-(4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)benzonitrilo;
 3-(4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)benzonitrilo;
 4-(3,4-diclorofenil)-7-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
 1-(4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)piridin-2(1*H*)-ona;
 2-(4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)piridazin-3(2*H*)-ona;
 4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-7-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
 4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-7-(6-metilpiridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
 4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-7-(6-metoxipiridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
 6-(4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)piridazin-3(2*H*)-ona;
 4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-7-(3-(metilsulfonyl)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
 4-(4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3,5-dimetilisoxazol;
 4-(4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)benzamida;
 5-(4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)pirazin-2-amina;
 6-(4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)pirazin-2-amina;
 4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
 7-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
 4-(3,4-diclorofenil)-7-(6-(difluorometoxi)piridazin-3-il)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
 4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-7-(pirazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
 4-(3,4-diclorofenil)-7-(piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
 6-(4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)piridazin-3-amina;
 4-(4-clorofenil)-1,1-dimetil-7-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
 4-(4-(4-clorofenil)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)benzamida;
 6-(4-(3,4-diclorofenil)-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)piridazin-3-amina;
 7-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
 7-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
 4-(3,4-diclorofenil)-7-(6-(difluorometoxi)piridazin-3-il)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
 y un óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos, o un solvato de los mismos.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R¹ es C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₆ cicloalquilo, C₄-C₇ cicloalquilalquilo, C₁-C₆ haloalquilo, o gem-dialquilo del cual cada alquilo es C₁-C₄;

R⁴ es seleccionado del grupo que consiste de H, halógeno, -NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)R¹², -NR¹¹C(O)₂R¹², -NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, -SOR¹², -S(O)₂R¹², -CN, -C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo, y en donde cada uno de C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo es opcionalmente sustituido con de 1 a 3

sustituyentes independientemente seleccionados en cada aparición de estos del grupo que consiste de C₁-C₃ alquilo, halógeno, -CN, -OR⁹, -NR⁹R¹⁰, y fenil el cual es opcionalmente sustituido 1 a 3 veces con halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ alcoxi, -CN, -OR⁹, o -NR⁹R¹⁰; o

o un óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos o un solvato de los mismos; siempre que cuando R³ es fenilo o heterociclo monocíclico aromático, R¹⁴ no puede ser C₁-C₆ alquilo sustituido con -NR⁹R¹⁰.

5

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

10

R¹ es gem-dialquilo del cual cada alquilo es C₁-C₄; o un óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos. o un solvato de los mismos.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones, 7 u 8, en donde R² es H, halógeno, -OR¹¹, -S(O)_nR¹², -CN, -C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₆ alquilo sustituido.

15

10. El compuesto de la reivindicación 9, en donde R² es H o F.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 7 u 8, en donde R³ es fenilo opcionalmente sustituido de 1 a 4 veces con sustituyentes como se define en R¹⁴.

20

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 7 u 8, en donde R³ es un heteroaril seleccionado del grupo que consiste de piridilo, 2-oxo-piridin-1-ilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tetrazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolinilo, oxoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, 4*H*-cromenilo, indolizínilo, quinolizínilo, 6*aH*-tieno[2,3-*d*]imidazolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridinilo, tieno[2,3-*b*]furanilo, tieno[2,3-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*b*]piridinilo, furo[2,3-*b*]piridinilo, furo[3,2-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*d*]pirimidinilo, furo[3,2-*d*]pirimidinilo, tieno[2,3-*b*]pirazinilo, furo[2,3-*b*]pirazinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazinilo, 6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[*d*]oxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol, 3,3-dimetil-2-oxoindolinilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[*c*][1,2,5]tiadiazolilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, y 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo, cada uno de los cuales es opcionalmente e independientemente sustituido de 1 a 4 veces con sustituyentes como los definidos en R¹⁴.

25

30

35

13. El compuesto de la reivindicación 12, en donde R³ es 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, 1*H*-pirazol-3-ilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3-(metanosulfonil)fenilo, 4-(metanosulfonil)fenilo, 3-carbamoilfenilo, 4-carbamoilfenilo, piridina-2-ilo, piridina-3-ilo, piridina-4-ilo, piridazin-3-ilo, 6-metilpiridazin-3-ilo, 6-(trifluorometil)piridazin-3-ilo, 6-(difluorometil)piridazin-3-ilo, 6-(difluorometoxi)metilpiridazin-3-ilo, 6-aminopiridazin-3-ilo, (6-(hidroximetil)piridazin-3-ilo, 6-metoxipiridazin-3-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 3-aminopirazin-2-ilo, 5-aminopirazin-2-ilo, 6-aminopirazin-2-ilo, 2-oxopiridin-1(2*H*)-ilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo, 6-oxopiridazin-1(6*H*)-ilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-ilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-ilo, 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-2(3*H*)-ilo, 3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7(8*H*)-ilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-ilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-ilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolin-5-ilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-ilo, 3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazinilo, o [1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazinilo.

40

45

50

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 7 u 8, en donde R³ es heterociclo no aromático seleccionado del grupo que consiste de pirrolidinilo, 2-oxopirrolidinilo, piperidinilo, 2-oxopiperidinilo, azepanilo, 2-oxoazepanilo, 2-oxooxazolidinilo, morfolino, 3-oxomorfolino, tiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, piperazinilo, y tetrahidro-2*H*-oxazinilo, cada uno de los cuales es opcionalmente e independientemente sustituido de 1 a 4 veces con sustituyentes como los definidos en R¹⁴.

55

15. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 8, en donde R⁴ es H, Cl, F, CH₃, OH, u OCH₃.

16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 7 u 8, en donde R⁴ es H o F.

60

17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 7 u 8, en donde R⁵, R⁶, y R⁷ son cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de H, halógeno, -OR¹¹, -NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)R¹², S(O)NR¹², -CN, -C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², C₁-C₆ alquilo, y C₁-C₆ alquilo sustituido.

65

18. El compuesto de la reivindicación 17, en donde R⁷ es H.

19. El compuesto de la reivindicación 18, en donde R^5 y R^6 son cada uno H, F, Cl, OH, OCH_3 , o CH_3 .
20. El compuesto de la reivindicación 19, en donde R^5 y R^6 son cada uno Cl.
- 5 21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 7 u 8, en donde R^8 es H, OH, CH_3 , o F.
22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:
- 10 R^1 es H, C_1 - C_4 alquilo, o gem-dialquilo del cual cada alquilo es C_1 - C_4 ;
 R^3 es [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-ilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-5-ilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-6-ilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-7-ilo, o [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-8-il el cual es opcionalmente sustituido por R^{14} ;
 R^4 es H, F, Cl, Me, CN, OR^{11} , C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alquenoilo, C_2 - C_6 alquinilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, o C_4 - C_7 cicloalquilalquilo, y en donde cada uno de C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alquenoilo, C_2 - C_6 alquinilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, y C_4 - C_7 cicloalquilalquilo es opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados en cada aparición de estos del grupo que consiste de C_1 - C_3 alquilo, halógeno, -CN, - OR^9 , - NR^9R^{10} , y fenil el cual es opcionalmente sustituido 1 a 3 veces con halógeno, ciano, C_1 - C_4 alquilo, C_1 - C_4 haloalquilo, C_1 - C_4 alcoxi, -CN, - OR^9 , o - NR^9R^{10} .
 R^8 es H, halógeno, OR^{11} o C^1 - C^4 alquilo; o
o un óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos o un solvato de los mismos.
- 20 23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, en donde R^1 es H, metilo, o gem-dimetilo.
24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, en donde R^2 es H, F, Cl, CN, Me, CF_3 , CF_2H , OMe, OCF_3 , OCF_2H , u OH.
- 25 25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, en donde R^3 es [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinil-6-ilo el cual es opcionalmente sustituido por R^{14} .
- 30 26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, en donde R^4 es H, F, Cl, CN, Me, CF_3 , CF_2H , OMe, OCF_3 , OCF_2H , u OH.
- 35 27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, en donde R^5 a R^7 son independientemente, H, F, Cl, CN, Me, CF_3 , CF_2H , OMe, OCF_3 , OCF_2H , u OH.
28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, en donde R^8 es H.
29. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:
- 40 R^1 es H, metilo, o gem-dimetilo;
 R^2 es H, F, Cl, CN, Me, CF_3 , CF_2H , OMe, OCF_3 , OCF_2H , o OH;
 R^3 es [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinil-6-il el cual es opcionalmente sustituido por R^{14} ;
 R^4 es H, F, Cl, CN, Me, CF_3 , CF_2H , OMe, OCF_3 , OCF_2H , u OH;
 R^5 a R^7 es independientemente, H, F, Cl, CN, Me, CF_3 , CF_2H , OMe, OCF_3 , OCF_2H , u OH;
y
45 R^8 es H o metilo,
o un óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos. o un solvato de los mismos.
30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 29, seleccionado del grupo que consiste de:
- 50 7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-6-fluoro-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
4-(3,4-diclorofenil)-7-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
4-(3,4-diclorofenil)-7-(7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
55 4-(3,4-diclorofenil)-7-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
4-(3,4-diclorofenil)-7-(2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
6-(4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2(3H)-ona;
- 60 y un óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos, o un solvato de los mismos.
31. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 7, 8, 22 o 29.
- 65 32. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 7, 8, 22 o 29, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para el uso en el tratamiento de trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD),

5 deterioro cognitivo, trastornos de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada (GAD), trastorno de pánico,
trastorno bipolar o depresión maniaca o trastorno maniaco-depresivo, trastorno obsesivo compulsivo (OCD),
trastorno de estrés post-traumático (PTSD), trastornos de estrés agudos, fobia social, fobias simples, trastorno
10 disfórico pre-menstrual (PMDD), trastorno de ansiedad social (SAD), trastorno depresivo mayor (MDD),
depresión postnatal, distimia, depresión asociada con la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, o
psicosis, parálisis supranuclear, trastornos de la alimentación, obesidad, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa,
trastorno de atracones, diabetes, enfermedades isquémicas, dolor, trastornos de abuso de sustancias,
dependencias químicas, adicción a la nicotina, adicción a la cocaína, adicción a la anfetamina, adicción al
15 alcohol, síndrome de Lesch-Nyhan, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Parkinson, síndrome de
fase lútea tardía o narcolepsia, síntomas psiquiátricos, ira, sensibilidad al rechazo, trastornos del movimiento,
síndrome extrapiramidal, trastornos de tics, síndrome de piernas inquietas (RLS), discinesia tardía, parálisis
supranuclear, trastorno relacionado con el sueño y la alimentación (SRED), síndrome de comedor nocturno
(NES), incontinencia urinaria por esfuerzo (SUI), migraña, dolor neuropático, neuropatía diabética, dolor de
20 espalda baja, síndrome de fibromialgia (FS), dolor de la osteoartritis, dolor de la artritis, síndrome de fatiga
crónica (CFS), disfunción sexual, eyaculación precoz, impotencia masculina, trastornos de termorregulación o
síndrome del intestino irritable (IBS).

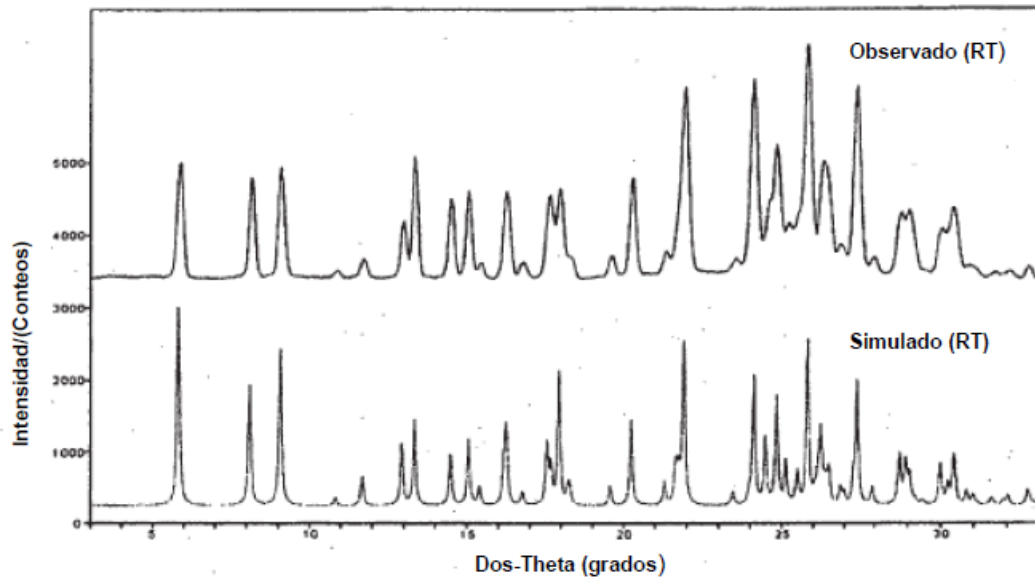


FIGURA 1

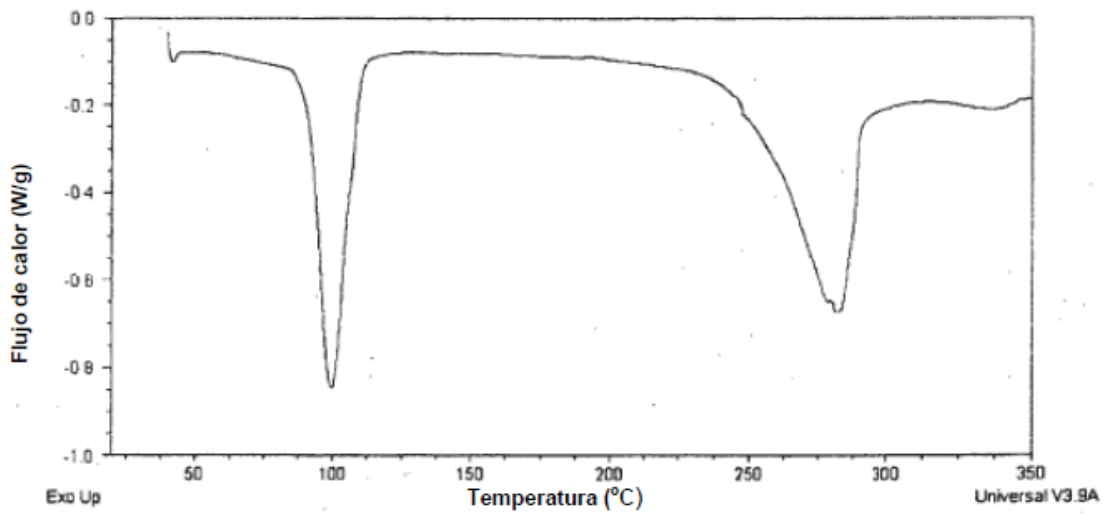


FIGURA 2

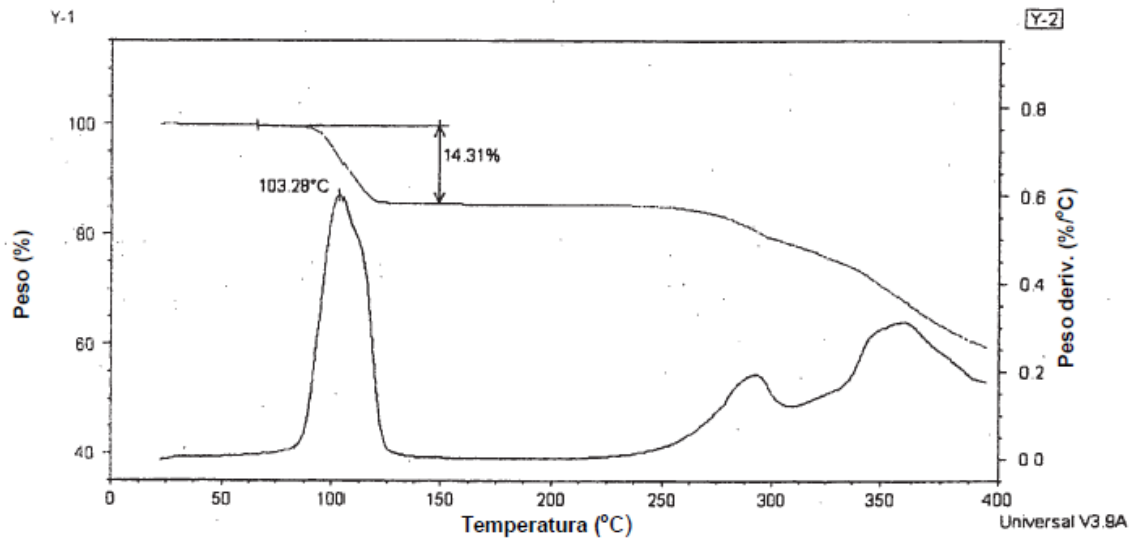


FIGURA 3