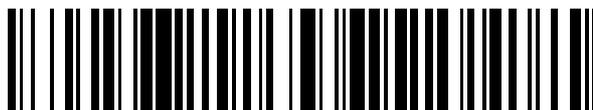


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 470 980**

51 Int. Cl.:

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

C07D 217/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.12.2005 E 05823573 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 1838315**

54 Título: **4-feniltetrahidroisoquinolinas sustituidas, procedimiento para producirlas, su uso como medicamento, así como medicamento que las contiene**

30 Prioridad:

12.01.2005 DE 102005001411

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

24.06.2014

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 PARIS, FR**

72 Inventor/es:

**HEINELT, UWE;
LANG, HANS-JOCHEN;
WIRTH, KLAUS;
LICHER, THOMAS y
HOFMEISTER, ARMIN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 470 980 T3

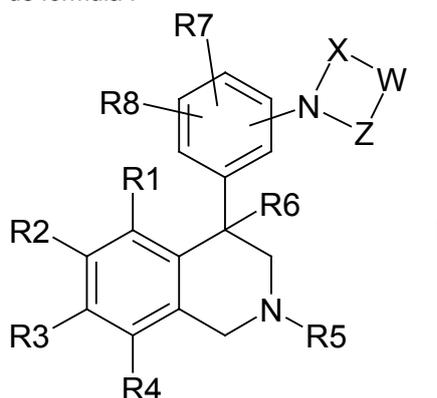
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

4-feniltetrahidroisoquinolinas sustituidas, procedimiento para producirlas, su uso como medicamento, así como medicamento que las contiene.

La invención se refiere a 4-feniltetrahidroisoquinolinas sustituidas. Los medicamentos que comprenden compuestos de este tipo son útiles en la prevención o el tratamiento de diversos trastornos. Por ejemplo, los compuestos se pueden utilizar, *inter alia*, en el evento de trastornos renales, tales como insuficiencia renal aguda o crónica, en el evento de trastornos de la función biliar y en el evento de trastornos respiratorios, tales como ronquidos o apneas del sueño.

La invención se refiere a compuestos de fórmula I



en donde:

- R1, R2, R3 y R4 son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, F, Cl, Br, I, CN, NO₂ o R₁₁-(C_mH_{2m})-A_n⁻;
- m es cero, 1, 2, 3 ó 4;
- n es cero o 1;
- R₁₁ es hidrógeno, metilo o C_pF_{2p+1};
- A es oxígeno, NH, N(CH₃) o S(O)_q;
- p es 1, 2 ó 3;
- q es cero, 1 ó 2;
- R₅ es hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono o cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono;
- R₆ es hidrógeno, OH, F, CF₃, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono o cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono;
- R₇ y R₈ son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, F, Cl, Br, CN, CO₂R₁₂, NR₁₃R₁₄ o R₁₆-(C_{mm}H_{2mm})-B_{nn}⁻;
- R₁₂ es hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono o cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono;
- R₁₃ y R₁₄ son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono o cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono;
- o R₁₃ y R₁₄, con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros en donde un grupo CH₂ puede estar reemplazado por NR₁₅, S u oxígeno;
- R₁₅ es hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono o cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono;
- mm es cero, 1, 2, 3 ó 4;
- nn es cero o 1;
- R₁₆ es hidrógeno, metilo o C_{pp}F_{2pp+1};

- R1 y R3 son hidrógeno;
 R2 y R4 son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, F, Cl, Br, NH₂, NHCH₃ o N(CH₃)₂;
 5 R5 es hidrógeno, metilo, etilo o ciclopropilo;
 R6 es hidrógeno o metilo;
 R7 y R8 son hidrógeno;
 W es C_rH_{2r} o C_sH_{2s-2};
 10 en donde uno o varios grupos CH₂ en C_rH_{2r} y C_sH_{2s-2} pueden estar reemplazados por NR17, oxígeno o S;
 R17 es hidrógeno o metilo;
 r es 2, 3, 4, 5 ó 6;
 s es 2, 3, 4, 5 ó 6;
 15 X es -C(O)- o -S(O)₂-;
 Z es -C(O)-;
 así como sus sales y trifluoroacetatos farmacéuticamente aceptables.

- En otra forma de realización, se da preferencia a los compuestos de la fórmula I, en donde
 20 R1 y R3 son hidrógeno;
 R2 y R4 son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, F, Cl, NH₂, NHCH₃ o N(CH₃)₂;
 R5 es hidrógeno, metilo, etilo o ciclopropilo;
 25 R6 es hidrógeno o metilo;
 R7 y R8 son hidrógeno;
 W es C_rH_{2r} o C_sH_{2s-2};
 en donde uno o varios grupos CH₂ en C_rH_{2r} y C_sH_{2s-2} pueden estar reemplazados por NR17,
 30 oxígeno o S;
 R17 es hidrógeno o metilo;
 r es 2, 3, 4, 5 ó 6;
 s es 2, 3, 4, 5 ó 6;
 X es -C(O)- o -S(O)₂-;
 35 Z es -C(O)-;
 así como sus sales y trifluoroacetatos farmacéuticamente aceptables.

- Muy particularmente preferidos son los compuestos de la fórmula I seleccionados del grupo de
 40 1-[2-(8-bromo-6-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1-metil-imidazolidin-2,4-diona,
 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1-metil-imidazolidin-2,4-diona,
 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona,
 (S)-1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-hidroxi-pirrolidin-2,5-diona,
 (R)-1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-hidroxi-pirrolidin-2,5-diona,
 45 (R)-1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-hidroxi-pirrolidin-2,5-diona,
 (S)-1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-hidroxi-pirrolidin-2,5-diona,
 4-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-morfolin-3,5-diona,
 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-oxazolidin-2,4-diona,
 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-tiazolidin-2,4-diona,
 50 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
 (S)-1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-piperidin-2,6-diona,
 (R)-1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-piperidin-2,6-diona,
 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3,5-dimetil-piperidin-2,6-diona,
 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-pirrolidin-2,5-diona,
 55 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3,3-dimetil-pirrolidin-2,5-diona,
 1-[2-(6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
 1-[4-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-piperidin-2,6-diona,
 1-[4-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,

- 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-piperidin-2,6-diona,
 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-piperidin-2,6-diona,
 1-[3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
 5 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona,
 3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona,
 3-[3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona,
 10 3-[4-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona,
 3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona,
 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-oxazolidin-2,4-diona,
 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-5-metil-imidazolidin-2,4-diona,
 (3R,4S)-1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3,4-dimetil-pirrolidin-2,5-diona,
 15 1-[4-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
 1-[3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-piperidin-2,6-diona,
 1-[3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-piperidin-2,6-diona,
 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona,
 20 1-[2-((R)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-5-isopropil-imidazolidin-2,4-diona,
 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-5-isobutil-imidazolidin-2,4-diona,
 (R y S)-3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-5-(2-metilsulfanil-etil)-imidazolidin-2,4-
 diona,
 25 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-5,5-dimetil-imidazolidin-2,4-diona,
 1-[2-(6,8-dicloro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-tiazolidin-2,4-diona,
 1-[2-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
 1-[2-((S)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
 30 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3,3,4,4-tetrametil-pirrolidin-2,5-diona,
 (S)-1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-piperidin-2,6-diona,
 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-4,4-dimetil-piperidin-2,6-diona
 y
 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
 35 así como sus sales y trifluoroacetatos farmacéuticamente aceptables.

Se prefieren especialmente los compuestos de la fórmula I seleccionados del grupo de

- 1-[2-(8-bromo-6-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1-metil-imidazolidin-2,4-diona,
 40 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1-metil-imidazolidin-2,4-diona,
 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona,
 (S)-1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-hidroxi-pirrolidin-2,5-diona,
 (R)-1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-hidroxi-pirrolidin-2,5-diona,
 (R)-1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-hidroxi-pirrolidin-2,5-diona,
 45 (S)-1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-hidroxi-pirrolidin-2,5-diona,
 4-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-morfolin-3,5-diona,
 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-oxazolidin-2,4-diona,
 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-tiazolidin-2,4-diona,
 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
 50 (S)-1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-piperidin-2,6-diona,
 (R)-1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-piperidin-2,6-diona,
 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3,5-dimetil-piperidin-2,6-diona,
 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-pirrolidin-2,5-diona,
 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3,3-dimetil-pirrolidin-2,5-diona,
 55 1-[2-(6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
 1-[4-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-piperidin-2,6-diona,
 1-[4-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-piperidin-2,6-diona,
 60 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-piperidin-2,6-diona,

1-[3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrol2,5-diona,
 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona,
 5 3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona,
 3-[3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona,
 3-[4-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona,
 3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona,
 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-oxazolidin-2,4-diona,
 10 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-5-metil-imidazolidin-2,4-diona,
 (3R,4S)-1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3,4-dimetil-pirrolidin-2,5-diona,
 1-[4-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrol-2,5-diona,
 1-[3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-piperidin-2,6-diona,
 1-[3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
 15 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-piperidin-2,6-diona
 y
 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona,
 así como sus sales y trifluoroacetatos farmacéuticamente aceptables.

20 Se prefieren excepcionalmente los compuestos de la fórmula I seleccionados del grupo de:
 1-[2-(8-bromo-6-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1-metil-imidazolidin-2,4-diona,
 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1-metil-imidazolidin-2,4-diona,
 25 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona,
 (S)-1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-hidroxi-pirrolidin-2,5-diona,
 (R)-1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-hidroxi-pirrolidin-2,5-diona,
 (R)-1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-hidroxi-pirrolidin-2,5-diona,
 (S)-1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-hidroxi-pirrolidin-2,5-diona,
 30 4-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-morfolin-3,5-diona,
 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-oxazolidin-2,4-diona,
 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-tiazolidin-2,4-diona,
 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
 (S)-1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-piperidin-2,6-diona,
 (R)-1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-piperidin-2,6-diona,
 35 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3,5-dimetil-piperidin-2,6-diona,
 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-pirrolidin-2,5-diona,
 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3,3-dimetil-pirrolidin-2,5-diona,
 1-[2-(6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
 1-[4-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-piperidin-2,6-diona,
 40 1-[4-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-piperidin-2,6-diona,
 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-piperidin-2,6-diona,
 1-[3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrol2,5-diona,
 45 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona,
 3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona,
 3-[3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona,
 50 3-[4-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona,
 3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona
 y
 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-oxazolidin-2,4-diona,
 así como sus sales y trifluoroacetatos farmacéuticamente aceptables.

55 Otra forma de realización comprende compuestos de la fórmula I, en donde
 R1, R2, R3 y R4

son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, F, Cl, Br, CN o $R_{11}-(C_mH_{2m})-A_n^-$:

60 m es cero o 1;
 n es cero o 1;

ES 2 470 980 T3

- R11 es hidrógeno, metilo o C_pF_{2p+1} ;
 A es oxígeno, NCH_3 o $S(O)_q$;
 p es 1 ó 2;
 q es cero, 1 ó 2;
- 5 R5 es hidrógeno, metilo, etilo o ciclopropilo;
 R6 es hidrógeno o metilo;
 R7 y R8 son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, F, Cl, CN, CO_2R_{12} , $NR_{13}R_{14}$ o $R_{16}-(C_{mm}H_{2mm})-B_{nn-}$;
- 10 R12 es hidrógeno, metilo o etilo;
 R13, R14 son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono o cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono;
 o
 R13 y R14,
- 15 con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5, 6 ó 7 miembros en donde un grupo CH_2 puede estar reemplazado por NR_{15} , S u oxígeno;
 R15 es hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono o cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono;
- 20 mm es cero, 1 ó 2;
 nn es cero o 1;
 R16 es hidrógeno, metilo o $C_{pp}F_{2pp+1}$;
 B es oxígeno o $S(O)_{qq}$;
 pp es 1 ó 2;
 qq es cero, 1 ó 2;
- 25 W es C_rH_{2r} o C_sH_{2s-2} ;
 en donde uno o varios grupos CH_2 en C_rH_{2r} y C_sH_{2s-2} pueden estar reemplazados por NR_{17} , oxígeno o S;
- 30 R17 es hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono o cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono;
 r es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;
 s es 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;
- X es $-C(O)-$ o $-S(O)_2-$;
 Z es un enlace;
- 35 así como sus sales y trifluoroacetatos farmacéuticamente aceptables.
- Se da preferencia a los compuestos de fórmula I, en donde:
- 40 R1 y R3 son hidrógeno;
 R2 y R4 son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, F, Cl, Br, NH_2 , $NHCH_3$ o $N(CH_3)_2$;
- R5 es hidrógeno, metilo, etilo o ciclopropilo;
 R6 es hidrógeno o metilo;
 R7 y R8 son hidrógeno;
- 45 W es C_rH_{2r} o C_sH_{2s-2} ;
 en donde uno o varios grupos CH_2 en C_rH_{2r} y C_sH_{2s-2} pueden estar reemplazados por NR_{17} , oxígeno o S;
- 50 R17 es hidrógeno, metilo;
 r es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;
 s es 2, 3, 4, 5 ó 6;
- X es $-C(O)-$ o $-S(O)_2-$;
 Z es un enlace;
- 55 así como sus sales y trifluoroacetatos farmacéuticamente aceptables.
- Se prefieren en particular compuestos de fórmula I, en donde

- R1 y R3 son hidrógeno;
 R2 y R4 son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, F, Cl, NH₂, NHCH₃ o N(CH₃)₂;
- 5 R5 es hidrógeno, metilo, etilo o ciclopropilo;
 R6 es hidrógeno o metilo;
 R7 y R8 son hidrógeno;
 W es C_rH_{2r} o C_sH_{2s-2};
- 10 en donde uno o varios grupos CH₂ en C_rH_{2r} y C_sH_{2s-2} pueden estar reemplazados por NR17, oxígeno o S;
- | | | |
|--|-----|------------------------|
| | R17 | es hidrógeno o metilo; |
| | r | es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; |
| | s | es 2, 3, 4, 5 ó 6; |
- 15 X es -C(O)- o -S(O)₂-;
 Z es un enlace;
 así como sus sales y trifluoroacetatos farmacéuticamente aceptables.

Muy particularmente preferidos son los compuestos de la fórmula I seleccionados del grupo de

20 1-[2-(8-bromo-6-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2-ona,
 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-1,3-dihidro-imidazol-2-ona,
 (R)-6,8-dicloro-4-[2-(1,1-dioxo-1-??-isotiazolidin-2-il)fenil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahiro-isoquinolina,
 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-oxazolidin-2-ona,
 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona,

25 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-imidazolidin-2-ona,
 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2-ona,
 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2-ona,
 1-[3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-piperidin-2-ona,
 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2-ona,

30 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-oxazolidin-2-ona
 y
 6,8-dicloro-4-[4-(1,1-dioxo-1-?-[1,2,5]tiadiazolidin-2-il)-fenil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina,
 así como sus sales y trifluoroacetatos farmacéuticamente aceptables.

35 Se prefieren especialmente los compuestos de la fórmula I seleccionados del grupo de:
 1-[2-(8-bromo-6-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2-ona,
 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-1,3-dihidro-imidazol-2-ona,
 (R)-6,8-dicloro-4-[2-(1,1-dioxo-1-?-isotiazolidin-2-il)fenil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahiro-isoquinolina,
 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-oxazolidin-2-ona,

40 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona,
 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-imidazolidin-2-ona,
 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2-ona,
 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2-ona,
 1-[3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-piperidin-2-ona,

45 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2-ona
 y
 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-oxazolidin-2-ona,
 así como sus sales y trifluoroacetatos farmacéuticamente aceptables.

50 Se prefieren particularmente los compuestos de la fórmula I seleccionados del grupo de:
 1-[2-(8-bromo-6-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2-ona,
 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-1,3-dihidro-imidazol-2-ona,
 (R)-6,8-dicloro-4-[2-(1,1-dioxo-1-?-isotiazolidin-2-il)fenil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahiro-isoquinolina,
 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-oxazolidin-2-ona,

55 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona,
 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-imidazolidin-2-ona,
 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2-ona
 y

1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2-ona, así como sus sales y trifluoroacetatos farmacéuticamente aceptables.

5 En otra forma de realización, se da preferencia a los compuestos de la fórmula I, en donde los radicales R1, R2, R3 y R4 son cada uno, de manera independiente, descritos por hidrógeno, F, Cl, Br, CN o $R_{11}-(C_mH_{2m})-A_n^-$, en donde m y n son cada uno, de manera independiente, cero o 1, R11 es hidrógeno, metilo o C_pF_{2p+1} y A es oxígeno, NCH_3 o $S(O)_q$, en donde p es 1 ó 2 y q es cero, 1 ó 2; se da particular preferencia a los compuestos de la fórmula I, en donde R1 y R3 son cada uno hidrógeno y R2 y R4 son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, F, Cl, Br, NH_2 , $NHCH_3$ o $N(CH_3)_2$, por ejemplo, Cl o Br. En una forma de realización, se da preferencia a los
10 compuestos de la fórmula I, en donde R1 y R3 son cada uno hidrógeno y R2 y R4 son cada uno, de manera independiente, F, Cl, NH_2 , $NHCH_3$ o $N(CH_3)_2$, por ejemplo, Cl.

15 En otra forma de realización, se da preferencia a los compuestos de la fórmula I, en donde R5 es descrito por hidrógeno, metilo, etilo o ciclopropilo; se da particular preferencia a los compuestos de la fórmula I, en donde R5 es hidrógeno, metilo o ciclopropilo, por ejemplo, metilo.

En otra forma de realización, se da preferencia a los compuestos de la fórmula I, en donde R6 es descrito por hidrógeno o metilo, por ejemplo, hidrógeno.

20 En otra forma de realización, se da preferencia a los compuestos de la fórmula I, en donde los radicales R7 y R8 son cada uno, de manera independiente, descritos por hidrógeno, F, Cl, CN, CO_2R_{12} , $NR_{13}R_{14}$ o $R_{16}-(C_{mm}H_{2mm})-B_{nn}^-$, en donde R12 es hidrógeno, metilo o etilo, R13 y R14 son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono o cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, o R13 y R14, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 5, 6 ó 7 miembros en donde un grupo CH_2
25 puede estar reemplazado por NR_{15} , S u oxígeno, y en donde R15 es hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono o cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, y donde mm es cero, 1 ó 2, nn es cero o 1, y R16 es hidrógeno, metilo o $C_{pp}F_{2pp+1}$, donde B es oxígeno o $S(O)_{qq}$, donde pp es 1 ó 2 y qq es cero, 1 ó 2; se da particular preferencia a los compuestos de la fórmula I, en donde R7 y R8 son cada uno hidrógeno.

30 En otra forma de realización, se da preferencia a los compuestos de la fórmula I, en donde W es descrito por C_rH_{2r} o C_sH_{2s-2} en donde uno o varios grupos CH_2 en C_rH_{2r} y C_sH_{2s-2} pueden estar reemplazados por NR_{17} , oxígeno o S, donde R17 es hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono o cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, especialmente hidrógeno o metilo, por ejemplo, hidrógeno, y donde r es 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en particular 2, 3, 4, 5 ó 6, y s es 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en particular 2, 3, 4, 5 ó 6.
35

En otra forma de realización, se da preferencia a los compuestos de la fórmula I, en donde X es $-C(O)-$ o $-S(O)_2-$.

40 En otra forma de realización, se da preferencia a los compuestos de la fórmula I, en donde Z es $-C(O)-$.

En otra forma de realización, se da preferencia a los compuestos de la fórmula I, en donde Z es un enlace.

45 Cuando los compuestos de la fórmula I contienen uno o varios centros de asimetría, pueden tener, de forma independiente, ya sea la configuración S o R. Los compuestos pueden estar presentes como isómeros ópticos, como diastereoisómeros, como racematos o como mezclas en todas sus proporciones. Los compuestos de la fórmula I también pueden estar presentes en forma de isómeros rotacionales.

La presente invención comprende también todas las formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula I.

50 La presente invención también comprende derivados de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo, solvatos tales como hidratos y aductos de alcohol, ésteres, profármacos y otros derivados fisiológicamente aceptables de los compuestos de la fórmula I, y también los metabolitos activos de los compuestos de la fórmula I. Asimismo, la invención comprende todas las modificaciones cristalinas de los compuestos de la fórmula I.

55 Los radicales alquilo pueden ser de cadena lineal o ramificada. Esto también se aplica cuando llevan sustituyentes o aparecen como sustituyentes de otros radicales, por ejemplo, en radicales fluoroalquilo o radicales alcoxi. Ejemplos de radicales alquilo son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo (= 1-metiletilo), n-butilo, isobutilo

(= 2-metilpropilo), sec-butilo (= 1-metilpropilo), ter-butilo (= 1,1-dimetiletilo), n-pentilo, isopentilo, ter-pentilo, neopentilo y hexilo. Radicales alquilo preferidos son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y n-butilo. En los radicales alquilo, uno o varios, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos con átomos de flúor. Ejemplos de tales radicales fluoroalquilo son trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, heptafluoroisopropilo. Los radicales alquilo sustituidos pueden estar sustituidos en cualquier posición.

Radicales alquileo, por ejemplo, C_mH_{2m} , $C_{mm}H_{2mm}$ o C_rH_{2r} , pueden ser de cadena lineal o ramificada. También es aplicable cuando llevan sustituyentes o aparecen como sustituyentes de otros radicales, por ejemplo, en radicales fluoroalquileo, por ejemplo, en C_pF_{2p} y $C_{pp}F_{2pp}$. Ejemplos de radicales alquileo son metileno, etileno, 1-metilmetileno, propileno, 1-metiletileno, butileno, 1-propilmetileno, 1-etil-1-metilmetileno, 1,2-dimetiletileno, 1,1-dimetilmetileno, 1-etiletileno, 1-metilpropileno, 2-metilpropileno, pentileno, 1-butilmetileno, 1-propiletileno, 1-metil-2-etiletileno, 1,2-dimetilpropileno, 1,3-dimetilpropileno, 2,2-dimetilpropileno, hexileno y 1-metilpentileno. En radicales alquileo, uno o varios, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos con átomos de flúor. Los radicales alquileo sustituidos pueden estar sustituidos en cualquier posición. En los radicales alquileo, uno o varios grupos CH_2 pueden estar reemplazados por oxígeno, S, NH, N-alquilo o N-cicloalquilo. Tanto en cadenas alquileo lineales como ramificadas, los grupos CH_2 pueden estar reemplazados por oxígeno, S, NH, N-alquilo o N-cicloalquilo, por ejemplo, como un radical 1-hidroxietileno.

Los radicales alqueno, por ejemplo, C_sH_{2s-2} , pueden ser de cadena lineal o ramificada. Esto sucede también cuando llevan sustituyentes, por ejemplo, en radicales fluoroalqueno. Los radicales alqueno pueden estar insaturados en diferentes posiciones. Ejemplos de radicales alqueno son etenileno, 1-metiletenileno, propenileno, but-1-enileno, but-2-enileno, 1-metilprop-1-enileno, 1,2-dimetiletileno, pentenileno o hexenileno. En radicales alqueno, uno o varios, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos con átomos de flúor. Los radicales alqueno pueden estar sustituidos en cualquier posición. En los radicales alqueno, uno o varios grupos CH_2 pueden estar reemplazados por oxígeno, S, NH, N-alquilo o N-cicloalquilo. Tanto en cadenas alqueno lineales como ramificadas, los grupos CH_2 pueden estar reemplazados por oxígeno, S, NH, N-alquilo o N-cicloalquilo.

Ejemplos de radicales cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En radicales cicloalquilo, uno o varios, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos con átomos de flúor. Los radicales cicloalquilo sustituidos se pueden sustituir en cualquier posición. Los radicales cicloalquilo también pueden estar presentes en forma ramificada como alquilocicloalquilo o cicloalquilalquilo, por ejemplo, metilciclohexilo o ciclohexilmetilo.

Ejemplos de anillos de NR₁₃R₁₄, donde R₁₃ y R₁₄ con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros son morfolina, pirrolidina, piperidina, piperazina y N-metilpiperazina.

Los grupos terminales CH_3 en un radical alquilo también son considerados unidades CH_2 y se interpretan en este contexto como restos CH_2-H . Esto también se aplica en radicales alquileo ramificados, por ejemplo, C_mH_{2m} , $C_{mm}H_{2mm}$ o C_rH_{2r} .

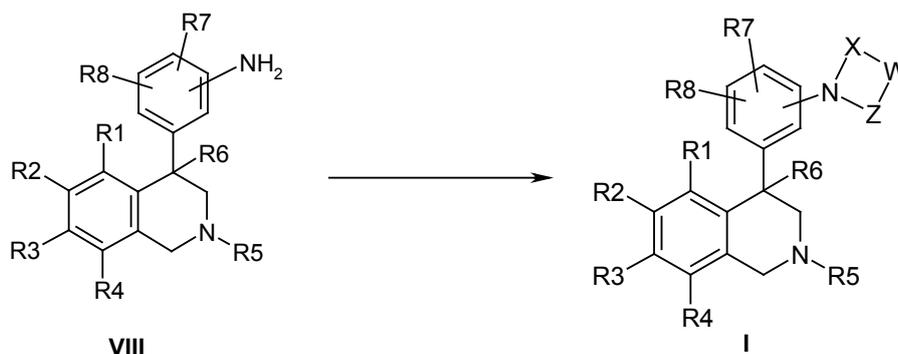
Cuando una variable, por ejemplo, cicloalquilo o R₁, aparece más de una vez como un componente, las definiciones de las variables son independientes entre sí en todo momento.

Cuando los compuestos de la fórmula I contienen uno o más grupos ácidos o básicos o uno o más heterociclos básicos, la invención también incluye las sales fisiológica o toxicológicamente aceptables correspondientes, especialmente las sales farmacéuticamente utilizables. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula I pueden desprotonarse en un grupo ácido y usarse, por ejemplo, en la forma de sales de metal alcalino, con preferencia sales de sodio o de potasio, o en la forma de sales de amonio, por ejemplo, como sales con amoniaco o aminas orgánicas o aminoácidos. Dado que los compuestos de la fórmula I siempre contienen al menos un grupo básico, también se pueden preparar en la forma de sus sales por adición de ácidos fisiológicamente aceptables, por ejemplo, con los siguientes ácidos: de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfónico, o de ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido malónico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico. Sales por adición de ácidos de utilidad incluyen sales de todas las sales farmacológicamente aceptables, por ejemplo, haluros, especialmente hidrocioruros, lactatos, sulfatos, citratos, tartratos, acetatos, fosfatos, metilsulfonatos, p-toluenosulfonatos, adipatos, fumaratos, gluconatos, glutamatos,

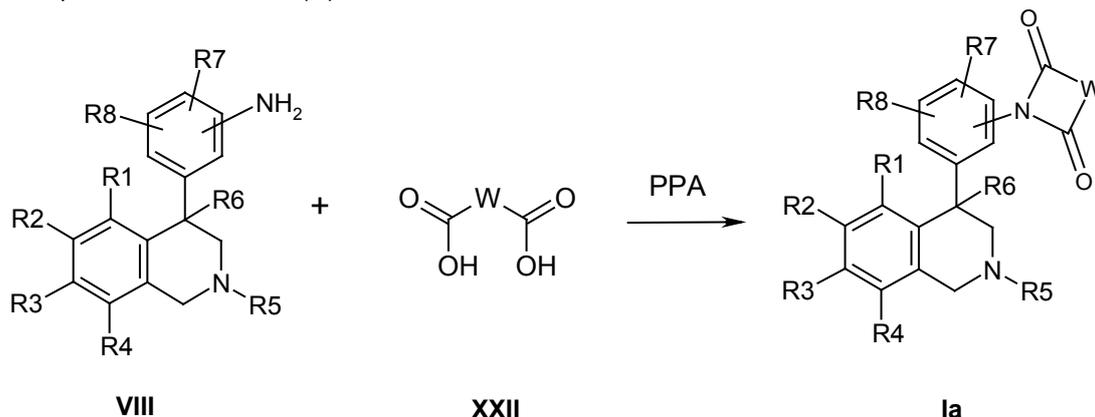
glicerolfosfatos, maleatos y pamoatos (este grupo también corresponde a los aniones fisiológicamente aceptables); pero también trifluoroacetatos.

Objeto de la presente invención son también los procedimientos descritos a continuación para preparar los compuestos de la fórmula I.

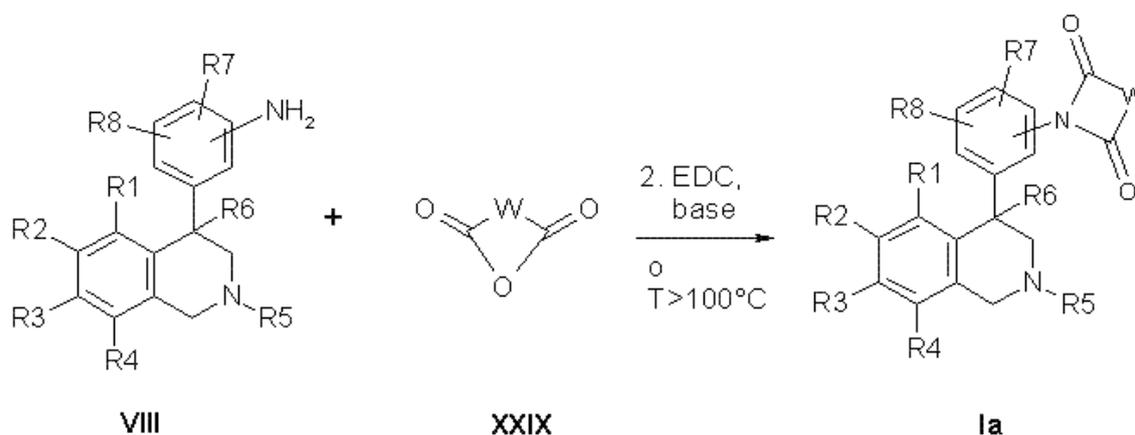
Los compuestos de la fórmula I descritos aquí se pueden preparar, por ejemplo, de acuerdo o análogamente a los métodos de la bibliografía a partir de derivados de anilina de la fórmula VIII



La anilina de la fórmula VIII puede convertirse, por ejemplo, por calentamiento con los correspondientes ácidos de la fórmula XXII en ácido polifosfórico (PPA) en los compuestos de la fórmula Ia (Tetrahedron Letters 2003, 44, 2133), donde R1 a R8 y W son cada uno como se definen con anterioridad y X y Z corresponden cada uno a -C(O)-.



De modo alternativo, es posible obtener compuestos de la fórmula Ia haciendo reaccionar las anilinas de la fórmula VIII en solventes apróticos tales como diclorometano con anhídridos del tipo XXIX para dar los ácidos de amida intermediarios. Las imidas deseadas de la fórmula Ia se obtienen luego por cierre de anillo de los intermediarios en solventes apróticos tales como diclorometano con reactivos de ciclación apropiados como EDC en presencia de bases tales como base de Hünig. De modo alternativo, los intermediarios también se pueden calentar en solventes de alto punto de ebullición, tales como éter difenílico, o enteramente sin solvente, de modo que se forma el cierre de anillo con pérdida de agua, donde los radicales R1-R8 y W son cada uno como se definieron con anterioridad y X y Z corresponden cada uno a -C(O)-.



5 Los compuestos de la fórmula Ib se pueden formar, por ejemplo, en una reacción de dos etapas a partir de ésteres isocianatocarboxílicos de la fórmula XII. En este caso, la urea se forma primero como un intermediario por reacción del nitrógeno de la anilina con el grupo isocianato antes de que haya un cierre de anillo posterior bajo catálisis ácida, donde R1 a R8 son cada uno como se definieron con anterioridad,

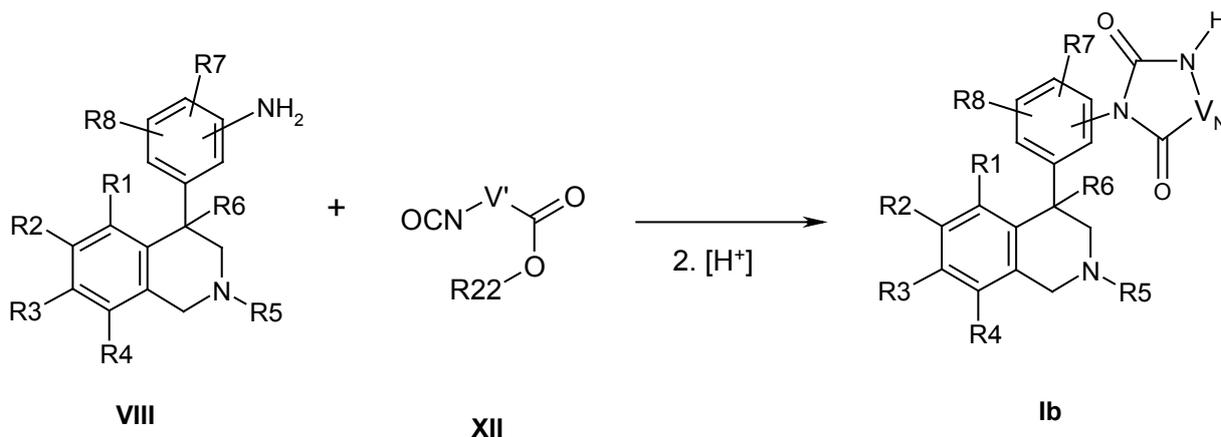
X y Z corresponden cada uno a -C(O)-,

R22 es alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo o etilo,

-V_N-NH- es un radical W en donde un grupo terminal CH₂ fue reemplazado por NH

10 y

-V'-NCO es un radical W en el que un grupo terminal CH₂ fue reemplazado por un grupo isocianato.



15 Una variación en el radical R17 puede lograrse posteriormente por alquilación del compuesto de la fórmula Ib en presencia de una base, por ejemplo, diisopropilamida de litio o hexametildisilazida de litio o de sodio con un agente de alquilación de la fórmula XIII,

donde R1 a R8 y R17 son cada uno como se definieron con anterioridad,

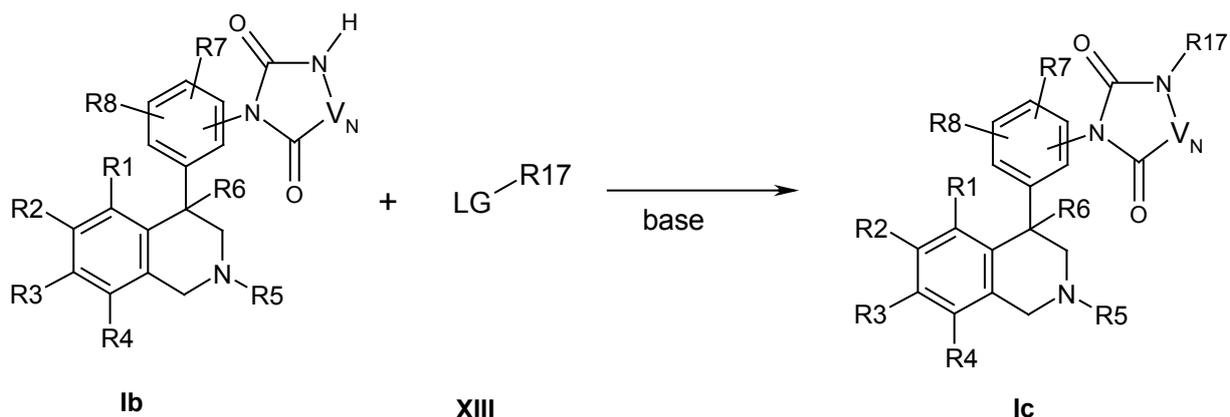
X y Z corresponden cada uno a -C(O)-,

-V_N-NH- es un radical W en el que un grupo terminal CH₂ fue reemplazado por NH,

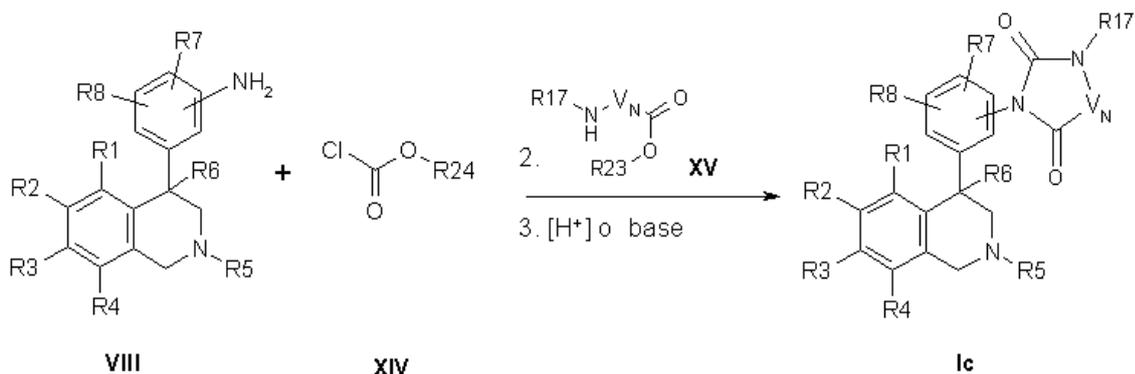
20 -V_N-NR17- es un radical W en el que un grupo terminal CH₂ fue reemplazado por NR17

y

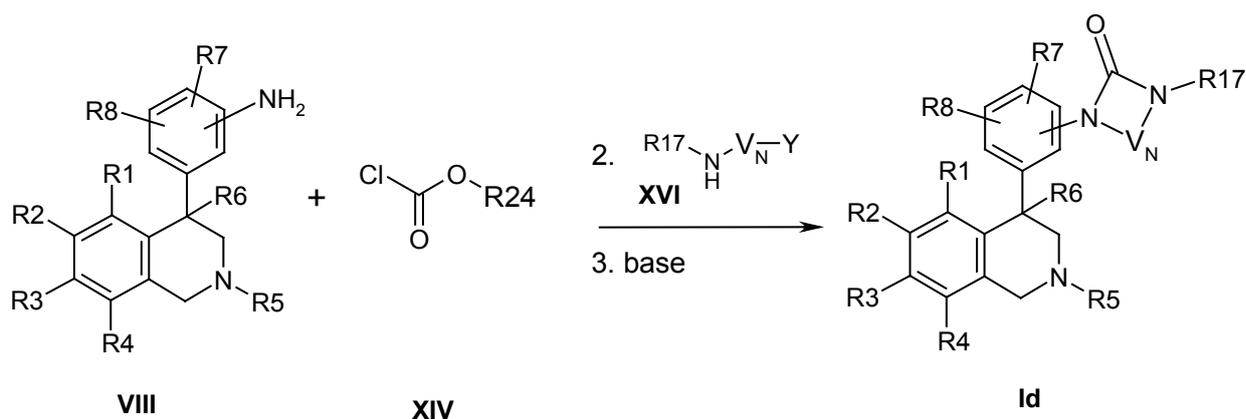
LG corresponde a un grupo lábil común en alquilaciones, por ejemplo, bromuro, cloruro, tosilato o mesilato.



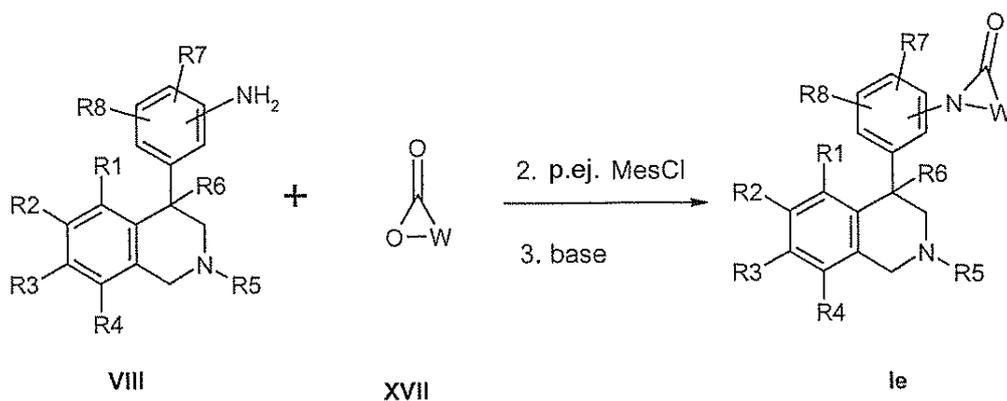
- Alternativamente, el anillo también se puede formar en una secuencia de tres etapas. A este fin, primero se transfiere un grupo carbonilo al nitrógeno anilínico. Esto se hace, por ejemplo, con derivados de ácido clorofórmico de la fórmula XIV o carbonildiimidazol. La posterior reacción con ésteres de amino de la fórmula XV, seguido de la ciclación catalizada con ácido o con base, con preferencia con ácido clorhídrico o hexametildisilazida de sodio, conduce a compuestos de la fórmula Ic, donde R1 a R8, R17 y $-V_N-NR_{17}$ son cada uno como se definieron con anterioridad, R23 es alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo o etilo, y R24 es un radical fenilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, fenilo o 4-nitrofenilo.



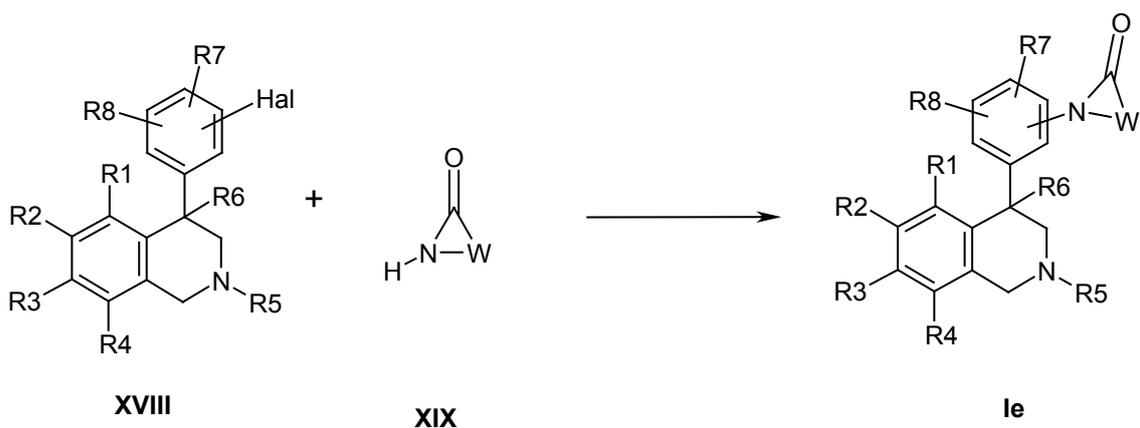
- Las ureas cíclicas de la fórmula Id se pueden obtener a partir del producto de la anilina de la fórmula VIII con el derivado de ácido clorofórmico de la fórmula XIV por reacción del carbamato formado con aminas de la fórmula XVI, seguido de una etapa de ciclación en presencia de una base, por ejemplo, hidruro de sodio, carbonato de potasio o hexametildisilazida de sodio, en la que R1 a R8, R17, R24, $-V_N-NR_{17}$ y $-V_N-NHR_{17}$ son cada uno como se definieron con anterioridad, Y es un grupo lábil, por ejemplo, cloro, o incluso un precursor de un grupo lábil, por ejemplo, hidroxilo, que luego se convierte en un grupo lábil, por ejemplo, con cloruro de mesilo.



Las lactamas de la fórmula le se pueden preparar haciendo reaccionar una anilina de la fórmula VIII con lactonas de la fórmula XVII (Synlett 2001, 1485), en las hidroxiamidas formadas como un intermediario, preparando a partir del grupo hidroxilo por reacción con, por ejemplo, cloruros de sulfonilo, anhídridos o ácidos fuertes, un buen grupo lábil que luego se sustituye posteriormente con el nitrógeno anilínico, preferentemente en presencia de una base, por ejemplo, hidruro de sodio, carbonato de potasio o hexametildisilazida de sodio, donde R1 a R8 y W son cada uno como se definieron con anterioridad, X corresponde a -C(O)- y Z es un enlace.

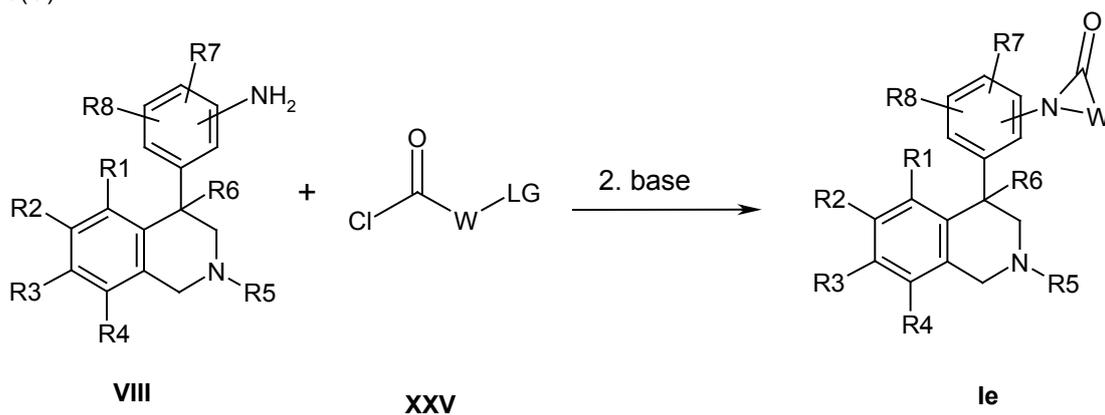


De modo alternativo, también es posible hacer reaccionar sustancias haloaromáticas de la fórmula XVIII directamente con lactamas de la fórmula XIX en presencia de catalizadores, por ejemplo, yoduro de cobre, para dar compuestos de la fórmula le (J. Am. Chem. Soc. 2001, 7727, ibíd. 2002, 7421), donde R1-R8 y W son cada uno como se definieron con anterioridad, X corresponde a -C(O)-, Z es un enlace y Hal es Cl, Br, I u -O-triflato.



Las sustancias haloaromáticas de la fórmula XVIII se preparan a partir de los derivados de carbonilo de la fórmula VI análogamente a la formación de los derivados de anilina de la fórmula VIII que se describe más abajo.

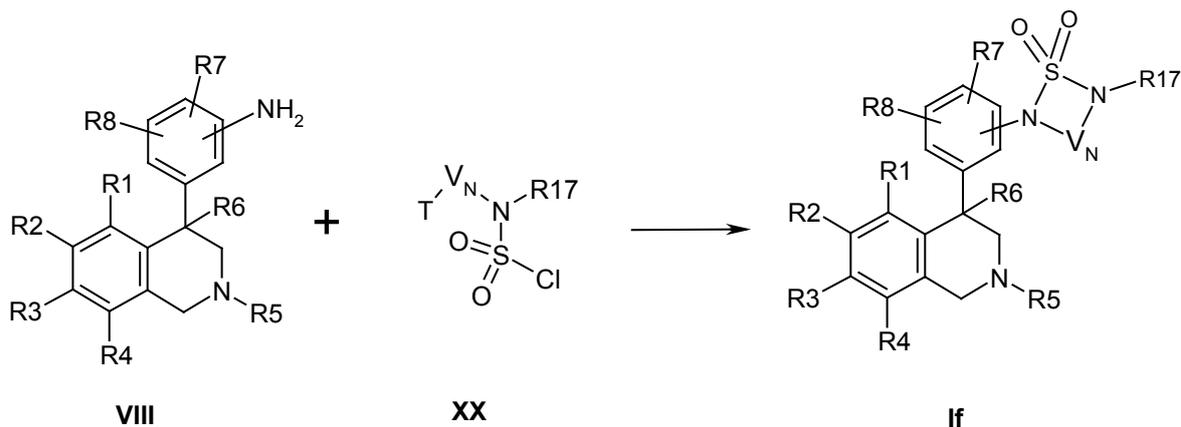
5 Otra alternativa es la reacción de anilinas de la fórmula VIII con cloruros de ácidos de la fórmula XXV para dar compuestos de la fórmula 1e. Las amidas obtenidas como un intermediario se ciclan luego en presencia de bases tales como hidruro de sodio, carbonato de potasio o hexametildisilazida de sodio, en solventes tales como THF, DMSO y DMF. Los radicales R1 a R8, LG y W son cada uno como se definieron con anterioridad,
 10 Z corresponde a un enlace y
 X es $-C(O)-$.



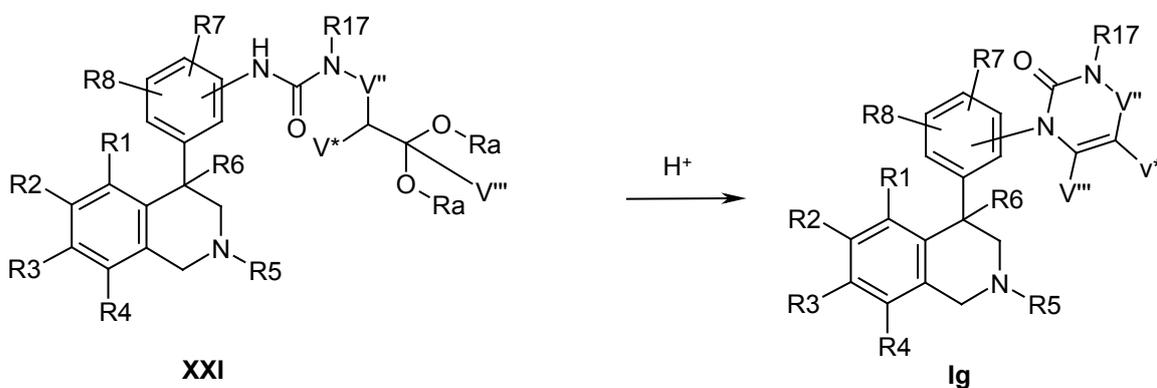
15 Las sulfonamidas de la fórmula 1f se pueden preparar a partir de las anilinas de la fórmula VIII por reacción con cloruros de cloroalquilsulfamilo de la fórmula XX (Tetrahedron Letters 44, 5483 (2003)), donde R1 a R8, R17 y $-N-NR17-$ son cada uno como se definieron con anterioridad,

T es Cl o Br,
 X corresponde a $-SO_2-$

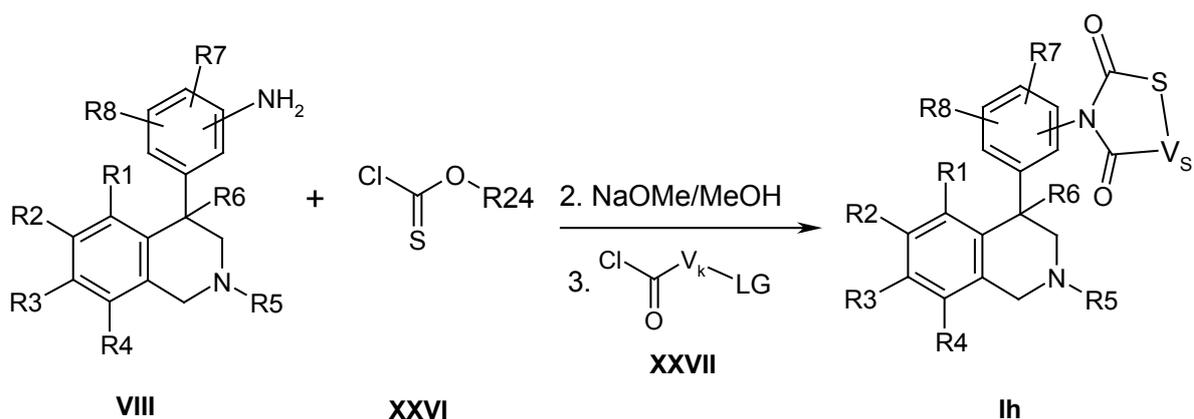
20 y
 Z es un enlace.



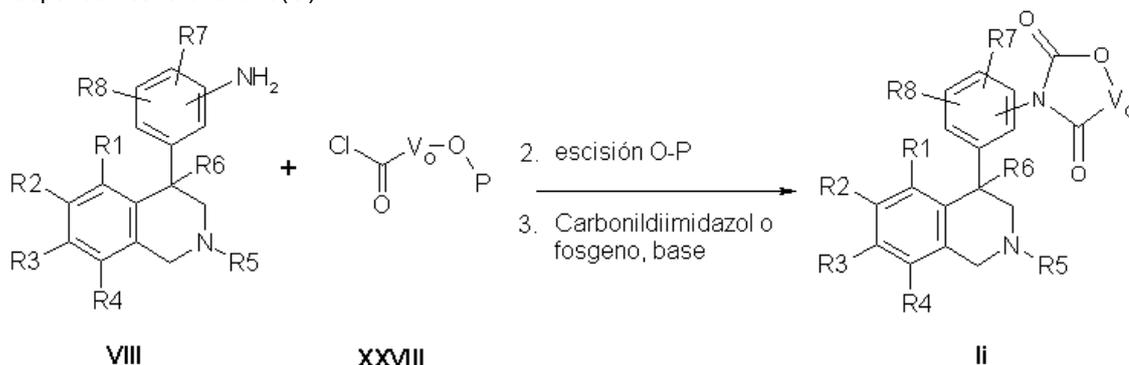
- Los compuestos de la fórmula Ig se pueden formar por medio de una reacción de ciclación catalizada por ácido. A partir de las ureas de la fórmula XXI, que se pueden preparar por medio de uno de los métodos antes mencionados, se preparan compuestos de la fórmula Ig en presencia de ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido fórmico, con eliminación del acetal o acetal, donde R1 a R8 y R17 son cada uno como se definieron con anterioridad, X corresponde a -C(O)-, Z es un enlace,
- 5
- 10 -NR17-V''-CV*HCV'''(ORa)₂ corresponde a un radical W con la definición de C_rH_{2r} en donde un grupo terminal CH₂ fue reemplazado por NR17 y otro grupo CH₂, por un resto acetal/cetal, y V* y V''' representan posibles ramificaciones del radical alqueno, donde Ra es alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo o etilo, o los dos radicales Ra forman juntos un radical etileno y
- 15 -NR17-V''-CV*=CV'''- es un radical W con la definición de C_sH_{2s-2} en donde un grupo terminal CH₂ fue reemplazado por NR17 y V* y V''' representan posibles ramificaciones del radical alqueno.



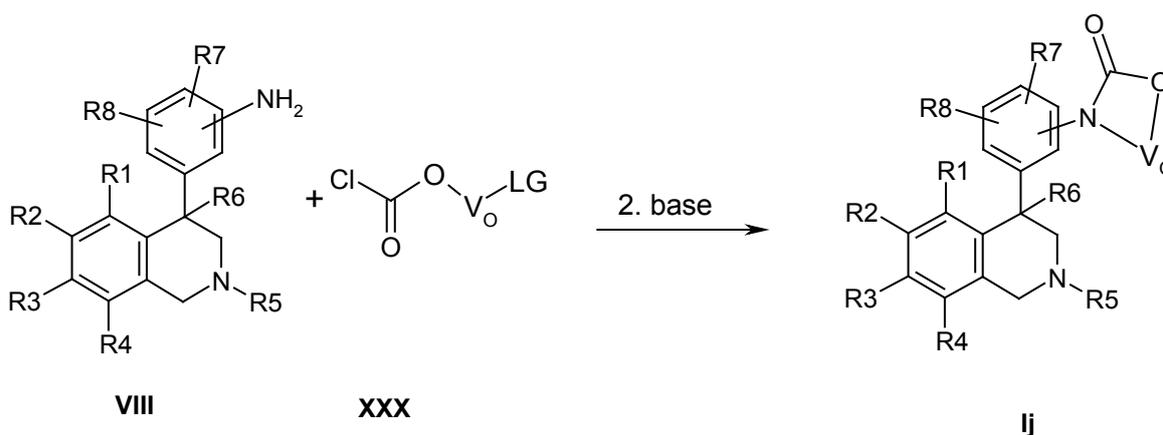
- Los compuestos de la fórmula Ih se pueden obtener haciendo reaccionar primero la anilina VIII con clorotioformatos de la fórmula XXVI como clorotioformato de fenilo, y posteriormente permitiendo la reacción del intermediario resultante tiocarbamato, después del tratamiento con disolución de metóxido de sodio, con un cloruro de ácido del tipo XXVII. Los radicales R1 a R8, R24 y LG son cada uno como se definieron con anterioridad. V_K es un grupo W que se acortó en un grupo CH₂, V_S-S- es un grupo W en donde un grupo CH₂ fue reemplazado por azufre y X y Z corresponden cada uno a -C(O)-.
- 20
- 25



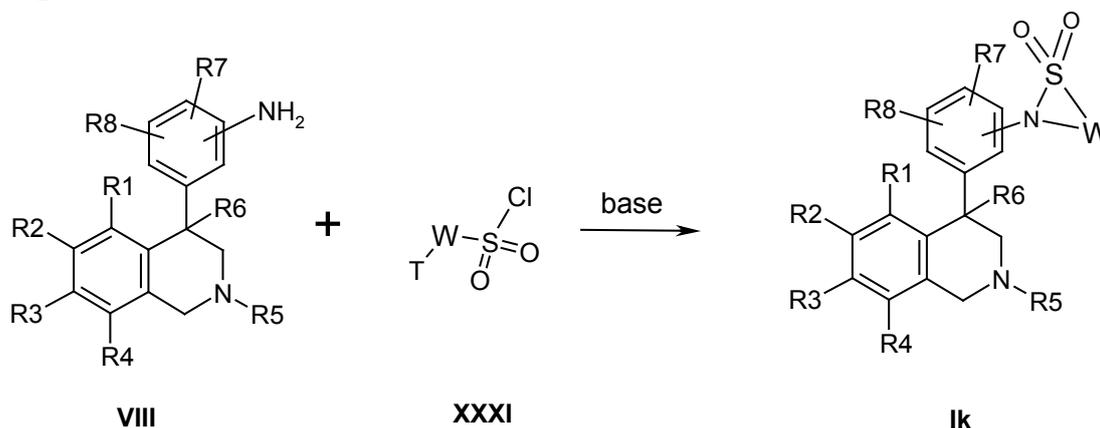
- Los compuestos de la fórmula 1i pueden sintetizarse en una secuencia en tres etapas como sigue. En primer lugar, se hacen reaccionar anilinas del tipo VIII en solventes apróticos como THF en presencia de bases como hexametildisilazida de sodio con cloruros de ácidos del tipo XXVIII para dar amidas intermediarias. Posteriormente, el grupo protector P se elimina del oxígeno en presencia de nucleófilos y bases como carbonato de potasio en metanol. Por último, el alcohol resultante se hace reaccionar en un solvente aprótico como THF con un equivalente de carbonilo como 1,1-carbonildiimidazol o fosgeno en presencia de una base como hexametildisilazida de sodio.
- Los radicales R1-R8 son cada uno como se definieron con anterioridad,
- V_{O-O} corresponde a un grupo W en el que un grupo CH_2 fue reemplazado por oxígeno,
- P corresponde a un grupo protector como acetilo, benzoilo, benzoxicarbonilo o tritilo y
- X y Z corresponden cada uno a $-C(O)-$.



- Los compuestos de la fórmula 1j se pueden preparar por reacción de las anilinas de la fórmula VIII con clorofornatos de la fórmula XXX en solventes apróticos como THF, y posteriormente el cierre del anillo del carbamato intermediario formado en solventes apróticos como THF en presencia de una base como hidruro de sodio. Los radicales R1-R8, LG y V_{O-O} son cada uno como se definieron con anterioridad y
- Z corresponde a un enlace y
- X es $-C(O)-$.



5 Los compuestos de la fórmula Ik se pueden obtener por reacción de las anilinas de la fórmula VIII con cloruros de sulfonilo de la fórmula XXXI en solventes apróticos como THF en presencia de bases como hexametildisilazida de sodio. Los radicales R1-R2, T y W son cada uno como se definieron con anterioridad y Z corresponde a un enlace y X es $-\text{SO}_2-$.



10 Los compuestos de las fórmulas XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XIX, XX, XXII, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX y XXXI son asequibles en comercios o se pueden preparar de acuerdo o de forma análoga a los procesos que se describen en la bibliografía y son conocidos por los especialistas en la técnica.

15 Los compuestos de partida de la fórmula VIII se pueden preparar de la siguiente manera:

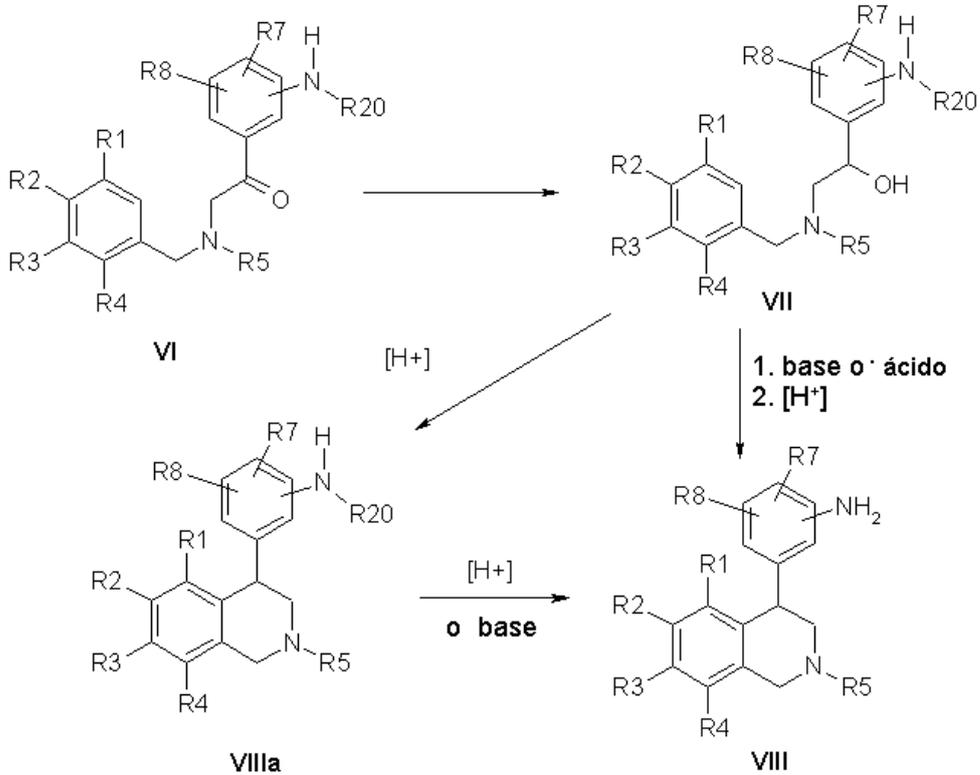
15 La reducción del resto carbonilo en compuestos de la fórmula VI y posterior ciclación catalizada con ácido de los correspondientes alcoholes de la fórmula VII (cf. Tetrahedron Lett. 1989, 30, 5837; Org. Prep. Proced. Int. 1995, 27, 513) puede dar como resultado tetrahidroisoquinolinas de la fórmula VIIIa por medio de procesos conocidos, donde R1 a R8 son cada uno como se definieron con anterioridad

20 y R20 es un grupo protector de nitrógeno familiar para los especialistas en la técnica, por ejemplo, un radical acetilo. Los compuestos de la fórmula VIII se obtienen posteriormente de una manera conocida por el especialista en la técnica, a partir de compuestos del tipo de la fórmula VIIIa por eliminación del grupo protector R20. Esto se realiza en solventes próticos como agua o alcoholes inferiores, preferentemente en catálisis con ácido, por ejemplo, con ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, o en catálisis con base, por ejemplo, en presencia de metóxido de sodio o etóxido.

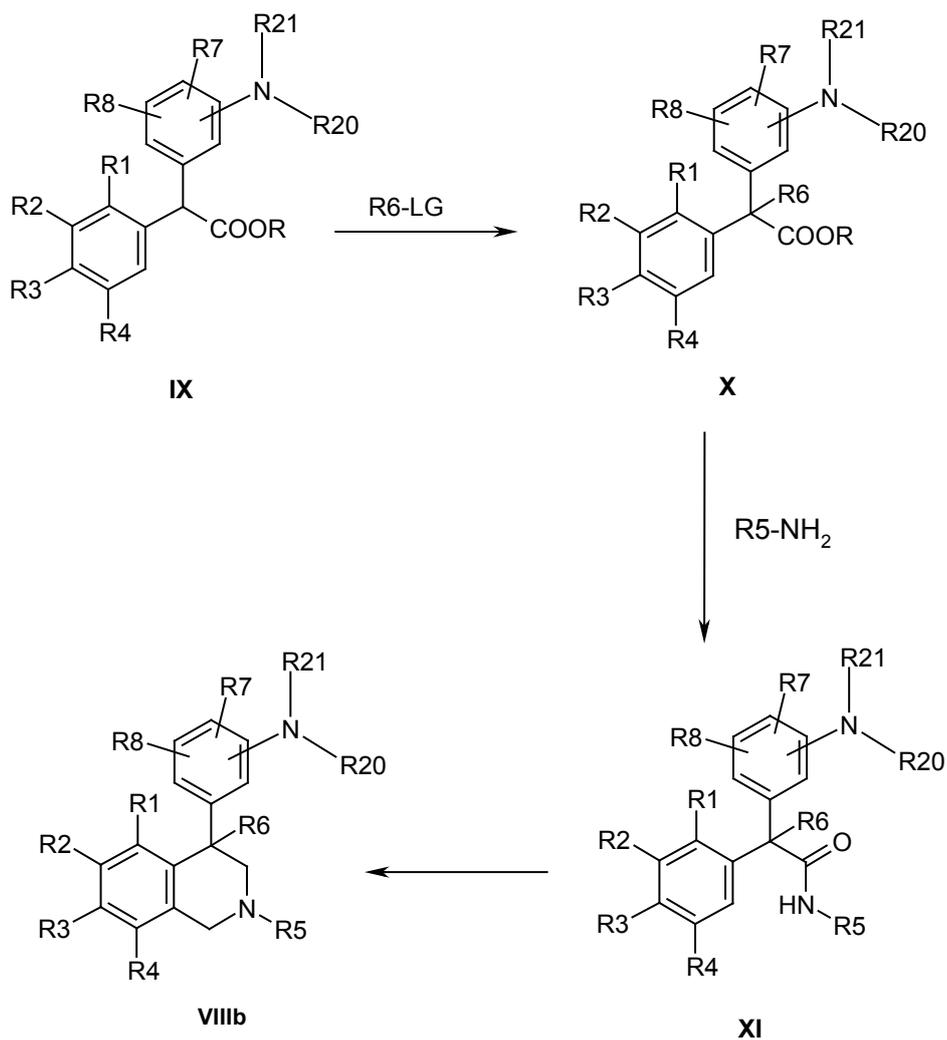
25 De modo alternativo, una vez completa la reducción, el grupo protector R20 puede desprenderse antes de la ciclación, lo cual sucede ventajosamente en presencia de bases fuertes, por ejemplo, metóxido o etóxido de sodio en metanol o etanol. Sin embargo, también es posible eliminar R20 con ácidos tal como ácido clorhídrico, ventajosamente en presencia de alcoholes tales como metanol o etanol. Realizar la eliminación de R20 es recomendable en particular en el caso de los derivados de orto-amino. Así es posible obtener directamente las

30

anilinas desprotegidas de la fórmula VIII.



5 Para preparar compuestos de la fórmula I de alquilo ramificado, en donde R6 no es hidrógeno, los correspondientes ésteres difenilacéticos de la fórmula IX pueden alquilarse en la posición alfa con R6 por medio de métodos conocidos. Ventajosamente, el átomo de hidrógeno anilínico se reemplaza por el grupo protector R21, por ejemplo, aliilo o bencilo. Los compuestos de la fórmula X pueden convertirse por medio de procesos estándar en las correspondientes amidas de la fórmula XI que se convierten en una reacción de tipo Pictet-Spengler en las tetrahydroisoquinolinas deseadas de la fórmula VIIIb (cf. Tetrahedron 1987, 43, 439; Chem. Pharm. Bull. 1985, 33, 340),
10 donde R1 a R8 y R20 son cada uno como se definieron con anterioridad, R21 es un grupo protector, por ejemplo, aliilo o bencilo y LG corresponde a un grupo lábil común en alquilaciones, por ejemplo, cloruro, bromuro, tosilato o mesilato.



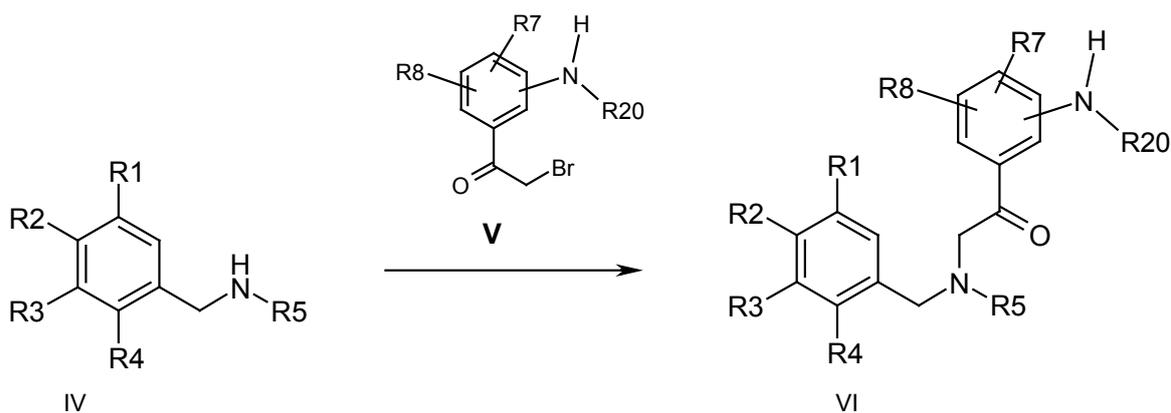
La desprotección del compuesto de la fórmula VIIIb por medio del proceso conocido por los especialistas en la técnica da como resultado la anilina libre de la fórmula VIII. De acuerdo con el tipo de grupo de protección, los grupos protectores de carbonilo como acetilo se eliminan ventajosamente bajo catálisis con ácido (por ejemplo HCl acuoso) o catálisis con base (por ejemplo, por medio de metóxido o etóxido de sodio), mientras que los grupos protectores de bencilo o alilo se desprenden mejor por hidrogenación.

5

Los compuestos de la fórmula IX son asequibles en comercios o se pueden preparar de acuerdo o análogamente a procesos que se describen en la bibliografía y que son conocidos por los especialistas en la técnica.

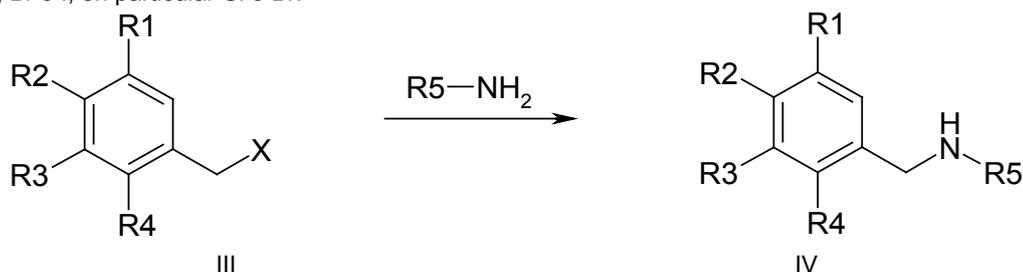
10

Los compuestos de la fórmula VI usados con anterioridad se preparan preferentemente a partir de bencilaminas de la fórmula IV de la manera conocida por los especialistas en la técnica y los compuestos de alfa-bromoacetofenona amino-sustituidos apropiados de la fórmula V, donde R1 a R8 y R20 son cada uno como se definieron con anterioridad

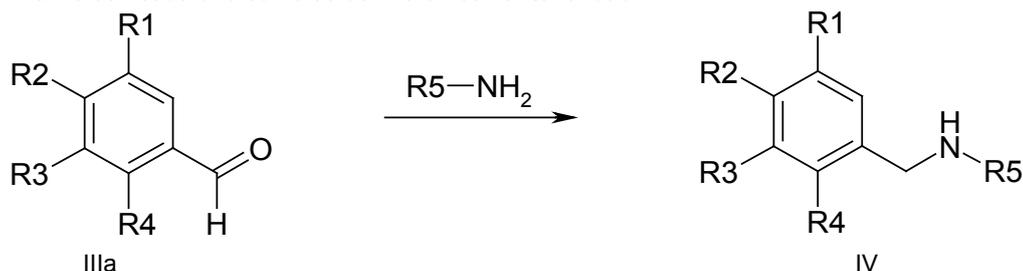


5 Los compuestos de alfa-bromoacetofenona de la fórmula V se pueden obtener en los procesos de la bibliografía a partir de los correspondientes precursores de acetofenona por bromación.

De no estar comercialmente disponibles, los precursores de bencilamina de la fórmula IV se pueden sintetizar por medio de procesos estándar conocidos por los especialistas en la técnica a partir de los correspondientes cloruros o bromuros de bencilo de la fórmula III y las correspondientes aminas, donde R1 a R5 son cada uno como se definieron con anterioridad y X es F, Cl, Br o I, en particular Cl o Br.



15 De modo alternativo, también se pueden obtener compuestos de la fórmula IV por aminación reductiva de un aldehído de la fórmula IIIa por medio de procesos estándar conocidos por los especialistas en la técnica, en la que R1 a R5 son cada uno como se definieron con anterioridad.



20 Los compuestos de las fórmulas III y IIIa y R5-NH₂ están disponibles en comercios o se pueden preparar de acuerdo o análogamente a procesos que se describen en la bibliografía y son conocidos por los especialistas en la técnica.

25 La elaboración y, si se desea, la purificación de los productos y/o intermediarios se lleva a cabo por métodos convencionales tales como extracción, cromatografía o cristalización y etapas de secado convencionales.

30 Fue posible mostrar que los compuestos de la fórmula I son destacados inhibidores del intercambiador de sodio-hidrógeno (NHE), especialmente el intercambiador de sodio-hidrógeno del subtipo 3 (NHE3).

Los inhibidores de NHE3 conocidos hasta ahora derivan, por ejemplo, de compuestos de tipo acilguanidina (EP825178), tipo norbornilamina (WO0144164), tipo 2-guanidinoquinazolina (WO0179186) o tipo benzamidina

(WO0121582, WO0172742). La escualamina, que asimismo se describió como un inhibidor de NHE3 (M. Donowitz et al., Am. J. Physiol. 276 (Cell Physiol. 45): C136 – C144), de acuerdo con el actual estado del conocimiento, no actúa inmediatamente como los compuestos de la fórmula I, pero más bien por medio de un mecanismo indirecto y así logra su máxima intensidad de acción sólo después de una hora.

5 Las tetrahidroisoquinolinas como inhibidores del intercambiador de sodio-hidrógeno del subtipo 3 (NHE3) ya fueron descritas en la solicitud de patente WO 03048129, WO 2004085404 y solicitud alemana N.º 102004046492.8. La solicitud de patente WO 03055880 describe la clase de compuesto relacionado de las sales de tetrahidroisoquinolinio como inhibidores de NHE3. Ahora se halló, sorprendentemente, que los compuestos de la fórmula I descritos en la presente asimismo constituyen potentes inhibidores de NHE3 y tienen ventajosas propiedades farmacológicas y farmacocinéticas.

10 El NHE3 se encuentra en el organismo de varias especies, preferentemente en la vejiga biliar, los intestinos y en los riñones (Larry Fliegel et al., Biochem. Cell. Biol. 76: 735 - 741, 1998), pero también se halló en el cerebro (E. Ma et al., Neuroscience 79: 591 - 603).

15 Debido a sus propiedades inhibitoras del NHE, los compuestos de la fórmula I son apropiados para la prevención y el tratamiento de trastornos causados por una activación de NHE o un NHE activado y también de trastornos que tienen el daño relacionado con NHE como una causa secundaria.

20 Los compuestos de la fórmula I también se pueden usar para el tratamiento y la prevención de trastornos en los que el NHE es sólo parcialmente inhibido, por ejemplo, mediante el uso de una dosis menor.

El uso de los compuestos de la invención se refiere a la prevención y el tratamiento de enfermedades agudas y crónicas en medicina veterinaria y humana.

25 Como consecuencia de sus acciones farmacológicas, los compuestos de la fórmula I son especialmente apropiados para mejorar el impulso respiratorio. Por ello, se pueden emplear para el tratamiento de estados respiratorios perturbados, tal como puede ocurrir, por ejemplo, en el evento de los siguientes estados y trastornos: impulso respiratorio central perturbado (por ejemplo, apneas centrales del sueño, muerte súbita infantil, hipoxia posoperatoria), trastornos respiratorios relacionados con los músculos, trastornos respiratorios después de una ventilación de largo plazo, trastornos respiratorios en el curso de la adaptación en altas montañas, formas obstruictivas y mixtas de apneas del sueño, trastornos pulmonares agudos y crónicos con hipoxia e hiperapnea. Además, los compuestos aumentan el tono muscular de las vías áreas superiores, de modo que se suprimen los ronquidos. Los compuestos mencionados ventajosamente para ello se usan para la preparación de un medicamento para la prevención y el tratamiento de apneas del sueño y trastornos respiratorios relacionados con los músculos, y para la preparación de un medicamento para la prevención y el tratamiento de ronquidos.

30 Puede hallarse ventajosa una combinación de un inhibidor de NHE de la fórmula I con un inhibidor de anhidrasa carbónica (por ejemplo, acetazolamida), en donde la última produce acidosis metabólica y así aumenta en sí misma la actividad respiratoria de modo que se puede lograr la acción mejorada y el uso reducido de ingredientes activos.

35 Como consecuencia de su acción inhibitora de NHE3, los compuestos de la invención protegen las reservas de energía celular que se reducen rápidamente en eventos tóxicos y patogénicos y así llevan al daño celular o a la muerte celular. La absorción de sodio que consume ATP de gran energía en el tubo proximal está bloqueada temporariamente bajo la influencia de inhibidores de NHE3 y la célula puede sobrevivir así una situación aguda patogénica, isquémica o tóxica. Los compuestos son apropiados, por ello, como medicamentos, por ejemplo, para el tratamiento de noxas isquémicas, por ejemplo, de insuficiencia renal aguda. Más aún, los compuestos también son apropiados para el tratamiento de todos los trastornos renales crónicos y formas nefríticas que conducen a una insuficiencia renal crónica como una consecuencia de una deposición incrementada de proteínas. Conforme a ello, los compuestos de la fórmula I son apropiados para preparar un medicamento para el tratamiento de daño diabético tardío, nefropatía diabética y trastornos renales crónicos, especialmente de todas las inflamaciones renales (nefritis) que están asociadas con una mayor deposición de proteína/albumina.

40 Se halló que los compuestos usados de acuerdo con la invención tienen un efecto laxante moderado y, conforme a ello, también se pueden emplear ventajosamente como laxantes o en el evento de impedir la constipación.

45 Más aún, los compuestos según la invención se pueden usar ventajosamente para la prevención y la terapia de trastornos agudos y crónicos del tracto intestinal que son inducidos, por ejemplo, por estados isquémicos en la región intestinal y/o por posterior reperusión o estados de inflamación y eventos. Tales complicaciones pueden suceder, por ejemplo, como un resultado de una peristalsis intestinal inadecuada tal como se observa

60

frecuentemente, por ejemplo, después de intervenciones quirúrgicas, en el evento de constipación o actividad intestinal demasiado reducida.

5 Con los compuestos de la invención, existe la posibilidad de prevenir la formación de cálculos biliares.

Los inhibidores de NHE de la invención son, en general, apropiados para el tratamiento de trastornos que son causados por isquemia y por reperfusión.

10 Como consecuencia de sus propiedades farmacológicas, los compuestos de la invención son apropiados como medicamentos antiarrítmicos.

15 Debido a su componente cardioprotector, los inhibidores del NHE son sumamente adecuados para la prevención del infarto y el tratamiento de infarto, y para el tratamiento de angina de pecho, en cuyos casos también inhiben o reducen en gran medida los procesos patofisiológicos asociados con el desarrollo de estados inducidos por isquemia, en particular en el desencadenamiento de arritmias cardíacas inducidas por isquemia. Dados sus efectos protectores contra situaciones hipóxicas e isquémicas patológicas, los compuestos de la fórmula I, usados de acuerdo con la invención, pueden, a raíz de la inhibición del mecanismo de intercambio Na^+/H^+ celular, utilizarse como medicamentos para el tratamiento de todas las lesiones agudas o crónicas inducidas por isquemia o enfermedades inducidas en forma primaria o secundaria por isquemia.

20 Esto también se refiere a su uso como medicamentos para intervenciones quirúrgicas. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden usar en trasplantes de órganos, en cuyo caso los compuestos se pueden emplear tanto para la protección de los órganos en el donante antes y durante la eliminación, para la protección de órganos eliminados, por ejemplo, en el curso del tratamiento con almacenamiento en baños líquidos fisiológicos o sin ellos, como también en el curso de la transferencia en el organismo receptor pretratado con compuestos de la fórmula I.

25 Los compuestos son asimismo medicamentos protectores valiosos en la realización de intervenciones quirúrgicas de angioplastia, por ejemplo, del corazón y también en órganos y vasos periféricos.

30 Los compuestos de la invención también se pueden utilizar al realizar operaciones de derivación, por ejemplo durante operaciones de derivación en vasos coronarios y en derivaciones aortocoronarias (CABG).

De acuerdo con su acción contra lesión inducida por isquemia, los compuestos de la fórmula I de la invención también se pueden usar en la resucitación después de un paro cardíaco.

35 De acuerdo con su efecto protector contra el daño inducido por isquemia, los compuestos de la invención son también adecuados como medicamentos para el tratamiento de isquemias del sistema nervioso, especialmente del sistema nervioso central, siendo éstos adecuados, por ejemplo, para el tratamiento de apoplejías o edema cerebral.

40 Dado que los inhibidores de NHE protegen el tejido y los órganos humanos efectivamente no sólo contra lesión causada por isquemia y reperfusión, sino también contra la acción citotóxica de medicamentos que se usan especialmente en la terapia contra el cáncer y la terapia de trastornos autoinmunes, su administración combinada con compuestos de la fórmula I es apropiada para reducir o para suprimir los efectos citotóxicos de una terapia. La reducción de los efectos citotóxicos, especialmente en la cardiotoxicidad, como una consecuencia de la co-medificación con inhibidores del NHE también permite aumentar la dosis de los agentes terapéuticos citotóxicos y/o prolongar la medicación con tales medicamentos. Los beneficios terapéuticos de dicha terapia citotóxica se pueden aumentar en gran medida mediante la combinación con inhibidores del NHE. Los compuestos de la fórmula I son apropiados en particular para mejorar la terapia con medicamentos que tienen un componente cardiotóxico no deseado.

50 En general, los inhibidores de NHE descritos en la presente se pueden combinar favorablemente con otros compuestos que asimismo regulan el pH intracelular, en cuyo caso las posibles parejas de la combinación son inhibidores del grupo enzimático de las anhidrasas carbónicas, inhibidores de los sistemas transportadores de iones bicarbonato, como cotransportador de bicarbonato de sodio (NBC) o el intercambiador de cloruro-bicarbonato dependiente del sodio (NCBE), y también con otros inhibidores de NHE con acción inhibitoria sobre otros subtipos de NHE, porque pueden mejorar o modular los efectos reguladores del pH farmacológicamente relevantes de los inhibidores de NHE descritos en la presente.

60 De acuerdo con su efecto protector contra el daño inducido por isquemia, los compuestos de la invención son también adecuados como medicamentos para el tratamiento de isquemias del sistema nervioso, especialmente del sistema nervioso central, siendo éstos adecuados, por ejemplo, para el tratamiento de apoplejías o edema cerebral.

Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son también adecuados para la terapia y prevención de enfermedades y trastornos inducidos por exceso de excitabilidad del sistema nervioso central, en particular para el tratamiento de trastornos epilépticos, espasmos clónicos y tónicos inducidos centralmente, estados de depresión psicológica, trastornos de ansiedad y psicosis. En estos casos, es posible usar los inhibidores del NHE descritos en la presente solos o en combinación con otras sustancias con actividad antiepiléptica o ingredientes activos antipsicóticos, o inhibidores de la anhidrasa carbónica, por ejemplo con acetazolamida, y con otros inhibidores del NHE o el intercambiador de cloruro-bicarbonato dependiente de sodio (NCBE).

5
10 Por otra parte, los compuestos de la invención de la fórmula I son asimismo apropiados para el tratamiento de tipos de choque, por ejemplo, de choque alérgico, cardiogénico, hipovolémico y bacteriano.

Los compuestos de la fórmula I también se pueden usar para la prevención y para el tratamiento de trastornos tromboticos dado que, como inhibidores de NHE, también pueden inhibir la agregación plaquetaria en sí mismos. Son además capaces de inhibir o prevenir la liberación excesiva, que ocurre después de una isquemia o reperfusión, de mediadores de inflamación y coagulación, especialmente del factor von Willebrand y de proteínas selectina trombogénicas. Esto permite la acción patogénica de factores trombogénicos y relevantes para la inflamación por reducir y eliminar. Los inhibidores del NHE de la presente invención pueden, por consiguiente, combinarse con otros ingredientes activos anticoagulantes y/o trombolíticos tales como, por ejemplo, activador del plasminógeno tisular recombinante o natural, estreptocinasa, urocinasa, ácido acetilsalicílico, antagonistas de trombina, antagonistas del factor Xa, sustancias medicinales con actividad fibrinolítica, antagonistas del receptor de tromboxano, inhibidores de fosfodiesterasa, antagonistas del factor VIIa, clopidogrel, ticlopidina, etc. El uso combinado de los presentes inhibidores del NHE con inhibidores del NCBE y/o con inhibidores de anhidrasa carbónica tales como, por ejemplo, con acetazolamida, es particularmente beneficioso.

25
30 Por otra parte, los inhibidores de NHE de la invención despliegan una fuerte acción inhibidora sobre la proliferación de las células, por ejemplo, proliferación de las células del fibroblasto y la proliferación de las células de la musculatura vascular lisa. Los compuestos de la fórmula I son útiles, en consecuencia, como agentes terapéuticos valiosos para trastornos en los que la proliferación celular constituye una causa primaria o secundaria, y en consecuencia se pueden usar como antiateroescleróticos, agentes contra la insuficiencia renal crónica, cánceres. Pueden, en consecuencia, usarse para el tratamiento de hipertrofias e hiperplasias orgánicas, por ejemplo del corazón y de la próstata. Son por lo tanto adecuados para la prevención y el tratamiento de insuficiencia cardíaca (insuficiencia cardíaca congestiva = CHF) y también para el tratamiento y la prevención de hiperplasia prostática o hipertrofia prostática.

35 Los inhibidores de NHE también despliegan un retardo o una prevención de los trastornos fibróticos. Así, son apropiados como destacados agentes para el tratamiento de fibrosis del corazón y también de fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis renal y otros trastornos fibróticos.

40 Como hay una elevación del NHE en hipertensivos esenciales, los compuestos de la fórmula I son apropiados para la prevención y el tratamiento de hipertensión arterial y de trastornos cardiovasculares. En estos casos, se pueden usar solos o con una pareja de combinación apropiada para el tratamiento de hipertensión arterial y para el tratamiento de trastornos cardiovasculares. Por lo tanto, se pueden combinar, por ejemplo, uno o más diuréticos con acción del tipo tiazida, diuréticos del asa, antagonistas de aldosterona y pseudoaldosterona, como hidroclorotiazida, indapamida, politiazida, furosemida, piretanida, torasemida, bumetanida, amilorida, triamtereno, espironolactona o eplerona con compuestos de la fórmula I. Más aún, los inhibidores del NHE de la presente invención se pueden utilizar también en combinación con antagonistas del calcio tales como verapamil, diltiazem, amlodipina o nifedipina, y con inhibidores de ACE tales como, por ejemplo, ramipril, enalapril, lisinopril, fosinopril o captopril. Otras parejas de combinación beneficiosas son los beta-bloqueantes tales como metoprolol, albuterol etc., antagonistas del receptor de angiotensina y sus subtipos de receptores, como losartan, irbesartan, valsartan, omapatrilat, gemopatrilat, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, agonistas del receptor de adenosina, inhibidores y activadores de canales de potasio, como glibenclamida, glimepirida, diazóxido, cromakalim, minoxidil y sus derivados, activadores del canal de potasio sensible a ATP mitocondrial (canal mitoK(ATP)), inhibidores de Kv1.5 etc.

55
60 Debido a su efecto antiinflamatorio, los inhibidores de NHE de la invención se pueden usar como fármacos antiinflamatorios. En términos mecánicos, la inhibición de la liberación de los mediadores es remarcable en este contexto. Los compuestos pueden, por consiguiente, usarse solos o en combinación con un fármaco antiinflamatorio para la prevención o el tratamiento de trastornos inflamatorios crónicos y agudos. Las parejas de combinación usadas son fármacos antiinflamatorios ventajosamente esteroides y no esteroides.

También se ha descubierto que los inhibidores del NHE exhiben un efecto beneficioso sobre las lipoproteínas del suero. Pueden, por lo tanto, usarse para la prevención y la regresión de lesiones ateroscleróticas, eliminando un factor de riesgo causal. Incluyen no sólo las hiperlipidemias primarias, sino también determinadas hiperlipidemias secundarias como se presentan, por ejemplo, en el caso de diabetes. Además, los inhibidores del NHE conducen a una notable reducción de infartos inducidos por anomalías metabólicas y, en particular, a una reducción significativa en el tamaño del infarto inducido y su gravedad. Los inhibidores del NHE de la fórmula I se usan ventajosamente, en consecuencia, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de hipercolesterolemia; para la preparación de un medicamento para la prevención de la aterogénesis; para preparar un medicamento para la prevención y el tratamiento de la aterosclerosis, para preparar un medicamento para la prevención y el tratamiento de enfermedades inducidas por niveles elevados de colesterol, para preparar un medicamento para la prevención y el tratamiento de enfermedades inducidas por la disfunción endotelial, para preparar un medicamento para la prevención y el tratamiento de la hipertensión inducida por aterosclerosis, para preparar un medicamento para la prevención y el tratamiento de trombosis inducida por aterosclerosis, para preparar un medicamento para la prevención y el tratamiento del daño isquémico inducido por hipercolesterolemia e inducido por disfunción endotelial y el daño de reperfusión pos-isquémico, para preparar un medicamento para la prevención y el tratamiento de hipertrofias cardíacas inducidas por hipercolesterolemia e inducidas por disfunción endotelial y cardiomiopatías, y de insuficiencia cardíaca congestiva (CHF), para preparar un medicamento para la prevención y el tratamiento de vasoespasmos coronarios inducidos por hipercolesterolemia e inducidos por disfunción endotelial e infartos de miocardio, para preparar un medicamento para el tratamiento de dichos trastornos en combinaciones con sustancias hipotensoras, preferentemente con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y antagonistas del receptor de angiotensina. Una combinación de un inhibidor del NHE de la fórmula I con un ingrediente activo según los niveles de grasas en sangre, preferentemente con un inhibidor de HMG-CoA reductasa (por ejemplo, lovastatina o pravastatina), dando el último un efecto hipolipidémico e incrementando así las propiedades hipolipidémicas del inhibidor del NHE de la fórmula I constituye una combinación favorable con mejor efecto y uso reducido de ingredientes activos.

Así, los inhibidores del NHE conducen a una protección efectiva contra daño endotelial de diferentes orígenes. Esta protección de los vasos contra el síndrome de disfunción endotelial significa que los inhibidores del NHE son valiosos medicamentos para la prevención y el tratamiento de vasoespasmos coronarios, enfermedades vasculares periféricas, en particular claudicatio intermittens, aterogénesis y aterosclerosis, hipertrofia ventricular izquierda y cardiomiopatía dilatada y trastornos trombóticos.

Se ha descubierto, además, que los inhibidores del NHE son adecuados en el tratamiento de diabetes no insulino dependiente (NIDDM), en cuyo caso se limita, por ejemplo, la resistencia a la insulina. En relación con esto, puede ser beneficioso aumentar la actividad antidiabética y la calidad del efecto de los compuestos de la invención, combinándolos con una biguanida tal como metformina, con una sulfonilurea antidiabética tal como gliburida, glimepirida, tolbutamida, etc., con un inhibidor de glucosidasa, con un agonista de PPAR tal como rosiglitazona, pioglitazona, etc., con un producto de insulina de forma de administración diferente, con un inhibidor de DB4, con un sensibilizador de insulina o con meglitinida.

Además de los efectos antidiabéticos agudos, los inhibidores del NHE contrarrestan el desarrollo de complicaciones diabéticas tardías y, por ello, se pueden usar como medicamentos para la prevención y el tratamiento de lesión tardía de la diabetes, tal como nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, cardiomiopatía diabética y otros trastornos que se producen como consecuencia de la diabetes. Se pueden combinar ventajosamente con los medicamentos antidiabéticos descritos arriba para el tratamiento con NIDDM. La combinación con otra forma beneficiosa de dosis de insulina debería ser particularmente importante en este sentido.

Los inhibidores de NHE exhiben, además de efectos protectores contra eventos isquémicos agudos y los eventos subsiguientes de reperfusión por estrés igualmente agudos, efectos directos de uso terapéutico contra enfermedades y trastornos de todo el organismo de mamíferos que están asociados con las manifestaciones del proceso de envejecimiento crónicamente progresivo y que ocurren independientemente de los estados isquémicos agudos y bajo condiciones normales, no isquémica. Estas manifestaciones patológicas asociadas al envejecimiento, inducidas durante el periodo de envejecimiento, como enfermedad, invalidez o muerte, que ahora pueden tratarse con inhibidores del NHE, son enfermedades y trastornos esencialmente causados por cambios asociados con el envejecimiento de los órganos vitales y sus funciones, y pasan a ser cada vez más importantes en el organismo que va envejeciendo.

Los trastornos relacionados con un deterioro funcional asociado al envejecimiento o con manifestaciones de desgaste de órganos son, por ejemplo, la respuesta inadecuada y la reactividad de los vasos sanguíneos a las

reacciones de contracción y relajación. Este declive relacionado con el envejecimiento en la reactividad de los vasos a los estímulos de constricción y relajación, que son un proceso esencial del sistema cardiovascular y, por lo tanto, de la vida y la muerte, puede ser eliminado o reducido significativamente por los inhibidores del NHE. Una función importante y una medida del mantenimiento de la reactividad de los vasos es el bloqueo o el retraso de la progresión relacionada con el envejecimiento en la disfunción endotelial, que puede ser eliminada en gran medida por los inhibidores del NHE. Los inhibidores del NHE son, así, extraordinariamente apropiados para el tratamiento y la prevención de la progresión asociada con la edad en la disfunción endotelial, especialmente de claudicatio intermittens. Los inhibidores del NHE también son, así, extraordinariamente apropiados para la prevención y el tratamiento de infarto de miocardio, de insuficiencia cardíaca congestiva (CHF) y también para el tratamiento y especialmente para la prevención de formas de cáncer relacionadas con la edad.

En este contexto, es posible considerar una combinación con medicamentos hipotensos tales como los inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de angiotensina, diuréticos, antagonistas del Ca^{2+} , etc. o con medicamentos que normalizan el metabolismo, como agentes reductores del colesterol. Los compuestos de la fórmula I son, por lo tanto, sumamente adecuados para la prevención de cambios asociados con la edad y para la prolongación de la vida, a la vez que se mantiene una alta calidad de vida.

Los compuestos de la invención son inhibidores eficaces del antiportador protón-sodio celular (intercambiador Na/H) que en una gran cantidad de trastornos (hipertensión esencial, aterosclerosis, diabetes, etc.) también está aumentado en las células que son fácilmente receptivas a mediciones, como, por ejemplo, en eritrocitos, plaquetas o leucocitos. Los compuestos utilizados de acuerdo con la invención son, por lo tanto, adecuados como herramientas científicas simples y sobresalientes, por ejemplo en su uso como agentes diagnósticos para determinar y distinguir diferentes tipos de hipertensión, pero también de aterosclerosis, diabetes y complicaciones tardías de diabetes, trastornos proliferativos, etc.

Más aún, los inhibidores del NHE son adecuados para el tratamiento de trastornos (humanos y veterinarios) inducidos por bacterias y por protozoos. Las enfermedades inducidas por protozoos son, en particular, trastornos de paludismo en humanos y coccidiosis en las aves.

Los compuestos también son apropiados como agentes para el control de los parásitos succionadores en la medicina humana y veterinaria y también en la protección de cultivos. Se da preferencia al uso como agente contra parásitos chupadores de sangre en la medicina humana y veterinaria.

Los compuestos mencionados se usan, en consecuencia, ventajosamente solos o en combinación con otros medicamentos o ingredientes activos para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de trastornos del impulso respiratorio, de trastornos respiratorios, trastornos respiratorios relacionados con el sueño, apneas del sueño, de ronquidos, de trastornos renales agudos y crónicos, de insuficiencia renal aguda y de insuficiencia renal crónica, de trastornos de la función intestinal, de hipertensión arterial, de hipertensión esencial, de trastornos del sistema nervioso central, de trastornos resultantes de la hiperexcitabilidad del SNC, epilepsia y convulsiones inducidas centralmente o de estados de ansiedad, depresiones y psicosis, de estados isquémicos del sistema nervioso periférico o central o de ataque apopléjico, de daño agudo y crónico y trastornos de órganos periféricos o extremidades causados por eventos de isquemia o eventos de reperfusión, de aterosclerosis, de trastornos del metabolismo de los lípidos, de trombosis, de trastornos de la función biliar, de infestación por ectoparásitos, de trastornos causados por disfunción endotelial, de trastornos protozoicos, de paludismo, para la conservación y almacenamiento de trasplantes para procedimientos quirúrgicos, para usar en operaciones quirúrgicas y trasplantes de órganos, o para el tratamiento de estados de choque o de diabetes y daño tardío de la diabetes, o de enfermedades en las que la proliferación celular constituye una causa primaria o secundaria, y para mantener la salud y prolongar la vida.

La invención también se refiere al uso de los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables para usar como un medicamento.

La invención también se refiere a medicinas para uso humano, veterinario o fitoprotector, que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y también medicinas para uso humano, veterinario o fitoprotector, que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solos o en combinación con uno o varios otros ingredientes farmacológicamente activos o medicamentos.

Los medicamentos que comprenden un compuesto de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse, por ejemplo oral, parenteral, intravenosa, rectal, percutáneamente o por inhalación, en donde la administración preferida dependerá de las características particulares del trastorno. Los compuestos de la fórmula I pueden además usarse solos o junto con excipientes farmacéuticos, tanto en medicina veterinaria como

en medicina humana, así como en la protección de cultivos. Los medicamentos en general comprenden ingredientes activos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables en una cantidad comprendida entre 0,01 mg y 1 g por unidad de dosis.

5 La persona experimentada en la técnica estará familiarizada, en base a su conocimiento técnico, con los excipientes que son adecuados para la formulación farmacéutica deseada. Además de disolventes, formadores de gel, supositorios, excipientes de comprimidos y otros vehículos como ingredientes activos, es posible usar, por ejemplo, antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, antiespumantes, saborizantes, conservantes, solubilizantes o colorantes.

10 Para una forma de administración oral, los compuestos activos se mezclan con aditivos adecuados para este propósito, tales como vehículos, estabilizantes o diluyentes inertes, y se convierten por métodos convencionales en formas de dosis adecuadas tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas de gelatina dura, disoluciones acuosas, alcohólicas u oleosas. Los ejemplos de vehículos inertes que se pueden utilizar son goma arábica, magnesia, carbonato de magnesio, fosfato de potasio, lactosa, glucosa o almidón, especialmente almidón de maíz. La preparación se puede realizar ya sea en forma de gránulos secos o en forma de gránulos húmedos. Los ejemplos de portadores o vehículos oleosos son aceites vegetales o animales tales como aceite de girasol o aceite de hígado de pescado.

20 Para la administración subcutánea, intramuscular o intravenosa, los compuestos activos se convierten, si se desea, con las sustancias usuales para este propósito, como solubilizantes, emulsionantes u otros excipientes, a una disolución, suspensión o emulsión. Los ejemplos de disolventes adecuados son: agua, solución fisiológica o alcoholes, por ejemplo etanol, propanol, glicerol, como también disoluciones de azúcar tales como glucosa o manitol o una mezcla de los distintos disolventes mencionados.

25 Ejemplos de formulaciones farmacéuticas apropiadas para la administración en forma de aerosoles o rocíos son disoluciones, suspensiones o emulsiones del ingrediente activo de la fórmula I en un disolvente farmacéuticamente aceptable, en particular etanol o agua, o una mezcla de tales disolventes. La formulación puede, si se requiere, comprender también otros excipientes farmacéuticos tales como tensioactivos, emulsionantes y estabilizantes y un gas propelente. Dicha preparación contiene el ingrediente activo típicamente en una concentración de aproximadamente 0,1 a 10, en particular de aproximadamente 0,3 a 3% en peso.

30 La dosis del ingrediente activo de la fórmula I que se ha de administrar, y la frecuencia de administración, dependen de la potencia y la duración de la acción de los compuestos utilizados; adicionalmente, también de la naturaleza y la gravedad del trastorno por tratar y del sexo, la edad, el peso y la respuesta individual del mamífero que se ha de tratar.

35 En promedio, la dosis diaria de un compuesto de la fórmula I en el caso de un paciente que pesa aproximadamente 75 kg es de al menos 0,001 mg/kg, con preferencia 0,1 mg/kg, hasta como máximo 30 mg/kg, con preferencia 1 mg/kg, de peso corporal. En situaciones agudas, por ejemplo inmediatamente después de sufrir estados de apnea en las altas cumbres, pueden ser necesarias dosis aún más elevadas. En especial en el caso de la administración por vía i.v., por ejemplo en un paciente con ataque cardíaco en unidad intensiva, pueden ser necesarios hasta 300 mg/kg por día. La dosis diaria puede dividirse en una o varias dosis individuales, por ejemplo, hasta 4 dosis individuales.

45 Descripciones experimentales y Ejemplos

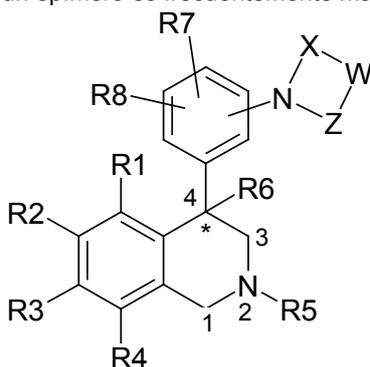
Lista de abreviaturas utilizadas:

50	TFA	ácido trifluoroacético
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	LC-MS	cromatografía líquida-espectrometría de masa
	Rt	tiempo de retención
	THF	tetrahidrofurano
55	DMSO	dimetilsulfóxido
	abs.	absoluto (a)
	DMF	dimetilformamida
	ACN	acetoniitrilo
	min.	minutos
60	h	hora(s)

	EDC	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
	AiBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)
	NBS	N-bromosuccinimida
	CI	ionización química
5	ESI	ionización por electronebulización
	m	multiplete
	d	doblete
	s	singulete

10 Generalidades:

De los epímeros en C-4 de la fórmula I, un epímero es frecuentemente más activo que el otro.



15 En consecuencia, algunos de los enantiómeros de las orto-, meta- y para-aminas usadas 2-, 3- o 4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilamina, por ejemplo, 2-, 3- o 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilamina), se separaron en fase quiral, tal como se describe en el documento WO 2004085404.
 Las aminas racémicas de la fórmula VIII se pueden preparar tal como se describió en el documento WO 2004085404, por ejemplo: para-amina racémica: 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilamina (ejemplo 1, intermediario 6); meta-amina: 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilamina (ejemplo 2, intermediario 1), orto-amina: 2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilamina (ejemplo 3, intermediario 5) y posteriormente se pueden separar en sus enantiómeros tal como se describe en el documento WO 2004085404, por ejemplo: para-amina enantioméricamente pura: (S)-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilamina (ejemplo 42, intermediario 1, enantiómero B); meta-amina: (S)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilamina (ejemplo 20, intermediario, enantiómero B); orto-amina: (R)-2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilamina (ejemplo 41, intermediario 1, enantiómero B).
 25 2-(6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilamina y sus correspondientes enantiómeros (R) y (S) se pueden preparar tal como se describió en el Ejemplo 41 b).

30 Las síntesis descritas, salvo que se establezca otra cosa, se llevaron a cabo de la manera conocida por los especialistas en la técnica bajo gas de protección como argón en recipientes de reacción estándar, como frascos de una, dos o tres bocas que, cuando se requirió, se equiparon con agitadores, refrigeradores, embudos de goteo y similares. Los solventes se extrajeron, salvo que se establezca lo contrario, en un evaporador giratorio en vacío apropiado y a una temperatura apropiada.

35 Condiciones:

HPLC preparativa:

La HPLC preparativa se llevó a cabo en las siguientes condiciones:

40 fase estacionaria: Merck Purospher RP18 (10 µM) 250 x 25 mm
 Fase móvil: 90% H₂O (0,05% de TFA) → 90% de acetonitrilo en 40 min; 25 ml/min

HPLC/MS analítica

Métodos de HPLC

Método A:

45 Fase estacionaria: YMC J'sphere ODS H80 20 x 2,1 mm
 Fase móvil: 90% H₂O (0,05% de TFA) → 95% de acetonitrilo en 1,9 min; 95%
 Acetonitrilo 0,5 min → 10% de acetonitrilo en 0,05 min; 1 ml/min.

Método B:

Fase estacionaria: YMC J'sphere ODS H80 20 x 2,1 mm

Fase móvil: 96% de H₂O (0,05% de TFA) → 95% de acetonitrilo en 2,0 min; 95%

Acetonitrilo 0,4 min → 4% de acetonitrilo en 0,05 min; 1 ml/min.

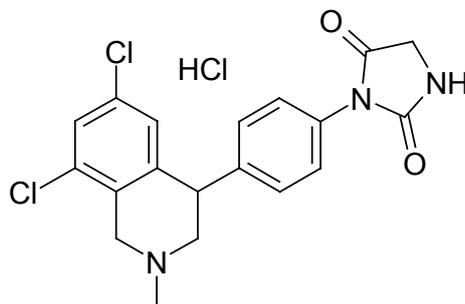
5

Espectrometría de masa

El espectrómetro de masa se acopló directamente con la HPLC (LC-MS). El método de ionización usado, salvo que se establezca lo contrario, fue electronebulización (ESI⁺). Los tiempos de retención informados se refieren a la señal máxima de la corriente iónica del compuesto apropiado, tal como se obtuvo en el acoplamiento de LC-MS con las condiciones de HPLC anteriores.

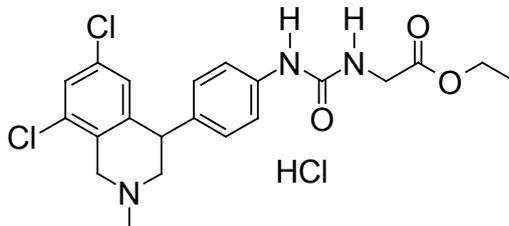
10

Ejemplo 1: 3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil]imidazolidin-2,4-diona



15

a) Hidrocloruro de {3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil]ureido}acetato de etilo;



20

Se disolvió 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilamina (95 mg; preparación como se describió en el documento WO 2004085404) en acetonitrilo (2 ml) y se añadió gota a gota isocianatoacetato de etilo (30 mg) con agitación. Al cabo de 4 horas, la disolución se concentró y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que comprendían el producto se combinaron, el acetonitrilo se eliminó en un evaporador giratorio y el residuo acuoso se neutralizó con carbonato de potasio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Al secado sobre sulfato de magnesio le siguió la concentración hasta sequedad. El residuo se extrajo con ácido clorhídrico acuoso y se liofilizó. Se obtuvieron 107 mg del compuesto deseado.

25

LC-MS Rt (A): 1,14 min;

[M+H⁺]: 436,5

30

b) 3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil]imidazolidin-2,4-diona

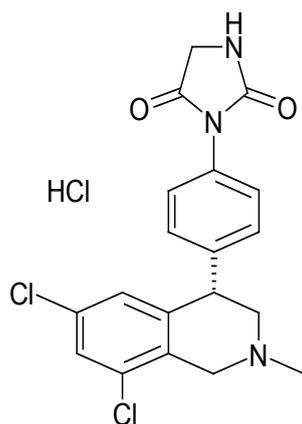
Se cargó inicialmente hidrocloruro de {3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil]ureido}acetato de etilo (30 mg). Se añadieron agua (3 ml) y ácido clorhídrico al 10% (231 µl) y posteriormente se calentó a reflujo con agitación durante tres horas. Tras enfriar y liofilizar la disolución de reacción, se obtuvo un sólido blanco.

LC-MS Rt (A): 0,98 min;

35

[M+H⁺]: 390,4

Ejemplo 2: Hidrocloruro de 3-[4-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil]imidazolidin-2,4-diona

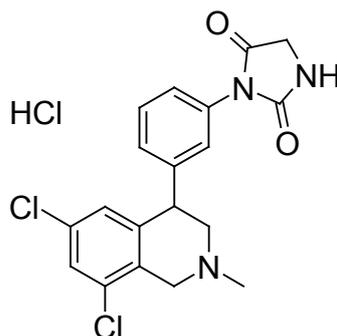


5 El Ejemplo 2 se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1. La (S)-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilamina requerida para este fin (enantiómero B, preparación como se describió en el documento WO 2004085404) se obtuvo del racemato por separación en fase quiral.

LC-MS Rt (B): 0,89 min;

[M+H⁺]: 390,1

10 Ejemplo 3: 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil]imidazolidin-2,4-diona

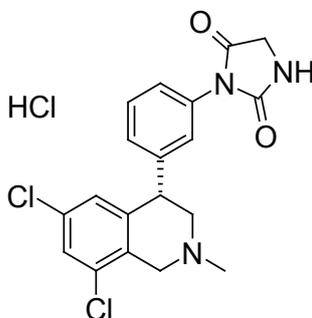


15 El Ejemplo 3 se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1. La 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilamina requerida para este fin se preparó tal como se describe en el documento WO 2004085404.

LC-MS Rt (A): 0,96 min;

[M+H⁺]: 390,3

Ejemplo 4: Hidrocloruro de 3-[3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil]imidazolidin-2,4-diona



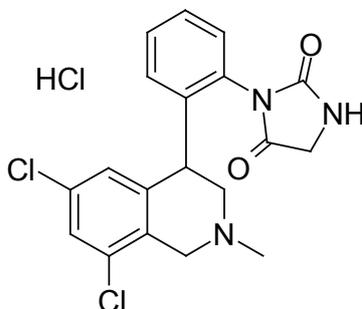
20 El Ejemplo 4 se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1. La (S)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilamina requerida para este fin (enantiómero B, preparación tal como se describe en el documento WO 2004085404) se obtuvo del racemato por separación en fase quiral.

LC-MS Rt (B): 0,90 min;

[M+H⁺]: 390,0

Ejemplo 5: Hidrocloruro de 3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil]imidazolidin-2,4-diona

5

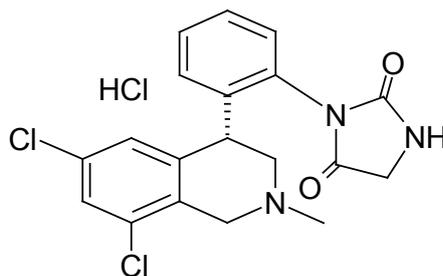


El Ejemplo 5 se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1. La 2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilamina requerida para este fin se obtuvo tal como se describe en el documento WO 2004085404.

LC-MS Rt (A): 1,04 min;

10 [M+H⁺]: 390,4

Ejemplo 6: Hidrocloruro de 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil]imidazolidin-2,4-diona



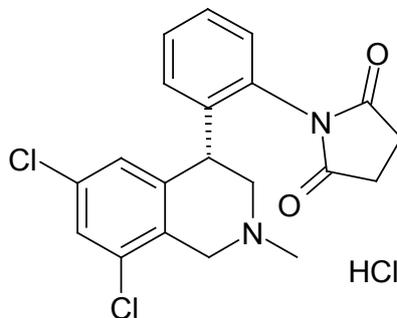
15

El Ejemplo 6 se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1. La (R)-2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilamina requerida para este fin (enantiómero B, preparación tal como se describe en el documento WO 2004085404) se obtuvo del racemato por separación en fase quiral.

LC-MS Rt (B): 0,98 min;

20 [M+H⁺]: 390,0

Ejemplo 7: Hidrocloruro de 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil]pirrolidin-2,5-diona



25

Inicialmente se cargó (R)-2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilamina (100 mg; enantiómero B, preparación tal como se describe en el documento WO 2004085404) en un recipiente junto con ácido succínico (58 mg). A ello se añadió ácido polifosfórico (aprox. 2 ml). La mezcla de reacción se agitó posteriormente a 135 °C. Al cabo de 4 horas, se añadió un poco más de ácido succínico (~9 mg). Después de otras 2 horas a 135 °C, la mezcla

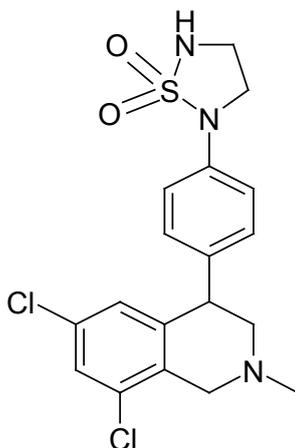
se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. Para la elaboración, la mezcla se vertió en agua helada, y la fase ácida se ajustó a pH 10 con disolución saturada de carbonato de potasio y luego se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa. Las

5 fracciones que comprendían el producto se combinaron, el acetonitrilo se eliminó en un evaporador giratorio y el residuo acuoso se neutralizó con carbonato de potasio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se secó sobre sulfato de magnesio, luego se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se extrajo con ácido clorhídrico acuoso y se liofilizó.

LC-MS Rt (B): 1,03 min;

10 $[M+H^+]$: 389,0

Ejemplo 8: 6,8-dicloro-4-[4-(1,1-dioxo-1- λ^5 -[1,2,5]tiadiazolidin-2-il)fenil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



15 Se agitó hidrocloreto de 2-cloroetilamina (75 mg) con cloruro de sulfurilo (0,32 ml) en acetonitrilo (10 ml) a 75-80 °C durante la noche. La mezcla enfriada hasta temperatura ambiente se concentró y el residuo se extrajo con éter absoluto (1 ml). La fase del éter que comprendía la clorosulfonamida se añadió gota a gota a una disolución de 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilamina (110 mg, preparación tal como se describe en el documento WO 2004085404), éter dietílico absoluto (1 ml) y trietilamina (85 μ l) a -70 °C. Una vez finalizada la

20 adición, la mezcla de reacción se dejó llegar hasta temperatura ambiente y se agitó durante otras 2,5 h. Posteriormente, se combinó con una mezcla de agua y disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio (3:1) y se añadió un poco más de éter. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con éter dietílico. Las fases de éter combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron.

25 El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que comprendían el producto se combinaron, el acetonitrilo se eliminó en un evaporador giratorio, y el residuo acuoso se neutralizó con carbonato de potasio y se extrajo tres veces con diclorometano. Se secó sobre sulfato de magnesio, luego se filtró y se concentró hasta sequedad. Se disolvió una porción del producto así obtenida (20 mg) en DMSO (0,5 ml), se mezcló con carbonato de potasio (6,2 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante seis horas. Después de almacenar en un

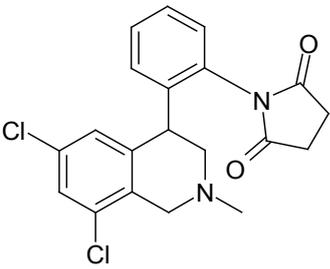
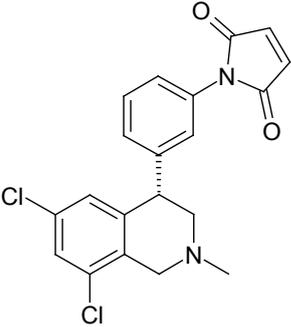
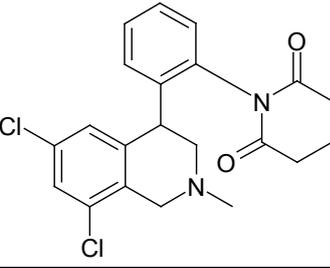
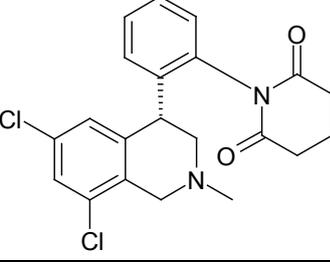
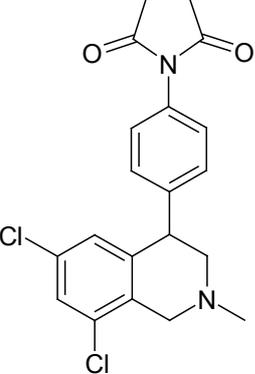
30 refrigerador durante la noche, el DMSO se eliminó a alto vacío y el residuo se mezcló con un poco de agua, disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y éter. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces más con éter dietílico. Las fases de éter combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que comprendían el

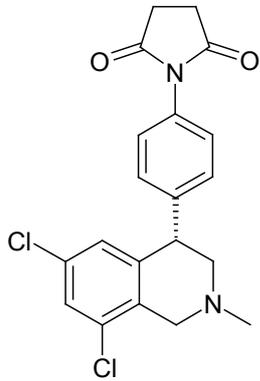
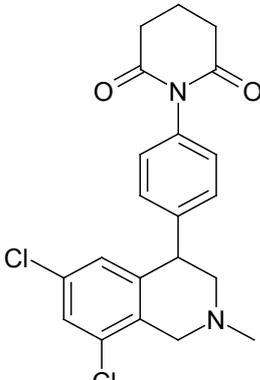
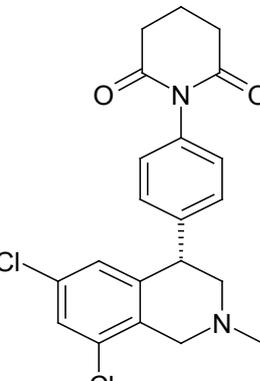
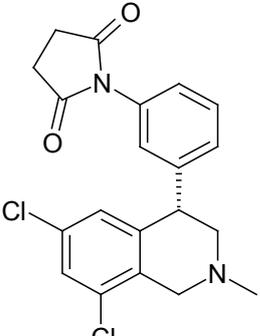
35 producto se combinaron, el acetonitrilo se eliminó en un evaporador giratorio, y el residuo acuoso se neutralizó con carbonato de potasio y se extrajo tres veces con diclorometano. Se secó sobre sulfato de magnesio, luego se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se extrajo con ácido clorhídrico acuoso y se liofilizó.

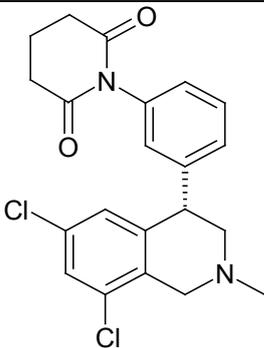
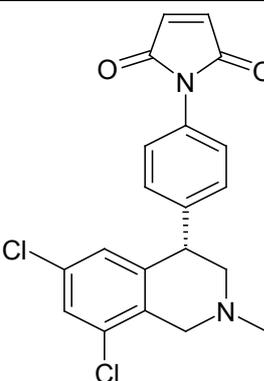
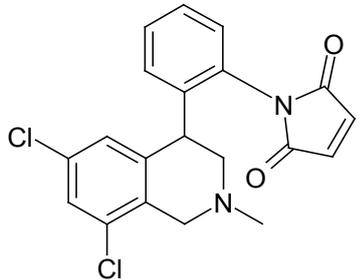
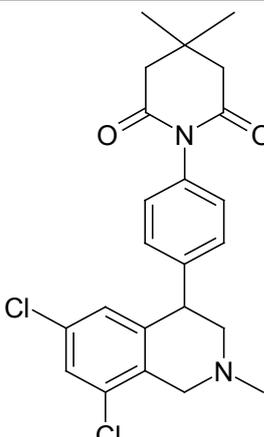
LC-MS Rt (B): 1,02 min;

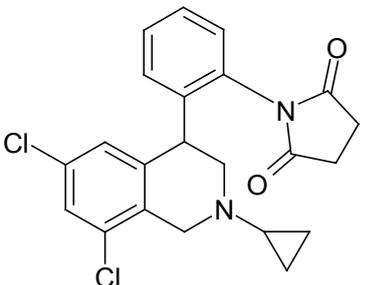
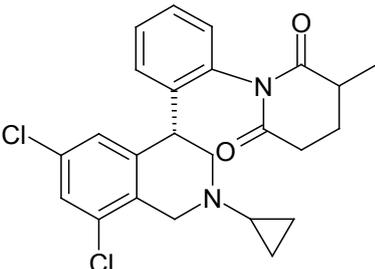
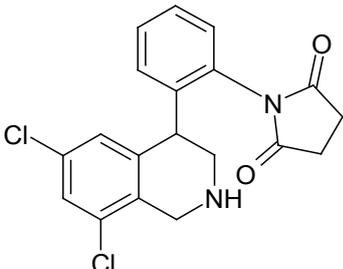
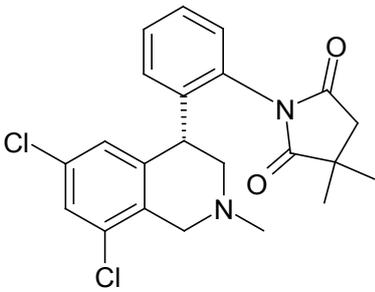
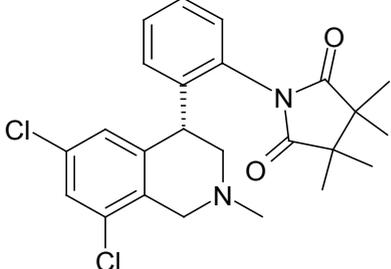
$[M+H^+]$: 412,1

40 A partir de las correspondientes aminas, algunas de las cuales se usaron en forma enantioméricamente pura, y los correspondientes ácidos dicarboxílicos, se prepararon los siguientes compuestos de modo análogo.

Ejemplo	Estructura	Sal	Análogo al ejemplo	MS [M+H ⁺]	LC-MS Rt [min]
9		HCl	7	389,0 (ESI ⁺)	1,03 (B)
10		HCl	7	387,0 (ESI ⁺)	1,05 (B)
11		HCl	7	403,0 (ESI ⁺)	1,06 (B)
12		HCl	7	403,0 (ESI ⁺)	1,04 (B)
13		HCl	7	389,0 (ESI ⁺)	0,97 (B)

Ejemplo	Estructura	Sal	Análogo al ejemplo	MS [M+H ⁺]	LC-MS Rt [min]
14		HCl	7	389,0 (ESI ⁺)	0,96 (B)
15		HCl	7	403,1 (ESI ⁺)	0,97 (B)
16		HCl	7	403,1 (ESI ⁺)	0,96 (B)
17		HCl	7	389,1 (ESI ⁺)	0,97 (B)

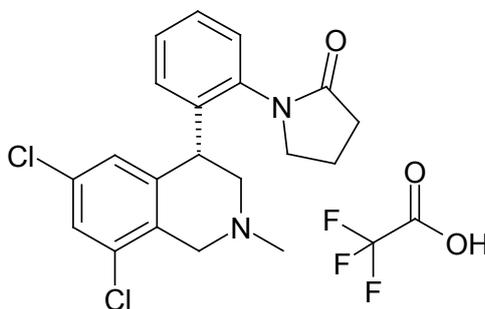
Ejemplo	Estructura	Sal	Análogo al ejemplo	MS [M+H ⁺]	LC-MS Rt [min]
18		HCl	7	403,1 (ESI ⁺)	0,98 (B)
19		HCl	7	387,0 (ESI ⁺)	1,05 (B)
20		HCl	7	387,0 (ESI ⁺)	1,12 (B)
21		HCl	7	431,1 (ESI ⁺)	1,20 (B)

Ejemplo	Estructura	Sal	Análogo al ejemplo	MS [M+H ⁺]	LC-MS Rt [min]
22		HCl	7	415,0 (ESI ⁺)	1,19 (B)
23		HCl	7	443,1 (ESI ⁺)	1,31 (B)
24		TFA	7	375,0 (ESI ⁺)	1,04 (B)
25		TFA	7	417,0 (ESI ⁺)	1,15 (B)
26		TFA	7	445,1 (ESI ⁺)	1,24 (B)

Ejemplo	Estructura	Sal	Análogo al ejemplo	MS [M+H ⁺]	LC-MS Rt [min]
27		HCl	7	403,0 (ESI ⁺)	1,07 (B)
28		TFA	7	417,0 (ESI ⁺)	1,16 (B)
29		TFA	7	431,1 (ESI ⁺)	1,19 (B)
30		TFA	7	417,0 (ESI ⁺)	1,15 (B)
31		TFA	7	417,0 (ESI ⁺)	1,13 (B)

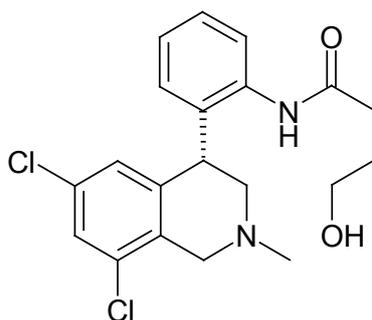
Ejemplo	Estructura	Sal	Análogo al ejemplo	MS [M+H ⁺]	LC-MS Rt [min]
32		HCl	7	415,0 (ESI ⁺)	1,21 (B)
33		HCl	7	415,0 (ESI ⁺)	1,21 (B)
34		HCl	7	389,0 (ESI ⁺)	1,06 (B)

Ejemplo 35: 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil]pirolidin-2-ona trifluoroacetato



5

a) N-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil]-4-hidroxibutiramida



Se cargó inicialmente (R)-2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilamina (100 mg, enantiómero B, preparación tal como se describe en el documento WO 2004085404) con γ -butirolactona (84 mg) en THF abs. (8 ml), y luego se añadió gota a gota hexametildisilazida de sodio (NaHMDS; 2 M/THF; 0,65 ml) a 0 °C en un lapso de 15 min. Tras agitar a 0 °C durante 10 min, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó durante otras 2 h. La reacción se mezcló con disolución saturada de cloruro de amonio (0,6 ml), acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que comprendían el producto se combinaron, el acetonitrilo se eliminó en un evaporador giratorio, y el residuo acuoso se neutralizó con carbonato de potasio y se extrajo tres veces con diclorometano. Una vez secas las fases de diclorometano combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad.

LC-MS Rt (B): 0,98 min;

[M+H⁺]: 393,1

b) Trifluoroacetato de 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil]pirrolidin-2-ona

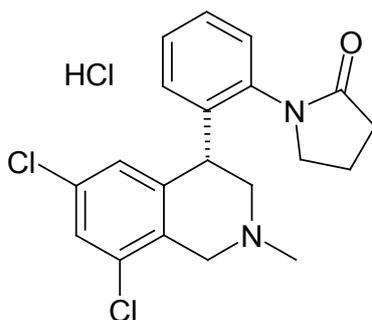
Se disolvió N-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil]-4-hidroxitiramida (100 mg) en THF absoluto (4 ml), y se añadieron gota a gota trietilamina (77 μ l) y una disolución de cloruro de metanosulfonilo (44 μ l) en THF (0,5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante seis horas, se extrajo el THF y el residuo se mezcló con disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. Tras extraer tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Una porción del residuo (44 mg) se disolvió en THF absoluto (2 ml) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. A esta temperatura, se añadió gota a gota hexametildisilazida de sodio (96 μ l) en un lapso de 10 min. Posteriormente, la mezcla se agitó a 0 °C durante otros 10 min antes de retirar el baño de hielo. Al cabo de 1,5 h, la reacción se mezcló con disolución saturada de cloruro de amonio (0,2 ml) y agua. La mezcla se extrajo luego tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que comprendían el producto se combinaron, el acetonitrilo se eliminó en un evaporador giratorio, y el residuo acuoso se neutralizó con carbonato de potasio y se extrajo tres veces con diclorometano. Una vez secas las fases de diclorometano combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad.

LC-MS Rt (B): 1,04 min;

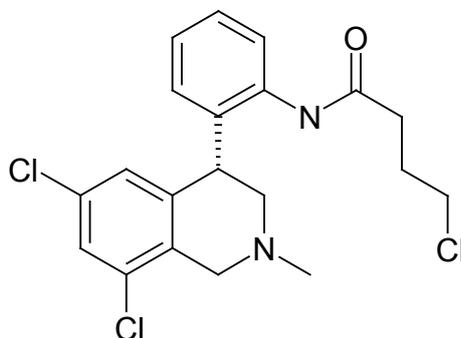
[M+H⁺]: 3751

35

Ejemplo 36: Hidrocloruro de 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil]pirrolidin-2-ona



a) 4-cloro-N-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil]butiramida



5 Se disolvió 2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilamina (250 mg) en THF absoluto (20 ml). Se añadieron cloruro de 4-clorobutirilo (115 mg) y trietilamina (208 μ l) con agitación. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 h. Después de dejar reposar durante la noche, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que comprendían el

10 producto se combinaron, el acetonitrilo se eliminó en un evaporador giratorio, y el residuo acuoso se neutralizó con hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Tras secar las fases de acetato de etilo combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. Se obtuvieron 290 mg de un producto oleoso.

LC-MS Rt (B): 1,14 min;

15 $[M+H^+]$: 411,0

b) Hidrocloruro de 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil]pirrolidin-2-ona

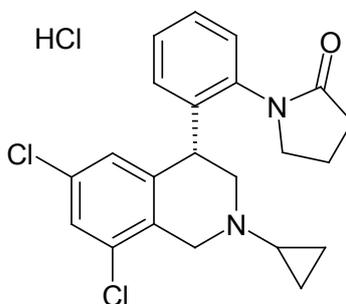
20 Se disolvió 4-cloro-N-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil]-butiramida (249 mg) en DMSO absoluto (10 ml) y se añadió carbonato de potasio en polvo fino seco (250 mg). Sin humedad, la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 4 h. Después de dejar reposar durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y luego se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que comprendían el producto se combinaron, el acetonitrilo se eliminó en un evaporador giratorio, y el residuo acuoso se neutralizó con hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Tras secar las fases de acetato de etilo combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se disolvió en agua/acetonitrilo y se ajustó a pH 2 con HCl 0,1 N. Tras liofilizar durante

25 la noche, el producto deseado (116 mg) se obtuvo en forma de un polvo blanco.

LC-MS Rt (B): 1,06 min;

30 $[M+H^+]$: 375,1

Ejemplo 37: 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil]pirrolidin-2-ona

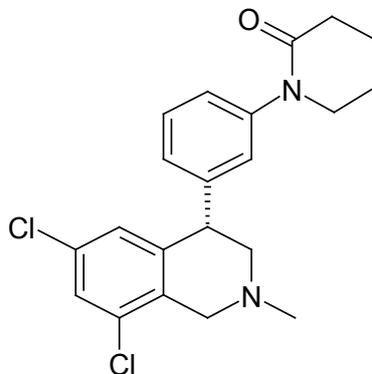


35 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilamina (ejemplo 41b) análogamente al ejemplo 36.

LC-MS Rt (B): 1,12 min;

[M+H⁺]: 401,0

Ejemplo 38: 1-[3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil]piperidin-2-ona



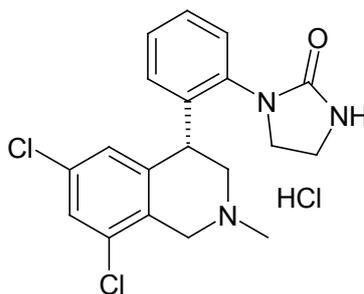
5

A partir de (S)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilamina (enantiómero B, preparación tal como se describe en el documento WO 2004085404) y δ-valerolactona, se sintetizó 1-[3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil]piperidin-2-ona de manera análoga al Ejemplo 35.

10 LC-MS Rt (B): 1,05 min;

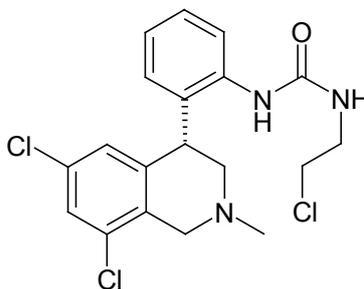
[M+H⁺]: 389,1

Ejemplo 39: Hidrocloruro de 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil]imidazolidin-2-ona



15

a) 1-(2-cloroetil)-3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil]urea



20 Se disolvió (R)-2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilamina (100 mg, enantiómero B, preparación tal como se describe en el documento WO 2004085404) en diclorometano absoluto (5 ml) y se mezcló con agitación con clorofornato de 4-nitrofenilo (79 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 h, la mezcla se dejó reposar durante la noche. Al día siguiente, se añadió más clorofornato de 4-nitrofenilo (10 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano absoluto (5 ml). Después de añadir trietilamina (180 μl), se añadió gota a gota una disolución de hidroccloruro de 2-cloroetilamina (61 mg) en diclorometano absoluto (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. Posteriormente, la mezcla se combinó con más cloruro de metileno y disolución diluida de carbonato de potasio y la fase orgánica se extrajo tres veces con

25

disolución diluida de carbonato de potasio. Tras secar sobre sulfato de magnesio y filtrar, la fase orgánica se concentró y se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que comprendían el producto se combinaron, el acetonitrilo se eliminó en un evaporador giratorio, y el residuo acuoso se neutralizó con disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Tras secar las fases de acetato de etilo combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. Se obtuvieron 50 mg del producto deseado.

LC-MS Rt (B): 1,05 min;

[M+H⁺]: 412,1

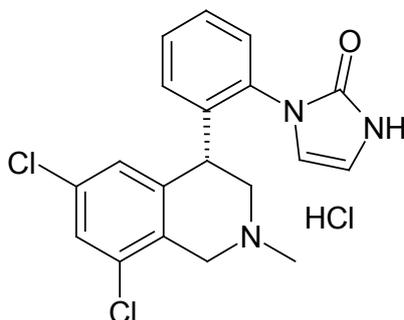
10 b) Hidrocloruro de 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil]-imidazolidin-2-ona

Se disolvió 1-(2-cloroetil)-3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil]urea (40 mg) en DMSO absoluto (1 ml) y se mezcló con agitación con carbonato de potasio (14 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante cuatro horas, se añadió un poco más de carbonato de potasio (7 mg). Después de dejar reposar durante la noche, el DMSO se eliminó a presión reducida, el residuo se mezcló con un poco de agua y disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla resultante se extrajo posteriormente tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa, a pesar de que no era posible eliminar una impureza, de modo que se realizó otra cromatografía en gel de sílice (100/0 a 88/12 diclorometano/metanol en un lapso de 80 min). Las fracciones limpias se combinaron y se concentraron hasta sequedad, y el residuo posteriormente se liofilizó con agua y un poco de ácido clorhídrico.

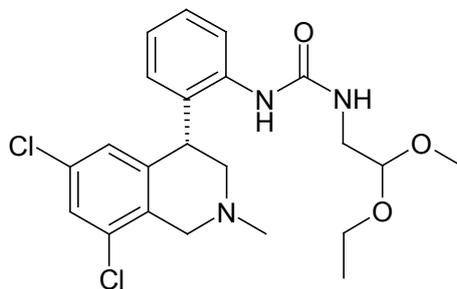
LC-MS Rt (B): 1,00 min;

[M+H⁺]: 376,0

25 Ejemplo 40: Hidrocloruro de 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil]1,3-dihidroimidazol-2-ona



30 a) 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil]-3-(2,2-dietoxietil)urea



Se hizo reaccionar (R)-2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilamina (75 mg, enantiómero B, preparación tal como se describe en el documento WO 2004085404) análogamente al ejemplo 25 a) con clorofornato de 4-nitrofenilo (64 mg) y posteriormente con 2,2-dietoxietilamina (46 mg).

LC-MS Rt (B): 1,14 min;

[M+H⁺]: 466,1

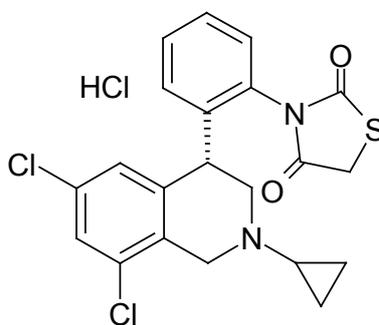
b) Hidrocloruro de 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil]-1,3-dihidroimidazol-2-ona

Se disolvió 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil]-3-(2,2-dietoxietil)urea (65 mg) en ácido fórmico (0,4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, la mezcla se combinó con agua y se neutralizó con disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. Tras extraer tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron y se purificaron por medio de cromatografía preparativa. Las fracciones que comprendían el producto se combinaron, el acetonitrilo se eliminó en un evaporador giratorio, y el residuo acuoso se neutralizó con disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Tras secar las fases de acetato de etilo combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se extrajo con HCl acuoso y se liofilizó.

LC-MS Rt (B): 1,05 min;

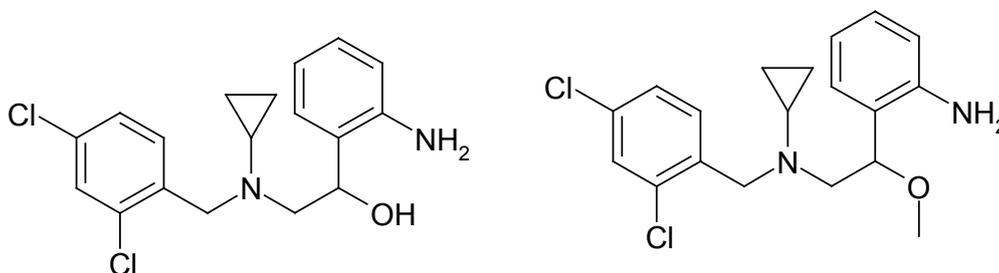
[M+H⁺]: 374,0

15 Ejemplo 41: 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil]tiazolidin-2,4-diona



a) 1-(2-aminofenil)-2-[ciclopropil(2,4-diclorobencil)amino]etanol y 2-[2-[ciclopropil(2,4-diclorobencil)amino]-1-metoxietil]fenilamina

20



Se disolvió N-(2-{2-[ciclopropil(2,4-diclorobencil)amino]-1-hidroxi-etil]fenil)-acetamida (46 g, obtenida análogamente al ejemplo 15 en el documento WO 03 48129) en metanol (250 ml). Se añadió disolución al 30% de metóxido de sodio con agitación y luego la mezcla se calentó a reflujo durante 10 h. Para completar la reacción, se añadió metóxido de sodio sólido (10 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante otras 4 h más. Para la elaboración, la mezcla de reacción se agregó posteriormente a 1,5 l de agua helada y se eluyó tres veces con acetato de etilo. Las fases combinadas de acetato de etilo se lavaron una vez con disolución saturada de cloruro de sodio, luego se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Después de una purificación cromatográfica en gel de sílice, se obtuvieron 14 g de 1-(2-aminofenil)-2-[ciclopropil(2,4-diclorobencil)amino]etanol

LC-MS Rt (B): 1,03 min;

[M+H⁺]: 351,0,

13,8 g de 2-[2-[ciclopropil(2,4-diclorobencil)amino]-1-metoxietil]fenilamina

LC-MS Rt (B): 1,18 min;

[M+H⁺]: 365,0

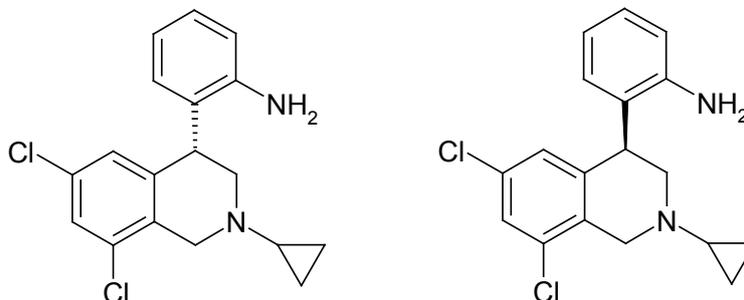
y 5,5 g de una fracción mixta de los dos productos.

Las tres fracciones se pueden ciclar, como se describe más abajo para 1-(2-aminofenil)-2-[ciclopropil-(2,4-diclorobencil)amino]etanol en el punto b), con ácido sulfúrico para dar 2-(6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-

tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilamina.

b) 2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilamina y 2-((S)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilamina

5



Se disolvió 1-(2-aminofenil)-2-[ciclopropil(2,4-diclorobencil)amino]etanol (14 g) en diclorometano (250 ml) y se enfrió hasta 0 °C con agitación. En condiciones de frío, se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (50 ml). Después de finalizada la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 7 h y luego a 45 °C durante 2 h, en cuyo transcurso se evaporó lentamente el diclorometano. Después de reposar a temperatura ambiente durante la noche, la reacción se completó agregando ácido sulfúrico (5 ml) y manteniendo la temperatura a 65 °C durante 12 h. Luego se añadió la mezcla de reacción al agua helada y se ajustó a pH 11 con disolución 10 N hidróxido de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto (12,3 g) se cromatografió en gel de sílice (1:1 a 4:1 acetato de etilo/n-heptano). El producto racémico purificado resultante (10,7 g) se separó posteriormente en sus enantiómeros por medio de HPLC quiral (Chiralpak ADH/45, eluyente: 20:1:1 heptano/isopropanol/metanol + 0,1% de TFA).

Se obtuvieron 7 g de la 2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilamina P1 que se eluye en primer lugar y 6 g de la 2-((S)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilamina P2 que se eluye más lentamente en forma de sus sales de TFA dobles.

HPLC quiral:

Columna: Chiralpak ADH/45, 250 x 4,6 mm;

Eluyente: 20/1/1 heptano/isopropanol/metanol + 0,1% de TFA

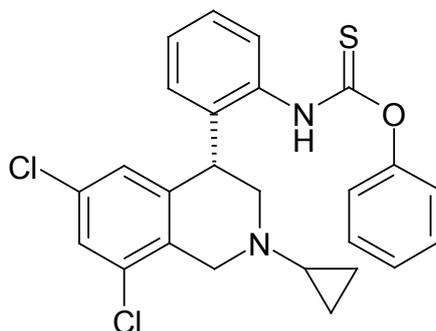
Caudal: 1 ml/min a 30 °C

P1: T.r.: 7,27 min

P2: T.r.: 12,81 min

c) [2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil]-tiocarbamato de fenilo

30



Se disolvió 2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilamina (300 mg) en THF absoluto (5 ml) y se añadió gota a gota clorotioformato de fenilo (75 µl) disuelto en THF absoluto (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y reposó durante la noche. Luego el solvente se eliminó y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que comprendían el producto se combinaron, el acetonitrilo se eliminó en un evaporador giratorio, y el residuo acuoso se neutralizó con disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Tras secar las fases de acetato de etilo combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad.

35

LC-MS Rt (B): 1,87 min;

[M+H⁺]: 469,0

d) 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil]tiazolidin-2,4-diona

5

Se disolvió [2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil]-tiocarbamato de fenilo (50 mg) en disolución al 30% de metóxido de sodio en etanol (5 ml). Para disolver, la mezcla se calentó moderadamente con una pistola de aire caliente. La disolución clara se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 h y se dejó reposar durante la noche. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto así obtenido (45 mg) se disolvió en cloruro de metileno absoluto (3,5 ml) y se añadió cloruro de bromoacetilo (16,5 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente con exclusión de humedad durante 3 h. Después de dejar reposar durante la noche en un refrigerador, el solvente y el exceso de cloruro de ácido se evaporaron y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que comprendían el producto se combinaron, el acetonitrilo se eliminó en un evaporador giratorio, y el residuo acuoso se neutralizó con disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Tras secar las fases de acetato de etilo combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. Se disolvió una porción (12 mg) del residuo resultante (15 mg) en agua/acetonitrilo, se añadió un poco de ácido clorhídrico y la disolución clara se liofilizó durante la noche.

10

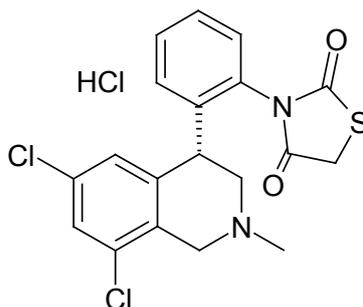
15

20

LC-MS Rt (B): 1,40 min;

[M+H⁺]: 433,0

Ejemplo 42: 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil]tiazolidin-2,4-diona



25

Se hizo reaccionar (R)-2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilamina (enantiómero B, preparación tal como se describe en el documento WO 2004085404) análogamente al ejemplo 41. El producto bruto exhibió un doble pico de masa idéntica en la LC-MS, de modo que los dos productos se separaron por medio de HPLC preparativa y posteriormente se identificaron. Además de una fracción contaminada, se aislaron los dos isómeros rotacionales P1 y P2.

30

P1:

LC-MS Rt (B): 1,09 min;

[M+H⁺]: 407,0

35

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 7,51-7,28 (m, 4 H), 7,11 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,51 (d, 15 Hz, 1 H), 4,34 (d, 15 Hz, 1 H), 4,18 (m, 1 H), 3,64 (d, 15 Hz, 1 H), 3,50 (d, 15 Hz, 1 H), 2,70 (m, 1 H), 2,49 (m, con DMSO), 2,33 (s, 3H) [en ppm]

P2:

LC-MS Rt (B): 1,14 min;

40

[M+H⁺]: 407,0

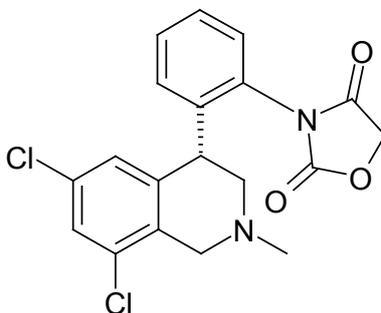
RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 7,52-7,26 (m, 4 H), 7,19-7,09 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,49 (d, 15 Hz, 1 H), 4,35 (d, 15 Hz, 1 H), 4,12 (m, 1 H), 3,65 (d, 15 Hz, 1 H), 3,50 (d, 15 Hz, 1 H), 2,72 (m, 1 H), 2,48 (m, con DMSO), 2,33 (s, 3H) [en ppm]

45

Síntesis alternativa:

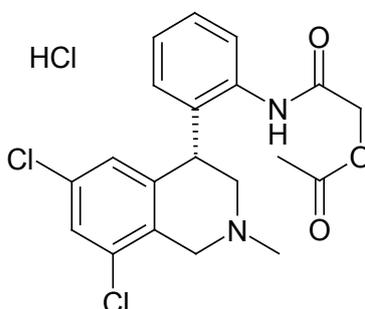
Cuando se usó cloruro de cloroacetilo en lugar de cloruro de bromoacetilo, se obtuvo principalmente P2 que, de acuerdo con la HPLC preparativa, sólo estaba ligeramente contaminado con P1 (<10% de acuerdo con la ¹H RMN).

Ejemplo 43: 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil]oxazolidin-2,4-diona



5

a) Acetato de [2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilcarbamoil]metilo



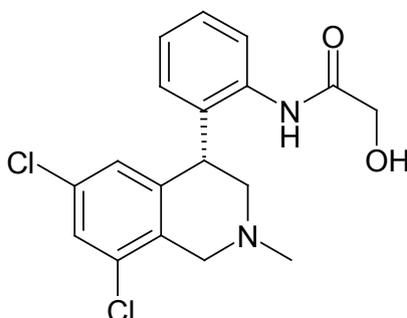
10 Se disolvió (R)-2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilamina (300 mg, enantiómero B, preparación tal como se describe en el documento WO 2004085404) en THF absoluto (10 ml) y se mezcló a temperatura ambiente con agitación con disolución de hexametildisilazida sódica (0,5 ml; 2 M en THF). Al cabo de 30 min, se añadió cloruro de acetoxiacetilo (77 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en acetato de etilo/agua y se alcalinizó con disolución de hidrógeno-carbonato de sodio, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 380 mg del producto deseado. Se disolvieron 40 mg en acetonitrilo/agua, se acidificaron con ácido clorhídrico 0,1 N y se liofilizaron.

15

LC-MS Rt (B): 1,02 min;

20 $[M+H^+]$: 407,0

b) N-[2-((R)-6,8-Dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil]-2-hidroxi-acetamida



25

Se disolvió acetato de [2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilcarbamoil]metilo (180 mg) en metanol (5 ml). Con agitación, se añadió carbonato de potasio (305 mg, finamente pulverizado) y la mezcla se agitó luego eficazmente a temperatura ambiente durante 4 h. Posteriormente, el solvente se evaporó, y el residuo se

extrajo en acetato de etilo y se lavó tres veces con agua. La fase de acetato de etilo se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 160 mg del producto deseado.

LC-MS Rt (B): 0,94 min;

[M+H⁺]: 365,0

5

c) 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil]oxazolidin-2,4-diona

Se disolvió N-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil]-2-hidroxiacetamida (20 mg) en THF absoluto (2 ml), y se hizo reaccionar a temperatura ambiente con disolución de hexametildisilazida de sodio (0,5 ml; 2 M en THF) con agitación. A continuación, se añadió 1,1-carbonildiimidazol (13 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de dejar reposar durante la noche, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en acetato de etilo/agua y se alcalinizó con disolución de hidrógeno-carbonato de sodio, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que comprendían el producto se combinaron, el acetonitrilo se eliminó en un evaporador giratorio, y el residuo acuoso se neutralizó con disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Tras secar las fases de acetato de etilo combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se disolvió en agua/acetonitrilo y la disolución clara se liofilizó durante la noche. Se obtuvieron 10 mg del producto deseado.

10

15

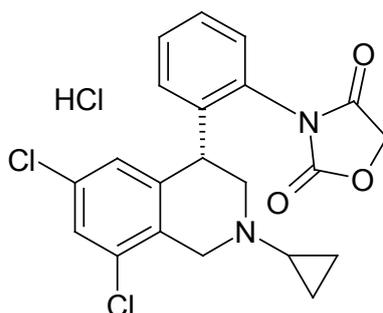
20

LC-MS Rt (B): 1,09 min;

[M+H⁺]: 391,0

Ejemplo 43a: Hidrocloruro de 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-oxazolidin-2,4-diona

25



De modo análogo a la secuencia del Ejemplo 43 se sintetizaron 25 mg del compuesto del título. En la etapa de ciclación, se usó triclorometilcloroformato en lugar de 1,1-carbonildiimidazol y la liofilización se llevó a cabo en presencia de ácido clorhídrico.

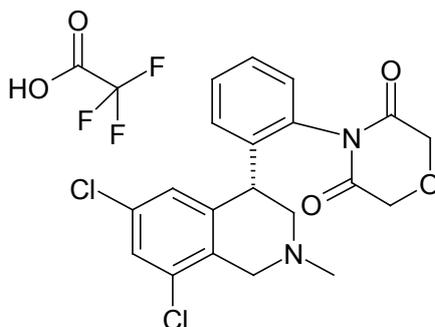
30

LCMS-Rt (B): 1,31 min;

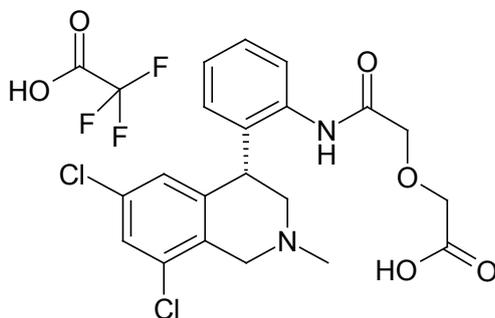
[M+H⁺]: 417,0

Ejemplo 44: Sal de ácido trifluoroacético de 4-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil]-morfolin-3,5-diona

35



a) Sal de ácido trifluoroacético de ácido 4-[[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)-fenilcarbamoi]metoxi]acético



5

Se disolvió (R)-2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilamina (70 mg, enantiómero B, preparación tal como se describe en el documento WO 2004085404) en diclorometano absoluto (5 ml) con agitación y se mezcló con anhídrido diglicólico (27 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante varias horas y se dejó reposar durante la noche. Después de la adición de más anhídrido diglicólico (26 mg), la mezcla se agitó durante 10 h y se dejó reposar durante la noche. Después de haber eliminado el solvente, el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que comprendían el producto se combinaron y el acetonitrilo se eliminó en un evaporador giratorio y el residuo acuoso se liofilizó.

LC-MS Rt (B): 0,93 min;

[M+H⁺]: 423,1

b) Sal de ácido trifluoroacético de 4-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil]morfolin-3,5-diona

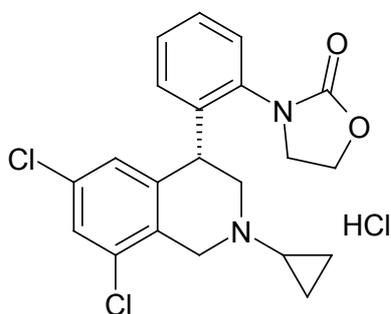
Se disolvió sal de ácido trifluoroacético de ácido 4-[[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilcarbamoi]metoxi]acético (50 mg) en diclorometano absoluto (2 ml) con agitación y se mezcló con base de Hünig (46 µl). Se añadió luego EDC (22 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante varias horas. Después de dejar reposar durante la noche, se añadieron más EDC (22 mg) y base de Hünig (46 µl). Al cabo de 24 h, el solvente se eliminó y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se liberaron del acetonitrilo y se liofilizaron.

LC-MS Rt (B): 1,07 min;

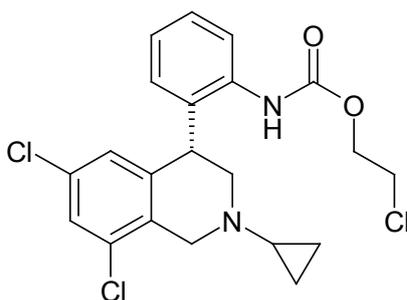
[M+H⁺]: 405,

Ejemplo 45: 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil]oxazolidin-2-ona

30



a) [2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil]-carbamato de 2-cloroetilo



Se disolvió 2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilamina (400 mg) en THF absoluto (25 ml), y se añadió clorofornato de 2-cloroetilo (102 mg) con agitación. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla se dejó reposar durante la noche. Luego el solvente se eliminó y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que comprendían el producto se combinaron, el acetonitrilo se eliminó en un evaporador giratorio, y el residuo acuoso se neutralizó con disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Tras secar las fases de acetato de etilo combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. Se obtuvieron 380 mg del producto deseado.

LC-MS Rt (B): 1,66 min;

[M+H⁺]: 439,0

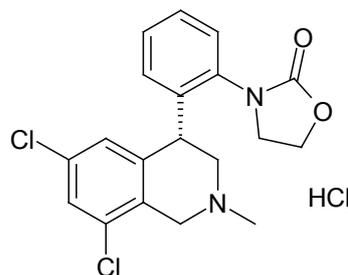
b) 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil]oxazolidin-2-ona

Se disolvió [2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil]carbamato de 2-cloroetilo (320 mg) en THF absoluto (20 ml). Se añadió con agitación hidruro de sodio (35 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó dos veces con agua. La fase de acetato de etilo se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que comprendían el producto se combinaron, el acetonitrilo se eliminó en un evaporador giratorio, y el residuo acuoso se neutralizó con disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Tras secar las fases de acetato de etilo combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se disolvió en acetonitrilo/agua, se acidificó con ácido clorhídrico 0,1 N y se liofilizó. Se obtuvieron 176 mg del producto deseado en forma de hidroccloruro.

LC-MS Rt (B): 1,16 min;

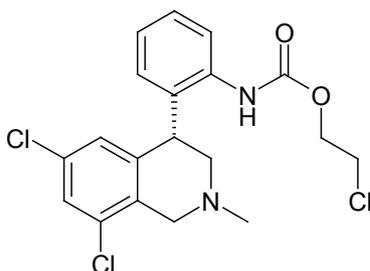
[M+H⁺]: 403,0

Ejemplo 46: 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil]oxazolidin-2-ona



30

a) [2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil]carbamato de 2-cloroetilo



Análogamente al Ejemplo 45a), se hizo reaccionar (R)-2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilamina (300 mg, enantiómero B, preparación tal como se describe en el documento WO 2004085404) con cloroformato de 2-cloroetilo (140 mg). Se obtuvieron 400 mg del producto deseado.

LC-MS Rt (B): 1,15 min;

[M+H⁺]: 413,0

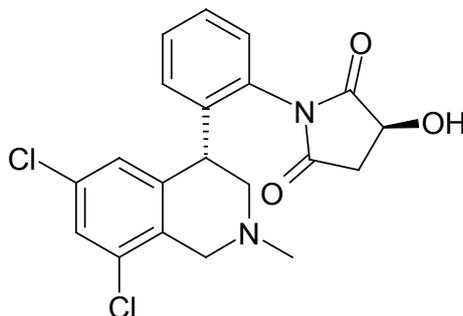
b) 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil]oxazolidin-2-ona

Análogamente al Ejemplo 45b), se hizo reaccionar [2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil]carbamato de 2-cloroetilo (340 mg) con hidruro de sodio (39 mg). Se obtuvieron 230 mg del producto deseado en forma de clorhidrato.

LC-MS Rt (B): 1,01 min;

[M+H⁺]: 377,0

Ejemplo 47: (S)-1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil]-3-hidroxipirrolidin-2,5-diona

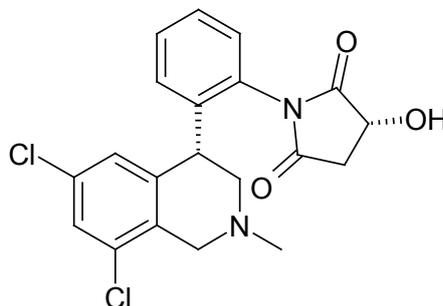


Se cargaron inicialmente ácido ((S)-5-oxo-2-triclorometil[1,3]dioxolan-4-il)acético (171 mg, ver Synthesis 2002, 2165) y cloruro de tionilo (2 ml) y se calentaron a reflujo con agitación durante 4 h. Posteriormente, se destiló el exceso de cloruro de tionilo en un Rotavapor, el residuo se disolvió en tolueno absoluto (14 ml), se añadieron (R)-2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilamina y trietilamina (0.91 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Después de dejar reposar durante la noche, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se mezcló con acetato de etilo/agua, se ajustó a pH 8 con disolución de hidrógeno-carbonato de sodio y se lavó tres veces con disolución saturada de cloruro de sodio. La fase de acetato de etilo se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se recristalizó en acetato de etilo/heptano. Se obtuvieron 65 mg del compuesto deseado que exhibe isomería de rotación. Sin embargo, sólo se halló una escisión débil no cuantificable en la LC-MS.

LC-MS Rt (B): 1,02 min;

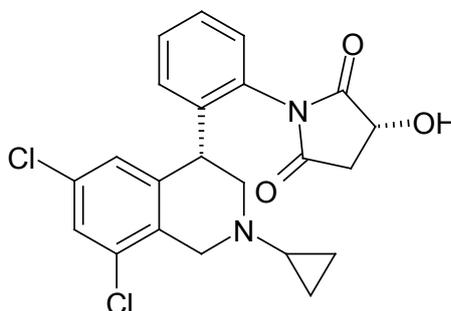
[M+H⁺]: 405,0

Ejemplo 48: (R)-1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil]-3-hidroxipirrolidin-2,5-diona

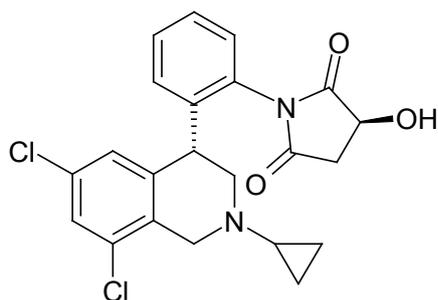


- 5 Se cargaron inicialmente ácido ((R)-5-oxo-2-triclorometil[1,3]dioxolan-4-il)acético (214 mg, ver Synthesis 2002, 2165) y cloruro de tionilo (2,5 ml) y se calentaron a reflujo con agitación durante 4 h. Posteriormente, se destiló el exceso de cloruro de tionilo en un Rotavapor, el residuo se disolvió en tolueno absoluto (18 ml), se añadieron (R)-2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilamina (250 mg) y trietilamina (1.13 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se mezcló con acetato de etilo/agua, se ajustó a pH 8 con disolución de hidrógeno-carbonato de sodio y se lavó tres veces con disolución saturada de cloruro de sodio. La fase de acetato de etilo se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La posterior cristalización en acetato de etilo/n-heptano dio como resultado 240 mg del producto deseado, que exhibe isomería de rotación, de modo que se hallaron dos señales de masa idéntica en la LC-MS.
- 10 LC-MS Rt (B): 0,99 y 1,04 min;
 15 $[M+H^+]$: 405,0

Ejemplo 49: (R)-1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil]-3-hidroxipirrolidin-2,5-diona



- 20 Se cargaron inicialmente ácido ((R)-5-oxo-2-triclorometil[1,3]dioxolan-4-il)acético (94 mg, ver Synthesis 2002, 2165) y cloruro de tionilo (2 ml) y se calentaron a reflujo con agitación durante 4 h. El exceso de cloruro de tionilo se destiló en un Rotavapor y el residuo se disolvió en tolueno absoluto (15 ml). Se añadió sal de ácido trifluoroacético de 2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilamina (200 mg) en forma sólida, seguido por trietilamina (0,5 ml). Posteriormente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego a 60 °C durante 1 h, más tarde a 80 °C durante 2 h y finalmente a 100 °C durante 6 h. Tras enfriar y eliminar el solvente, la mezcla se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que comprendían el producto se combinaron, el acetonitrilo se eliminó en un evaporador giratorio y el residuo acuoso se liofilizó. Para una posterior elaboración, la mezcla se purificó luego en gel de sílice (100:0 a 90:10 diclorometano/metanol). Las fracciones limpias se combinaron y se liberaron del solvente. La liofilización de agua/acetonitrilo dio como resultado 20 mg del producto deseado.
- 25 LC-MS Rt (B): 1,15 min;
 30 $[M+H^+]$: 431,0
- 35 Ejemplo 50: (S)-1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil]-3-hidroxipirrolidin-2,5-diona

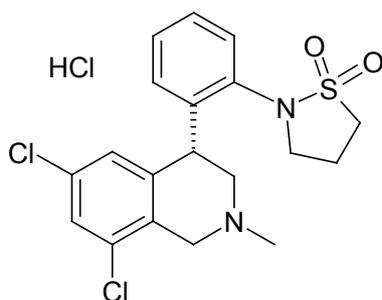


Análogamente al Ejemplo 49, se hicieron reaccionar ácido ((R)-5-oxo-2-triclorometil[1,3]dioxolan-4-il)acético (94 mg, ver Synthesis 2002, 2165), cloruro de tionilo (2 ml) y sal de ácido trifluoroacético de 2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilamina (200 mg). La liofilización de agua/acetonitrilo dio como resultado 31 mg del producto deseado.

LC-MS Rt (B): 1,13 min;

[M+H⁺]: 413,0

- 10 Ejemplo 51: Hidrocloruro de (R)-6,8-dicloro-4-[2-(1,1-dioxo-1-[?]-isotiazolidin-2-il)fenil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

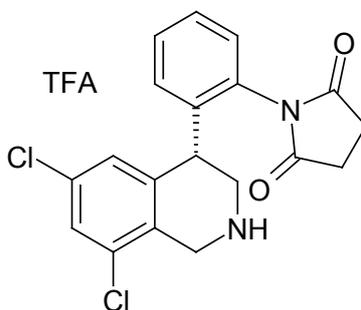


- 15 Se cargó inicialmente (R)-2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilamina (100 mg) en THF absoluto (8 ml) y se añadió gota a gota cloruro de 3-cloropropansulfonilo (116 mg, disuelto en THF absoluto (1,5 ml)) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó luego a reflujo durante 16 horas. Para completar la reacción, se añadió otra vez cloruro de cloropropansulfonilo (8 mg), seguido de disolución de hexametildisilazida de sodio (0,2 ml; 2 M en THF). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min y calentar posteriormente a reflujo, la reacción se completó con la adición de otro equivalente de disolución de hexametildisilazida de sodio y se volvió a calentar a reflujo. Posteriormente, la mezcla se combinó con agua a temperatura ambiente y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases combinadas de acetato de etilo se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo posteriormente se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que comprendían el producto se combinaron, el acetonitrilo se eliminó en un evaporador giratorio, y el residuo acuoso se neutralizó con disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Tras secar las fases de acetato de etilo combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se extrajo con agua/ácido clorhídrico y se liofilizó. Se obtuvieron 12 mg del compuesto del título.

LC-MS Rt (B): 1,05 min;

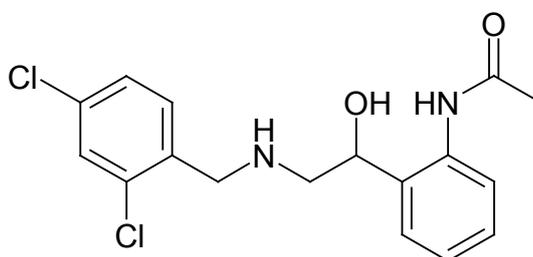
- 30 [M+H⁺]: 411,0

Ejemplo 52: Sal de ácido trifluoroacético de 1-[2-((R)-6,8-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil]pirrolidin-2,5-diona



5

a) N-[2-[2-(2,4-diclorobencilamino)-1-hidroxi-etil]fenil]acetamida

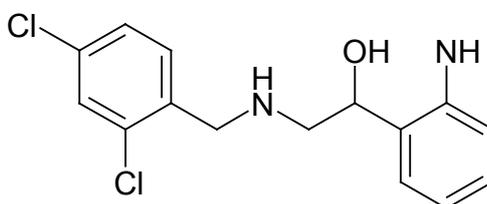


10 Se disolvió 2,4-diclorobencilamina (2,1 ml) en etanol absoluto (20 ml) y N-[2-(2-bromoacetil)fenil]acetamida (2 g), se disolvió en etanol absoluto (50 ml), se añadió gota a gota a temperatura ambiente con agitación. Al cabo de 30 min, se añadió borhidruro de sodio (600 mg) con enfriamiento con hielo y se agitó durante otras 1,5 h. Posteriormente, el solvente se eliminó y el residuo se extrajo en una mezcla de acetato de etilo/agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de cromatografía preparativa. Las fracciones que comprendían el producto se combinaron, el acetonitrilo se eliminó en un evaporador giratorio y el residuo acuoso se alcalinizó con carbonato de potasio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 720 mg del compuesto del título.

15 LC-MS Rt (B): 0,93 min;

20 $[M+H^+]$: 353,0

b) 1-(2-aminofenil)-2-(2,4-diclorobencilamino)etanol



25

Se disolvió N-[2-[2-(2,4-diclorobencilamino)-1-hidroxi-etil]fenil]acetamida (100 mg) en metanol (5 ml) y se mezcló con disolución de metóxido de sodio (0.3 ml; 30% en metanol). Después de calentar a reflujo durante 6 h, la mezcla de reacción se vertió en agua helada, se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que comprendían el producto se combinaron, el acetonitrilo se eliminó en un evaporador giratorio, y el residuo acuoso se neutralizó con disolución saturada de carbonato de potasio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Tras secar las fases de acetato de etilo combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. Se obtuvieron 34 mg del compuesto deseado que se hizo reaccionar directamente.

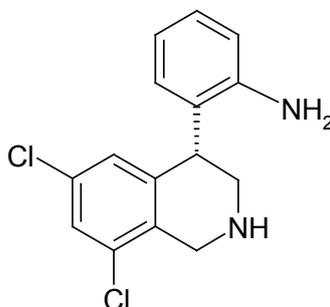
35

LC-MS Rt (B): 0,90 min;

[M+H⁺]: 311,0

c) 2-((R)-6,8-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilamina

5



Se disolvió 1-(2-aminofenil)-2-(2,4-diclorobencilamino)etanol (34 mg) en diclorometano (1 ml) y se mezcló con enfriamiento con hielo y agitación con ácido sulfúrico concentrado. Posteriormente, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 horas mientras se evaporaba el diclorometano. Tras enfriar, la mezcla de reacción se combinó con agua helada con enfriamiento con hielo y se alcalinizó con disolución de hidróxido de sodio 10 M. La fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice. Se obtuvieron 22 mg del compuesto deseado.

10

LC-MS Rt (B): 0,99 min;

15 [M+H⁺]: 293,0

d) Sal de ácido trifluoroacético de 1-[2-((R)-6,8-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil]pirrolidin-2,5-diona

Se calentó 2-((R)-6,8-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilamina (22 mg) hasta 150 °C junto con ácido succínico (10 mg) y ácido polifosfórico (2 ml) en un tubo de ensayo con tapa a rosca cerrado durante 3 h. Para la elaboración, la mezcla de reacción aún caliente se añadió a agua helada y se alcalinizó con disolución saturada de carbonato de potasio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que comprendían el producto se combinaron, el acetonitrilo se eliminó en un evaporador giratorio y el residuo se liofilizó. Se obtuvieron 7 mg del compuesto del título.

20

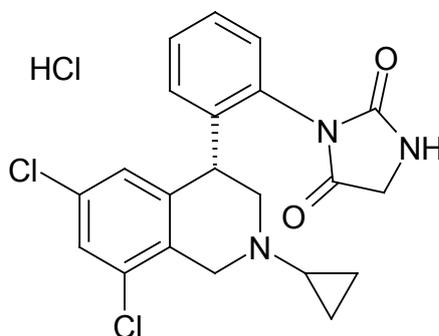
25

LC-MS Rt (B): 1,04 min;

[M+H⁺]: 375,0

Ejemplo 53: Hidrocloruro de 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil]imidazolidin-2,4-diona

30



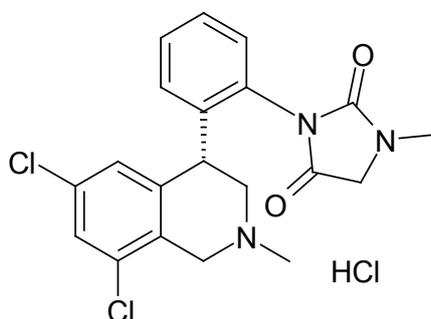
Se obtuvieron 39 mg del compuesto del título a partir de 2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilamina (ejemplo 41b) e isocianatoacetato de etilo análogamente al Ejemplo 1.

35

LC-MS Rt (B): 1,14 min;

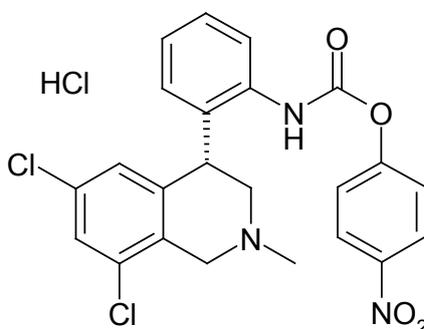
[M+H⁺]: 416,0

Ejemplo 54: Hidrocloruro de 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil]-1-metilimidazolidin-2,4-diona



5

a) [2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil]carbamato de 4-nitrofenilo



10 Se disolvió (R)-2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilamina (200 mg, enantiómero B, preparación tal como se describe en el documento WO 2004085404) en diclorometano absoluto (6 ml) y se mezcló con agitación con clorocromato de 4-nitrofenilo (157 mg). A las 4 h, se añadió 0,1 equivalente de clorocromato de 4-nitrofenilo. Después de dejar reposar durante la noche, el diclorometano se eliminó y el residuo se usó directamente en la siguiente etapa.

15 LC-MS Rt (B): 1,29 min;

[M+H⁺]: 472,0

b) Hidrocloruro de 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil]-1-metilimidazolidin-2,4-diona

20 Se disolvió [2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil]carbamato de 4-nitrofenilo (125 mg) en THF absoluto (5 ml), y se añadieron gota a gota hidrocloruro de éster metílico de sarcosina y trietilamina con agitación. Después de agitar durante 5 h, la mezcla de reacción se liberó del solvente, y el residuo se mezcló con agua y ácido clorhídrico 2 N y se calentó a reflujo durante 2 h. Después de dejar reposar durante la noche, la mezcla de reacción se concentró y se mezcló con acetato de etilo, agua y disolución saturada de carbonato de potasio. Tras separar las fases, la fase orgánica se lavó cinco veces con disolución saturada de carbonato de potasio y dos veces con disolución saturada de cloruro de sodio. Al secado sobre sulfato de magnesio y la filtración les siguió la concentración. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que comprendían el producto se combinaron, el acetonitrilo se eliminó en un evaporador giratorio, y el residuo acuoso se neutralizó con disolución saturada de carbonato de potasio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Tras secar las fases de acetato de etilo combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se extrajo con agua/ácido clorhídrico y se liofilizó. Se obtuvieron 60 mg del compuesto del título.

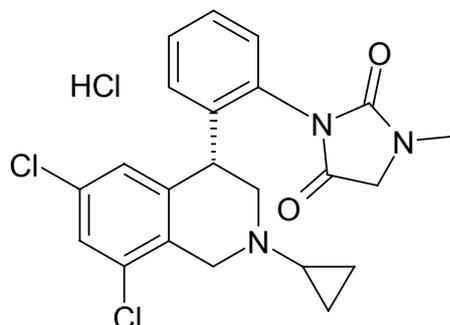
25

30

LC-MS Rt (B): 1,02 min;

[M+H⁺]: 404,0

Ejemplo 55: Hidrocloruro de 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil]-1-metilimidazolidin-2,4-diona



5

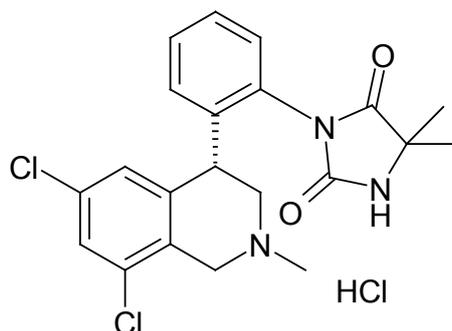
A partir de 2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilamina (Ejemplo 41b), se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al Ejemplo 54 y se obtuvieron 55 mg del compuesto del título en forma de hidrocloruro.

10 LC-MS Rt (B): 1,17 min;

[M+H⁺]: 430,0

Ejemplo 56: Hidrocloruro de 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil]-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona

15



Se disolvió (R)-2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilamina (50 mg, enantiómero B, preparación tal como se describe en el documento WO 2004085404) en diclorometano absoluto (5 ml), y se añadió gota a gota 2-isocianato-2-metilpropionato de metilo con agitación. Tras agitar durante 3 h y se dejar reposar durante la noche, la mezcla se combinó con agua, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que comprendían el producto se combinaron, el acetonitrilo se eliminó en un evaporador giratorio, y el residuo acuoso se neutralizó con disolución saturada de carbonato de potasio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Tras secar las fases de acetato de etilo combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se disolvió en acetonitrilo (1 ml) y se mezcló con ácido clorhídrico al 10%. Después de agitar durante 2 h, la mezcla se diluyó con agua (3 ml) y se liofilizó. Se obtuvieron 68 mg del compuesto del título.

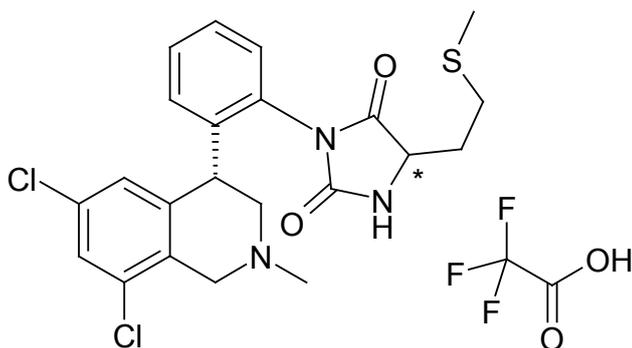
20

25

LC-MS Rt (B): 1,08 min;

30 [M+H⁺]: 418,0

Ejemplo 57: Sal de ácido trifluoroacético de (R y S)-3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil]-5-(2-metilsulfaniletíl)imidazolidin-2,4-diona



- 5 Se hizo reaccionar (R)-2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilamina (50 mg, enantiómero B, preparación tal como se describe en el documento WO 2004085404) análogamente al ejemplo 56 con 2-isocianato-4-(metiltio)butirato de etilo (33 mg) en cloruro de metileno, se purificó y se realizó el cierre de anillo. El producto bruto que se obtuvo luego se purificó por medio de HPLC preparativa y después se pudo separar en sus diastereoisómeros, el más polar P1 y el menos polar P2.

P1:

LC-MS Rt (B): 1,11 min;

- 10 $[M+H^+]$: 464,0

P2:

LC-MS Rt (B): 1,16 min;

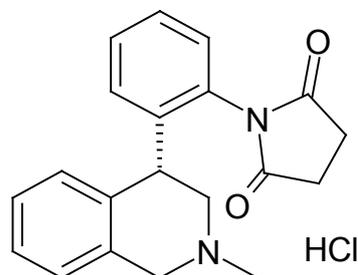
$[M+H^+]$: 464,0

- 15 A partir de (R)-2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilamina (enantiómero B, preparación tal como se describe en el documento WO 2004085404) y los correspondientes isocianatos, se obtuvieron los siguientes productos en forma de mezclas diastereoisoméricas análogamente al ejemplo 56:

Ejemplo	Estructura	Sal	Análogamente al ejemplo	MS $[M+H^+]$	LC-MS Rt [min]
58		HCl	56	446,1 (ESI ⁺)	1,25 (B)
59		HCl	56	432,0 (ESI ⁺)	1,13 y 1,21 min;

Ejemplo	Estructura	Sal	Análogamente al ejemplo	MS [M+H ⁺]	LC-MS Rt [min]
60		-	56	404,0 (ESI ⁺)	1,04 y 1,12 min;

Ejemplo 61: Hidrocloruro de 1-[2-((R)-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil]pirrolidin-2,5-diona



5

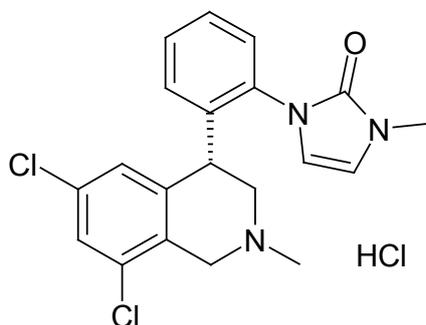
En un aparato de hidrogenación, se añadió una punta de espátula de paladio sobre carbón activado (5%) a una disolución de 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil]pirrolidin-2,5-diona (68 mg, ejemplo 7) en metanol (15 ml), y, tras aplicar una atmósfera de hidrógeno, se agitó durante 2 h. Después de retirar el hidrógeno, el aparato se dejó reposar bajo argón durante la noche, y luego el catalizador se filtró y se lavó con metanol. El filtrado se concentró hasta sequedad. Se extrajeron 10 mg del producto bruto con agua y ácido clorhídrico al 10% y se liofilizó. Se obtuvieron 10 mg del compuesto del título.

10

LC-MS Rt (B): 0,87 min;

[M+H⁺]: 312,1

15 Ejemplo 62: Hidrocloruro de 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenil]-3-metil-1,3-dihidroimidazol-2-ona

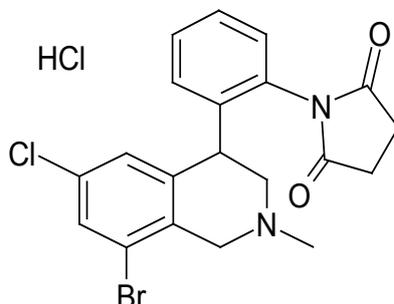


20 Se hicieron reaccionar (R)-2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)fenilamina (enantiómero B, preparación tal como se describe en el documento WO 2004085404), cloroformato de 4-nitrofenilo y dimetilacetal de metilaminoacetaldehído análogamente al ejemplo 40, y el intermediario resultante (85 mg) se cicló posteriormente con una mezcla de agua (1 ml) y ácido clorhídrico al 10% (3,2 ml). La elaboración y la purificación eran análogos al Ejemplo 40. Se obtuvieron 65 mg del compuesto del título.

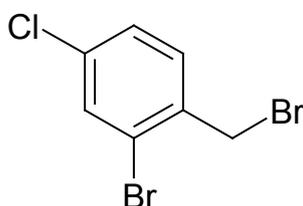
25 LC-MS Rt (B): 1,02 min;

[M+H⁺]: 388,0

Ejemplo 63: Hidrocloruro de 1-[2-(8-bromo-6-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil]pirrolidin-2,5-diona



a) 2-bromo-1-bromometil-4-clorobenceno

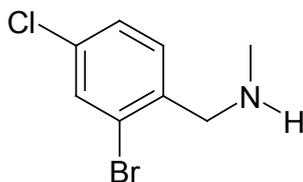


15 Se cargó inicialmente 2-bromo-4-clorotolueno (5 g) en tetracloruro de carbono (120 ml), y luego se introdujeron sucesivamente AIBN (400 mg) y NBS (4,8 g) con agitación. Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h y luego se añadió más NBS (0,6 g) a temperatura ambiente. Después de otras 2 h a reflujo, se retiró el calentador y la mezcla se dejó reposar durante la noche. Una vez filtrado el precipitado, la mezcla se lavó con tetracloruro de carbono y luego el filtrado se extrajo tres veces con disolución 0,5 N de hidrógeno-carbonato de sodio, seguido de varios lavados con agua hasta que el pH de la disolución de lavado llegó a neutralidad. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Después de cromatografiar en gel de sílice, se obtuvieron 3,57 g del compuesto del título.

LCMS-Rt (B): 1,85 min;

20 [M+H⁺]: 202,6 (Cl⁺)

b) (2-bromo-4-clorobencil)metilamina

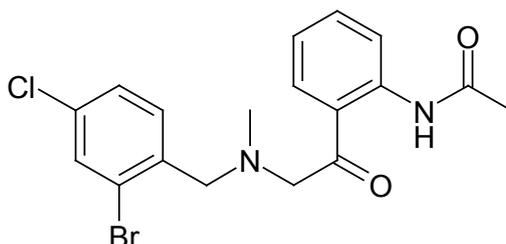


30 Se cargó inicialmente disolución al 33% de metilamina etanólica (13 ml) y se añadió gota a gota 2-bromo-1-bromometil-4-clorobenceno (3 g), disuelto en etanol absoluto (20 ml), con agitación en un lapso de 30 min. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 h, la mezcla se dejó reposar durante la noche. Una vez eliminado el solvente, el residuo se extrajo con acetato de etilo y se extrajo una vez con ácido clorhídrico 1 N. La fase acuosa se ajustó a pH 11 con disolución 10 N de hidróxido de sodio y luego se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases combinadas de acetato de etilo se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 1,7 g del compuesto deseado.

LCMS-Rt (B): 0,76 min;

35 [M+H⁺]: 233,9

c) N-(2-{2-[(2-bromo-4-clorobencil)metilamino]acetil}fenil)acetamida

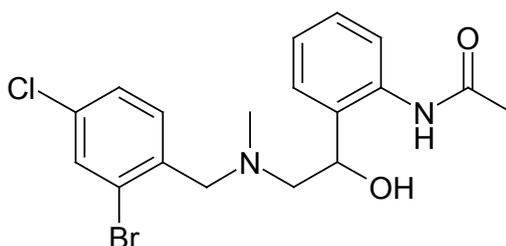


Se cargó inicialmente (2-bromo-4-clorobencil)metilamina (1,7 g) en etanol absoluto (5 ml). Después de añadir hidrógeno-carbonato de sodio (1,2 g), se añadió gota a gota N-[2-(2-bromoacetil)fenil]acetamida (2 g), disuelta en etanol (80 ml), con agitación. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 h, la mezcla se dejó reposar durante la noche. Para la elaboración, se eliminó el solvente, el residuo se mezcló con acetato de etilo/agua, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fracciones combinadas de acetato de etilo posteriormente se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que comprendían el producto se combinaron, el acetonitrilo se eliminó en un evaporador giratorio, y el residuo acuoso se neutralizó con disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Tras secar las fases de acetato de etilo combinadas sobre sulfato de magnesio, la mezcla se filtró y se concentró hasta sequedad. Se obtuvieron 1,5 g del compuesto deseado.

LCMS-Rt (B): 1,07 min;

[M+H⁺]: 409,0

d) N-(2-{2-[(2-bromo-4-clorobencil)metilamino]-1-hidroxiethyl}fenil)acetamida

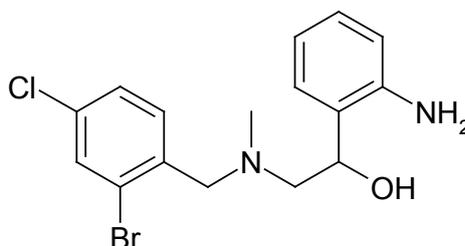


Se cargó inicialmente N-(2-{2-[(2-bromo-4-clorobencil)metilamino]-acetil}fenil)acetamida (1,5 g) en metanol (45 ml) y se enfrió hasta 0 °C con un baño de hielo. Después de introducir borohidruro de sodio (266 mg) en porciones, la mezcla se dejó llegar hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante otras 2 h. El solvente se eliminó y el residuo se mezcló con acetato de etilo/agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 1,44 g del compuesto del título.

LCMS-Rt (B): 0,94 min;

[M+H⁺]: 411,0

e) 1-(2-aminofenil)-2-[(2-bromo-4-clorobencil)metilamino]etanol



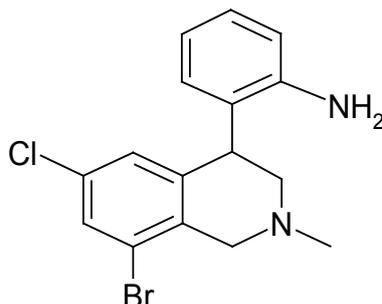
Se disolvió N-(2-{2-[(2-bromo-4-clorobencil)metilamino]-1-hidroxiethyl}fenil)-acetamida (1,4 g) en metanol absoluto (50 ml) y se mezcló con disolución de metóxido de sodio (3,5 ml) y se calentó a reflujo durante 8 h. Después de volver a agregar disolución de metóxido de sodio (1,5 ml), la mezcla se calentó a reflujo durante otras 4 h. La mezcla de

reacción se añadió al agua helada y se extrajo tres veces con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que comprendían el producto se combinaron, el acetonitrilo se eliminó en un evaporador giratorio, y el residuo acuoso se neutralizó con disolución saturada de carbonato de potasio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Tras secar las fases de acetato de etilo combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. Se obtuvieron 801 mg del compuesto del título.

LCMS-Rt (B): 0,92 min;

[M+H⁺]: 369,0

10 f) 2-(8-bromo-6-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilamina



Se disolvió 1-(2-aminofenil)-2-[(2-bromo-4-clorobencil)metilamino]etanol (800 mg) en diclorometano (1 ml) y se mezcló con ácido sulfúrico concentrado (8 ml) con enfriamiento con hielo. Posteriormente, la mezcla se agitó a 60 °C durante 7 h. Para la elaboración, la mezcla de reacción se añadió al agua helada, se alcalinizó con disolución 10 N de hidróxido de sodio y se lavó tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que comprendían el producto se combinaron, el acetonitrilo se eliminó en un evaporador giratorio, y el residuo acuoso se neutralizó con disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Tras secar las fases de acetato de etilo combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. Se obtuvieron 438 mg del compuesto deseado.

LCMS-Rt (B): 1,03 min;

[M+H⁺]: 351,0

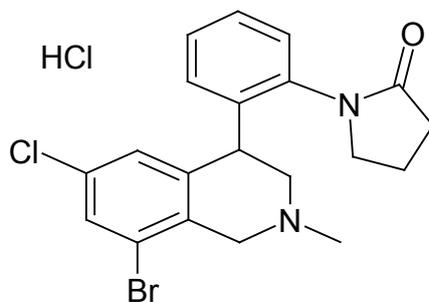
25 g) Hidrocloruro de 1-[2-(8-bromo-6-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil]pirrolidin-2,5-diona

Se mezcló 2-(8-bromo-6-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilamina (60 mg) con ácido succínico (22 mg) y se hizo reaccionar en ácido polifosfórico de modo análogo al Ejemplo 7. Se obtuvieron 47 mg del compuesto del título.

LC-MS Rt (B): 1,04 min;

[M+H⁺]: 433,0

35 Ejemplo 64: 1-[2-(8-bromo-6-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil]pirrolidin-2-ona



Análogamente al Ejemplo 36, se hizo reaccionar 2-(8-bromo-6-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)fenilamina (80 mg) con cloruro de 4-clorobutirilo (35 mg) y la amida resultante se sometió posteriormente a cierre

de anillo con carbonato de potasio en DMSO.

LC-MS Rt (B): 1,05 min;

[M+H⁺]: 419,0

5 Datos farmacológicos:

Descripción del ensayo:

10 En este ensayo, se determinó la recuperación en el pH intracelular (pH_i) de células LAP1, que expresa establemente el intercambiador de protones de sodio subtipo 3 (NHE3), después de una acidificación. Esta recuperación se establece incluso en condiciones libres de bicarbonato en el caso de NHE3 funcionante. A este fin, el pH_i se determinó con la tintura fluorescente sensible al pH BCECF (Molecular Probes, Eugene, OR, EE. UU.; se usa el precursor BCECF-AM). Las células se incubaron primero con BCECF (5 μM de BCECF-AM) en tampón de NH₄Cl (tampón NH₄Cl: 115 mM de colinaCl, 20 mM de NH₄Cl, 5 mM de KCl, 1 mM de CaCl₂, 1 mM de MgCl₂, 20

15 mM de Hepes, 5 mM de glucosa; se establece un pH de 7,4 con KOH 1 M). La acidificación intracelular se indujo lavando las células incubadas en tampón de NH₄Cl con tampón libre de NH₄Cl (133,8 mM de cloruro de colina, 4,7 mM de KCl, 1,25 mM de CaCl₂, 1,25 mM de MgCl₂, 0,97 mM de K₂HPO₄, 0,23 mM de KH₂PO₄, 5 mM de Hepes, 5 mM de glucosa; se establece un pH de 7,4 con KOH 1 M). Después de la operación de lavado, se dejaron 90 μl del tampón libre de NH₄Cl en las células. La recuperación del pH se inició con la adición de 90 μl de tampón con

20 contenido de Na⁺ (133,8 mM de NaCl, 4,7 mM de KCl, 1,25 mM de CaCl₂, 1,25 mM de MgCl₂, 0,97 mM de Na₂HPO₄, 0,23 mM de NaH₂PO₄, 10 mM de Hepes, 5 mM de glucosa; se establece un pH de 7,4 con NaOH 1 M) en el instrumento analítico (FLIPR, "Fluorometric Imaging Plate Reader", Molecular Devices, Sunnyvale, Ca., EE. UU.). La fluorescencia de BCECF se determinó a una longitud de onda de excitación de 498 nm y filtro de emisión FLIPR 1 (brecha de banda de 510 a 570 nm). Los posteriores cambios en la fluorescencia se registraron durante

25 dos minutos como medida de la recuperación del pH. Para calcular el potencial inhibitor de NHE3 de las sustancias de ensayo, se probaron las células primero en tampones en los que tuvo lugar la recuperación total del pH o bien ninguna recuperación. Para la recuperación total del pH (100%), las células se incubaron en tampón con contenido de Na⁺ (ver arriba), y tampón libre de Na⁺ para la determinación del valor 0% (ver arriba). Las sustancias por ensayar se colocaron en tampón con contenido de Na⁺. La recuperación en el pH intracelular en cada

30 concentración ensayada de una sustancia se expresó en porcentaje de la máxima recuperación. De los porcentajes de la recuperación del pH, se calculó el valor de IC₅₀ de la sustancia particular de NHE3 por medio del programa XLFit (idbs, Surrey, RU).

35 La acción inhibitora (valores de IC₅₀) de diversos compuestos de ejemplo en NHE3 se enumera en la siguiente tabla:

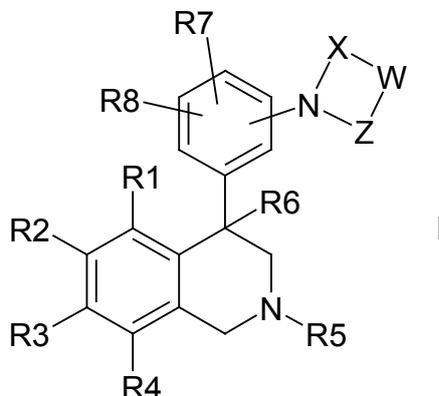
Ejemplo	IC ₅₀ [μM]
4	0,129
7	0,039
8	2,59
10	0,047
14	0,119
16	0,222

ES 2 470 980 T3

Ejemplo	IC ₅₀ [μM]
29	1,2
34	29,2
35	0,082
38	0,461
40	0,131
42	0,069
43	0,049
44	0,22
46	0,22
51	0,141
52	12,3
55	0,12
57	1,4
58	7,4
64	0,25

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



I

5 en donde:

R1, R2, R3 y R4

son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, F, Cl, Br, I, CN, NO₂ o R₁₁-(C_mH_{2m})-A_n-;

m es cero, 1, 2, 3 ó 4;

n es cero o 1;

10 R₁₁ es hidrógeno, metilo o C_pF_{2p+1};

A es oxígeno, NH, N(CH₃) o S(O)_q;

p es 1, 2 ó 3;

q es cero, 1 ó 2;

R5 es hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C o cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de C;

15 R6 es hidrógeno, OH, F, CF₃, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C o cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de C;

R7 y R8

son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, F, Cl, Br, CN, CO₂R₁₂, NR₁₃R₁₄ o R₁₆-(C_{mm}H_{2mm})-B_{nn}-;

20 R₁₂ es hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C o cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de C;

R₁₃ y R₁₄

son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C o cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de C;

o

25 R₁₃ y R₁₄,

con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros, en donde un grupo CH₂ puede estar reemplazado por NR₁₅, S u oxígeno;

R₁₅ es hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C o cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de C;

30 mm es cero, 1, 2, 3 ó 4;

nn es cero o 1;

R₁₆ es hidrógeno, metilo o C_{pp}F_{2pp+1};

B es oxígeno o S(O)_{qq};

pp es 1, 2 ó 3;

35 qq es cero, 1 ó 2;

W es C_rH_{2r} o C_sH_{2s-2};

en donde uno o varios grupos CH₂ en C_rH_{2r} y C_sH_{2s-2} pueden estar reemplazados por NR₁₇, oxígeno o S;

40 R₁₇ es hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C o cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de C;

r es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

s es 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

X es -C(O)- o -S(O)₂-;

Z es -C(O)- o un enlace;
así como sus sales y trifluoroacetatos farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde
- 5 R1, R2, R3 y R4 son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, F, Cl, Br, CN o $R_{11}-(C_mH_{2m})-A_n$;
- m es cero o 1;
n es cero o 1;
R11 es hidrógeno, metilo o C_pF_{2p+1} ;
- 10 A es oxígeno, NCH_3 o $S(O)_q$;
- p es 1 ó 2;
q es cero, 1 ó 2;
- R5 es hidrógeno, metilo, etilo o ciclopropilo;
R6 es hidrógeno o metilo;
- 15 R7 y R8 son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, F, Cl, CN, CO_2R_{12} , $NR_{13}R_{14}$ o $R_{16}-(C_{mm}H_{2mm})-B_{nn}$;
- R12 es hidrógeno, metilo o etilo;
- R13 y R14 son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C o cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de C;
- o
R13 y R14, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 5, 6 ó 7 miembros en donde un grupo CH_2 puede estar reemplazado por
- 25 NR15, S u oxígeno;
- R15 es hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C o cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de C;
- mm es cero, 1 ó 2;
nn es cero o 1;
- 30 R16 es hidrógeno, metilo o $C_{pp}F_{2pp+1}$;
- B es oxígeno o $S(O)_{qq}$;
- pp es 1 ó 2;
qq es cero, 1 ó 2;
- 35 W es C_rH_{2r} o C_sH_{2s-2} ;
en donde uno o varios grupos CH_2 en C_rH_{2r} y C_sH_{2s-2} pueden estar reemplazados por NR17, oxígeno o S;
- R17 es hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C o cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de C;
- 40 style="margin-left: 100px;">r es 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;
s es 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;
- X es -C(O)- o $-S(O)_2$;
- Z es -C(O)-;
así como sus sales y trifluoroacetatos farmacéuticamente aceptables.
- 45 3. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o 2, en donde
- R1 y R3 son hidrógeno;
- R2 y R4 son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, F, Cl, Br, NH_2 , $NHCH_3$ o $N(CH_3)_2$;
- 50 R5 es hidrógeno, metilo, etilo o ciclopropilo;
R6 es hidrógeno o metilo;
R7 y R8 son hidrógeno;
- 55 W es C_rH_{2r} o C_sH_{2s-2} ;
en donde uno o varios grupos CH_2 en C_rH_{2r} y C_sH_{2s-2} pueden estar reemplazados por NR17,

oxígeno o S;
 R17 es hidrógeno o metilo;
 r es 2, 3, 4, 5 ó 6;
 s es 2, 3, 4, 5 ó 6;

5 X es -C(O)- o -S(O)₂;

Z es -C(O)-;

así como sus sales y trifluoroacetatos farmacéuticamente aceptables.

10 4. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, seleccionados del grupo de:

- 1- [2-(8-bromo-6-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1-metil-imidazolidin-2,4-diona,
 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1-metil-imidazolidin-2,4-diona,
 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona,
 15 (S)-1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-hidroxi-pirrolidin-2,5-diona,
 (R)-1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-hidroxi-pirrolidin-2,5-diona,
 (R)-1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-hidroxi-pirrolidin-2,5-diona,
 (S)-1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-hidroxi-pirrolidin-2,5-diona,
 20 4-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-morfolin-3,5-diona,
 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-oxazolidin-2,4-diona,
 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-tiazolidin-2,4-diona,
 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
 (S)-1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-piperidin-2,6-diona,
 (R)-1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-piperidin-2,6-diona,
 25 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3,5-dimetil-piperidin-2,6-diona,
 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-pirrolidin-2,5-diona,
 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3,3-dimetil-pirrolidin-2,5-diona,
 1-[2-(6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
 1-[4-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-piperidin-2,6-diona,
 30 1-[4-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-piperidin-2,6-diona,
 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-piperidin-2,6-diona,
 1-[3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
 35 1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona,
 3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona,
 3-[3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona,
 40 3-[4-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona,
 3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona,
 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-oxazolidin-2,4-diona,
 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-5-metil-imidazolidin-2,4-diona,
 (3R,4S)-1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3,4-dimetil-pirrolidin-2,5-diona,
 45 1-[4-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
 1-[3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-piperidin-2,6-diona,
 1-[3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
 1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-piperidin-2,6-diona,
 3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona,
 50 1-[2-((R)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-5-isopropil-imidazolidin-2,4-diona,
 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-5-isobutil-imidazolidin-2,4-diona,
 (R y S)-3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-5-(2-metilsulfanil-etil)-imidazolidin-2,4-
 diona,
 55 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-5,5-dimetil-imidazolidin-2,4-diona,
 1-[2-(6,8-dicloro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-tiazolidin-2,4-diona,
 1-[2-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
 1-[2-((S)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
 60 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3,3,4,4-tetrametil-pirrolidin-2,5-diona,

(S)-1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-piperidin-2,6-diona,
1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-4,4-dimetil-piperidin-2,6-diona

y

1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolid-2,5-diona,

5 así como sus sales y trifluoroacetatos farmacéuticamente aceptables.

5. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, seleccionados del grupo de:

1-[2-(8-bromo-6-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,

10 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1-metil-imidazolidin-2,4-diona,

3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1-metil-imidazolidin-2,4-diona,

3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona,

(S)-1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-hidroxi-pirrolidin-2,5-diona,

(R)-1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-hidroxi-pirrolidin-2,5-diona,

15 (R)-1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-hidroxi-pirrolidin-2,5-diona,

(S)-1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-hidroxi-pirrolidin-2,5-diona,

4-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-morfolin-3,5-diona,

3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-oxazolidin-2,4-diona,

20 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-tiazolidin-2,4-diona,

1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,

(S)-1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-piperidin-2,6-diona,

(R)-1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-piperidin-2,6-diona,

1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3,5-dimetil-piperidin-2,6-diona,

1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-pirrolidin-2,5-diona,

25 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3,3-dimetil-pirrolidin-2,5-diona,

1-[2-(6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,

1-[4-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-piperidin-2,6-diona,

1-[4-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,

1-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,

30 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-piperidin-2,6-diona,

1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-piperidin-2,6-diona,

1-[3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrol-2,5-diona,

1-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,

1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,

35 3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona,

3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona,

3-[3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona,

3-[4-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona,

3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona

40 y

3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-oxazolidin-2,4-diona,

así como sus sales y trifluoroacetatos farmacéuticamente aceptables.

6. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en donde

45 R1, R2, R3 y R4

son cada uno, de manera independiente, hidrógeno F, Cl, Br, CN o $R_{11}(C_mH_{2m})-A_n$:

m es cero o 1;

n es cero o 1;

R11 es hidrógeno, metilo o C_pF_{2p+1} ;

50 A es oxígeno, NCH_3 o $S(O)_q$;

p es 1 ó 2;

q es cero, 1 ó 2;

R5 es hidrógeno, metilo, etilo o ciclopropilo;

R6 es hidrógeno o metilo;

55 R7 y R8

son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, F, Cl, CN, CO_2R_{12} , $NR_{13}R_{14}$ o $R_{16}(C_{mm}H_{2mm})-B_{nn}$:

R12 es hidrógeno, metilo o etilo;

- 5 R13, R14 son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C o cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de C;
o
R13 y R14, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 5, 6 ó 7 miembros en donde un grupo CH₂ puede estar reemplazado por NR15, S u oxígeno;
R15 es hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C o cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de C;
- 10 mm es cero, 1 ó 2;
nn es cero o 1;
R16 es hidrógeno, metilo o C_{pp}F_{2pp+1};
B es oxígeno o S(O)_{qq};
pp es 1 ó 2;
qq es cero, 1 ó 2;
- 15 W es C_rH_{2r} o C_sH_{2s-2};
en donde uno o varios grupos CH₂ en C_rH_{2r} y C_sH_{2s-2} pueden estar reemplazados por NR17, oxígeno o S;
- 20 R17 es hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C o cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de C;
r es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;
s es 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;
- X es -C(O)- o -S(O)₂-;
Z es un enlace;
- 25 así como sus sales y trifluoroacetatos farmacéuticamente aceptables.

7. Compuestos de la fórmula de acuerdo con la reivindicación 1 y/o 6, en donde
R1 y R3 son hidrógeno;
- 30 R2 y R4 son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, F, Cl, Br, NH₂, NHCH₃ o N(CH₃)₂;
R5 es hidrógeno, metilo, etilo o ciclopropilo;
R6 es hidrógeno o metilo;
R7 y R8 son hidrógeno;
- 35 W es C_rH_{2r} o C_sH_{2s-2};
en donde uno o varios grupos CH₂ en C_rH_{2r} y C_sH_{2s-2} pueden estar reemplazados por NR17, oxígeno o S;
- 40 R17 es hidrógeno o metilo;
r es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;
s es 2, 3, 4, 5 ó 6;
- X es -C(O)- o -S(O)₂-;
Z es un enlace;
- 45 así como sus sales y trifluoroacetatos farmacéuticamente aceptables.

8. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1, 6 y 7, seleccionados del grupo de:
1-[2-(8-bromo-6-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2-ona,
1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-1,3-dihidro-imidazol-2-ona,
50 (R)-6,8-dicloro-4-[2-(1,1-dioxo-1-? -isotiazolidin-2-il)fenil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahiro-isoquinolina,
3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-oxazolidin-2-ona,
1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona,
1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-imidazolidin-2-ona,
1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2-ona,
55 1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2-ona,
1-[3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-piperidin-2-ona,
1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2-ona,

3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-oxazolidin-2-ona
y

6,8-dicloro-4-[4-(1,1-dioxo-1-[?][1,2,5]tiadiazolidin-2-il)-fenil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina,
así como sus sales y trifluoroacetatos farmacéuticamente aceptables.

5 9. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1, 6, 7 y 8, seleccionados del grupo de:

1-[2-(8-bromo-6-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2-ona,

1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-3-metil-1,3-dihidro-imidazol-2-ona,

10 (R)-6,8-dicloro-4-[2-(1,1-dioxo-1-[?]-isotiazolidin-2-il)fenil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina,

3-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-oxazolidin-2-ona,

1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona,

1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-imidazolidin-2-ona,

1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2-ona

15 y

1-[2-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-fenil]-pirrolidin-2-ona,

así como sus sales y trifluoroacetatos farmacéuticamente aceptables.

20 10. Compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 9 para usar como medicamento.

11. Compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 9 para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de trastornos del impulso respiratorio, de trastornos respiratorios, trastornos respiratorios relacionados con el sueño, apneas del sueño, de ronquidos, de trastornos renales agudos y crónicos, de insuficiencia renal aguda y de insuficiencia renal crónica, de trastornos de la función intestinal, de hipertensión arterial, de hipertensión esencial, de trastornos del sistema nervioso central, de trastornos resultantes de la hiperexcitabilidad del SNC, epilepsia y convulsiones inducidas centralmente o de estados de ansiedad, depresiones y psicosis, de estados isquémicos del sistema nervioso periférico o central o de ataque apopléjico, de daño agudo y crónico y trastornos de órganos periféricos o extremidades causados por eventos de isquemia o eventos de reperfusión, de aterosclerosis, de trastornos del metabolismo de los lípidos, de trombosis, de trastornos de la función biliar, de infestación por ectoparásitos, de trastornos causados por disfunción endotelial, de trastornos protozoicos, de paludismo, para la conservación y almacenamiento de trasplantes para procedimientos quirúrgicos, para usar en operaciones quirúrgicas y trasplantes de órganos, para usar en operaciones de bypass, en el caso de resucitación después de un paro cardíaco, o para el tratamiento de estados de choque o de diabetes y daño tardío de la diabetes, o de enfermedades en las que la proliferación celular constituye una causa primaria o secundaria, y para mantener la salud y prolongar la vida.

12. Uso de un compuesto de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 9 en combinación con otros medicamentos o ingredientes activos para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de trastornos del impulso respiratorio, de trastornos respiratorios, trastornos respiratorios relacionados con el sueño, apneas del sueño, de ronquidos, de trastornos renales agudos y crónicos, de insuficiencia renal aguda y de insuficiencia renal crónica, de trastornos de la función intestinal, de hipertensión arterial, de hipertensión esencial, de trastornos del sistema nervioso central, de trastornos resultantes de la hiperexcitabilidad del SNC, epilepsia y convulsiones inducidas centralmente o de estados de ansiedad, depresiones y psicosis, de estados isquémicos del sistema nervioso periférico o central o de ataque apopléjico, de daño agudo y crónico y trastornos de órganos periféricos o extremidades causados por eventos de isquemia o eventos de reperfusión, de aterosclerosis, de trastornos del metabolismo de los lípidos, de trombosis, de trastornos de la función biliar, de infestación por ectoparásitos, de trastornos causados por disfunción endotelial, de trastornos protozoicos, de paludismo, para la conservación y almacenamiento de trasplantes para procedimientos quirúrgicos, para usar en operaciones quirúrgicas y trasplantes de órganos, para usar en operaciones de bypass, en el caso de resucitación después de un paro cardíaco, o para el tratamiento de estados de choque o de diabetes y daño tardío de la diabetes, o de enfermedades en las que la proliferación celular constituye una causa primaria o secundaria, y para mantener la salud y prolongar la vida.

55 13. Uso de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 9 solo o en combinación con otros medicamentos o ingredientes activos para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de trastornos del impulso respiratorio y/o de trastornos respiratorios relacionados con el sueño, tales como apneas del sueño.

14. Uso de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 9 solo o en combinación con otros medicamentos o ingredientes activos para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de los ronquidos.
- 5 15. Uso de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 9 solo o en combinación con otros medicamentos o ingredientes activos para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de trastornos renales agudo o crónicos, de insuficiencia renal aguda o de insuficiencia renal crónica.
- 10 16. Uso de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 9 solo o en combinación con otros medicamentos o ingredientes activos para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de trastornos de la función intestinal.
- 15 17. Preparación farmacéutica para uso humano, veterinario o fitoprotector, que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 9.
- 20 18. Preparación farmacéutica para uso humano, veterinario o fitoprotector, que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 9, en combinación con otros ingredientes farmacológicamente activos o medicamentos.