

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 803**

51 Int. Cl.:

C07D 217/04	(2006.01)	A61P 25/06	(2006.01)	C07D 401/12	(2006.01)
A61K 31/4355	(2006.01)	A61P 25/10	(2006.01)		
A61K 31/472	(2006.01)	A61P 25/22	(2006.01)		
A61K 31/4725	(2006.01)	A61P 25/24	(2006.01)		
A61K 31/4747	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)		
A61K 31/496	(2006.01)	C07D 217/14	(2006.01)		
A61P 1/00	(2006.01)	C07D 217/16	(2006.01)		
A61P 9/00	(2006.01)	C07D 221/20	(2006.01)		
A61P 13/10	(2006.01)	C07D 401/04	(2006.01)		
A61P 25/04	(2006.01)	C07D 401/06	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2008 E 08764424 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2015 EP 2149560**

54 Título: **Compuesto de tetrahidroisoquinolina 1-sustituida**

30 Prioridad:

22.05.2007 JP 2007135452

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

12.06.2015

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)
3-11, NIHONBASHI-HONCHO 2-CHOME
CHUO-KU, TOKYO 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**SHISHIKURA, JUN-ICHI;
INOUE, MAKOTO;
OGIYAMA, TAKASHI;
YONEZAWA, KOICHI;
YAMAKI, SUSUMU;
YOKOYAMA, KAZUHIRO;
KAKIMOTO, SHUICHIROU y
OKADA, HIDETSUGU**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 537 803 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

Compuesto de tetrahidroisoquinolina 1-sustituida

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un medicamento y a un compuesto especificado de tetrahidroisoquinolina 1-sustituida que es útil como ingrediente activo de una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar el dolor, los síntomas abdominales, el estreñimiento espástico y el síndrome del intestino irritable.

10 Técnica anterior

El dolor es un importante mecanismo biológico de defensa que refleja la adición de cualquier invasión a organismos. Cuando el dolor o la disestesia permanecen todavía incluso después de que se han curado los daños tisulares o enfermedades responsables del inicio del dolor, dicha afección se reconoce como una enfermedad. El dolor se clasifica en general como dolor nociceptivo y dolor neuropático. El dolor nociceptivo incluye el dolor causado por la inflamación tisular, compresión neural inducida por cáncer o similares (dolor inflamatorio, dolor por cáncer etc.). Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o los opioides son terapéuticamente eficaces para el tratamiento del dolor nociceptivo.

Por otro lado, el dolor neuropático es un dolor crónico causado por daños o compresión del tejido nervioso o similares. Entre los síntomas del dolor neuropático se incluyen disestesia desagradable, tal como el dolor espontáneo continuo o repentino, entumecimiento, sensación de ardor, dolor de ser cortado en pedazos pequeños y dolor punzante; una afección que es una respuesta dolorosa a un estímulo débil que normalmente no es doloroso (hiperalgesia); dolor debido a un estímulo que normalmente no provoca dolor (alodinia), tal como el causado por el contacto con ropas o cambios de temperatura; y similares. Enfermedades específicas de dolor neuropático incluyen neuralgia del trigémino; síndrome del dolor regional complejo, síndrome de la cirugía postespinal, dolor por el miembro fantasma, dolor por lesión en el plexo braquial, dolor por lesión en la médula espinal, dolor postictus, neuropatía diabética dolorosa, neuralgia postherpética, neuropatía inducida por el VIH y algunos casos adicionales de dolor por cáncer y lumbalgia sobre los que los efectos analgésicos de los opioides no se ejercen suficientemente, además de la neuropatía inducida por fármacos anticancerosos y por fármacos anti-VIH.

El dolor neuropático se conoce como dolor sobre el cual los AINE o los opioides que son eficaces sobre el dolor nociceptivo exhiben dificultades para ser terapéuticamente eficaces. En la práctica de la terapia con fármacos, el alivio del dolor se efectúa mediante cánnabis, crema de capsaicina o administración intraespinal de opioides, así como mediante la administración de antidepresivos (duloxetina, amitriptilina etc.), fármacos antiepilépticos (pregabalina, carbamazepina etc.) o analgésicos locales (mexiletina, etc.). Por desgracia, los efectos de estos fármacos son limitados, ya que muchos dolores neuropáticos se desarrollan por un solapamiento de múltiples causas patogénicas y cada paciente individual tiene diferentes antecedentes de enfermedades. Adicionalmente también existen problemas asociados con efectos secundarios inherentes de fármacos individuales. Con este fin, existe una fuerte necesidad de un agente contra el dolor neuropático que tiene un espectro analgésico más potente y más amplio y menos efectos secundarios.

El síndrome del intestino irritable (SII) es un síndrome que produce síntomas abdominales tales como dolor abdominal y distensión abdominal y anomalías en las heces, tales como diarrea y urgencia en la defecación, y estreñimiento o dificultades para defecar, debido a la disfunción del tracto digestivo inferior alrededor del intestino grueso, a pesar de que no se ha producido ninguna alteración orgánica tal como inflamación y tumor. Dependiendo de los hábitos intestinales predominantes, el SII se subclasifica en general en SII de tipo diarrea (SII-D), SII de tipo estreñimiento (SII-E) y SII de tipo mixto (SII-M) con diarrea alterna con estreñimiento (Gastroenterology 130: 1377 - 90, 1480 - 91 (2006)). Como terapia de medicación para el SII se pueden mencionar los fármacos anticolinérgicos para el dolor abdominal, los antidepresivos tricíclicos (ATC) para mejorar el umbral del dolor disminuido del tracto digestivo y, en el caso de alteraciones de los movimientos intestinales, antidiarreicos o remedios intestinales para la diarrea y sales catárticas para el estreñimiento, que simplemente son terapias alopáticas y, también, sus efectos son inciertos (síndrome del intestino irritable ~ Comunicación entre el cerebro y los intestinos (ISBN4 - 521 - 67671 - 5, 2006)).

Como fármacos que están atrayendo recientemente la atención, alosetrón, que es un antagonista del receptor 5-HT₃ y tegaserod, que es un agonista del receptor 5-HT₄, se usan para el SII-D y el SII-E, respectivamente. No obstante, el uso de alosetrón está limitado debido a la incidencia de estreñimiento en del 30 % al 35 % de los pacientes, junto con efectos secundarios graves de colitis isquémica (incluida la muerte), aunque exhibe una tasa de mejora comparativamente alta del 40 % al 60 % para los síntomas abdominales y la diarrea (Drug Today 36: 595 - 607 (2000), información de la FDA sobre lotronex, nota de prensa de GlaxoSmithKline). Además, se dice que tegaserod tiene poco efecto sobre los síntomas abdominales debido a que tiene pocos efectos de alivio del estreñimiento, lo que puede dar lugar al riesgo de taquifilaxia (fenómeno de producir resistencia a un fármaco tras varias dosis durante un periodo de tiempo corto) (Clinical Therapeutics 25: 1952 - 1974 (2003)). Además, una aplicación de tegaserod también está fuertemente limitada en términos de efectos secundarios debido a tener efectos secundarios

sobre el sistema circulatorio (información de la FDA sobre zelnorm, nota de prensa de Novartis).

Se sabe que los opioides, como la morfina, que se han usado habitualmente como fármacos para aliviar el dolor, producen una disfunción grave del tracto digestivo, incluyendo estreñimiento, que se denomina disfunción intestinal por opioides (DIO). Entre los síntomas de la DIO, el inicio del estreñimiento es muy alto sin crear resistencia al fármaco, al contrario que otros efectos secundarios en el sistema nervioso central inducidos por opioides, por lo que es necesario adoptar las medidas adecuadas para tratar con la situación (American J. Surgery 182: 11S-18S (2001), Jpn. Cancer Chemother. 32: 1377 - 1383 (2005)). Por estas razones, en el tratamiento con opioides en particular con pacientes con dolor por cáncer, es esencial un tratamiento profiláctico combinado con un agente laxante desde el principio de la administración de un fármaco opioide, pero no es fácil controlar la defecación por medio del agente laxante (Drugs 63: 649 - 671 (2003), Pharmacotherapy 22: 240 - 250 (2002)).

El tracto digestivo está provisto de una red nerviosa independiente denominada el sistema nervioso entérico. En el sistema nervioso entérico hay varios tipos de beironas y son responsables de dirigir las respectivas funciones del tracto digestivo. Entre estas neuronas, las neuronas aferentes primarias intrínsecas (NAPI) son neuronas que reciben principalmente los cambios en la luz del tracto digestivo. Las NAPI detectan cambios físicos o químicos en la luz del tracto digestivo y transmiten la información a las neuronas motoras o neuronas sensoriales. Por tanto, los fármacos que alteran la actividad de las NAPI producen cambios en la función del tracto digestivo, denominado movimiento peristáltico o percepción visceral (Progress in Neurobiol. 54: 1 - 18 (1998)). Adicionalmente, a partir del hecho de que el canal de Ca^{2+} de tipo N expresado en las NAPI contribuye a la actividad de las NAPI (J. Comp. Neurol. 409: 85 - 104 (1999)), se puede considerar que un compuesto que bloquea los canales de Ca^{2+} de tipo N sería útil para enfermedades funcionales del tracto digestivo alterando las funciones del tracto digestivo.

Además, se sabe que las señales de dolor abdominal, como el dolor somático, viajan al cerebro a través del ganglio de la raíz posterior (GRP) y la médula espinal (Neurogastroentel. Motil. 16: 113 - 124 (2004)). Esta vía de señalización está hipersensibilizada en los pacientes de SII, lo que sugiere apariciones significativas de síntomas abdominales (Gut 53: 1465 - 1470 (2004)). Por tanto, se ha previsto que un bloqueante de los canales de Ca^{2+} de tipo N implicados en esta vía de señalización del dolor sería un agente terapéutico eficaz contra los síntomas abdominales del SII. De hecho, se ha notificado que la gabapentina o la pregabalina, que es un ligando de la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales de Ca^{2+} , ejerce efectos analgésicos en modelos animales de hipersensibilización del dolor abdominal (J. Pharmacol. Exp. Ther. 295: 162 - 167 (2000), Anesthesiology 98: 729 - 733 (2003)).

Existen muchos tipos de proteínas funcionales dependientes de Ca^{2+} en las células y los cambios en la concentración de Ca^{2+} intracelular desempeñan un papel importante en la expresión o regulación de varias funciones fisiológicas, tal como viabilidad neuronal, plasticidad sináptica y expresión génica. Entre los canales de Ca^{2+} presentes en la membrana celular, un canal que usa un potencial de membrana como desencadenante en la abertura de los canales se denomina canal de Ca^{2+} dependiente de voltaje (CCDV), que consiste principalmente en una subunidad $\alpha 1$ que forma el cuerpo del canal, una subunidad β que controla un nivel de expresión de la subunidad $\alpha 1$ o las funciones del canal, y una subunidad $\alpha 2\delta$ (Trends Neurosci. 21 148 - 154 (1998)). Los canales de Ca^{2+} se clasifican en canales de Ca^{2+} de umbral alto tal como de tipo L ($\alpha 1\text{S}$, C, D, y F), de tipo P/Q ($\alpha 1\text{A}$), de tipo N ($\alpha 1\text{B}$) y de tipo R ($\alpha 1\text{E}$); y canales de Ca^{2+} de umbral bajo tal como de tipo T ($\alpha 1\text{G}$, H, I), dependiendo del tipo de subunidad $\alpha 1$ y el potencial del umbral de activación (Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 139: 33 - 87 (1999)).

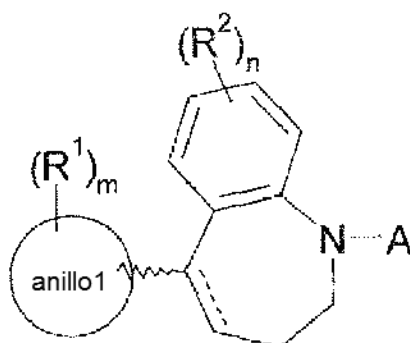
Entre los canales de Ca^{2+} de umbral alto, los canales de Ca^{2+} de tipo P/Q-, N y R están presentes en los terminales sinápticos de las neuronas y sirven de desencadenante de la liberación de neurotransmisores. En particular, los canales de Ca^{2+} de tipo N se expresan considerablemente en el ganglón de la raíz posterior (GRP) (J. Neurosci. 15: 4315 - 4327 (1995)) que es un conjunto de cuerpos celulares de las neuronas sensoriales del asta posterior espinal (J. Neurosci. 18: 6319 - 6330 (1998)) que es una región de proyección sináptica de las neuronas sensoriales. Adicionalmente, el asta posterior espinal del modelo de dolor neuropático en ratas exhibió una mayor expresión de los canales de Ca^{2+} de tipo N en la sincronización con la progresión de la hiperalgesia (Exp. Brain Res. 147: 456 - 463 (2002)). A partir de estos hechos se cree que los canales de Ca^{2+} de tipo N desempeñan un papel como desencadenantes que transmiten un exceso de señales de dolor al cerebro.

Con las recientes observaciones que muestran que un péptido bloqueante selectivo de los canales de Ca^{2+} de tipo N, ω -conotoxina (ω -CTX), exhibe amplios efectos analgésicos en modelos animales de dolor nociceptivo, inflamatorio y neuropático, respectivamente (J. Pharmacol. Exp. Ther. 279: 1243 - 1249 (1996), J. Pharmacol. Exp. Ther. 287: 232 - 237 (1998), J. Pharmacol. Exp. Ther. 269: 1117 - 1123 (1994)), y no se produce dolor neuropático en ratones deficientes en $\alpha 1\text{B}$ (EMBO J. 20: 2349 - 2356 (2001)), se ha sugerido que los canales de Ca^{2+} de tipo N están profundamente implicados en la patogenia del dolor neuropático. De hecho, se ha notificado que la administración espinal crónica de ziconotida (ω -conotoxina MVIIA: ω -CTXMVIIA) por medio de una bomba implantable mejora la hiperalgesia y la alodinia en pacientes con dolor neuropático no respondedor a la morfina (Clin. J. Pain 13: 256 - 259 (1997)). Adicionalmente, se ha demostrado que la gabapentina o la pregabalina, de uso frecuente como agente anti-dolor neuropático, se une con una afinidad elevada a la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales de Ca^{2+} para ejercer de este modo los efectos analgésicos (J. Pharm. Sci. 100: 471 - 486 (2006)). En base a los hallazgos mencionados anteriormente, cabe esperar que el bloqueante de los canales de Ca^{2+} de tipo N sea un excelente agente terapéutico para el dolor, en particular el dolor neuropático. Adicionalmente, a partir del hecho de que los canales de Ca^{2+} de tipo

N están implicados en la hiperactividad de las neuronas, la muerte celular y similares, en consecuencia, cabe esperar que el bloqueante de los canales de Ca^{2+} de tipo N sea útil para la prevención o tratamiento de afecciones o enfermedades asociadas con la activación de los canales de Ca^{2+} de tipo N, además del dolor mencionado anteriormente. En conjunto, se cree que un compuesto que tiene acción bloqueante de los canales de Ca^{2+} de tipo N sería útil para varios dolores, tales como dolor neuropático y dolor nociceptivo, cefaleas tales como migrañas y cefaleas en racimo, enfermedades del sistema nervioso central tales como ansiedad, depresión, epilepsia, ictus cerebral y síndrome de las piernas inquietas, enfermedades del sistema digestivo tales como dolor abdominal y síndrome del intestino irritable, y enfermedades del sistema urinario, tales como vejiga hiperactiva y cistitis intersticial.

Hasta ahora se han notificado compuestos bloqueantes de los canales de Ca^{2+} de tipo N. Por ejemplo, se ha descrito que los siguientes derivados de benzacepinas tienen una acción de bloqueo de los canales de Ca^{2+} de tipo N y son útiles como agente para prevenir y/o para tratar el infarto cerebral, ataque isquémico cerebral transitorio, encefalomielopatía tras cirugía cardíaca, trastornos vasculares de la médula espinal, hipertensión inducida por estrés, neurosis, epilepsia, asma, micción frecuente y enfermedades oftálmicas, o como fármacos analgésicos (documento patente 1).

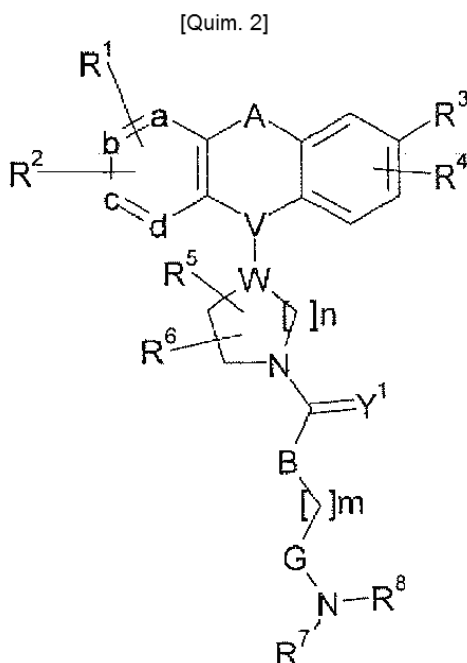
[Quim.]



(Véase el documento citado anteriormente para los símbolos en la fórmula)

No obstante, no existe una divulgación específica de un compuesto de tetrahydroisoquinolina 1-sustituida que pertenece a la presente invención.

Adicionalmente, se ha descrito que los siguientes derivados de diarilalqueno o de diarilalcano tienen una acción de bloqueo de los canales de Ca^{2+} de tipo N y son útiles para tratar el dolor, el infarto cerebral, los trastornos cerebrales causados por isquemia aguda tras el inicio de hemorragia cerebral, la enfermedad de Alzheimer, la demencia asociada con el SIDA, la enfermedad de Parkinson, enfermedades degenerativas progresivas del cerebro, trastornos neurológicos causados por lesiones cerebrales, asma bronquial, angina inestable, enfermedades inflamatorias del colon irritable y síntomas de abstinencia por drogadicción (documento patente 2).



(Véase el documento citado anteriormente para los símbolos en la fórmula)

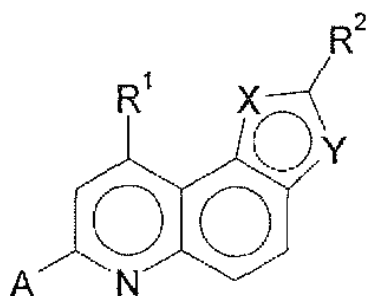
- 5 No obstante, no existe una divulgación específica de un compuesto de tetrahydroisoquinolina 1-sustituida que pertenece a la presente invención.

Adicionalmente, se ha descrito que los siguientes compuestos heteroarómicos tricíclicos tienen una acción de bloqueo de los canales de Ca^{2+} de tipo N y son útiles como medicamento, en particular un agente analgésico

10

(Documento patente 3).

[Quim. 3]



(Véase el documento citado anteriormente para los símbolos en la fórmula)

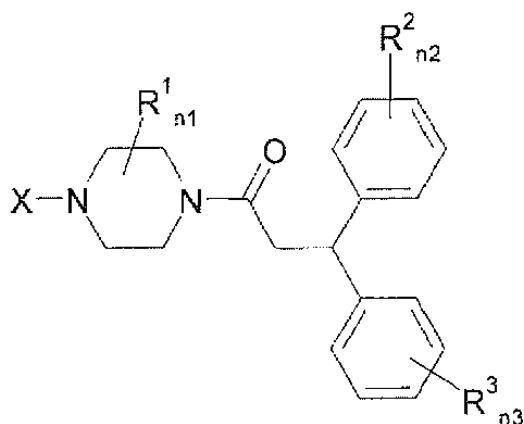
15

No obstante, no existe una divulgación específica de un compuesto de tetrahydroisoquinolina 1-sustituida que pertenece a la presente invención.

Adicionalmente se ha descrito que los siguientes compuestos de piperazina sustituidos tienen una acción de bloqueo de los canales de Ca^{2+} de tipo N y son útiles para tratar el ictus cerebral, el dolor, la ansiedad, la depresión, los trastornos gastrointestinales, las alteraciones genitourinarias, las alteraciones cardiovasculares, la epilepsia, la diabetes y el cáncer (documento patente 4).

20

[Quim. 4]



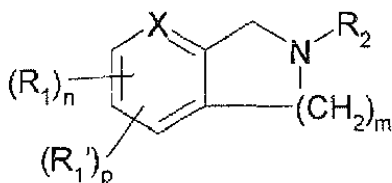
(Véase el documento citado anteriormente para los símbolos en la fórmula)

- 5 No obstante, no existe una divulgación específica de un compuesto de tetrahydroisoquinolina 1-sustituida que pertenece a la presente invención.

Adicionalmente, se ha notificado que los siguientes compuestos azaciclo son útiles para tratar o prevenir enfermedades asociadas con un flujo de iones de sodio de los canales de neuronas sensoriales, por ejemplo dolor tal como dolor crónico y agudo, enfermedades de hipersensibilidad tales como enfermedades de la vejiga urinaria y el síndrome del intestino irritable, y enfermedades desmielinizantes (documento patente 5).

10

[Quim. 5]

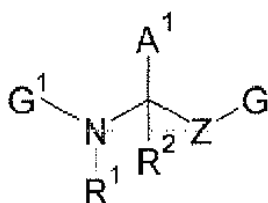


- 15 (Véase el documento citado anteriormente para los símbolos en la fórmula)

No obstante, no existe una divulgación específica de un compuesto de tetrahydroisoquinolina 1-sustituida que pertenece a la presente invención.

- 20 Adicionalmente, se ha notificado que los siguientes compuestos tienen una actividad inhibidora de la farnesil proteína transferasa y son útiles como fármaco anticanceroso (documento patente 6).

[Quim. 6]

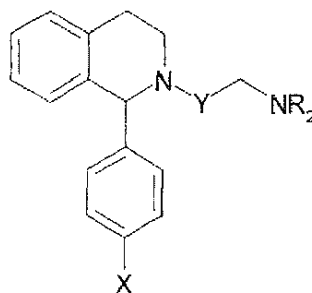


(Véase el documento citado anteriormente para los símbolos en la fórmula)

No obstante, no existe una divulgación específica de un compuesto de tetrahydroisoquinolina 1-sustituida que pertenece a la presente invención. Además, no hay divulgación o sugerencia de sus efectos sobre la acción de bloqueo de los canales de Ca^{2+} de tipo N, el dolor, incluido el dolor neuropático, y enfermedades del sistema digestivo, incluido el síndrome del intestino irritable.

Adicionalmente, se ha notificado que los siguientes compuestos tienen una acción antiarrítmica (documento no patente 1).

[Quim. 7]

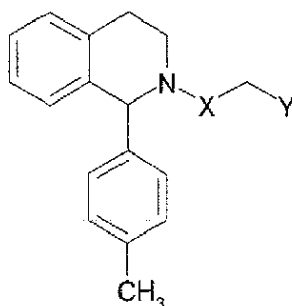


(Véase el documento citado anteriormente para los símbolos en la fórmula)

No obstante, un resumen en inglés adjunto al documento citado anteriormente no contiene divulgación específica de un compuesto de tetrahydroisoquinolina 1-sustituida que pertenece a la presente invención. Además, no hay divulgación o sugerencia de sus efectos sobre la acción de bloqueo de los canales de Ca^{2+} de tipo N, el dolor, incluido el dolor neuropático, y enfermedades del sistema digestivo, incluido el síndrome del intestino irritable.

Adicionalmente, se ha notificado que los siguientes compuestos tienen una acción antiarrítmica (documento no patente 2).

[Quim. 8]

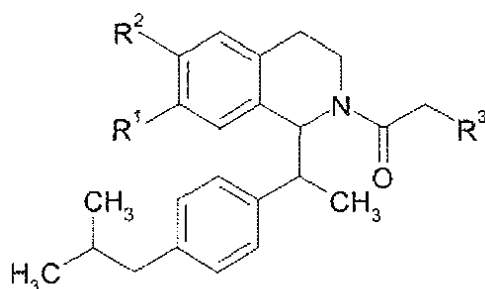


(Véase el documento citado anteriormente para los símbolos en la fórmula)

No obstante, un resumen en inglés adjunto al documento citado anteriormente no contiene divulgación específica de un compuesto de tetrahydroisoquinolina 1-sustituida que pertenece a la presente invención. Además, no hay divulgación o sugerencia de sus efectos sobre la acción de bloqueo de los canales de Ca^{2+} de tipo N, el dolor, incluido el dolor neuropático, y enfermedades del sistema digestivo, incluido el síndrome del intestino irritable.

Adicionalmente, se ha notificado que los compuestos siguientes tienen una acción de bloqueo de canales de Ca^{2+} y son útiles como agente hipotensor y un agente antiarrítmico (documento no patente 3).

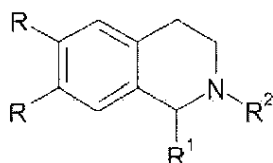
[Quim. 9]



(Véase el documento citado anteriormente para los símbolos en la fórmula)

- 5 No obstante, un resumen en inglés adjunto al documento citado anteriormente no contiene divulgación específica de un compuesto de tetrahydroisoquinolina 1-sustituida que pertenece a la presente invención. Además, no hay divulgación o sugerencia de sus efectos sobre la acción de bloqueo de los canales de Ca^{2+} de tipo N, el dolor, incluido el dolor neuropático, y enfermedades del sistema digestivo, incluido el síndrome del intestino irritable.
- 10 Adicionalmente, se ha notificado que los siguientes compuestos tienen una acción de bloqueo de canales de Ca^{2+} , una acción de bloqueo de canales de Na^+ y una actividad inhibidora de la calmodulina y posiblemente son útiles en terapia neuroprotectora (documentos no patente 4 y 5).

[Quim. 10]



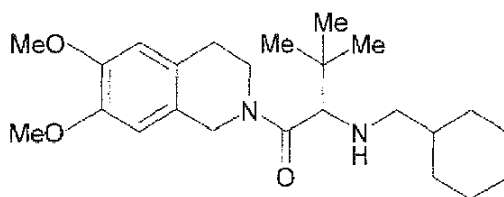
- 15 (Véase el documento citado anteriormente para los símbolos en la fórmula)

No obstante, no existe una divulgación específica de un compuesto de tetrahydroisoquinolina 1-sustituida que pertenece a la presente invención.

- 20 Adicionalmente, se han notificado los siguientes compuestos como un antagonista del receptor de orexina 1 (documento no patente 6). Adicionalmente, también se ha sugerido que un receptor de orexina 2 está implicado en la transmisión de estímulos nociceptivos.

- 25

[Quim. 11]



(Me en la fórmula representa metilo)

- 30 No obstante, no existe una divulgación específica de un compuesto de tetrahydroisoquinolina 1-sustituida que pertenece a la presente invención.

Como otras referencias que divulgan compuestos que tienen un esqueleto de tetrahydroisoquinolina, están los documentos patente 7 a 9. No obstante, estos documentos no contienen divulgación específica de un compuesto de tetrahydroisoquinolina 1-sustituida que pertenece a la presente invención.

- 5 [Documento de patente 1] JP-A-2002 - 363163
 [Documento patente 2] Panfleto de publicación internacional N° WO 03/018538
 [Documento patente 3] Panfleto de publicación internacional N° WO 2004/089950
 [Documento patente 4] Panfleto de publicación internacional N° WO 2005/021523
 [Documento patente 5] Panfleto de publicación internacional N° WO 2005/005392
 10 [Documento patente 6] Solicitud de patente europea abierta a consulta por el público N° EP 0 696 593
 [Documento patente 7] Panfleto de publicación internacional N° WO 01/85693
 [Documento patente 8] Panfleto de publicación internacional N° WO 02/079189
 [Documento patente 9] Panfleto de publicación internacional N° WO 03/082828
 [Documento no patente 1] Fudan University Journal of Medical Science, 1987, 14 (1), 15 - 20
 15 [Documento no patente 2] Fudan University Journal of Medical Science, 1989, 16 (1), 71 - 74
 [Documento no patente 3] Journal of China Pharmaceutical University, 1993, 24 (4), 193 - 201
 [Documento no patente 4] Biological & Pharmaceutical Bulletin, 2000, 23 (3), 375 - 378
 [Documento no patente 5] Neurochemical Research, 2003, 28 (12), 1813 - 1818
 [Documento no patente 6] Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2003, 13 (24), 4497 - 4499

20 El documento WO 2006/040181 divulga compuestos de piperidinilo que tienen una fórmula específica como moduladores o bloqueantes de los canales de calcio de tipo N y estos compuestos son útiles para tratar el dolor. Zhang et al notifican en Biol. Pharm. Bull. 23 (3) 375 - 378 (2000) que los derivados de tetrahydroisoquinolina semisintéticos preparados a partir de alcaloides naturales poseen propiedades antagonistas de Ca^{2+} .

25 Divulgación de la invención

Problema que ha de resolver la invención

- 30 Es un objeto de la presente invención proporcionar un medicamento que tiene una acción de bloqueo selectivo sobre los canales de Ca^{2+} de tipo N y, específicamente, un compuesto útil como ingrediente activo de una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar el dolor y el síndrome del intestino irritable.

- 35 El compuesto de la presente invención se selecciona de un grupo específico de compuestos como se define en la reivindicación 1. El compuesto de la presente invención tiene propiedades farmacológicas en cuanto a que tiene una acción de bloqueo de los canales de Ca^{2+} de tipo N, una acción contra el dolor nociceptivo, una acción contra el dolor neuropático, una acción de inhibición del dolor abdominal y una acción de mejora del estreñimiento inducidos por opioides.

40 Medios para resolver el problema

- Como resultado de estudios exhaustivos sobre compuestos que tienen una acción de bloqueo selectivo sobre los canales de Ca^{2+} de tipo N, los presentes inventores han descubierto que un compuesto de tetrahydroisoquinolina 1-sustituida de la presente invención tiene una acción de bloqueo sobre los canales de Ca^{2+} de tipo N, una acción 45 contra el dolor nociceptivo, una acción contra el dolor neuropático, una acción de inhibición del dolor abdominal y una acción de mejora del estreñimiento inducidos por opioides. La presente invención se ha realizado sobre la base de estos hallazgos.

El compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 50 1-[(2-[(1S)-1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)amino]metil]ciclohexanol,
 (2S)-1-[(2-[(S)-1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)amino]-3-metoxi propan-2-ol,
 1-[(2-[(1S)-isopropil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)amino]metil]ciclohexanol,
 (2R)-1-[(2-[(1S)-8-metoxi-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)amino]propan-2-ol,
 55 1-[(2-[(1R)-7-etil-1-(metoximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(H)-il]-2-oxoetil)amino]metil]ciclohexanol,
 (2S)-1-metoxi-3-[(2-oxo-2-[(1S)-[2-(trifluorometil)bencil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etil)amino]propan-2-ol,
 1-[(3-(1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-oxo propil]amino]metil]ciclohexanol,
 (2R)-1-[(2-[(1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(H)-il)-2-oxoetil]amino]propan-2-ol,
 (2R)-1-[(2-oxo-2-[(1-[(2-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etil)amino]propan-2-ol,
 60 (2S)-1-[(2-[(1-ciclohexil-7-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)amino]-3-metoxi propan-2-ol,
 (2R)-1-[(2-oxo-2-[(1S)-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etil)amino]propan-2-ol,
 1-[(2-[(7-fluoro-1-(metoximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)amino]metil]ciclohexanol,
 1-[(2-[(7-etil-1-(metoximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)amino]metil]ciclohexanol,
 1-[(2-[(1-isopropil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]amino]metil]ciclohexanol,
 65 1-[(2-[(5-metoxi-1-(metoximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)amino]metil]ciclohexanol,
 1-[(2-[(1-(metoximetil)-6-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)amino]metil]ciclohexanol,

(1S,2S)-2-[[2-(1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]amino]-1-fenil propano-1,3-diol, 1-((2R)-2-[(1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)carbonil]pirrolidin-1-il)metil)ciclohexanol, (2R)-1-[[2-(1-ciclohexil-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]amino]-propan-2-ol, 1-[[2-(3',4'-dihidro-2'H-espiro [ciclohexano-1,1'-isoquinolin]-2'-il)-2-oxoetil]amino]metil)ciclohexanol, (2R)-1-[(2-oxo-2-{1-[2-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etil}amino)propan-2-ol, (2R)-1-[[2-(1-ciclohexil-7-etil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]amino]-propan-2-ol, 1-[[2-(6-fluoro-1-isopropil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]amino]metil)ciclohexanol, 1,1-diciclopropil-2-[[2-(6-fluoro-1-(metoximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]amino]etanol, 1-[[2-(1-terc-butil-8-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]amino]metil)ciclohexanol, 1-[[2-(1-isopropil-6-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]amino]metil)ciclohexanol, 1-[[2-(6-fluoro-1-propil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]amino]metil)ciclohexanol, 1-[[2-(1-(metoximetil)-7-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]amino]metil)ciclohexanol, 1-[[2-(5-fluoro-1-propil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]amino]metil)ciclohexanol, 1-[[2-(5-fluoro-1-(metoximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]amino]metil)ciclohexanol, 1-[[2-(8-metoxi-1-(metoximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]amino]metil)ciclohexanol, 1-[[2-(1-(etoximetil)-7-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]amino]metil)ciclohexanol, o (1R,2S)-2-[[2-[(1R)-1-(2-metoxifenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil]amino]ciclopentanol; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto como se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como bloqueante de los canales de Ca^{2+} de tipo N.

Una composición farmacéutica para su uso en un procedimiento de prevención o tratamiento del dolor, dolor neuropático, síntomas abdominales, estreñimiento inducido por opioides, síndrome del intestino irritable, que comprende un compuesto como se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un opioide como ingredientes activos.

Una composición farmacéutica que comprende un compuesto definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo para su uso en combinación con un opioide.

El compuesto definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento de prevención o tratamiento del dolor, dolor neuropático, síntomas abdominales, estreñimiento inducido por opioides o síndrome del intestino irritable.

Efecto de la invención

El compuesto de la presente invención se puede usar como composición farmacéutica para prevenir y/o tratar varios dolores tales como el dolor neuropático y el dolor nociceptivo, cefaleas tales como migrañas y cefaleas en racimo, enfermedades del sistema nervioso central tales como ansiedad, depresión, Epilepsia, ictus cerebral y síndrome de las piernas inquietas, síntomas abdominales tales como dolor abdominal y distensión abdominal, anomalías de las heces tales como diarrea y estreñimiento, enfermedades del sistema digestivo tales como síndrome del intestino irritable, enfermedades del sistema urinario tales como vejiga hiperactiva y cistitis intersticial etc.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

A continuación, la presente invención se describirá con mayor detalle.

El "dolor" significa diversos dolores, incluyendo el dolor nociceptivo y dolor neuropático.

El "dolor nociceptivo" es un dolor causado por la adición de estímulos nociceptivos a través de nociceptores y ejemplos de los mismos incluyen dolor causado por daños tisulares, dolor causado por inflamación de tejidos (dolor inflamatorio), dolor causado por compresión neural inducida por cáncer (dolor por cáncer).

El "dolor neuropático" es un dolor crónico que está causado por daños o compresión del tejido nervioso o similares y ejemplos incluyen neuralgia del trigémino; síndrome del dolor regional complejo, síndrome de la cirugía postespinal, dolor por el miembro fantasma, dolor por lesión en el plexo braquial, dolor por lesión en la médula espinal, dolor postictus, neuropatía diabética dolorosa, neuralgia postherpética, neuropatía inducida por el VIH y algunos casos adicionales de dolor por cáncer y lumbalgia sobre los que los efectos analgésicos de los opioides no son suficientes, además de la neuropatía inducida por fármacos anticancerosos y por fármacos anti-VIH.

El "estreñimiento inducido por opioides" significa estreñimiento causado por opioides tales como la morfina.

El "síndrome del intestino irritable" es una enfermedad que produce síntomas abdominales tales como dolor abdominal y distensión abdominal y anomalías de las heces tales como diarrea o urgencia de la defecación y estreñimiento o dificultades en la defecación, debido a la disfunción del tracto digestivo inferior alrededor del intestino grueso, a pesar de la ausencia de alteraciones orgánicas tales como inflamación y tumor o similares, y es una enfermedad que se clasifica en SII de tipo diarrea (SII-D), SII de tipo estreñimiento (SII-E) y SII de tipo mixto (SII-M) con alternancia entre diarrea y estreñimiento, dependiendo de las condiciones del intestino.

El compuesto de la presente invención puede existir, en algunos casos, en forma de otros tautómeros o isómeros geométricos, en función del tipo de los sustituyentes. En la presente memoria descriptiva, el compuesto solo se puede describir en una forma de isómeros y la presente invención incluye estos isómeros, así como formas aisladas o mezclas de los mismos.

Adicionalmente, el compuesto puede tener átomos de carbono asimétricos o asimetrías axiales en algunos casos y, de forma correspondiente, puede existir en forma de isómeros ópticos tales como las formas R y S. Todas las mezclas y aislados de estos isómeros ópticos están incluidas en la presente invención.

Adicionalmente, también está incluido en la presente invención un profármaco farmacéuticamente aceptable del compuesto. El "profármaco farmacéuticamente aceptable" es un compuesto que tiene un grupo que se puede convertir en un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o similares de la presente invención mediante solvolisis o en una condición fisiológica. Ejemplos del grupo para formar un profármaco incluyen los descritos en, por ejemplo, Prog. Med., 5:2157 - 2161 (1985) o "Iyakuhin no Kaihatsu (Development of Pharmaceuticals)" (Hirokawa Shoten Ltd., 1990), Vol. 7, "Bunshi Sekkei (Molecular Design)", pág. 163 - 198.

Adicionalmente, el compuesto de la presente invención puede formar una sal de adición de ácido o una sal con una base, en función del tipo de sustituyentes, y esta sal está incluida en la presente invención, siempre que sea una sal farmacéuticamente aceptable. Específicamente, ejemplos de dichas sales incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, y con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, oxálico ácido, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoltartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido aspártico, ácido glutámico, sales con bases inorgánicas tales como de sodio, potasio, magnesio, calcio, y aluminio, o con bases orgánicas tales como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina, y ornitina, sales con varios aminoácidos y derivados de aminoácidos tales como acetileucina, sales de amonio, y similares.

Además, la presente invención también incluye varios hidratos o solvatos, y polimorfos cristalinos del compuesto de la presente invención y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Adicionalmente, los compuestos marcados con varios isótopos radioactivos y no radioactivos también están incluidos en la presente invención.

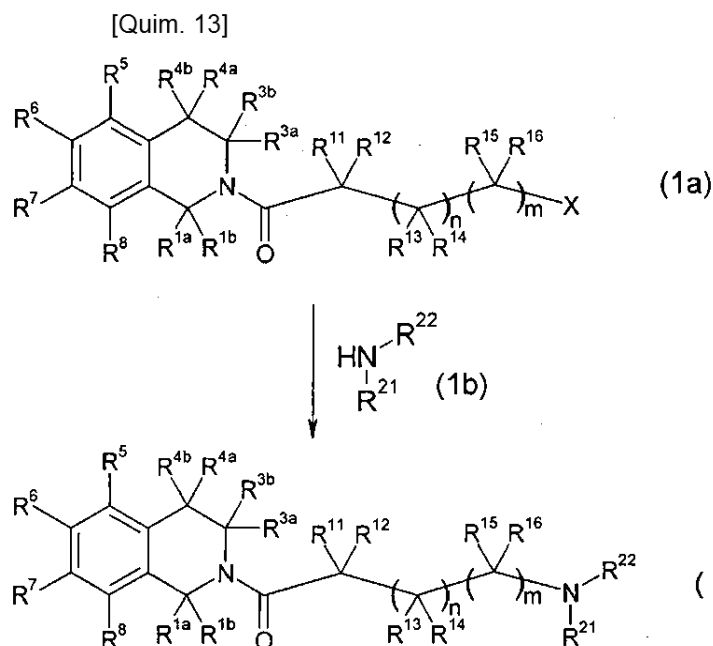
(Procedimientos de producción)

El compuesto de la presente invención y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden preparar aplicando varios métodos sintéticos conocidos, haciendo uso de las características basadas en su esqueleto básico o tipo de sustituyentes. En ese caso, en función del tipo de grupos funcionales, existe un caso eficaz desde el punto de vista de la tecnología de producción de reemplazar el grupo funcional con un grupo protector adecuado (un grupo que se puede convertir fácilmente en el grupo funcional), en la etapa de materiales de partida a intermedios. Ejemplos de dicho grupo protector incluyen los descritos en, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis (3ª edición, 1999)", editado por Greene y Wuts, y similares, que se puede seleccionar y usar adecuadamente en función de las condiciones de reacción. De acuerdo con dicho método se puede obtener un compuesto deseado introduciendo el grupo protector y llevando a cabo la reacción, y eliminando después el grupo protector, si se desea.

Además, el profármaco del compuesto se puede producir del mismo modo que el caso de los grupos protectores mencionados anteriormente llevando a cabo la reacción después de introducir un grupo específico en la etapa de materiales de partida a intermedios o usando el compuesto obtenido de la presente invención. La reacción se puede llevar a cabo usando métodos conocidos por los expertos en la técnica, tales como esterificación habitual, amidación, deshidratación y similares.

A continuación en el presente documento se describirán los procesos de producción representativos para el compuesto de la presente invención. Cada uno de los procesos de producción también se puede llevar a cabo con referencia a las Referencias adjuntas a la descripción correspondiente. Adicionalmente, los procesos de producción de la presente invención no se limitan a los ejemplos como se muestran a continuación.

(Proceso de producción 1)



- 5 (En la formula, X representa un grupo saliente y otros símbolos tienen los significados que llevan a los compuestos de la presente invención. Lo mismo se aplicará en lo sucesivo en el presente documento).

Este proceso de producción es un método en el que el compuesto de la presente invención se produce mediante la reacción de un compuesto (1a) que tiene un grupo saliente con un derivado de amina (1b).

10 En este caso, los ejemplos del grupo saliente incluyen halógeno, metanosulfonilo y p-toluenosulfonilo.

La reacción se puede llevar a cabo usando el compuesto (1a) y el compuesto (1b) en cantidades equivalentes o uno de ellos en una cantidad excesiva, desde con refrigeración a con calentamiento, por ejemplo a de 0 °C a 80 °C, normalmente con agitación durante de 0,1 horas a 5 días, en un disolvente inerte en la reacción o sin disolvente. No hay un límite concreto al disolvente que se puede usar en el presente documento. Los ejemplos de dicho disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como éter dietílico, tetrahydrofurano (THF), dioxano y dimetoxietano (DME); hidrocarburos halogenados tales como diclorometano (DCM), 1,2-dicloroetano (DCE) y cloroformo; N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de etilo, acetonitrilo y una mezcla de los mismos. En algunos casos, puede ser ventajoso para una progresión suave de la reacción llevar a cabo la reacción en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno o N-metilmorfolina, o una base inorgánica tal como carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio o hidróxido potásico o, por otro lado, en presencia conjunta de un catalizador de transferencia de fases tal como yoduro de tetrabutilamonio o 16-corona-6-éter.

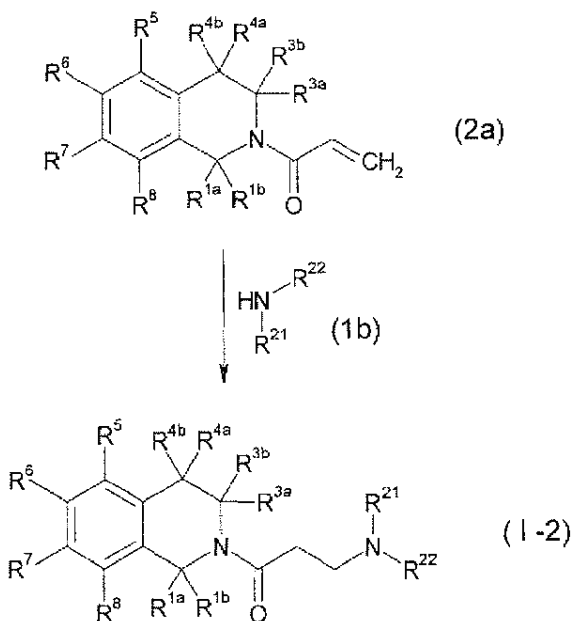
25 [Bibliografía de referencia]

S.R. S y Ier y W. Karo, Editors, Organic Functional Group Preparations, 2ª edición. Vol. 1, Academic Press Inc., 1991

30 Courses in Experimental Chemistry, 5ª edición, editado por The Chemical Society of Japan, Vol. 14 (2005), Maruzen Co., Ltd.

(Proceso de producción 2)

[Quim. 14]



5 (los símbolos en la fórmula son como se ha definido anteriormente)

Este proceso de producción es un método en el que el compuesto (1 - 2) de la presente invención se produce mediante la reacción de un derivado acrílico (2a) con el derivado de amina (1b).

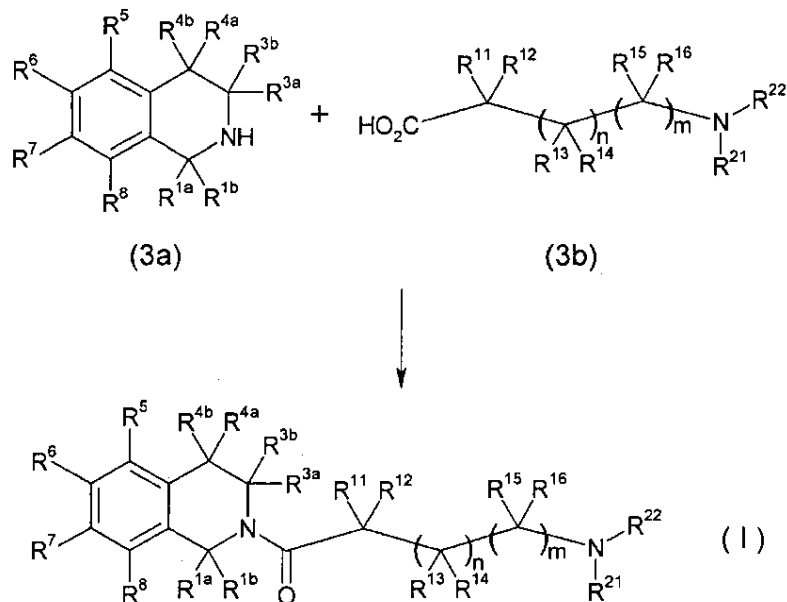
10 La reacción se puede llevar a cabo usando el compuesto (2a) y el compuesto (1b) en cantidades equivalentes o uno de ellos en una cantidad excesiva, desde con refrigeración a con calentamiento, por ejemplo a de 0 °C a 120 °C, normalmente con agitación durante de 0,1 horas a 5 días, en un disolvente inerte en la reacción o sin disolvente. No hay un límite concreto al disolvente que se puede usar en el presente documento. Los ejemplos de dicho disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos, éteres, hidrocarburos halogenados, alcoholes tales como metanol, etanol y 2-

15 propanol, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de etilo, acetonitrilo y una mezcla de los mismos. Cuando el derivado de amina está en forma de una sal, puede ser ventajoso, en algunos casos, para la progresión suave de la reacción, llevar a cabo la desalación en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), 1,8-diazabicyclo[4,5.0]-7-undeceno o N-metilmorfolina, o una base inorgánica tal como carbonato potásico, carbonato sódico o hidróxido potásico.

20

(Proceso de producción 3)

[Quim. 15]



5 (los símbolos en la fórmula son como se ha definido anteriormente)

Este proceso de producción es un método en el que el compuesto de la presente invención se produce mediante la reacción de un derivado de tetrahydroisoquinolina (3a) con un derivado de aminoácido (3b).

10 La reacción se puede llevar a cabo usando el compuesto (3b) y el compuesto (1b) en cantidades equivalentes o uno de ellos en una cantidad excesiva en presencia de un agente condensador, desde con refrigeración a con calentamiento, por ejemplo a de -20 °C a 60 °C, normalmente con agitación durante de 0,1 horas a 5 días, en un disolvente inerte en la reacción. No hay un límite concreto al disolvente que se puede usar en el presente documento. Los ejemplos de dicho disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, éteres, N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona, acetato de etilo, acetonitrilo, agua y una mezcla de los mismos. Los ejemplos del agente condensador incluyen, entre otros, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (WSC), dicitclohexilcarbodiimida (DCC), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), difenilfosforil azida y oxiclورو de fósforo. En algunos casos, puede ser ventajoso para la progresión suave de la reacción, llevar a cabo la reacción usando, por ejemplo, un aditivo tal como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt).

20 Adicionalmente se puede usar un método en el que el derivado de aminoácido (3b) (con respecto a un grupo carboxilo que sirve como sitio de reacción) se convierte en un derivado reactivo del mismo y, después, el derivado reactivo se hace reaccionar con el derivado tetrahydroisoquinolina (3a). En este caso, los ejemplos del derivado reactivo incluyen haluros ácidos obtenidos mediante reacción con un agente de halogenación tal como oxiclورو de fósforo o clورو de tionilo, anhídridos de ácido mixto obtenidos mediante reacción con cloroformiato de isobutilo y ésteres activos obtenidos mediante la condensación con HOBt o similares. La reacción entre el derivado reactivo del compuesto (3b) y el compuesto (3a) se puede llevar a cabo desde con refrigeración a con calentamiento, por ejemplo a de - 20 °C a 60 °C, en un disolvente inerte en la reacción tal como hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos o éteres.

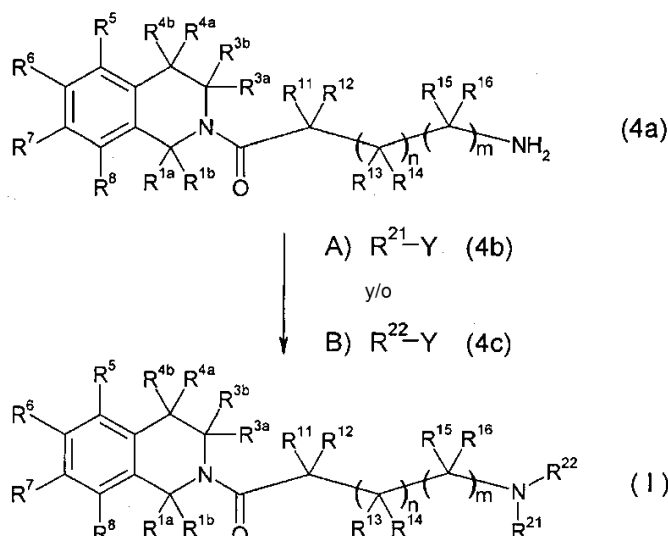
30 Bibliografía de referencia

S.R. S y Ier y W. Karo, Editors, Organic Functional Group Preparations, 2ª edición. Vol. 1, Academic Press Inc., 1991

35 Courses in Experimental Chemistry, 5ª edición, editado por The Chemical Society of Japan, Vol. 16 (2005), Maruzen Co., Ltd.

(Proceso de producción 4)

[Quim. 16]



5

(En la fórmula, Y representa un grupo saliente y los otros símbolos son como se ha definido anteriormente. Lo mismo se aplicará en lo sucesivo en el presente documento).

Este proceso de producción es un método en el que el compuesto de la presente invención se produce mediante la reacción de un derivado de amina (4a) con un compuesto (4b) y/o (4c) que tiene un grupo saliente.

La reacción se puede llevar a cabo del mismo modo que en el proceso de producción 1. Cuando R^{21} representa -H, la etapa A que usa el compuesto (4b) se puede omitir. Adicionalmente, el orden de realización de la etapa A usando el compuesto (4b) y la etapa B usando el compuesto (4c) no es crucial.

Además de la N-alkilación usándole compuesto (4b) o (4c) que tiene un grupo saliente, este proceso de producción también puede usar la N-alkilación usando un derivado epoxi correspondiente al compuesto (4b) o (4c) y aminación reductora usando un derivado aldehído correspondiente al compuesto (4b) o (4c).

La N-alkilación usando el derivado epoxi correspondiente al compuesto (4b) o (4c) se puede llevar a cabo del mismo modo que en el proceso de producción 1.

La aminación reductora usando el derivado aldehído correspondiente al compuesto (4b) o (4c) se puede llevar a cabo usando el compuesto (4a) y el derivado aldehído correspondiente al compuesto (4b) o (4c) en cantidades equivalentes o uno de ellos en una cantidad excesiva a -45°C con calentamiento a reflujo en presencia de un agente reductor en un disolvente inerte en la reacción, por ejemplo a de 0°C a temperatura ambiente, normalmente con agitación durante de 0,1 horas a 5 días. No hay un límite concreto al disolvente que se puede usar en el presente documento. Los ejemplos de dicho disolvente incluyen alcoholes, éteres y una mezcla de los mismos. Los ejemplos del agente reductor incluyen cianoborohidruro sódico, triacetoxi borohidruro sódico, borohidruro sódico y similares. Puede ser ventajoso, en algunos casos, para la progresión suave de la reacción, llevar a cabo la reacción en presencia de un agente de deshidratación tal como tamices moleculares o un ácido tal como ácido acético, ácido clorhídrico o complejo de isopropóxido de titanio (IV). Dependiendo de la reacción existe un caso en el que se puede formar un compuesto imina mediante condensación del compuesto (4a) con el derivado de aldehído correspondiente al compuesto (4b) o (4c) y, después, se puede aislar como intermedio estable. Adicionalmente, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como alcoholes o acetato de etilo en presencia o ausencia de un ácido tal como ácido acético o ácido clorhídrico, usando un catalizador de reacción (tal como carbono soportado en Pd (Pd/C), hidróxido de paladio o níquel Raney), en lugar de tratamiento con agente reductor. En este caso, la reacción se puede llevar a cabo desde con refrigeración a con calentamiento, en atmósfera de hidrógeno a de presión normal a 50 atmósferas.

[Bibliografía de referencia]

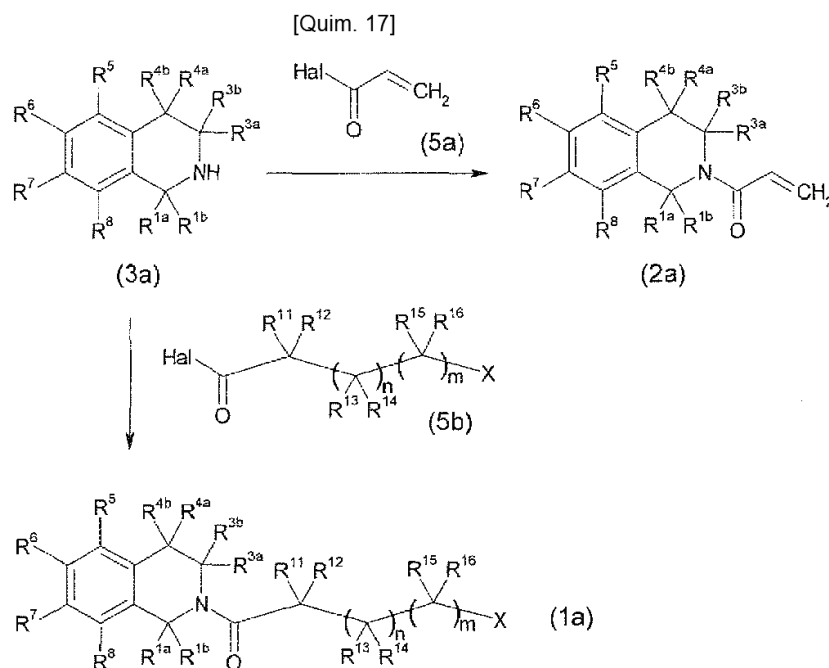
A.R. Katritzky y R.J.K. Taylor, Editors, Comprehensive Organic Functional Group Transformation II, Vol. 2, Elsevier Pergamon, 2005
Courses in Experimental Chemistry, 5th edition, editado por The Chemical Society of Japan, Vol. 14 (2005),

Maruzen Co., Ltd.

Adicionalmente, el compuesto de partida (4a) de este proceso de producción se puede preparar mediante desprotección de la amina a través de la reacción del compuesto (1a) con el derivado de amina protegido del mismo modo que en el proceso de producción 1 o mediante desprotección del grupo amino a través de la reacción del compuesto (3a) con el derivado de aminoácido protegido con amino del mismo modo que en el proceso de producción 3.

(Síntesis del material de partida)

(1) Producción de los compuestos (1a) y (2a)

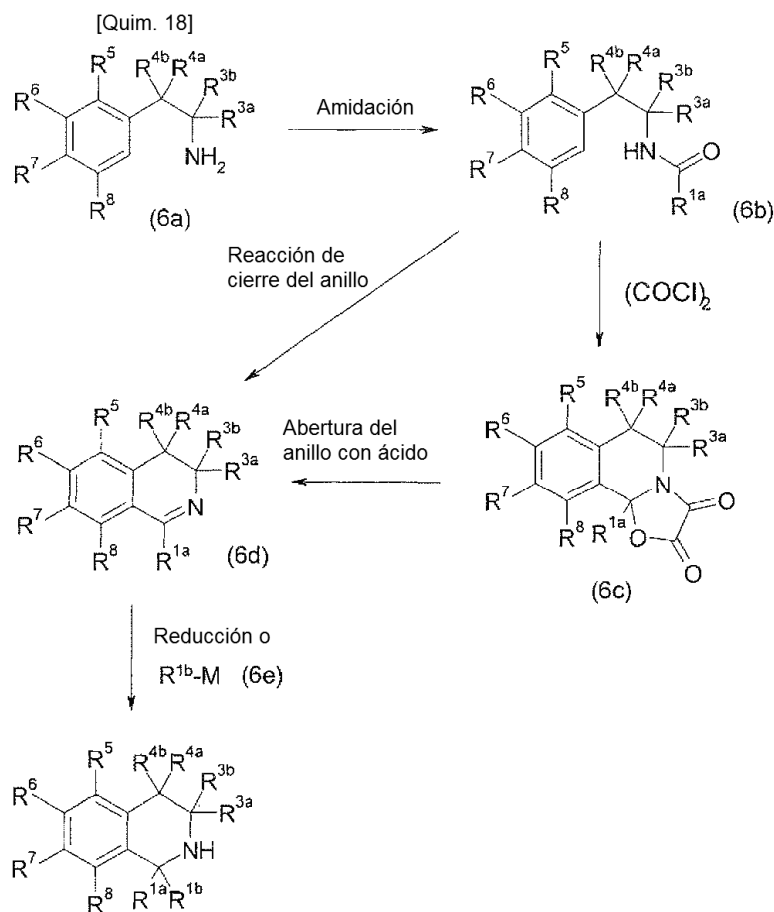


(En la fórmula, Hal representa halógeno y los otros símbolos son como se ha definido anteriormente. Lo mismo se aplicará en lo sucesivo en el presente documento).

Este proceso de producción es un método en el que el compuesto (2a) o (1a) se produce mediante la reacción del derivado de tetrahydroisoquinolina (3a) con un haluro ácido (5a) o (5b).

La reacción se puede llevar a cabo usando el compuesto (3a) y el compuesto (5a) o (5b) en cantidades equivalentes o uno de ellos en una cantidad excesiva, desde con refrigeración a con calentamiento, por ejemplo a de 0 °C a 80 °C, normalmente con agitación durante de 0,1 horas a 5 días, en un disolvente inerte en la reacción o sin disolvente. No hay un límite concreto al disolvente que se puede usar en el presente documento. Los ejemplos de dicho disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos, éteres, hidrocarburos halogenados, acetato de etilo, acetonitrilo y una mezcla de los mismos. Puede ser ventajoso, en algunos casos para la progresión suave de la reacción, llevar a cabo la reacción en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), piridina o N-metilmorfolina, o una base inorgánica tal como carbonato potásico, carbonato sódico, hidrógeno carbonato sódico o hidróxido potásico, o una solución acuosa de los mismos, o en presencia de 0,01 a 0,2 cantidades equivalentes, preferentemente de 0,05 a 0,15 cantidades equivalentes de un catalizador tal como N,N-dimetilaminopiridina.

(2) Producción del compuesto (3a) - 1



5 (3a)
(En la formula, M es un metal alcalino o metal alcalino térreo y representa una sal de metal aniónico de R^{1b} que muestra nucleofilia en forma de $\text{R}^{1b}\text{-M}$, y otros símbolos son como se ha definido anteriormente. Lo mismo se aplicará en lo sucesivo en el presente documento).

10 Este proceso de producción es un método en el que el compuesto (3a) se produce sometiendo un derivado de fenetilamida (6b) obtenido mediante amidación de un derivado de fenetilamina (6a) a una reacción de cierre del anillo usando un derivado de ácido fosfórico o a una reacción de condensación usando cloruro de oxalilo, seguido de una escisión del anillo catalizada por ácido para obtener un derivado de dihidroisoquinolina (6d) y reducción del compuesto (6d) o adición de un reactivo nucleófilo al compuesto (6d).

15 La etapa de amidación del compuesto (6a) se puede llevar a cabo del mismo modo que en el proceso de producción 3.

20 La etapa de cierre del anillo del compuesto (6b) se puede llevar a cabo mediante agitación del compuesto (6b) en un disolvente inerte en reacción o sin un disolvente, en presencia de un derivado de ácido fosfórico, normalmente de 1 hora a 5 días. La reacción normalmente se lleva a cabo desde con refrigeración a con calentamiento, por ejemplo desde la temperatura ambiente a calentamiento a reflujo. En algunos casos, puede ser ventajoso llevar a cabo la reacción en ausencia de un disolvente. El disolvente, si se usa, no está particularmente limitado, pero los ejemplos de los mismos incluyen hidrocarburos aromáticos de alto punto de ebullición tales como tolueno y xileno. Los ejemplos del derivado de ácido fosfórico incluyen pentóxido de difósforo, una mezcla de pentóxido de difósforo y oxiclórico de fósforo, ácido polifosfórico, polifosfato de etilo y similares.

30 Como alternativa, esta etapa se lleva a cabo de un modo tal que un cloruro de oxalilo se hace reaccionar con la amida (6b) para construir un anillo de 2-clorooxazolona, el producto resultante se somete a condensación de cierre del anillo en presencia de un catalizador de ácido de Lewis tal como cloruro de hierro para obtener un derivado de a 6,10b-dihidro-5H-[1,3]isoxazolo[2,3-a]isoquinolina-2,3-diona (6c), seguido de solvolisis del derivado (6c) en

presencia de un ácido fuerte tal como ácido sulfúrico o usando un alcóxido de metal alcalino tal como metóxido sódico para dar lugar a un compuesto (6d).

Cuando R^{1b} es hidrógeno, el compuesto (3a) en el que R^{1b} es hidrógeno se puede obtener mediante la reducción del compuesto (6d). La reacción se lleva a cabo tratando el compuesto (6d) con una cantidad equivalente o excesiva de un agente reductor desde con refrigeración a con calentamiento, por ejemplo a -20°C a 80°C normalmente durante de 0,1 horas a 3 días, en un disolvente inerte en la reacción. No hay un límite concreto al disolvente que se puede usar en el presente documento. Los ejemplos de dicho disolvente incluyen éteres, alcoholes, hidrocarburos aromáticos, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de etilo y una mezcla de los mismos. Los ejemplos del agente reductor incluyen agentes reductores de hidruro tales como borohidruro sódico, hidruro de diisobutilaluminio e hidruro de litio aluminio, agentes reductores de metales tales como sodio, cinc y hierro, y otros agentes reductores como se describe en la siguiente bibliografía.

[Bibliografía de referencia]

M. Hulicky, Reductions in Organic Chemistry, 2ª ed (ACS Monograph: 188), ACS, 1996

R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, 2ª ed, VCH Publishers, Inc., 1999

T.J. Donohoe, Oxidation and Reduction in Organic Synthesis (Oxford Chemistry Primers 6), Oxford Science Publications, 2000

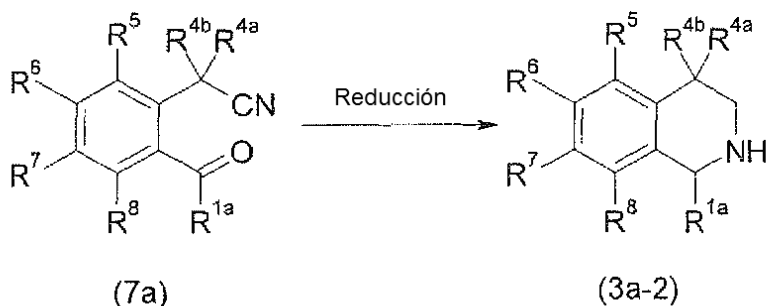
Courses in Experimental Chemistry, 5ª edición, editado por The Chemical Society of Japan, Vol. 14 (2005), Maruzen Co., Ltd.

Cuando R^{1b} representa un grupo distinto a hidrógeno, es posible usar la adición aniónica por medio de un reactivo nucleófilo (6e) para el compuesto (6d). La reacción se puede llevar a cabo usando el compuesto (6d) y el compuesto (6e) en cantidades equivalentes o uno de ellos en una cantidad excesiva, desde con refrigeración a con calentamiento, por ejemplo a de -78°C a 0°C , normalmente con agitación durante de 0,1 horas a 5 días, en un disolvente inerte en la reacción. No hay un límite concreto al disolvente que se puede usar en el presente documento. Los ejemplos de dicho disolvente incluyen éteres, hidrocarburos aromáticos, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO) y una mezcla de los mismos. Para ajustar el compuesto (6e), haluro de R^{1b} -magnesio, adecuadamente se usa R^{1b} -litio producido por la reacción del correspondiente haluro con magnesio.

Además, las posiciones de R^{1a} y R^{1b} en la fórmula se pueden cambiar entre sí.

(3) Producción del compuesto (3a) - 2

[Quim. 19]



(los símbolos en la fórmula son como se ha definido anteriormente)

Este proceso de producción es un método en el que el compuesto (3a-2) se produce reduciendo un derivado de acetonitrilo (7a).

La reacción se puede llevar a cabo mediante agitación del compuesto (7a) en un disolvente inerte en la reacción en una atmósfera de hidrógeno, en presencia de un catalizador metálico, normalmente de 1 hora a 5 días. La reacción normalmente se lleva a cabo desde con refrigeración a con calentamiento, por ejemplo desde la temperatura ambiente. No hay un límite concreto al disolvente que se puede usar en el presente documento. Los ejemplos de dicho disolvente incluyen alcoholes, éteres, agua, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), y una mezcla de los mismos. Los ejemplos del catalizador metálico que se pueden usar preferentemente incluyen catalizadores de paladio tales como carbono soportado en Pd (Pd/C), negro de paladio e hidróxido de paladio, catalizadores de platino tales como óxido de platino, catalizadores de rodio tales como tetraquis

trifenilfosfona cloro rodio, níquel Raney, catalizadores de hierro tales como hierro reducido, y similares. En lugar de usar gas hidrógeno, se puede usar una cantidad equivalente o excesiva de ácido fórmico o formiato amónico con respecto al compuesto (7a) como fuente de hidrógeno.

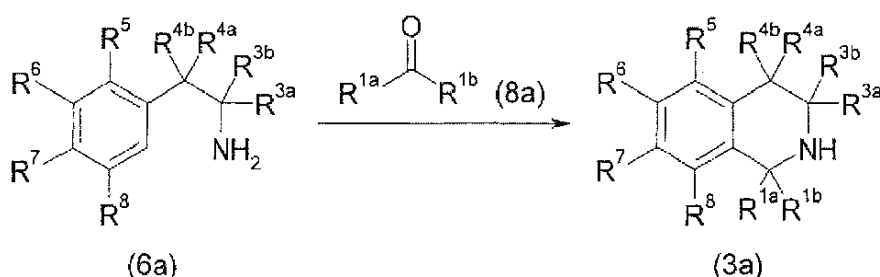
5 [Bibliografía de referencia]

M. Hudlicky, Reductions in Organic Chemistry, 2ª ed (ACS Monograph: 188), ACS, 1996
Courses in Experimental Chemistry, 5th edition, editado por The Chemical Society of Japan, Vol. 19 (2005), Maruzen Co., Ltd.

10 Adicionalmente, R^{1a} en la fórmula también puede ser R^{1b} .

(4) Producción del compuesto (3a) - 3

[Quim. 20]



15

(los símbolos en la fórmula son como se ha definido anteriormente)

Este proceso de producción es un método en el que el compuesto (3a) se produce mediante condensación del derivado de amina (6a) con una cetona (8a).

20

La reacción se puede llevar a cabo usando el compuesto (6a) y el compuesto (8a) en cantidades equivalentes de uno de ellos en una cantidad excesiva en un disolvente inerte en la reacción o sin disolvente, en presencia de un agente de deshidratación o un catalizador de ácido de Lewis, desde con refrigeración a con calentamiento, por ejemplo desde temperatura ambiente a calentamiento a reflujo normalmente con agitación durante de 0,1 horas a 5 días. No hay un límite concreto al disolvente que se puede usar en el presente documento. Los ejemplos de dicho disolvente incluyen hidrocarburos halogenados, éteres y similares. En algunos casos, puede ser ventajoso para la progresión suave de la reacción, llevar a cabo la reacción en presencia de un ácido fuerte tal como ácido fórmico-anhídrido acético, y ácido trifluoroacético. Los ejemplos del agente deshidratante incluyen anhídridos ácido tales como ácido polifosfórico, anhídrido acético y anhídrido trifluoroacético. Los ejemplos del catalizador de ácido de Lewis incluyen tetraisopropóxido de titanio y similares.

25

30

El compuesto de la presente invención se aísla y purifica como su compuesto libre o la sal, hidrato, solvato o polimorfo cristalino farmacéuticamente aceptable del mismos. La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula (I) también se puede preparar de acuerdo con un método convencional para una reacción de formación de sal.

35

El aislamiento y la purificación se llevan a cabo aplicando operaciones químicas habituales tales como extracción, cristalización fraccionada y varios tipos de cromatografía fraccionada.

40

Se pueden preparar varios isómeros seleccionando un compuesto de partida adecuado o se pueden separar haciendo uso de la diferencia en las propiedades fisicoquímicas entre isómeros. Por ejemplo, el isómero óptico puede derivar en un isómero ópticamente puro por medio de métodos de resolución óptica generales (por ejemplo, cristalización fraccionada para inducir diaestereómeros con bases o ácidos ópticamente activos, cromatografía usando una columna quiral etc., y similares). Además, los isómeros también se pueden preparar a partir de un compuesto de partida ópticamente activo adecuado.

45

La actividad farmacológica del compuesto de la presente invención se confirmó mediante las pruebas siguientes.

Ejemplo de ensayo 1: Análisis de compuestos sobre el bloqueo de los canales de Ca^{2+} de tipo N

50

El cultivo de fibroblastos humanos (células IMR-32) y la inducción de diferenciación se llevaron a cabo mediante una modificación del método descrito en la bibliografía [Carbone et al., Pflugers Arch. Eur. J. Physiol., 416, 170 - 179 (1990)]. Las células IMR-32 se subcultivaron en MEM (Invitrogen Corporation, USA) que contiene 10 % de suero

bovino fetal (FBS), 1 % de aminoácidos no esenciales, 1 % de piruvato sódico, 100 µg/ml de estreptomicina y 100 U/ml de penicilina. Tras la inducción de diferenciación celular, se añadieron dibutilil adenina monofosfato cíclico (dbcAMP) 1 mM y 5-dbromodesoxiuridina (BrdU) 2,5 µM al medio de cultivo y las células se cultivaron durante de 10 a 11 días para dar lugar a la expresión de los canales de Ca^{2+} de tipo N.

Las células IMR-32 con diferenciación inducida de 10 - 11 días se sembraron a una densidad de 6×10^5 células/pocillo en una placa de 96 pocillos revestidas con poli-D-lisina. Después de cultivar las células en el medio de cultivo durante 3 horas o más se añadió Fluo-3 AM, seguido de incubación a 37 °C durante 60 minutos. El cultivo se lavó en tampón de ensayo (HBSS, HEPES 20 mM, probenecida 2,5 mM, pH 7,4), al que después se añadió la solución del compuesto de ensayo en presencia de nitrendipina 1 µM. Tras 10 minutos, la elevación de una concentración de Ca^{2+} intracelular inducida mediante estimulación alta con K^+ con una solución de KCl 50 mM se analizó usando un kit de ensayo FLIPR Calcium Assay Kit (Molecular Devices Corporation, EE.UU.). La actividad de bloqueo de un compuesto de ensayo sobre los canales de Ca^{2+} de tipo N se calculó como un valor relativo tomando un incremento máximo de una concentración de Ca^{2+} intracelular en el grupo control como 100 %. Después, mediante análisis de regresión no lineal se calculó una concentración del compuesto (valor de CI_{50}) que se requiere para la inhibición del 50 % de un incremento de la concentración de Ca^{2+} intracelular.

Como resultado, los compuestos de la presente invención exhibieron una acción de bloqueo sobre los canales de Ca^{2+} de tipo N. Los valores de CI_{50} para varios compuestos de la presente invención se proporcionan en la Tabla 1 siguiente. La abreviatura "Ej." en la tabla representa el número de ejemplo.

[Tabla 1]

Ej.	CI_{50} (µM)	Ej.	CI_{50} (µM)	Ej.	CI_{50} (µM)
1	1,0	292	0,89	435	1,4
2	0,75	296	2,4	436	1,4
117	1,4	316	0,89	449	0,85
121	0,87	319	1,3	461	1,2
134	2,0	330	1,4	473	1,9
157	2,1	379	1,2	474	1,6
174	2,1	386	1,9	476	1,0
199	1,1	409	1,3	478	2,0
202	0,78	415	2,1	480	2,0
236	2,0	429	1,1	490	1,0
274	1,5	433	2,0	504	0,62

Ejemplo de ensayo 2: Efectos de los compuestos sobre el modelo de dolor nociceptivo (ensayo de formalina)

Se llevó a cabo un ensayo de formalina en ratón mediante una modificación del método como se describe en la bibliografía [Murakami et al., Eur. J. Pharmacol. 419: 175 - 181 (2001)]. Cuando se administraron 20 µl de formalina al 2,0 % por vía subcutánea en las almohadillas de las patas de ratones (ddY, machos, de 5 semanas de edad) se indujeron comportamientos de dolor (retirada de la pata y comportamientos de lamido) en las extremidades de los animales tratados. De 15 a 25 minutos después de la administración de formalina se midió el tiempo transcurrido desde el inicio de los comportamientos de dolor para evaluar de este modo la acción inhibidora del compuesto de ensayo sobre los comportamientos de dolor de los animales. El compuesto de ensayo se administró por vía oral 3 minutos antes de la administración de formalina. La evaluación del compuesto de ensayo se realizó a partir del cálculo de una tasa de inhibición (%) en el grupo tratado con el compuesto de ensayo tomando el tiempo transcurrido para el inicio de los comportamientos de dolor en el grupo tratado con vehículo como 100 %.

$$\text{Tasa de inhibición (\%)} = 100 - \left(\frac{\text{tiempo medio de inicio de los comportamientos de dolor en el grupo tratado con compuesto de ensayo}}{\text{tiempo medio de inicio de los comportamientos de dolor en el grupo tratado con vehículo}} \right) \times 100$$

Como resultado, los compuestos de la presente invención exhibieron una acción analgésica sobre el dolor inducido por formalina. Las tasas de inhibición (%) de varios compuestos de la presente invención a una dosis de 100 mg/kg se proporcionan en la Tabla 2 siguiente.

[Tabla 2]

Ej.	Tasa de inhibición (%)
1	52
157	52
415	95
433	60
436	55

Ejemplo de ensayo 3: Efectos de los compuestos sobre el modelo de dolor neuropático (efectos antialodínicos en ratas con ligadura del nervio espinal L5/L6)

Uno de los síntomas principales del dolor neuropático es un umbral de respuesta significativamente reducida a la estimulación táctil (alodinia). Los efectos antialodínicos de los compuestos de la presente invención se confirmaron evaluando la acción analgésica en las ratas con ligadura del nervio espinal L5/L6. La evaluación se llevó a cabo mediante el método de Kim y Chung (Pain 50, 355 - 363, 1992) con algunas modificaciones.

Con anestesia con pentobarbital, los nervios espinales L5 y L6 izquierdos de ratas SD macho (5 - 6 semanas de edad) se ligaron fuertemente con hilo de seda. Para la evaluación de la acción analgésica se adoptó el ensayo del pelo de von Frey. Es decir, se pinchó la almohadilla de la pata trasera del animal con pelo y la menor resistencia del pelo para la respuesta de retirada de la pata se designó como un umbral de respuesta (log de gramos) a la estimulación mecánica. Dado que en los ensayos preliminares se confirmó que el umbral de respuesta de la pata trasera del animal ipsilateral al lado de la cirugía de ligadura era significativamente baja durante los días 7 a 14 después de la cirugía (en estado de alodinia mecánica), los efectos antialodínicos del compuesto de ensayo se evaluaron cualquier día entre los días 7 y 14 tras la cirugía. El día antes de la evaluación del compuesto de ensayo se midió el umbral de la respuesta antes de la administración del compuesto de ensayo. Los animales se dividieron en de 4 a 5 grupos de forma que el valor medio de las diferencias de los umbrales de respuesta entre los grupos antes de la administración del compuesto de ensayo y la variación dentro del grupo se hicieron pequeños. En la evaluación del compuesto de ensayo se midió el umbral de la respuesta después de la administración del compuesto de ensayo. El compuesto de ensayo se administró por vía oral de 30 a 60 minutos antes de la medición del umbral de respuesta. La potencia antialodínica del compuesto de ensayo se evaluó como una tasa de recuperación (%) en el grupo tratado con el compuesto de ensayo, tomando los umbrales de respuesta de las patas ipsilateral y contralateral del grupo tratado con vehículo como 0 % y 100 %, respectivamente.

Tasa de recuperación (%) $\{(\text{media del umbral de respuesta en el grupo tratado con el compuesto de ensayo} - \text{media del umbral de respuesta de la pata ipsilateral en el grupo tratado con vehículo}) / \{(\text{media del umbral de respuesta de la pata contralateral en el grupo tratado con vehículo}) - (\text{media del umbral de respuesta de la pata ipsilateral en el grupo tratado con vehículo})\} \times 100$

Como resultado, los compuestos de la presente invención exhibieron una acción analgésica sobre la alodinia mecánica en el modelo de dolor neuropático. Tasas de recuperación (%) para los grupos con administración de varios compuestos de la presente invención se proporcionan en la Tabla 3 a continuación.

[Tabla 3]

Ej.	Tasa de recuperación (%) (dosis)
1	95 (30 mg/kg)
157	97 (30 mg/kg)
415	100 (10 mg/kg)
433	80 (10 mg/kg)
436	156 (10 mg/kg)

Ejemplo de ensayo 4: Efectos de los compuestos sobre el modelo de dolor abdominal (ensayo de dolor abdominal inducido por DCR en ratas)

En respuesta a la estimulación con presión causada por la distensión colorrectal (DCR), se sabe que los pacientes de SII exhiben una reducción del umbral de percepción digestiva (alodinia) que da lugar a molestias contra el estímulo débil que no es percibido por una persona normal e hiperalgesia que condice a una respuesta subjetiva más fuerte a la percepción digestiva que en una persona normal (Gastroenterol. 130: 1377 - 1390 (2006)), y se cree que dichas afecciones son responsables de los síntomas abdominales. La mejora de los efectos de los compuestos de la presente invención sobre el dolor del tracto digestivo se confirmó mediante ensayo del dolor abdominal inducido por DCR en ratas. El ensayo del dolor abdominal inducido por DCR en ratas se llevó a cabo mediante una modificación del método descrito en la bibliografía [Neurogastroenterol. Motil. 15: 363 - 369 (2003)]. Cuando se

aplica estimulación de presión interna constante en la región colorrectal de un animal hinchando un globo de 6 cm de largo insertado en el ano de la rata (Wistar, machos, 250 - 350 g), se inducen comportamientos de reflejo de flexión abdominal debido al dolor abdominal. Se contó una frecuencia de los comportamientos de reflejo que se producían durante la estimulación de la distensión de 5 minutos para estimar una acción inhibitoria del dolor abdominal del compuesto de ensayo. El compuesto de ensayo se administró por vía oral 30 minutos antes del inicio de la estimulación de la distensión. La estimación del compuesto de ensayo se realizó calculando una tasa de inhibición (%) de los comportamientos del reflejo de flexión abdominal sobre el grupo tratado con vehículo.

Como resultado, los compuestos de la presente invención exhibieron una acción inhibitoria del dolor abdominal. Para varios compuestos de la presente invención a una dosis de 10 mg/kg, las tasas de inhibición (%) de los comportamientos del reflejo de flexión abdominal tras la distensión a una presión interna de 45 mmHg se proporcionan en la Tabla 4 a continuación.

[Tabla 4]

Ej.	Tasa de inhibición (%)
157	59
415	60
433	43
435	46
436	56

Ejemplo de ensayo 5: Efectos de los compuestos sobre el modelo de estreñimiento espástico

(ensayo de retraso del transporte de esferas en colon inducido con loperamida)

Generalmente, se sabe que el inicio del estreñimiento en SII-E se debe a alteración de la movilidad espástica del tracto digestivo y es similar al estreñimiento inducido por opioides en términos de la fisiopatología de la enfermedad (Eur. J. Pharmacol. 75: 239 - 245 (1981), American J. Physiol. 96: 667 - 676 (1931), Nippon Rinsho 64: 1461 - 1466 (2006)). Una acción mejorada de los compuestos de la presente invención sobre el estreñimiento espástico se confirmó mediante un ensayo de retraso del tránsito de esferas en la región colorrectal inducido con loperamida en ratones. El ensayo del retraso del tránsito de esferas en la región colorrectal inducido con loperamida en ratones se llevó a cabo mediante una modificación del método descrito en la bibliografía [J. Smooth Muscle Res. 29: 47 - 53 (1993)]. Una esfera de vidrio de 3 mm de diámetro se inserta profundamente a una profundidad de 2 cm en el ano del ratón (ddY, machos, 6 semanas de edad) y se mide el tiempo transcurrido para la excreción de la esfera. Cuando se administran por vía subcutánea 0,3 mg/kg de loperamida 30 minutos antes de la inserción de la esfera, se induce el retraso de la excreción de la esfera. Con efectos de mejora sobre el retraso en el tránsito de las esferas inducido con loperamida se evaluó una acción de mejora del movimiento intestinal del compuesto de ensayo sobre el estreñimiento espástico. El compuesto de ensayo se administró por vía oral junto con la administración de loperamida (30 minutos antes de la inserción de la esfera). La evaluación del compuesto de ensayo se realizó a partir del cálculo de una tasa de mejora en el tiempo de excreción de la esfera del grupo tratado con el compuesto de ensayo/grupo tratado con loperamida, tomando el tiempo de excreción de la esfera del grupo no tratado con el compuesto de ensayo/no tratado con loperamida (tratado con vehículo/tratado con vehículo) como del 100 % y tomando el tiempo de excreción de la esfera del grupo no tratado con el compuesto de ensayo/tratado con loperamida (tratado on vehículo/tratado con loperamida) como del 0 %.

Como resultado, los compuestos de la presente invención exhibieron una acción de mejora del estreñimiento inducido por opioides. Para varios compuestos de la presente invención a una dosis de 3 mg/kg, las tasas de mejora (%) en el tiempo de excreción de la esfera se proporcionan en la Tabla 5 a continuación.

[Tabla 5]

Ej.	Tasa de inhibición (%)
157	40
415	88
433	73
435	67
436	59

Ejemplo de ensayo 6: Efectos de los compuestos en el uso combinado con morfina (1)

La morfina tiene potentes efectos analgésicos sobre el dolor nociceptivo a través de los receptores de opioides μ . Por ejemplo, la morfina exhibe efectos analgésicos dependientes de la dosis en un ensayo de formalina que es un modelo de dolor nociceptivo Pharmacol. Biochem. Behav. 84: 479 - 486 (2006)). Entretanto, se sabe que un péptido

bloqueante selectivo de los canales de Ca^{2+} de tipo N, ω -conotoxina (ω -CTx), también exhibe de forma independiente efectos analgésicos dependientes de la dosis en el ensayo de formalina y su uso combinado con morfina potencia los efectos analgésicos sobre los obtenidos mediante el uso único de morfina (efectos acumulativos) (Pain 84: 271 - 281 (2000)). Por tanto, se puede confirmar que cuando se usaron los compuestos de la presente invención que tienen una acción bloqueante de los canales de Ca^{2+} de tipo N en combinación con morfina en el ensayo de formalina se logra una potente acción sobre el dolor nociceptivo comparable o más alta a la de la administración única de morfina o la administración única del compuesto de la presente invención.

Ejemplo de ensayo 7: Efectos de los compuestos en el uso combinado con morfina (2)

Se sabe que la alodinia mecánica observada en ratas con ligadura del nervio espinal L5/L6 exhibe solo una recuperación parcial con el tratamiento de morfina. Por otro lado, como se ha descrito anteriormente en el presente documento, los compuestos de la presente invención exhiben efectos de recuperación de casi el 100 % sobre la alodinia mecánica en las ratas con ligadura del nervio espinal L5/L6. Por tanto, cuando los compuestos de la presente invención se usaron en combinación con morfina, se puede confirmar una potente acción sobre el dolor neuropático comparable o mayor que la administración única de morfina o la administración única de los compuestos de la presente invención analizando sus efectos antialodínicos en las ratas con ligadura del nervio espinal L5/L6.

Ejemplo de ensayo 8: Efectos de los compuestos en el uso combinado con morfina (3)

La morfina es un agonista de los receptores de opioides de tipo μ que tiene el mismo mecanismo de acción que la loperamida y tiene una acción de retraso sobre el transporte de las esferas en el colon de ratones, similar a la loperamida. Tras la administración de una dosis de morfina que exhibe una acción inhibitoria del dolor abdominal en el ensayo de dolor abdominal inducido por DCR en ratas y exhibe una acción de retraso del tránsito en el ensayo de retraso del tránsito de esferas en la región colorrectal de ratones y una dosis del compuesto de ensayo que mejora el retraso del tránsito de la esfera causado por la dosis de morfina definida anteriormente, se puede confirmar que dicho uso combinado exhibe un potente acción inhibitoria del dolor abdominal comparable o superior a la de la administración única de morfina en el ensayo de dolor abdominal inducido por DCR en ratas y también tiene una acción inhibitoria sobre el retraso del tránsito inducido por morfina en el ensayo del tránsito de esferas.

Como alternativa, tras la administración del compuesto de ensayo con una dosis baja de morfina a la que una acción inhibitoria del dolor abdominal es insuficiente en el ensayo de dolor abdominal inducido por DCR en ratas pero una acción de retraso no se reconocen en el ensayo de tránsito de esferas en el colon de ratón se puede confirmar una acción inhibitoria del dolor abdominal suficiente que no se obtuvo con una dosis baja de morfina sola.

A partir de los resultados experimentales como se ha descrito anteriormente, se confirmó que los compuestos de la presente invención tienen una acción bloqueante de los canales de Ca^{2+} de tipo N. Por tanto, está claro que los compuestos de la presente invención son útiles como ingrediente activo de una composición farmacéutica para la prevención y/o tratamiento de varios dolores tales como dolor neuropático y dolor nociceptivo, cefaleas tales como migrañas y cefaleas en racimo, enfermedades del sistema nervioso central tales como ansiedad, depresión, epilepsia, ictus cerebral y síndrome de las piernas inquietas, enfermedades del sistema digestivo tales como dolor abdominal y síndrome del intestino irritable, y enfermedades del sistema urinario, tales como vejiga hiperactiva y cistitis intersticial.

A partir de los resultados de el ensayo de formalina como se ha descrito anteriormente se confirmó que los compuestos de la presente invención tienen una acción contra el dolor nociceptivo. Además, a partir de los resultados de los efectos antialodínicos en ratas con ligadura del nervio espinal L5/L6, se confirmó que los compuestos de la presente invención tienen una acción contra el dolor neuropático. Tras considerar estos hechos, está claro que los compuestos de la presente invención son útiles como ingrediente activo de una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar varios dolores, incluyendo el dolor neuropático y el dolor nociceptivo. Adicionalmente, está clínicamente demostrado que la pregabalina, que es un ligando de la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales de Ca^{2+} y e usa como agente contra el dolor neuropático, exhibe efectos terapéuticos sobre el síndrome de fibromialgia, que tiene mucho en común con el dolor neuropático, en términos de afección clínica. Según este punto, se puede considerar que los compuestos de la presente invención también son útiles como ingrediente activo de una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar el síndrome de fibromialgia.

A partir de los resultados del ensayo de dolor abdominal inducido por DCR en ratas como se ha descrito anteriormente se demostró que los compuestos de la presente invención tienen una acción inhibitoria del dolor abdominal. Por tanto, está claro que los compuestos de la presente invención son útiles como ingrediente activo de una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar los síntomas abdominales, en particular los síntomas abdominales del SII.

A partir de los resultados del ensayo del retraso del tránsito de esferas en la región colorrectal inducido por loperamida en ratones se demostró que los compuestos de la presente invención tienen una acción de mejora del estreñimiento inducido con opioides. Según este hecho, está claro que los compuestos de la presente invención son útiles como ingrediente activo de una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar el estreñimiento espástico,

en particular el estreñimiento en la DIO. Además, a partir del hecho de que el estreñimiento en el SII-E es un estreñimiento espástico, similar al estreñimiento causado por los opioides, está claro que los compuestos de la presente invención también son útiles como ingrediente activo de una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar el estreñimiento en el SII-E.

A partir del hecho que demuestra que los compuestos de la presente invención son eficaces en el ensayo de dolor abdominal inducido por DCR en ratas y el ensayo de retraso del tránsito de esferas en la región colorrectal inducido por loperamida en ratones, está claro que los compuestos de la presente invención también son útiles como ingrediente activo de una excelente composición farmacéutica para prevenir y/o tratar el SII-E, con una combinación de una acción de mejora de los síntomas abdominales y una acción de mejora del estreñimiento.

Se sabe que el uso de un péptido bloqueante de los canales de Ca^{2+} de tipo N, ω -conotoxina (ω -CTx), en combinación con morfina potencia los efectos analgésicos sobre los obtenidos mediante el uso de morfina sola (efectos acumulativos) ((Pain 84: 271 - 281 (2000), Life Science 73: 2873 - 2881 (2003)). Por tanto, cabe esperar que el uso combinado de los compuestos de la presente invención y opioides tenga como resultado una excelente composición farmacéutica para prevenir y/o tratar el dolor, que ejerce efectos analgésicos más potentes que el uso individual de opioides.

Los opioides se usan como agente terapéutico para el dolor intenso, tal como el dolor por cáncer, pero sufren problemas clínicos asociados con efectos secundarios dependientes de la dosis sobre el sistema digestivo, tales como vómitos o estreñimiento (Eur. J. Pharmaceutical Sci. 20: 357 - 363 (2003)). Los compuestos de la presente invención exhiben excelentes efectos de mejora sobre el estreñimiento inducido por opioides (EIO). Según este hecho, cabe esperar que los compuestos de la presente invención en uso combinado con los opioides tengan como resultado una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar el dolor, que inhibe el estreñimiento inducido por opioides con menos efectos secundarios. Además, cabe esperar que el uso combinado de los compuestos de la presente invención y una dosis baja de opioides tenga como resultado una composición farmacéutica excelente para prevenir y/o tratar el dolor, que sea capaz de ejercer suficientes efectos analgésicos al tiempo que se reduce una dosis de opioides y que también sea capaz de disminuir el inicio del estreñimiento a partir de una reducción de la dosis de opioides.

Una preparación que contiene uno o dos o más tipos del compuesto de la fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo se puede preparar de acuerdo con un método usado generalmente, usando un vehículo, excipiente o similar farmacéuticamente aceptable, que normalmente se usa en la técnica.

La administración se puede llevar a cabo mediante administración oral con comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, preparados líquidos o similares, o administración parenteral mediante inyecciones tales como inyección intraarticular, inyección intravenosa, inyección intramuscular o similares, sí como supositorios, gotas oculares, pomadas oculares, preparados líquidos percutáneos, ungüentos, parches percutáneos, preparados líquidos transmucosos, parches transmucosos, inhalaciones y similares.

Como composiciones sólidas para administración oral de acuerdo con la presente invención se utilizan tabletas, polvos, gránulos, o similares. En dicha composición sólida, uno, o dos o más tipos de ingredientes activos se mezclan con al menos un excipiente inerte tal como lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona, y / o aluminometasilicato de magnesio. De acuerdo con un procedimiento convencional, la composición puede contener aditivos inertes tal como un lubricante tal como estearato de magnesio, un disgregante tal como carboximetilalmidón de sodio, un agente estabilizador y un auxiliar de solubilización. Según lo requiera la ocasión, los comprimidos o píldoras pueden estar recubiertos con una película de un recubrimiento de azúcar o un agente de recubrimiento gástrico o entérico.

Las composiciones líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires, o similares farmacéuticamente aceptables y contienen un diluyente inerte de uso habitual, tal como agua purificada o etanol. Además del diluyente inerte, la composición líquida puede contener un adyuvante tal como un agente solubilizante, un agente hidratante y un agente de suspensión, un edulcorante, un sabor, un aroma, y un conservante.

Inyecciones para la administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas estériles. El disolvente acuoso incluye, por ejemplo, agua destilada para inyección y solución salina fisiológica. Ejemplos del disolvente no acuoso incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, alcoholes tales como etanol y polisorbato 80 (Farmacopea Japonesa) y similares. Tal composición puede contener además un agente de tonicidad, un conservante, un agente hidratante, un agente emulsionante, un agente dispersante, un agente estabilizador o un auxiliar de la solubilización. Estos se esterilizan, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, la incorporación de un agente esterilizante o irradiación. Además, estos también pueden usarse preparando una composición sólida estéril, y disolviéndola o suspendiéndola en agua estéril o un disolvente estéril para inyección antes de su uso.

Las preparaciones externas incluyen incluye pomadas, yesos, cremas, gelatinas, parches cutáneos adhesivos, aerosoles, lociones, gotas oculares, pomadas oculares y similares. La preparación externa contiene bases de pomadas de uso habitual, bases de loción acuosa, líquidos acuosos o no acuosos, suspensiones, emulsiones, y similares. Ejemplos de las bases de pomada o bases de loción incluyen polietilenglicol, propilenglicol, vaselina blanca, cera de abeja blanqueada, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno, monoestearato de glicerilo, alcohol estearílico, alcohol cetílico, laurmacrogol, sesquioleato de sorbitán y similares.

Las preparaciones transmucosas tales como inhalaciones y preparaciones transnasales se usan en forma sólida, líquida o semisólida y pueden prepararse de acuerdo con un método conocido convencionalmente. Por ejemplo, un excipiente conocido, y también un agente de ajuste del pH, un conservante, un tensioactivo, un lubricante, un agente estabilizador, un agente espesante o similares se pueden añadir adecuadamente. Para su administración, se puede utilizar un dispositivo adecuado para la inhalación o soplado. Por ejemplo, un compuesto puede administrarse solo o como un polvo de una mezcla formulada, o como una solución o suspensión en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable usando un dispositivo o pulverizador conocido convencionalmente, tal como un dispositivo de inhalación de administración medida. El inhalador de polvo seco o similar puede ser para uso de administración única o múltiple, y se puede polvo seco o una cápsula que contiene polvo. Como alternativa, este puede estar en una forma tal como un pulverizador de aerosol presurizado o similar que utiliza un propelente adecuado, por ejemplo, un gas adecuado tal como clorofluoroalcano, hidrofluoroalcano o dióxido de carbono.

En la administración oral, la dosis diaria es, generalmente, de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg, preferentemente de 0,1 a 30 mg/kg, y más preferentemente de 0,1 a 10 mg/kg, por peso corporal, administrada en una porción o en de 2 a 4 porciones divididas. En el caso de la administración intravenosa, la dosis diaria se administra adecuadamente de aproximadamente 0,0001 a 10 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. Además, un agente transmucoso se administra a una dosis de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. La dosis se decide adecuadamente en respuesta al caso individual teniendo en cuenta los síntomas, la edad y el sexo, y similares.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con varios agentes para tratar o prevenir las enfermedades para las que los compuestos de la presente invención se consideran eficaces. Ejemplos de los fármacos que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen opioides tales como morfina, antidepresivos tales como duloxetina y amitriptilina, fármacos antiepilépticos tales como pregabalina y mexiletina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos tales como diclofenaco y similares. Para este uso combinado, los compuestos de la presente invención se formulan en formas de dosificación adecuadas tales como preparaciones líquidas, cápsulas, gránulos, píldoras, polvos, comprimidos, preparaciones externas, gelatinas, pulverizadores, parches, supositorios y bombas implantables autocontenidas y la preparación combinada se puede administrar de forma simultánea o por separado y continuamente o a un intervalo de tiempo deseado, por vía oral, transvenosa, percutánea, transnasal, enteral, epidural espinal o subaracnoidea espinal. Las preparaciones para coadministrar pueden ser una mezcla o pueden prepararse individualmente.

Ejemplos

En lo sucesivo en el presente documento, los procesos de producción del compuesto de la presente invención se describirán con más detalle con referencia a los ejemplos. La presente invención no está limitada a los ejemplos siguientes. Además, los procesos de producción de los compuestos de partida se muestran en los ejemplos de producción. Los procesos de producción del compuesto de la presente invención no están limitados a los procesos de producción de los ejemplos específicos como se describe más adelante. El compuesto de la presente invención se puede producir de acuerdo con una combinación de estos procesos de producción de acuerdo con un método obvio para un experto en la técnica.

Con respecto a los ejemplos, los ejemplos de producción y las tablas descritos más adelante se usarán las siguientes abreviaturas.

Rex: número de ejemplo de producción; Ej.: Número de ejemplo, N°: número de compuesto, ESTRUCTURA: fórmula estructural, Dat.: datos fisicoquímicos (FAB: FAB-MS[M+H]⁺, FAN: FAB-MS[M-H]⁻, FA1: FAB-MS[M]⁺, FA2: FAB-MS[M+2H]⁺, ES: ESI-MS[M+H]⁺, ES1: ESI-MS[M]⁺, ES2: ESI-MS[M+2H]⁺, ESNa: FSI-MS[M+Na]⁺, AP: APCI-MS[M+H]⁺, AP1: APCI-MS[M]⁺, Cl: Cl[M+H]⁺, ClN: Cl[M-H]⁻, Cl1: Cl[M]⁺, El: El[M+H]⁺, ElN: El[M-H]⁻, El1: El[M]⁺, ElBr: El[M-Br]⁻ RMN: δ (ppm) del pico de RMN de ¹H en DMSO-d₆, N/D: no determinado, sal: sal (con la columna en blanco o sin columna: representa que el compuesto es una forma libre), CL: clorhidrato, BR: Bromhidrato, OX: oxalato, FM: fumarato, MD: D-m y elato, ML: L-m y ácido éllico, LL: sal de N-acetil-L-leucina, T1: L-tartrato, T2: D-tartrato, TX: dibenzoil-D-tartrato, TY: dibenzoil-L-tartrato, TP: diparataluil-D-tartrato, TQ: diparatoluoil-L-tartrato, MA: ácido L-málico, MB: ácido D-málico), Me: metilo; Et: etilo, nPr: propilo normal, iPr: isopropilo, tBu: terc-butilo, cPr: ciclopropilo, cBu: ciclobutilo, cPen: ciclopentilo, cHex: ciclohexilo, Admt: adamantilo, Ph: fenilo; Bn: bencilo, Thp: tetrahidropiranilo, pipe: piperidinilo, pipa: piperadinilo, CN: ciano, boc: terc-butiloxicarbonilo, Ac: acetilo, MOM: metoximetilo, TMS: trimetilsililo, di: di, THF: tetrahidrofurano, DMF: N, N-dimetilformamida; DMSO: dimetilsulfóxido. El numeral antes del sustituyente representa una posición de sustitución y, por ejemplo, 6-Cl-2-Py representa 6-cloropiridin-2-ilo y 3,3-diF-cHex representa 3,3-difluorociclohexilo. Rsyn y Syn: Método de producción (los numerales

indican que los compuestos se han producido usando los correspondientes materiales de partida con el método similar al caso de los compuestos que tienen, respectivamente, los numerales como los números del ejemplo de producción o los números de ejemplo). Además, entre los compuestos de los ejemplos de producción o los ejemplos en las tablas, para el compuesto en el que una configuración de un sustituyente en la posición 1 de la tetrahydroisoquinolina no está determinada pero se muestra una única configuración en todos los lados, la configuración en todos los lados está marcada y, después, se da el número de ejemplo de producción o el número de ejemplo*. Por otro lado, para el compuesto en el que una configuración de un sustituyente en la posición 1 de la tetrahydroisoquinolina está determinada o el compuesto en el que la configuración está razonablemente analogizada en base al comportamiento en la cromatografía en columna quiral o el comportamiento de la actividad en el ensayo de bloqueo de los canales de Ca^{2+} de tipo N, la configuración solo está marcada.

Además, el compuesto en el que se da el mismo número después del * representa que el compuesto se produce usando un compuesto al que se le da el mismo número y en el que una configuración de un sustituyente en la posición 1 de la tetrahydroisoquinolina no está determinada pero una configuración única está marcada en todos los lados, como material de partida.

Ejemplo de producción 1

N-(2-ciclohexa-1-en-1-iletíl)-2-(1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetanamina (431 mg) se disolvió en cloroformo (12 ml) y se añadió anhídrido trifluoroacético (0,3 ml) en enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 horas y después agitación a 60 °C durante 2 horas. El disolvente se evaporó y se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado al líquido de reacción que después se extrajo con cloroformo. El líquido de reacción se lavó una vez con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo) para obtener N-(2-ciclohexa-1-en-1-iletíl)-N-[2-(1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]-2,2,2-trifluoroacetamida (419 mg).

Ejemplo de producción 2

N-(2-ciclohexa-1-en-1-iletíl)-N-[2-(1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]-2,2,2-trifluoroacetamida (408 mg) se disolvió en una mezcla de 3: 1 (8 ml) de acetona-agua. Al líquido de reacción se añadió 4-óxido de 4-metilmorfolina (200 mg) y una solución de 2,5 % de teróxido de osmio en alcohol terc-butílico (2,68 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, el disolvente de reacción se evaporó a presión reducida y se añadió agua al líquido de reacción, seguido de extracción con cloroformo. El extracto se lavó una vez con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-MeOH) para obtener N-(2-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]-N-{2-[cis-1,2-dihidroxiciclohexil]etil}-2,2,2-trifluoroacetamida (276 mg).

Ejemplo de producción 3

2-(cloroacetil)-1-ciclohexil-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (700 mg) se disolvió en acetonitrilo (15 ml), a la que después se añadieron carbonato potásico (2,1 g), clorhidrato de 2-ciclopenta-1-en-1-iletanamina (1,6 g), y yoduro de tetra-n-butilamonio (80 mg), seguido de agitación a 70 °C durante 5 horas. A continuación, el disolvente se evaporó y se añadió agua al líquido de reacción, seguido de extracción con EtOAc. El extracto se lavó una vez con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-MeOH).

El compuesto resultante se disolvió en cloroformo (10 ml) y se añadió anhídrido trifluoroacético (0,34 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 14 horas. Después, el disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-EtOAc) para obtener N-(2-ciclohexil-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]-N-(2-ciclopenta-1-en-1-iletíl)-2,2,2-trifluoroacetamida (450 mg).

Ejemplo de producción 4

(L)-tartrato de (1R)-1-ciclohexil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (520 mg) se disolvió en EtOAc (10 ml) y se añadió bicarbonato sódico acuoso (10 ml). Con enfriamiento con hielo, gota a gota se añadió al líquido de reacción una solución de cloruro de cloroacetilo ((0,14 ml) en EtOAc (5 ml) durante 5 minutos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El líquido de reacción se extrajo con EtOAc y se secó sobre sulfato magnésico para obtener (1R)-2-(cloroacetil)-1-ciclohexil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (415 mg).

Ejemplo de producción 5

Se añadió clorhidrato de 7-cloro-1-ciclohexil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolano (899 mg) a bicarbonato sódico acuoso saturado (15 ml), al que después se añadió EtOAc (10 ml) adicional. Gota a gota se añadió una solución de cloruro de cloroacetilo (390 mg) en EtOAc (5 ml) al líquido de reacción durante 5 minutos. El líquido de reacción se agitó durante 1 hora, se extrajo con EtOAc y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-EtOAc) para obtener 7-cloro-2-

(cloroacetil)-1-ciclohexil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (888 mg).

Ejemplo de producción 6

5 Gota a gota se añadió una mezcla de cloruro de cloroacetilo (1,03 g) y EtOAc (5 ml) con agitación a una mezcla de (1S)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1,58 g), hidrógenocarbonato sódico (960 mg), agua (25 ml) y EtOAc (25 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El líquido de reacción se extrajo con EtOA, y el
10 extracto se lavó secuencialmente con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano- cOEt, 4: 1) para obtener (1S)-2-(cloroacetil)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (2,14 g).

Ejemplo de producción 7

15 El clorhidrato de 1-ciclohexil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (800 mg) se disolvió en cloruro de metileno (12 ml), a lo que después se añadieron trietilamina (1,1 ml) y cloruro de acrilóilo (0,28 ml) con enfriamiento en hielo, seguido de agitación con enfriamiento en hielo durante 30 minutos y después agitación a temperatura ambiente durante 14 horas. Al líquido de reacción se añadió agua, que después se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó una vez con
20 salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó para obtener 2-acrilóil-1-ciclohexil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (856 mg).

Ejemplo de producción 8

25 El ácido 1-bencil-4-hidroxipiperidin-4-carboxílico (951 mg) se disolvió en DMF (25 ml) y a ello se añadió N,N'-carbonildiimidazol (720 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, N,N-diisopropiletilamina (784 mg) y clorhidrato de 1-ciclohexil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1,22 g) se añadieron al líquido de reacción, seguido de agitación a 60 °C durante 18 horas. El disolvente se evaporó y se añadieron agua y EtOAc al líquido de reacción. Los materiales insolubles resultantes se separaron a través de celite, se extrajeron con EtOAc y se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó. El residuo resultante se purificó mediante
30 cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-MeOH) y se disolvió en 1,4-dioxano (12 ml) y a ello se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,3 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-EtOAc y después cloroformo-MeOH) para obtener 1-bencil-4-[(1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)carbonil]piperidin-4-ol (115 mg).

Ejemplo de producción 9

35 1-bencil-4-[(1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)carbonil]piperidin-4-ol (220 mg) se disolvió en MeOH (12 ml) y se añadió 20 % de carbón activado soportado con hidróxido de paladio (360 mg), seguido de agitación en atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente y presión normal durante 15 horas. Después, el catalizador se separó a través de celite. El disolvente se evaporó para obtener 4-[(1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)carbonil]piperidin-4-ol (154 mg).

Ejemplo de producción 10

45 A una solución de 1-(terc-butoxicarbonil)-L-prolina (1,28 g) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se añadió N-metilmorfolina (0,873 ml), seguido de la posterior adición de cloruro de pivalóilo (0,734 ml). El líquido de reacción se agitó durante 1 hora y se añadió N-metilmorfolina (1,09 ml) y clorhidrato de 1-ciclohexil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1,00 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la solución de reacción se añadieron EtOAc y una
50 solución acuosa 1 M de HCl. La capa orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener (2S)-2-[(1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,79 g).

Ejemplo de producción 11

55 El clorhidrato de 1-ciclohexil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1,00 g) se disolvió en cloruro de metileno (20 ml), y cloruro se añadió cloruro de pivalóilo (0,98 ml) y 4-metilmorfolina (2,2 ml) en enfriamiento con hielo. El líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se enfrió con hielo y a ello se añadió ácido [(terc-butoxicarbonil) amino] acético (1,54 g). El líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14
60 horas y después se añadió agua al mismo, seguido de extracción con cloroformo. El extracto se lavó una vez con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-MeOH) para obtener [2-(1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo (1,49 g).

Ejemplo de producción 12

A una solución de (2S)-2-[(1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,79 g) en EtOAc (4 ml) se añadió HCl/EtOAc (4 ml) 4 M. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y al residuo se añadieron cloroformo y una solución de hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener 1-ciclohexil-2-L-prolil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1,26 g).

Ejemplo de producción 13

El [2-(1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo (1,5 g) se disolvió en EtOAc (20 ml) y al mismo se añadió HCl/EtOAc 4 M (3 ml) en enfriamiento con hielo, seguido de agitación a 50 °C durante 5 horas. Después, el disolvente de reacción se evaporó. Al líquido de reacción se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado, que después se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó una vez con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-MeOH) para obtener [2-(1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetanamina (1,09 g).

Ejemplo de producción 14

La [2-(1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetanamina (695 mg) se disolvió en cloruro de metileno (12 ml) y a ello se añadió tetraisopropóxido de titanio (1,1 ml) y 1-ciclohexeno-1-carbaldehído (309 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, el disolvente se evaporó y a la mezcla se añadieron MeOH (15 ml) y después cianotrihidrobórato de sodio (190 mg), seguido de agitación durante 14 horas. El disolvente se evaporó y a la mezcla se añadieron agua y EtOAc. La mezcla se filtró a través de celite y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó una vez con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-MeOH) para obtener N-(ciclohexa-1-en-1-ilmetil)-2-(1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetanamina (585 mg).

El compuesto resultante (525 mg) se disolvió en 1,4-dioxano (10 ml) y se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (312 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-EtOAc) para obtener N-(ciclohexa-1-en-1-ilmetil)-N-[2-(1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo (564 mg).

Ejemplo de producción 15

A una solución de 1,1-difenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (339 mg), monohidrato de p-toluenosulfonato (11,3 mg) en tolueno (5 ml) se añadió cloruro de cloroacetilo (0,151 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y al residuo se añadieron EtOAc y una solución de HCl 1 M acuoso. La capa orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 2-(cloroacetil)-1,1-difenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (452 mg).

Ejemplo de producción 16

Se añadió 10 % carbono en soporte de Pd (900 mg) se añadió a una solución de 2-bencil-1,1-difenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1,81 g) en una mezcla de 2: 1 THF-MeOH (30 ml). La mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. Además, a la mezcla se añadió carbono soportado en 10 % de Pd (900 mg), seguido de agitación durante 8 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-EtOAc) para obtener 1,1-difenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (339 mg).

Ejemplo de producción 17

En un baño de hielo en corriente de argón, gota a gota se añadió una solución 1,07 M de bromuro de fenilmagnesio en THF (33,2 ml) a una solución de hidrobromato de 2-bencil-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina (8,95 g) en THF (80 ml) durante 1 hora. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una solución de cloruro de amonio acuoso saturado se añadió a la mezcla, que después se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-EtOAc) para obtener 2-bencil-1,1-difenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1,81 g).

Ejemplo de producción 18

A una solución de 6,8-dimetoxi-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina (1,96 g) en EtOH (50 ml) se añadió borohidruro sódico (450 mg) con agitación durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se agitó adicionalmente a 60 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió una solución acuosa de HCl 3 M (60 ml), seguido de calentamiento a reflujo durante 3 minutos. Después de enfriar, se añadió a la mezcla una solución acuosa al 20 % de NaOH para que tuviera una fuerte alcalinidad, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 6,8-dimetoxi-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1,88 g).

Ejemplo de producción 19

La 1-ciclohexil-6-metil-3,4-dihidroisoquinolina (4,84 g) se disolvió en MeOH (100 ml) y a ella se añadió borohidruro sódico (966 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. A la mezcla de reacción se añadió agua, que después se extrajo con cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó a presión reducida.

El residuo resultante se disolvió en EtOAc (100 ml) y al mismo se añadió una solución 4 M de HCl / EtOAc (8 ml) en enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente. Los materiales insolubles resultantes se recogieron y se lavaron con EtOAc para obtener clorhidrato de 1-ciclohexil-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (3,6 g).

Ejemplo de producción 20

A clorhidrato de 1-isopropil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (86 g) se añadieron carbonato potásico (92 g) y agua (500 ml). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se secó sobre sulfato de magnesio y después se evaporó el disolvente. Al residuo resultante se añadieron iPrOH (1,100 ml) y (+)-m y ácido eólico (50 g), seguido de agitación con calentamiento a 95 °C para la disolución. La mezcla se dejó enfriar y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido resultante se recogió y se recrystalizó repetidamente tres veces usando iPrOH para obtener 1-isopropil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (+) - m y elato (43 g) como un solo enantiómero.

Ejemplo de producción 21

La 1-ciclohexil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (31,1 g) se disolvió en EtOH (1,26 l) a 80 °C y a la misma se añadió ácido (D)-tartárico (10,83 g). La mezcla de reacción se dejó enfriar y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los materiales insolubles resultantes (16,64 g) se recogieron y se secaron.

El sólido se mezcló con un sólido obtenido de la misma manera como se ha mencionado anteriormente y la mezcla (33,26 g) se disolvió en EtOH (1 l), seguido de agitación con calentamiento a reflujo durante 2 horas y después agitación a 80 °C durante 5 horas. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se recogieron los materiales insolubles para obtener ((D)-tartrato de 1S)-1-ciclohexil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (30,8 g).

Ejemplo de producción 22

En una atmósfera de argón, a una mezcla de (1R, 2S)-1-amino-2-indanol (8,17 g) y éter dietílico (200 ml) se añadió una solución del complejo borano-THF 1,0 M (110 ml) en agitación a una temperatura interna de 5 °C o inferior. La mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió hasta una temperatura interna de 4 °C. Gradualmente se añadió 1-(2-metoxifenil)-3,4-dihidroisoquinolina (10 g) a la mezcla a una temperatura interna de 5 °C o inferior, seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción se añadió ácido trifluoroacético (61 ml) para descomponer un exceso de reactivo, seguido de calentamiento a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar, el éter dietílico se evaporó a presión reducida y la mezcla se calentó a reflujo durante 10 minutos. El residuo se diluyó con cloroformo y se extrajo con amoníaco acuoso concentrado para que fuera alcalina. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-EtOAc-amoníaco acuoso) para obtener 1-(2-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (8,23 g).

1-(2-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (8,227 g) y ácido (2S, 3S)-2,3-bis [(4-metilbenzoil)oxi]succínico (13,282 g) se disolvieron con agitación en acetonitrilo (246 ml) a 70 °C. La mezcla se enfrió lentamente con agitación. El cristal resultante se recogió mediante filtración, se lavó con acetonitrilo y se secó a presión reducida para obtener (2S, 3S) -2,3 bis [(4-metilbenzoil) oxi] succinato de (1S)-1-(2-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (16,193 g).

Ejemplo de producción 23

Con enfriamiento en un baño de hielo seco-acetona, se añadió hidruro de litio y aluminio (1,03 g) a THF (30 ml) para hacer una suspensión. Gota a gota se añadió una solución de 1-[2 (trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroisoquinolina (6,22 g) en THF (30 ml) a la suspensión en atmósfera de argón. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El líquido de reacción se enfrió en hielo y después se añadió una solución de sal de Rochelle acuosa saturada (1,5 ml) para detener la reacción. El líquido se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y al mismo se añadió sulfato de magnesio y celite. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-EtOAc) para obtener 1-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (5,42 g).

Ejemplo de producción 24

La N-[2-(4-clorofenil)etil]ciclohexanocarboxamida (2,03 g) se disolvió en 1,2-dicloroetano (15 ml) y se añadió cloruro de oxalilo (0,8 ml) en enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se enfrió a -20 °C. A la mezcla, se añadió cloruro férrico (1,49 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Una solución de HCl 1 M acuoso se añadió a la mezcla, que después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de extracción con cloroformo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se secó para obtener 9-cloro-10b-ciclohexil-6,10b-dihidro-5H-[1,3] oxazolo [2,3-a] isoquinolina-2,3-diona (2,38 g).

Ejemplo de producción 25

La 9-cloro-10b-ciclohexil-6,10b-dihidro-5H-[1,3]oxazolo [2,3-a] isoquinolina-2,3-diona (2,37 g) se disolvió en MeOH (16 ml) y a la misma se añadió una solución de ácido sulfúrico (8 ml) en MeOH (24 ml), seguido de agitación con calentamiento a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después evaporó el disolvente. La mezcla de reacción se neutralizó mediante una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M, se extrajo con cloroformo, se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó y después el residuo resultante se secó para obtener 7-cloro-1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolina (1,78 g).

Ejemplo de producción 26

La N-[2-(2-clorofenil)etil]ciclohexanocarboxamida (2,55 g) se disolvió en 1,2-dicloroetano (25 ml) y se añadió cloruro de oxalilo (1,0 ml) en enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se enfrió a -20 °C. A la mezcla, se añadió cloruro de hierro (1,87 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Una solución de HCl 1 M acuoso se añadió a la mezcla, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos y de extracción con cloroformo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Después, el disolvente se evaporó.

El residuo resultante (2,55 g) se disolvió en 1,2-dicloroetano (25 ml) y se añadió cloruro de oxalilo (1,0 ml) en enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se enfrió a -20 °C. A la mezcla, se añadió cloruro de hierro (1,87 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Una solución de HCl 1 M acuoso se añadió a la mezcla, que después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de extracción con cloroformo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se disolvió en MeOH (16 ml) y al mismo se añadió una solución de ácido sulfúrico (8 ml) en MeOH (24 ml), seguido de agitación con calentamiento a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después evaporó el disolvente. La mezcla de reacción se neutralizó mediante una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M, se extrajo con cloroformo, se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se secó para obtener 5-cloro-1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolina (2,22 g).

Ejemplo de producción 27

La N-[2-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanocarboxamida (5,56 g) se disolvió en tolueno (120 ml) y a ella se añadieron secuencialmente pentóxido de difósforo (3,0 g) y oxiclورو de fósforo (6,0 ml), seguido de agitación con calentamiento a reflujo durante 5,5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después evaporó el disolvente. Al residuo resultante se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 8 M, agua y cloroformo para disolver completamente los materiales insolubles para alcanzar un pH de aproximadamente pH 8, seguido de extracción con cloroformo. El extracto se lavó una vez con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-MeOH) para obtener 1-ciclohexil-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina (1,87 g).

Ejemplo de producción 28

Al pentóxido de difósforo (20,0 g) se añadió ácido fosfórico (11,9 ml) durante 5 minutos. La mezcla se agitó a 150 °C durante 0,5 horas. A la mezcla se añadió 3-fluoro-N-(2-feniletíl)benzamida (5,00 g), seguido de agitación a 160 °C

durante 2,5 horas. Después de enfriar, a la solución de reacción se añadió agua, a lo que después se añadió amoníaco acuoso al 28 % para que fuera alcalina. La solución de reacción se extrajo con EtOAc, se lavó una vez con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 1-(3-fluorofenil)-3,4-dihidroisoquinona (4,87 g).

Ejemplo de producción 29

A 3,3-difluoro-N-(2-feniletíl)ciclohexanocarboxamida (6,4 g) se añadió ácido etilfosfórico (50 ml), seguido de agitación con calentamiento a 120 °C durante 2 horas. El líquido de reacción se añadió a agua con hielo (150 ml), se extrajo con cloroformo y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó para obtener 1-(3,3-difluorociclohexil)-3,4-dihidroisoquinolina (4,1 g).

Ejemplo de producción 30

A trans-4-metil-N-(2-feniletíl)ciclohexanocarboxamida (2 g) se añadió ácido etilfosfórico (10 ml), seguido de agitación con calentamiento a 120 °C durante 2 horas. Al líquido de reacción se añadió agua, que después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó. Al residuo resultante se añadieron EtOH (10 ml) y después borohidruro sódico (0,31 g) en enfriamiento con hielo, seguido directamente de agitación durante 2 horas. Al líquido de reacción se añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó para obtener 1-(trans-4-metilciclohexil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (2 g).

Ejemplo de producción 31

La N-[2-(2-metilfenil)etil]butanamida (4,58 g) se disolvió en xileno (30 ml) y después se añadió a la misma pentóxido de difósforo (10 g), seguido de agitación a 140 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después evaporó el disolvente. Se usó una solución acuosa 8 M de hidróxido potásico, agua y cloroformo para disolver completamente los materiales insolubles. La mezcla de reacción se ajustó a un pH de aproximadamente 8 y se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó una vez con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-MeOH) para obtener 5-metil-1-propil-3,4-dihidroisoquinolina (2,14 g).

Ejemplo de producción 32

La N-[2-(2-bromo-5-metoxifenil)etil]-2-metoxiacetamida (7,8 g) se disolvió en xileno (80 ml) y a la misma se añadió pentóxido de difósforo (11 g), seguido de agitación a 140 °C durante 4 horas. Después, el disolvente se evaporó y a la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 6 M para obtener un pH de aproximadamente 8. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo, se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-EtOAc).

El compuesto resultante se disolvió en EtOH (30 ml), y al mismo se añadió N, N-diisopropiletilamina y carbón activado soportado con paladio al 20 % (400 mg), seguido de agitación en atmósfera de hidrógeno, a presión normal y a temperatura ambiente, durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de celite para separar el catalizador y se evaporó el disolvente.

Al residuo resultante se añadieron bicarbonato sódico acuoso saturado (30 ml) y después EtOAc (20 ml). Gota a gota se añadió una solución de cloruro de cloroacetilo (1,17 ml) en EtOAc (10 ml) al líquido de reacción durante 5 minutos, seguido de agitación durante 5 horas. Después, el líquido de reacción se extrajo con EtOAc y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-EtOAc) para obtener 2-(cloroacetil)-8-metoxi-1-(metoximetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (367 mg).

Ejemplo de producción 33

[2-(4-clorofenil)etil]amina (3,5 g) se disolvió en una solución mixta de 1: 2 (45 ml) de bicarbonato sódico acuoso saturado-EtOAc. Gota a gota se añadió una solución de cloruro ciclohexanocarbonilo (3,35 ml) en EtOAc (18 ml) al líquido de reacción durante 5 minutos. Después de agitar durante 1,5 horas, el líquido de reacción se extrajo con EtOAc, se lavó con una solución 1 M de hidróxido sódico acuoso y agua, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se secó para obtener N-[2-(4-clorofenil)etil]ciclohexanocarboxamida (5,69 g).

Ejemplo de producción 34

El ácido 4,4-difluorociclohexanocarboxílico (1,48 g) se disolvió en cloruro de metileno (20 ml) y se añadieron secuencialmente 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,68 g), 1-hidroxibenzotriazol (1,21 g) y (2-

feniletil)amina (1,2 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, al líquido de reacción se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado, que después se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada adicional y después se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-EtOAc) para obtener 4,4-difluoro-N-(2-feniletil)ciclohexanocarboxamida (1,96 g).

Ejemplo de producción 35

Una solución 1,64 M de terc-butil-litio en n-pentano (12 ml) se añadió a una mezcla de 2-(2,2-dimetilpropanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (3,0 g), tetrametiletilendiamina (2,2 ml) y THF (40 ml) a -78 ° C. El líquido de reacción se agitó a -78 ° C durante 10 minutos. Después, al líquido se añadió adicionalmente acetona (1,8 ml) a -78 ° C, seguido de agitación a -78 ° C durante 1 hora. Al líquido de reacción se añadió ácido acético (2 ml) y la temperatura se elevó hasta la temperatura ambiente. El líquido de reacción se evaporó a presión reducida. Al mismo se añadieron EtOAc y agua, seguido de separación de líquidos. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa al 5 % de ácido cítrico, una solución de hidrógenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-EtOAc) para obtener 2-[2-(2,2-dimetilpropanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]propan-2-ol (2,62 g).

Ejemplo de producción 36

A 2-[2-(2,2-dimetilpropanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]propan-2-ol (2,79 g) se añadió ácido trifluoroacético (27 ml), seguido de de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación, el disolvente se evaporó y al residuo resultante se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado, seguido de extracción con EtOAc. El extracto se lavó con agua y después se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó para obtener 1-metil-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il) pivalato.

El 1-metil- se disolvió (1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il) pivalato (2,79 g) en disolvente mixto 1: 4 (30 ml) de bicarbonato sódico acuoso saturado-EtOAc. Gota a gota se añadió al líquido de reacción una solución de cloruro de cloroacetilo (0,9 ml) en EtOAc (6 ml) con enfriamiento en hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El extracto se lavó una vez con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-EtOAc) para obtener 1-[2-(cloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-1-metiletilpivalato (3,01 g).

Ejemplo de producción 37

A una solución de clorhidrato de 6-bromo-1-ciclohexil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1,00 g) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se añadieron agua (5 ml) y carbonato potásico (1,04 g). A la mezcla de reacción se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (726 mg) y dimetilaminopiridina adicional (36,9 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida para obtener 6-bromo-1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolina-2 (1H)-carboxilato de terc-butilo (1,11 g).

Ejemplo de producción 38

A una mezcla de terc-butil 6-bromo-1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolina-2 (1H) -carboxilato de terc-butilo (1,41 g), cianuro de zinc (848 mg) y cloruro de [1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno]paladio (535 mg), que después se purgó con gas argón, se añadió DMF (20 ml). Posteriormente, se añadió tris (dibencilidenacetona)dipaladio (458 mg) a la mezcla, que después se agitó a 120 °C en atmósfera de argón durante 10 horas. Además, se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (200 mg), seguido de agitación durante 10 horas. El material de reacción se filtró a través de celite y al filtrado se añadieron EtOAc y agua. La capa orgánica se recogió, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-EtOAc) para obtener 6-ciano-1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (361 mg).

Ejemplo de producción 39

A una solución de 6(-ciano-1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (361 mg) en EtOAc (2 ml) se añadió HCl/EtOAc 4 M (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción junto con el cristal precipitado se diluyó con éter dietílico (5 ml). El cristal se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó en aire para obtener clorhidrato de 1-ciclohexil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6-carbonitrilo (259 mg).

Ejemplo de producción 40

El 7-(acetamidometil)-1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolina-2 (1H)-carboxilato de terc-metilo (861 mg) se disolvió en una solución mixta 1: 1 (8 ml) de EtOAc-MeOH, a la que después se añadió HCl/EtOAc 4 M (2,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 6 horas y después el disolvente se evaporó.

Al residuo resultante se añadieron bicarbonato sódico acuoso saturado (15 ml) y después EtOAc (10 ml). Gota a gota se añadió una solución de cloruro de cloroacetilo (0,2 ml) en EtOAc (5 ml) al líquido de reacción durante 5 minutos, seguido de agitación durante 1 hora. El líquido de reacción se extrajo con EtOAc y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se secó para obtener N-[[2-(cloroacetil)-1-ciclohexil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il] metil] acetamida (655 mg).

Ejemplo de producción 41

La 7-bromo-1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolina (9,47 g) se disolvió en N-metil-2-pirrolidona (150 ml) a la que después se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (2,97 g), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (7,19 g) y cianuro de zinc (11,5 g), seguido de agitación a 120 °C durante 18 horas. A continuación se añadió agua al líquido de reacción, que después se filtró a través de celite para separar los materiales insolubles. Los materiales insolubles se extrajeron con EtOAc, se lavó una vez con salmuera saturada y después se secaron sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-MeOH) para obtener 1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolina-7-carbonitrilo (7,19 g).

Ejemplo de producción 42

La 7-bromo-1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolina (4,01 g) se disolvió en 1,4-dioxano (100 ml), a la que después se añadieron tributil(1-etoxivinil)estaño (7,43 g), fluoruro potásico (2,39 g), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (1,58 g), seguido de agitación a 80 °C durante 5 horas. Después, al líquido de reacción se añadieron tributil(1-etoxivinil)estaño (2,47 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (1,58 g), seguido de agitación durante 14 horas. Después, el líquido de reacción se filtró a través de celite y se separaron los materiales insolubles. A los materiales insolubles se añadió HCl/dioxano 4 M (20 ml), seguido de agitación a 60 °C durante 30 minutos. El disolvente se evaporó y se añadió agua a la mezcla, que después se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó una vez con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-MeOH) para obtener 11-(1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-7-il)etanona (2,24 g).

Ejemplo de producción 43

La 1- (1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-7-il)etanona (600 mg) se disolvió en THF (6 ml). Una solución 0,5 M de reactivo de Tebbe en tolueno (4,7 ml) se añadió al líquido de reacción en enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 45 minutos. A continuación, al líquido de reacción se añadieron secuencialmente éter dietílico y 10 gotas de una solución acuosa 1 M de NaOH. El líquido de reacción se secó sobre sulfato de sodio y se filtró a través de celite.

A la solución resultante se añadieron EtOH (8 ml) y carbón activado soportado en hidróxido de paladio al 20 % (900 mg). La solución se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y presión normal durante 13 horas. Después, el catalizador se separó por filtración a través de celite y a continuación se evaporó el disolvente.

Al residuo resultante se añadieron bicarbonato sódico acuoso saturado (15 ml) y después EtOAc (10 ml). Gota a gota se añadió una solución de cloruro de cloroacetilo (265 mg) en EtOAc (5 ml) al líquido de reacción durante 5 minutos, seguido de agitación durante 1 hora. El líquido de reacción se extrajo con EtOAc y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-EtOAc) para obtener 2-(cloroacetil)-1-ciclohexil-7-isopropil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (186 mg).

Ejemplo de producción 44

El clorhidrato de 6-bromo-1-ciclohexil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1,0 g) se disolvió en THF (20 ml). Una solución 1,6 M de n-butil-litio en n-hexano (6 ml) se añadió al líquido de reacción a -78 °C, seguido de agitación a -78 °C durante 0,5 horas. A continuación, se añadió acetona (20 ml) al líquido de reacción, seguido de agitación adicional durante 2 horas. El disolvente se evaporó y se añadió agua al líquido de reacción, seguido de extracción con cloroformo. El extracto se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó.

Al residuo resultante se añadieron bicarbonato sódico acuoso saturado (15 ml) y después EtOAc (10 ml). Gota a gota se añadió una solución de cloruro de cloroacetilo (0,24 ml) en EtOAc (5 ml) al líquido de reacción durante 5 minutos, seguido de agitación durante 18 horas. El líquido de reacción se extrajo con EtOAc y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel

de sílice (hexano-EtOAc) para obtener 2-(cloroacetil)-1-ciclohexil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]propan-2-ol (646 mg).

Ejemplo de producción 45

A clorhidrato de 5-bromo-1-isopropil-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (3,0 g) se añadieron EtOH (30 ml), trietilamina (1,3 ml), y carbón soportado en paladio al 10 % (0,30 g), seguido de agitación en atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. El líquido de reacción se filtró a través de Celite y se evaporó el disolvente. Una solución acuosa 1 M de NaOH se añadió al líquido de reacción, seguido de extracción con EtOAc. El extracto se lavó una vez con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se disolvió en EtOAc (30 ml). A la mezcla se añadió HCl/EtOAc 4 M (5 ml) y el sólido precipitado se recogió para obtener clorhidrato de 1-isopropil-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (2,2 g).

Ejemplo de producción 46

El (2-bromo-5-metilfenil)acetonitrilo (8,2 g) se disolvió en THF (60 ml), al que después se añadió un complejo de borano-sulfuro de dimetilo (5 ml), seguido de agitación a 80 °C durante 4 horas. El líquido de reacción se enfrió en hielo y al mismo se añadió MeOH (15 ml), seguido de agitación durante un tiempo. Después, el disolvente se evaporó. Al residuo se añadió HCl / dioxano 4 M (30 ml), que después se agitó con calentamiento a 50 °C durante 1 hora. Después de dejar enfriar, se añadió tolueno (100 ml) a la mezcla y el sólido precipitado se recogió para obtener clorhidrato de 2-(2-bromo-5-metilfenil)etanamina (5,5 g).

Ejemplo de producción 47

A una mezcla de (2-bromo-5-metilfenil)metanol (9,2 g), diclorometano (100 ml) y trietilamina (8 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (3,9 ml) en enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Al líquido de reacción se añadió una solución acuosa de HCl 1 M, que después se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se filtró. Después, el disolvente se evaporó.

Al residuo resultante (11 g) se añadieron EtOH (60 ml), agua (40 ml) y cianuro de sodio (2,1 g), seguido de agitación a 80 °C durante 5 horas. Al líquido de reacción se añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó para obtener (2-bromo-5-metilfenil)acetonitrilo (8,3 g).

Ejemplo de producción 48

Se añadió cloruro de aluminio (30 g) a benceno (60 ml). A la mezcla se añadió gradualmente 2,6-dimetilbenzoico (10 g) con agitación bajo enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante 30 minutos. La temperatura se volvió a la temperatura ambiente y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 hora, seguido de agitación con calentamiento a reflujo durante 4 horas. El líquido de reacción se vertió en agua con hielo (300 ml), se filtró a través de celite y se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con una solución de NaOH 1 M acuoso y después se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó.

El residuo resultante (13 g) se disolvió en tetracloruro de carbono (150 ml). Con agitación con calentamiento a reflujo, se añadieron N-bromosuccinimida (10 g) y 2,2'-azobis(isobutilonitrilo) (0,20 g), seguido de agitación con calentamiento a reflujo durante 7 horas. El líquido de reacción se dejó enfriar y se filtró. El líquido resultante se lavó con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y una solución acuosa de tiosulfato de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó.

Al residuo resultante (15 g) se añadieron EtOH (60 ml), agua (40 ml) y cianuro de sodio (1,5 g), seguido de agitación con calentamiento a 80 °C durante 5 horas. Al líquido de reacción se añadió agua (200 ml), que después se extrajo con EtOAc y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: cloroformo) para obtener (2-benzoil-3-metilfenil)acetonitrilo (4,7 g).

Ejemplo de producción 49

A (2-benzoil-3-metilfenil)acetonitrilo (3,3 g) se añadieron EtOH (40 ml), HCl / EtOAc 4 M (5 ml) y óxido de platino (IV) (0,53 g), seguido de agitación en atmósfera de hidrógeno durante 5 horas. El líquido de reacción se filtró a través de celite y después se concentró. Se añadió tolueno al concentrado, seguido de extracción con una solución acuosa de HCl 1 M. A la capa acuosa se añadió una solución de amoníaco acuoso al 28 %, que después se extrajo con tolueno y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en tolueno al que después se añadió HCl / EtOAc 4 M (5 ml), seguido de concentración. Se añadieron iPrOH y éter de diisopropilo al residuo resultante y el sólido precipitado se recogió para obtener clorhidrato de 8-metil-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina (1,5 g).

Ejemplo de producción 50

A (2-benzoi-3-metilfenil)acetonitrilo (4,6 g) se añadieron EtOH (70 ml), HCl / EtOAc 4 M (15 ml) y óxido de platino (IV) (0,40 g), seguido de agitación en atmósfera de hidrógeno durante 3 días. El líquido de reacción se filtró a través de celite y después se concentró. Se añadió tolueno al concentrado, seguido de extracción con una solución acuosa de HCl 1 M. A la capa acuosa se añadió una solución de amoníaco acuoso al 28 %, que después se extrajo con tolueno y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en tolueno (30 ml). A la mezcla se añadió HCl / EtOAc 4 M (7 ml), seguido de concentración a presión reducida. Al residuo resultante se añadieron iPrOH y éter de diisopropilo y el sólido precipitado se recogió para obtener clorhidrato de 1-ciclohexil-8-metil-3,4-dihidroisoquinolina (2,2 g).

Ejemplo de producción 51

Una mezcla de tetralona (1,50 g), 3-metoxifenetilamina (1,86 g) y tetraisopropóxido de titanio (4,55 ml) se agitó en atmósfera de argón a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo-MeOH. Una mezcla de ácido fórmico (39 ml) y anhídrido acético (97 ml) se añadió a la mezcla de reacción en agitación a una temperatura interna de 0 °C o inferior. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas y a la misma se añadió ácido trifluoroacético (158 ml), seguido de agitación a una temperatura interna de 70 °C durante 3 horas. Una vez completada la adición, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se hizo alcalino débil mediante el uso de una solución de hidrógenocarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-EtOAc) para obtener 6-metoxi-3,3',4,4'-tetrahidro-2H, 2'H-espiro [isoquinolina-1,1'-naftaleno] - 2-carbaldehído (1,86 g).

Una mezcla del compuesto resultante (1,86 g), dioxano (15 ml) y ácido clorhídrico concentrado (3 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, el líquido de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se hizo alcalino mediante la adición de bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (40 ml) y se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (40 ml). Gota a gota se añadió a la mezcla una solución de cloruro de cloroacetilo (700 mg) en EtOAc (10 ml) con agitación, seguido de agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOA y la capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-EtOAc) para obtener 2-(cloroacetil)-6-metoxi-3,3',4,4'-tetrahidro-2H, 2'H-espiro [isoquinolina-1,1'-naftaleno] (1,28 g).

Ejemplo de producción 52

Al ácido polifosfórico producido a partir de ácido fosfórico al 80 % (25 g) y pentóxido de difósforo (25 g) se añadió una mezcla de 3-metoxifenetilamina (5,2 g) y tetrahidro-4H-4-pirona (4,13 g) a una temperatura interna de 90 °C durante 5 minutos. Adicionalmente, la mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo (500 ml). A la mezcla de reacción se añadió amoníaco acuoso concentrado para que sea fuertemente alcalina, seguido de extracción con EtOAc. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-EtOAc-amoniaco acuoso) para obtener 6-metoxi-2',3,3',4,5',6'-hexahidro-2H-espiro[isoquinolina-1,4'-pirano] (2,36 g).

Ejemplo de producción 53

Con enfriamiento en un baño de hielo-MeOH se añadió THF (80 ml) a hidruro de litio (3,03 g) para hacer una suspensión.

A la suspensión se añadió dicitropil[[trimetilsilil]oxi]acetonitrilo (8,36 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y se enfrió en un baño de hielo. A la mezcla se añadieron fluoruro sódico (3,35 g) y agua adicional (4,23 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un material oleoso (4,38 g). Al material oleoso se añadió EtOAc (80 ml), que después se enfrió en hielo. A la mezcla se añadió HCl / EtOAc 4 M (8 ml), que después se agitó junto con el sólido precipitado a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, el sólido se recogió por filtración, se lavó con EtOAc y se secó a presión reducida a 90 °C para obtener clorhidrato de 2-amino-1,1-dicitropiletanol (3,68 g).

Ejemplo de producción 54

En un baño de hielo en atmósfera de argón, se añadió yoduro de cinc (290 mg) a una solución de dicitropilmetanona (5,00 g) en 1,2-dicloroetano (50 ml). Posteriormente, gota a gota se añadió cianuro de trimetilsililo (6,84 ml) a la mezcla durante 10 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y

se añadió adicionalmente cianuro de trimetilsililo (1,71 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución de hidrógenocarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico. El carbón activado se añadió a la mezcla, que después se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener diciticlopropil[(trimetilsilil)oxi]acetoniitrilo (8,36 g).

Ejemplo de producción 55

Se añadió 10 % carbono en soporte de Paladio (300 mg) se añadió a una solución de 2-bencil-1-(1-metoxi-1-metiletil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1,17 g) en MeOH (12 ml). El material de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 8 horas. El líquido de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 1-(1-metoxi-1-metiletil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (770 mg).

Ejemplo de producción 56

Con enfriamiento en un baño de hielo-MeOH en atmósfera de argón, gota a gota se añadió una solución de 2-(2-bencil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il) propan-2-ol (1,27 g) en THF (7 ml) a una solución de hidruro sódico (60 %, 199 mg) en THF (5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Después, el líquido de reacción se enfrió en hielo y al mismo se añadió yoduro de metilo (0,42 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. A la mezcla se añadieron hidruro sódico (60 %, 199 mg) y yoduro de metilo (0,42 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. A la solución de reacción se añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-EtOAc) para obtener 2-bencil-1-(1-metoxi-1-metiletil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1,17 g).

Ejemplo de producción 57

En un baño de hielo seco-acetona en atmósfera de argón, se añadió una solución de 1,0 M de metil-litio en éter dietílico (16,2 ml) gota a gota a una solución de 2-bencil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina -1-carboxilato de etilo (1,99 g) en THF (20 ml) durante 15 minutos. El líquido de reacción se agitó en un baño de hielo seco-acetona durante 0,5 horas y después se agitó adicionalmente en un baño de hielo durante 1 hora. El líquido de reacción se enfrió de nuevo en el baño de hielo seco-acetona y al mismo se añadió una solución de metillitio 1,04 M en éter dietílico (3,24 ml). El líquido de reacción se agitó en un baño de hielo seco-acetona durante 0,5 horas y después se agitó en un baño de hielo durante 1 hora. Al líquido de reacción se añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-EtOAc) para obtener 2-(2-bencil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)propan-2-ol (1,27 g).

Ejemplo de producción 58

En un baño de hielo, a una solución de clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxilato de etilo (4,98 g) y benzaldehído (2,72 g) en ácido acético (50 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (6,11 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Al líquido de reacción se añadió una solución acuosa de NaOH 1 M, que después se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-EtOAc) para obtener 2-bencil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxilato de etilo (1,99 g).

Ejemplo de producción 59

Una solución 5-bromo-7,8-dimetoxi-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina (450 mg), EtOH (30 ml de carbón soportado por paladio al 10 % (80 mg) y 28 % de metóxido sódico en MeOH (0,1 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Los materiales insolubles se sometieron a filtración y el filtrado se concentró para obtener 7,8-dimetoxi-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (350 mg).

A una mezcla de 7,8-dimetoxi-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (350 mg), una solución de hidrógenocarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml) y EtOAc (50 ml), gota a gota se añadió una solución de cloroacetilo (177 mg) en EtOAc (12 ml). Una vez completada la adición gota a gota, la mezcla se agitó durante 2 horas y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó secuencialmente con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-EtOAc) para obtener 2-(cloroacetil)-7,8-dimetoxi-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (349 mg).

Ejemplo de producción 60

La 1-ciclohexil-N-isobutil-3,4-dihidroisoquinolin-7-carboxamida (689 mg) se disolvió en MeOH (12 ml). A la mezcla de reacción se añadió borohidruro de sodio (100 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente se evaporó. Al residuo resultante se añadieron agua y cloroformo. El residuo se extrajo con cloroformo y se secó sobre sulfato de magnesio. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 1-ciclohexil-N-isobutil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida.

Al residuo resultante se añadieron bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml) y después EtOAc (5 ml). Gota a gota se añadió una solución de cloruro de cloroacetilo (0,19 ml) en EtOAc (5 ml) al líquido de reacción durante 5 minutos, seguido de agitación durante 1 hora. Después, el líquido de reacción se extrajo con EtOAc y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó para obtener 2-(cloroacetil-1)-1-ciclohexil-N-isobutil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamida (410 mg).

Ejemplo de producción 61

La 5-metoxi-1-(metoximetil)-3,4-dihidroisoquinolina (1,7 g) se disolvió en MeOH (15 ml) y a ella se añadió borohidruro sódico (376 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y a la mezcla se añadieron agua y cloroformo. La mezcla se extrajo con cloroformo y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó.

Al residuo resultante se añadieron bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) y después EtOAc (15 ml). Gota a gota se añadió una solución de cloruro de cloroacetilo (0,66 ml) en EtOAc (5 ml) al líquido de reacción durante 5 minutos, seguido de agitación durante 1 hora. El líquido de reacción se extrajo con EtOAc y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-EtOAc) para obtener 2-(cloroacetil)-5-metoxi-1-(metoximetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (550 mg).

Ejemplo de producción 62

La 5-bromo-8-metoxi-1-propil-1,2,3,4-dihidroisoquinolina (5,5 g) se disolvió en EtOH (30 ml). A la mezcla de reacción se añadieron DMF (3,4 ml) y carbono soportado sobre paladio al 10 % (500 mg), seguido de agitación en atmósfera de hidrógeno, a presión normal y temperatura ambiente, durante 3 horas. A continuación, el catalizador se separó mediante filtración a través de celite y a la mezcla de reacción se añadió borohidruro de sodio (740 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y al residuo resultante se añadieron agua y cloroformo. La mezcla se extrajo con cloroformo y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida.

El residuo resultante se disolvió en EtOAc (10 ml) y después se añadió una solución 4 M de HCl/EtOAc (15 ml) en enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente. Los materiales insolubles resultantes se recogieron y se lavaron con EtOAc para obtener clorhidrato de 8-metoxi-1-propil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (3,67 g).

Ejemplo de producción 63

La 7-bromo-7-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolina (24,45 g) se disolvió en MeOH (400 ml). La solución se enfrió hasta 0 °C y a ella se añadió borohidruro sódico (4,8 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Por tanto, el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió agua al residuo, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (200 ml), al que después se añadió HCl/EtOAc 4 M (21 ml). Se recogió el sólido resultante.

El residuo resultante (1 g) se disolvió en THF (30 ml), seguido de enfriamiento a -78 °C. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de n-butil-litio 2,6 M en n-hexano (3,7 ml), seguido de agitación durante 30 minutos. Se añadió acetona (30 ml) a la mezcla a -78 °C y la temperatura se elevó a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 1 hora. Por tanto, el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo resultante se le añadió agua y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y después el disolvente se evaporó a presión reducida.

El residuo resultante se disolvió en una solución mixta de EtOAc (10 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (15 ml). Gota a gota se añadió a la mezcla de reacción una solución de cloruro de cloroacetilo (683 mg) en EtOAc (5 ml) con agitación, seguido de agitación a temperatura ambiente durante dos días. Después se añadió agua a la mezcla, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó una vez con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-EtOAc) para obtener 2-2-[2-(cloroacetil)-1-ciclohexil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]propan-2-ol (606 mg).

Ejemplo de producción 64

El 1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolina-7-carbonitrilo (1,01 g) se disolvió en EtOH (15 ml), al que después se añadió una solución acuosa de NaOH 6 M (7,0 ml), seguido de agitación con calentamiento a reflujo durante 6 horas. A la mezcla se añadió agua, que después se lavó con EtOAc. A la mezcla se añadió una solución acuosa de HCl 1 M para que tuviera un pH de aproximadamente 3 y después se añadió una solución acuosa saturada de sulfato sódico. La mezcla se extrajo con una solución mixta de 4: 1 de cloroformo-iPrOH, se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó para obtener ácido 1-(ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-7-carboxílico (1,09 g).

Ejemplo de producción 65

El ácido 1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-7-carboxílico (1,15 g) se disolvió en cloruro de metileno (15 ml). A ello se añadieron hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (2,03 g), N,N-diisopropiletilamina (1,55 ml), y 2-metil-1-propanamina (0,87 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Después se añadió agua a la mezcla, seguido de extracción con cloroformo. El extracto se lavó una vez con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-MeOH) para obtener 1-ciclohexil-N-isobutil-3,4-dihidroisoquinolin-7-carboxamida (700 mg).

Ejemplo de producción 66

A una suspensión de 10b-(clorometil)-9-etil-6,10b-dihidro-5H-[1,3] oxazolo[2,3-a] isoquinolina-2,3 diona (14,0 ml) en MeOH (140 ml) se añadió metóxido de sodio (9,46 g) en enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas y después se calentó a reflujo durante 3 horas. A la mezcla se añadió EtOAc y agua seguido de filtración. La capa orgánica del filtrado se recogió, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico. A ello se añadió carbón activado y gel sílice, seguido de filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 7-etil-1-(metoximetil)-3,4-dihidroisoquinolina (4,75 g).

Ejemplo de producción 67

A una solución mixta de 5,8-dimetoxi-1-fenil-2-trifluoroacetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (4,21 g) en THF (30 ml) y EtOH (100 ml) se añadió borohidruro de sodio (900 mg) a temperatura ambiente en agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se agitó a 40 °C durante 30 minutos, y se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió una solución acuosa de HCl 3 M (30 ml), seguido de calentamiento a reflujo durante 5 minutos. Después de enfriar, la mezcla se hizo alcalina fuerte mediante el uso de una solución acuosa de NaOH al 20 % y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 5,8-dimetoxi-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (3,05 g).

Ejemplo de producción 68

En atmósfera de argón se añadió una solución de 2,5-dimetoxifenetilamina (3,175 g) en benceno (4 ml) con agitación a una suspensión de benzaldehído (1,86 g) y sulfato de magnesio (3,89 g) en benceno (10 ml). Se produjo una reacción exotérmica, seguido de agitación adicional durante la noche. Una vez completada la reacción, el líquido de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 2-(2,5-dimetoxifenil)-N-[(1E)-fenilmetil]etanamina (4,72 g).

Ejemplo de producción 69

La 2-(2,5-dimetoxifenil)-N-[(1E)-fenilmetil]etanamina (4,719 g) se disolvió en ácido trifluoroacético (140 ml), seguido de reflujo durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y gradualmente se añadió anhídrido trifluoroacético (55 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 3 días, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se extrajo con una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-EtOAc) para obtener 5,8-dimetoxi-fenil-2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (4.168 g).

Ejemplo de producción 70

El 7-ciano-1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolina-2 (1H)-carboxilato de terc-metilo (2,38 g) se disolvió en cloruro de metileno (40 ml). Se añadió una solución de hidruro de isobutilaluminio 0,99 M en n-hexano (7,8 ml), seguido de agitación a -78 °C durante 4 horas. Después, a la mezcla de reacción se añadió además una solución de hidruro de isobutilaluminio 0,99 M en n-hexano (28 ml). Se añadió una solución de sal de Rochelle saturada acuosa para detener la reacción, seguido de agitación durante la noche. La mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó una

vez con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (benceno-EtOAc).

El residuo resultante se disolvió en un disolvente mixto 8: 1 (90 ml) de EtOH-agua. Se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (812 mg) y acetato de sodio (930 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 28 horas. Después, el disolvente se evaporó. A la mezcla se añadió agua, que después se extrajo con cloroformo, se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó para obtener 1-ciclohexil-7-[(hidroxiimino)metil]-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (2,03 g).

Ejemplo de producción 71

El 1-ciclohexil-7-[(hidroxiimino)metil]-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-metilo (1,04 g) se disolvió en un disolvente mixto 8: 1: 1 (20 ml) de EtOH-ácido acético-agua. Se añadió 10 % de carbón activado soportado en paladio al 10 % (500 mg), seguido de agitación en atmósfera de hidrógeno, a temperatura ambiente y presión normal, durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se evaporó el disolvente.

El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno (12 ml), al que después se añadió trietilamina (880 mg), anhídrido acético (385 mg) y 4-dimetilaminopiridina (70 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, a la mezcla se añadió agua, que después se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó una vez con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-MeOH) para obtener 7-(acetamidametil)-1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (875 mg).

Ejemplo de producción 72

El 1-ciclohexil-7-[(hidroxiimino)metil]-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-metilo (995 mg) se disolvió en EtOH-ácido acético-agua (8: 1: 1, 20 ml). A la mezcla de reacción se añadió carbono soportado sobre paladio al 10 % (480 mg), seguido de agitación en atmósfera de hidrógeno, a presión normal y temperatura ambiente, durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el disolvente se evaporó para obtener 7-(aminometil)-1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (956 mg).

Ejemplo de producción 73

El 7-(aminometil)-1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-metilo (999 mg) se disolvió en cloruro de metileno. A ello se añadieron ácido isobutírico (0,33 ml), trietilamina (1,2 ml) hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N,N'-tetrametiluronio (1,32 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. A la mezcla se añadió agua, que después se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con una solución de NaOH acuoso 1 M y salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-MeOH) para obtener 1-ciclohexil-7-[(isobutilamino)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (468 mg).

Ejemplo de producción 74

El 1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-7-ol (2 g) se disolvió en MeOH (40 ml), al que se añadió después borohidruro sódico (396 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Después, el disolvente se evaporó. A la mezcla se añadió agua, que después se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó una vez con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó.

El residuo resultante se disolvió en dioxano (40 ml). A ello se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (2,28 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 días. Después, el disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-MeOH) para obtener 1-ciclohexil-7-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (2,66 g).

Ejemplo de producción 75

El 1-ciclohexil-7-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-metilo (700 mg) se disolvió en acetonitrilo (12 ml). A ello se añadieron 1-cloroacetona (0,2 ml), carbonato de potasio (438 mg) y yoduro de tetra-n-butilamonio (78 mg), seguido de agitación a 60 °C durante 16 horas. Después, a la mezcla se añadió agua, que después se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó una vez con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-MeOH) para obtener 1-ciclohexil-7-(2-oxopropoxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (818 mg).

Ejemplo de producción 76

El 7-ciclohexil-7-(2-oxopropoxi)-3,4-dihidroisoquinolina-2 (1H)-carboxilato de terc-metilo (808 mg) se disolvió en cloruro de metileno (15 ml). A -78 ° C, una solución de trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro (0,65 ml) en cloruro de metileno (5 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 14 horas. A la mezcla de reacción se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado, que después se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó una vez con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-MeOH) para obtener 1-ciclohexil-7-(2,2-difluoropropoxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (747 mg).

Ejemplo de producción 77

Una solución acuosa de NaOH 1 M se añadió a clorhidrato de (1S)-1-isopropil-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (808 mg). La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo y la capa orgánica se secó tres veces sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó a presión reducida. Una solución mixta de una solución de tribromuro de boro 1 M en diclorometano (13,4 ml) y diclorometano (10 ml) se enfrió a -78 ° C y se añadió gota a gota una solución del residuo de extracción en diclorometano (10 ml). La temperatura se elevó gradualmente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después, a la mezcla de reacción se añadieron bicarbonato de sodio acuoso saturado y cloroformo. Una vez completada la separación de líquido, se utilizó la capa acuosa en la reacción posterior.

A la capa acuosa resultante se añadió dicarbonato de di-terc-butilo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se neutralizó mediante una solución acuosa de HCl 1 M y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato magnésico. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener (1S)-8-hidroxi-1-isopropil-3,4-dihidroisoquinolina-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (973 mg).

Ejemplo de producción 78

El (1S)-8-hidroxi-1-isopropil-3,4-dihidroisoquinolina-2 (1H) -carboxilato de terc-butilo (973 mg) se disolvió en una solución mixta de iPrOH (6 ml) y una solución de hidróxido potásico acuoso al 30 % (3 ml). A la mezcla de reacción se añadió clorodifluorometano mediante ventilación, seguido de agitación a 70 °C durante 20 horas. A la mezcla se añadió agua, que después se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó a presión reducida y, después, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-EtOAc).

El residuo resultante (790 mg) se disolvió en EtOAc. Al mismo se añadió HCl / EtOAc 4 M(5,8 ml), seguido de agitación a 60 °C durante 18 horas. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener clorhidrato de (1S)-8-(difluorometoxi)-1-isopropil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (642 mg).

Ejemplo de producción 79

Una solución acuosa de NaOH 1 M se añadió a clorhidrato de (1S)-8-metoxi-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1,81 g). La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó a presión reducida. Una solución mixta de una solución de tribromuro de boro 1 M en diclorometano (26,3 ml) y diclorometano (30 ml) se enfrió a -78 ° C y se añadió gota a gota una solución del residuo de extracción en diclorometano (10 ml). La temperatura se elevó gradualmente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después, a la mezcla de reacción se añadieron bicarbonato de sodio acuoso saturado y cloroformo. Una vez completada la separación de líquido, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida.

El residuo resultante (1,48 g) se disolvió en THF (50 ml). Al mismo se añadió una solución acuosa de NaOH 1 M (8 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (2,87 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Por tanto, el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo resultante se añadieron agua y una solución acuosa 1 M DE HCl, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato magnésico. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida y, a continuación, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-EtOAc).

El residuo resultante (1,24 g) se disolvió en una solución mixta de iPrOH (20 ml) y una solución de hidróxido de potasio acuoso al 50 % (10 ml). A la mezcla de reacción se añadió clorodifluorometano mediante ventilación, seguido de agitación a 704 °C durante 14 horas. A la mezcla se añadió agua, que después se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó a presión reducida y, después, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-EtOAc).

El residuo resultante (927 mg) se disolvió en EtOAc (25 ml) y después se añadió una solución 4 M de HCl/EtOAc (6,2 ml), seguido de agitación a 60 °C durante 18 horas. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener clorhidrato de (1S)-8-(difluorometoxi)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (770 mg).

5 Ejemplo de producción 80

A 1-oxiran-1-ilciclohexanol se añadió amoniaco acuoso al 28 %, seguido de agitación durante 11 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y después se eliminó el agua azeotrópicamente con tolueno.

10 El residuo resultante se disolvió en una solución mixta de EtOH-éter dietílico. Al mismo se añadió ácido oxálico, seguido de agitación durante un tiempo. Se recogieron los materiales insolubles resultantes para obtener 1-(2-amino-1-hidroxietil)ciclohexanol oxalato (853 mg).

Ejemplo de producción 81

15 El (1R, 2S) -1-amino-2-indanol (511 mg) se disolvió en tolueno (60 ml). En enfriamiento con hielo se añadió una solución de un complejo de borano 1 M-THF en THF (8,16 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, a la mezcla se añadió 7-bromo-1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolina (1 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se detuvo mediante la adición de ácido trifluoroacético, seguido
20 de agitación adicional a 60 °C durante 1 hora. El disolvente se evaporó. A la mezcla se añadió una solución 1 M de hidróxido sódico acuoso, que después se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó una vez con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-MeOH) para obtener (1S)-7-bromo-1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolina bruto (1,06 g). El producto bruto resultante (203 mg) se disolvió en EtOH (9 ml). A la mezcla se
25 añadió ácido D-(-)-tartárico (104 mg) a 80 °C. La mezcla se enfrió gradualmente a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 12 horas. Se recogieron los materiales insolubles resultantes para obtener (1S)-7-bromo-1-ciclohexil-3,4-tetrahidroisoquinolina ((72 mg).

Ejemplo de producción 82

30 En atmósfera de argón, se añadió una solución 1,09 M de borano-THF (18,7 ml) a una suspensión de (1R, 2S) -1-aminoindano-2-ol (3,04 g) en tolueno (60 ml) en enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, a la mezcla de reacción se añadió una solución de 1- [2 [(trifluorometil) bencil]-3,4-dihidroisoquinolina (4,00 g) en tolueno (20 ml) en enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a 4 ° C durante 45
35 horas. Se añadió ácido trifluoroacético (20 ml) para detener la reacción. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora y después se enfrió. A la mezcla se añadió amoniaco acuoso al 28 % (30 ml) para que fuera alcalina. La mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó 3 veces con agua y después se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y después se filtró. El filtrado se concentró para obtener un material oleoso amarillo (4,11 g). El material oleoso se disolvió en acetonitrilo (80 ml). A la mezcla se añadió N-acetil-L-leucina (2,39 g) a
40 80 °C. La mezcla se enfrió gradualmente, seguido de agitación a 60 °C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 12 horas. Cuando se precipitó el cristal, el cristal se recogió mediante filtración, se enfrió en hielo, se lavó con acetonitrilo y se secó al aire para obtener un cristal (2,48 g). El cristal se recrystalizó en acetonitrilo (50 ml) para obtener la sal de N-acetil-L-leucina de 1- [2- (trifluorometil)bencil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1,72 g).

45 Ejemplo de producción 83

En atmósfera de argón, se añadió una solución 1,09 M de borano-THF (48,8 ml) a una suspensión de (1R, 2S) -1-aminoindano-2-ol (3,79 g) en tolueno (60 ml) en enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, a la mezcla de reacción se añadió una solución de 7-etil-1-(metoximetil)-3,4-dihidroisoquinolina (4,70 g) en THF (40 ml) en enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a 4 ° C durante 8 horas. Se
50 añadió ácido trifluoroacético (15 ml) para detener la reacción. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. A la mezcla se añadieron cloroformo y amoniaco acuoso al 28 %. La capa orgánica se lavó 3 veces con agua y se extrajo con una solución de ácido acético acuoso al 5 %. El extracto se ajustó para que tuviera alcalinidad mediante la adición de amoniaco acuoso al 28 % y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó dos veces con agua y después se
55 lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un material oleoso amarillo (3,15 g). El material oleoso se disolvió en iPrOH (63 ml), al que gradualmente se añadió ácido (2S, 3S)-2,3-bis(benzoiloxi)succínico (4,14 g) se a 90 °C. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora y se enfrió gradualmente hasta la temperatura ambiente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Cuando se precipitó el cristal, el cristal se recogió mediante filtración, se lavó con iPrOH y
60 éter, y se secó a presión reducida para obtener (2S,3S)-2,3-bis(benzoiloxi)succinato de (7-etil-1-(metoximetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (5,54 g).

Ejemplo de producción 84

65 A una solución de 2-cloro-N-[2-(4-etilfenil)etil]acetamida (7,87 g) en xileno (140 ml) se añadió pentóxido de fósforo (15,85 g) en agitación a 90 °C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta 120 °C y se agitó durante

2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. El sobrenadante se eliminó y el residuo se lavó secuencialmente con tolueno y éter. Al residuo se añadió hielo triturado (150 g), seguido de agitación. Después, a la mezcla se añadió una solución de hidróxido sódico acuoso al 20 % para que el pH fuera de 10 o superior y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se recogió, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. A la capa orgánica se añadió una solución 4 M de HCl / EtOAc (15 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida para obtener clorhidrato de 1-(clorometil)-7-etil-3,4-dihidroisoquinolina (8,5 g).

Ejemplo de producción 85

El (1S)-8-hidroxi-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-metilo (1,53 g) se disolvió en diclorometano (20 ml). Al mismo se añadió 2,6-lutidina (1,1 ml) y anhídrido trifluorometanosulfónico (0,9 ml) a -78 ° C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, a la mezcla se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado, que después se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo: hexano) para obtener (1S)-1-fenil-8-[[[(trifluorometil)sulfonyl]oxi]-3,4-dihidroisoquinolina-2 (1H) -carboxilato de terc-butilo (2,08 g).

Ejemplo de producción 86

A N-[2-(2-bromo-5-metilfenil)etil]-2-metoxiacetamida (3,9 g) se añadió xileno (50 ml), seguido de agitación con calentamiento a 60 °C. A la mezcla de reacción se añadió pentóxido de difósforo (7,0 g) con agitación, seguido de agitación a 140 °C durante 3 horas. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción, se descartó el sobrenadante de la mezcla de reacción. La mezcla se disolvió en agua, tolueno, y una solución acuosa de hidróxido sódico y se extrajo con tolueno. El extracto se extrajo adicionalmente con una solución acuosa de HCl 1 M. La capa acuosa recuperada se neutralizó, se extrajo con tolueno y se secó sobre sulfato de magnesio. Una vez completada la filtración, a la capa se añadió una solución 4 M de HCl / EtOAc (5 ml) y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo resultante se añadieron EtOH (50 ml), tolueno (10 ml) y borohidruro de sodio (1,0 g), seguido de agitación durante 4 días. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de HCl 1 M, seguido de agitación durante 5 horas. Después, a la mezcla se añadió una solución 1 M de hidróxido sódico acuoso, que después se extrajo con cloroformo. El disolvente se evaporó. Al residuo resultante se añadieron carbonato sódico (1,0 g), agua (30 ml), tolueno (30 ml) y cloruro de cloroacetilo (0,3 ml) en enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 17 horas. Al líquido de reacción se añadió agua, que después se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con una solución de HCl 1 M acuoso y después se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (para obtener 5-bromo-2-(cloroacetil)-1-(metoximetil)-8-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,323 g).

Ejemplo de producción 87

El clorhidrato de 8-etil-5-metoxi-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (2,06 g) se disolvió en cloruro de metileno (40 ml). A la mezcla de reacción se añadió una solución de tribromuro de boro en diclorometano (13,6 ml) a -78 ° C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, a la mezcla de reacción se añadió una solución de hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado para hacerla alcalina. Después, a la solución de reacción se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (2,96 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. El líquido de reacción se extrajo con cloroformo, se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se disolvió en diclorometano (20 ml). A la mezcla se añadieron 2,6-lutidina (1,8 ml) y anhídrido trifluorometanosulfónico (1,55 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, a la mezcla se añadió agua, que después se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc: hexano). El residuo resultante se disolvió en DMF (30 ml). A la mezcla se añadieron acetato de paladio (II) (305 mg), trietilsilano (5,4 ml) y 1,1'-bis (difenilfosfina) ferroceno (750 mg), seguido de agitación a 70 °C durante 20 horas. Después, se añadió agua a la mezcla que después se filtró a través de celite y se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc: hexano) para obtener 8-etil-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina- (1H) -carboxilato de terc-butilo (2,29 g).

Ejemplo de producción 88

Con enfriamiento en un baño de hielo, una mezcla de hidruro sódico (la suspensión de 8 g de hidruro sódico en aceite mineral (60 %) se lavó con hexano) en THF (10 ml) se añadió a metoxietanol (100 ml) con agitación durante 20 minutos para producir 2-metoxietóxido sódico, seguido de agitación adicional durante 2 horas. Una solución de 2-metoxietóxido sódico en 2-metoxietanol (55 ml) se añadió con agitación a una solución de clorhidrato de 1-(clorometil)-7-etil-3,4-dihidroisoquinolina (8,5 g) en metoxietanol (50 ml) con enfriamiento en un baño de hielo, durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C, seguido de agitación durante 3 horas en atmósfera de

argón. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con THF (150 ml), seguido de filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió una solución de cloruro amónico acuoso saturado y el residuo se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y una solución de cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato magnésico y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: EtOAc) para obtener 7-etil-1-[(2-metoxietil) metil]-3,4-dihidroisoquinolina (2,13 g).

Ejemplo de producción 89

El (1S)-1-fenil-8-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-metilo (3,75 g) se disolvió en N,N-dimetilacetamida (40 ml). A la mezcla de reacción se añadieron Cinc (537 mg), cianuro de Cinc (1,15 g), paladio trifluoroacético (II) (682 mg), y bifenil-2-ilo(di-terc-butil)fosfina (1,22 g). La temperatura se incrementó desde la temperatura ambiente hasta 95 °C durante 45 minutos y después la mezcla se agitó a 95 °C durante 18 horas. A la mezcla que después se filtró a través de celite se añadió agua. Posteriormente, la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc: hexano) para obtener (1S)-8-ciano-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina- (1H) -carboxilato de terc-butilo (796 mg).

Ejemplo de producción 90

Una solución de n-butil-litio 1,55 M en hexano (10,94 ml) se añadió con agitación a una solución de 1-(metoximetil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (3,07 g) en THF (60 ml) en atmósfera de argón, durante aproximadamente 8 minutos, a -70 °C o menor, seguido de agitación adicional durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió con agitación una solución de 4-metilbencenosulfonato de (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo (3,375 g) en THF (25 ml) durante 5 minutos a -70 °C o inferior, seguido de agitación adicional durante 1 hora. Después, a la mezcla se añadió fosfato disódico saturado a la misma temperatura y la temperatura se aumentó hasta la temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con éter. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado, después se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó el disolvente. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: EtOAc) para obtener (1R)-1-(metoximetil)-5-metil-2-[(R)-(4-metilfenil)sulfinil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (2,144 g) (valor de R_f = 0,14).

Ejemplo de producción 91

A una solución mixta de (1R)-1-(metoximetil)-5-metil-2-[(R)-(4-metilfenil)sulfinil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (2,47 g) en EtOH (45 ml) y THF (10 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (3,1 ml) CON agitación a 0 °C, seguido de agitación adicional durante 10 minutos. A la mezcla se añadió agua saturada de carbonato sódico (50 ml), seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución de hidróxido sódico 1 M acuoso saturado y una solución de cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato magnésico y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo: EtOH: amoníaco acuoso) para obtener (1R)-1-(metoximetil) -5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1,276 g).

Las estructuras químicas de los compuestos producidos mediante Ejemplos de Producción anteriormente mencionados se muestran en las Tablas 6 a 12. Además, de la misma manera que en los métodos en los Ejemplos de Producción anteriormente mencionados, los compuestos de los Ejemplos de Producción que se muestran en las Tablas 13 a 35 se producen utilizando los respectivos materiales de partida correspondientes. Los datos del análisis instrumental de estos compuestos de los Ejemplos de producción se muestran en las Tablas 36 a 42.

Ejemplo 1

La (1S)-2-(cloroacetil)-1-ciclohexil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (4.496 g) se disolvió en acetonitrilo (100 ml). A la mezcla se añadieron carbonato potásico (6,25 g), yoduro de tetra-n-butilamonio (679 mg) y clorhidrato de 1-(aminometil)ciclohexanol (4,50 g), seguido de agitación a 60 °C durante 6 horas. A continuación, el disolvente se evaporó y se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con EtOAc. El extracto se lavó una vez con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener 1-[[2-[(1S)-1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil]amino]metil]ciclohexanol (3,02 g).

El compuesto resultante (3,02 g) se disolvió en EtOH, al que se añadió ácido oxálico (777 mg). Una vez alcanzada la disolución completa, la mezcla se agitó durante un rato y se recogieron los materiales insolubles resultantes para obtener 1-[[2-[(1S)-1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil]amino]metil] ciclohexanol (2,985 g).

Ejemplo 2

La 2-acrilolil-1-ciclohexil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (516 mg) se disolvió en iPrOH (15 ml). A la mezcla de reacción se añadieron clorhidrato de 1-(aminometil)ciclohexanol (635 mg) y trietilamina (0,59 ml), seguido de agitación con

calentamiento a reflujo durante 16 horas. A continuación, el disolvente se evaporó y se añadió agua a la mezcla, seguido de extracción con EtOAc. El extracto se lavó una vez con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-MeOH) y después se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice alcalina (cloroformo) para obtener 11-([3-(1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-oxopropil]amino)metil)ciclohexanol (214 mg).

El compuesto resultante (214 mg) se disolvió en EtOH (8 ml). Se añadió ácido oxálico (51 mg) a la mezcla de reacción para obtener oxalato de 1-([3-(1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-oxopropil]amino)metil)ciclohexanol (229 mg).

Ejemplo 3 (Referencia)

La 1-ciclohexil-7-isopropóxido-3,4-dihidroisoquinolina (245 mg) se disolvió en MeOH (6 ml). Después, al líquido de reacción se añadió borohidruro de sodio (40 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y a la mezcla se añadieron agua y cloroformo. El líquido de reacción se extrajo con cloroformo y se secó sobre sulfato de magnesio. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida.

Al residuo resultante al que se añadió (3 ml) EtOAc se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (6 ml). Gota a gota se añadió una solución de cloruro de cloroacetilo (102 mg) en EtOAc (3 ml) al líquido de reacción durante 5 minutos, seguido de agitación durante 1 hora. A continuación, el líquido de reacción se extrajo con EtOAc y se secó sobre sulfato de magnesio y después se evaporó el disolvente.

El residuo resultante se disolvió en 1,4-dioxano (8 ml). Al mismo se añadieron (2R)-1-amino-2-propanol (180 mg) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undeca-7-eno (146 mg), seguido de agitación a 50 °C durante 3 horas. A continuación, el disolvente se evaporó y se añadió agua al líquido de reacción, seguido de extracción con EtOAc. El extracto se lavó una vez con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-MeOH).

El residuo resultante (211 mg) se disolvió en una solución mixta 1: 4 de iPrOH-éter dietílico. Se añadió ácido oxálico (49 mg) al líquido de reacción para obtener oxalato de (2R)-1-2-{[1-(1-ciclohexil-7-isopropóxido-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]amino}propan-2-ol (223 mg).

Ejemplo 4 (Referencia)

N-(2-ciclohexa-1-en-1-iletíl)-N-[2-(1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]-2,2,2-trifluoroacetamida (210 mg) se disolvió en cloruro de metileno (5 ml). Al mismo se añadió ácido 3-cloroperbenzoico al 75 %, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, al líquido de reacción se añadió una solución de sulfito sódico acuoso saturado, seguido de agitación durante un tiempo. El líquido de reacción se extrajo con cloroformo y el extracto se lavó con una solución acuosa de NaOH 1 M y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de magnesio.

El disolvente se evaporó y el residuo resultante se disolvió en un disolvente mixto 4: 1 (7,5 ml) de solución acuosa de THF-1,5 % de ácido sulfúrico, seguido de agitación con calentamiento a reflujo durante 5 horas. Al líquido de reacción se añadió agua, que después se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó una vez con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato magnésico.

El disolvente se evaporó y el residuo resultante se disolvió en MeOH (6 ml). Al líquido de reacción se añadió carbonato de potasio (304 mg), seguido de agitación a 60 °C durante 5 horas. A continuación, el disolvente se evaporó y se añadió agua al líquido de reacción, que después se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó una vez con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-MeOH) para obtener trans-[2-(1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]amino)etil)ciclohexano-1,2-diol (93 mg).

El compuesto resultante (93 mg) se disolvió en un disolvente mixto de cloroformo-EtOH. Se añadió ácido oxálico (22 mg) al líquido de reacción para obtener oxalato de trans-1-(2-[2-(1-(1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]amino)etil)ciclohexano-1,2-diol (66 mg).

Ejemplo 5 (Referencia)

La 2-(1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2-il)-N-(ciclohexilmetil)-2-oxoetanamina (296 mg) se disolvió en THF (10 ml). Al líquido de reacción se añadieron 2-bromoetanol (400 mg), carbonato potásico (555 mg) y yoduro potásico (133 mg), seguido de agitación con calentamiento a reflujo durante 16 horas. A continuación, el disolvente se evaporó y se añadió agua al líquido de reacción, seguido de extracción con cloroformo. El extracto se lavó una vez con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-MeOH) para obtener 2-([2-(1-ciclohexil-

3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil](ciclohexilmetil)amino}etanol (155 mg).

El compuesto resultante (155 mg) se disolvió en EtOH. Se añadió ácido oxálico (36 mg) al líquido de reacción para obtener oxalato de 1-(2-{[2-(1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil](ciclohexilmetil)amino}etanol (159 mg).

Ejemplo 6 (Referencia)

Una mezcla de 1-([2-(5-bromo-1-isopropil-8-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]amino)metil)ciclohexanol (0,14 g), EtOH (10 ml), trietilamina (0,05 ml) y 10 % de carbono soportado sobre paladio al 10 % (10 mg) se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 6 horas. El líquido de reacción se filtró y se evaporó el disolvente. Una solución acuosa 1 M de NaOH se añadió al residuo resultante, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y después se evaporó el disolvente. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-MeOH). El residuo resultante se disolvió en 2-propanol (0,8 ml). Al líquido de reacción se añadió ácido oxálico (23 mg) y éter dietílico (5 ml) y el sólido precipitado se recogió mediante filtración y se secó para obtener oxalato de 1-([2-(1-isopropil-8-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]amino)metil)ciclohexanol (0,066 g).

Ejemplo 7 (Referencia)

La 2-(1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetanamina (400 mg) se disolvió en EtOH (10 ml). Al líquido de reacción se añadieron 2-metil-1-oxaespиро[2,5]octano (555 mg) y agua (5 ml), seguido de agitación con calentamiento a reflujo durante 2 días. El disolvente se evaporó y se añadió agua al líquido de reacción, seguido de extracción con cloroformo. El extracto se lavó una vez con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-MeOH) para obtener 1-(1-{[2-(1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]amino}etil)ciclohexanol (585 mg).

El compuesto resultante (325 mg) se disolvió en una solución mixta de EtOH-acetonitrilo. Se añadió ácido oxálico (80 mg) al líquido de reacción para obtener oxalato de 1-(1-{[2-(1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]amino}etil)ciclohexanol (292 mg).

Ejemplo 8 (Referencia)

La 2-{[2-(1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]amino}etanol (342 mg) se disolvió en EtOH (5 ml). Al mismo se añadieron 1-oxaespиро[2,5]octano (363 mg) y agua (5 ml), seguido de agitación con calentamiento a reflujo durante 2 días. El disolvente se evaporó y se añadió agua al líquido de reacción, seguido de extracción con cloroformo. El extracto se lavó una vez con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-MeOH) para obtener 1-([2-(1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil](2-hidroxietil)amino)metil)ciclohexanol (346 mg).

El compuesto resultante (346 mg) se disolvió en EtOH (10 ml). Se añadió ácido oxálico (76 mg) al líquido de reacción para obtener oxalato de 1-([2-(1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil](2-hidroxietil)amino)metil)ciclohexanol (210 mg).

Ejemplo 9 (Referencia)

La N-[2-(1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]-N-(2-[cis-1,2-dihidroxiciclohexil]etil)-2,2,2-trifluoroacetamida (255 mg) se disolvió en MeOH (10 ml). A la misma se añadió carbonato potásico (345 mg), seguido de agitación a 60 °C durante 4 horas. El disolvente se evaporó y se añadió agua al líquido de reacción, seguido de extracción con cloroformo. El extracto se lavó una vez con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-MeOH) para obtener cis-[2-(1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]amino}etil)ciclohexano-1,2-diol (212 mg).

El compuesto resultante (212 mg) se disolvió en EtOH. Se añadió ácido oxálico (46 mg) al líquido de reacción para obtener oxalato de cis-1-(2-{[2-(1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]amino}etil)ciclohexano-1,2-diol (170 mg).

Ejemplo 10 (Referencia)

El [2-(1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]([cis-1,2-dihidroxiciclohexil]metil)carbamato de terc-butilo (92 mg) se disolvió en EtOAc (4 ml). Al mismo se añadió HCl / EtOAc 4 M (0,45 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 14 horas. El disolvente se evaporó y se añadió una solución acuosa 1 M de NaOH al residuo resultante, seguido de extracción con cloroformo. El extracto se lavó una vez con salmuera

saturada y después se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo) para obtener cis-[2-(1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]amino}metil]ciclohexano-1,2-diol (174 mg).

- 5 El compuesto resultante (174 mg) se disolvió en iPrOH. Se añadió ácido oxálico (43 mg) al líquido de reacción para obtener oxalato de cis-1-([2-(1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]amino}metil]ciclohexano-1,2-diol (88 mg).

Ejemplo 11 (Referencia)

- 10 El [2-(6-carbamoil-1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]([1-hidroxiciclohexil]metil]carbamato de terc-butilo (357 mg) se disolvió en EtOAc (8 ml). Al líquido de reacción se añadió HCl / EtOAc 4 M (0,85 ml) en enfriamiento con hielo, seguido de agitación a 60 °C durante 5 horas. El disolvente se evaporó y al residuo resultante se añadió agua, seguido de extracción con cloroformo. A la capa acuosa se añadió bicarbonato sódico acuoso
15 saturado, que después se ajustó a un pH de aproximadamente 8, seguido de extracción con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio para obtener 1-ciclohexil-2- {N-[(1-hidroxiciclohexil]metil]glicil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6-carboxamida (116 mg).

- 20 El compuesto resultante (116 mg) se disolvió en una solución mixta de iPrOH-éter dietílico. Se añadió ácido oxálico (24 mg) al líquido de reacción para obtener oxalato de 1-ciclohexil-2-{N-[(1-hidroxiciclohexil]metil]glicil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-carboxamida (70 mg).

Ejemplo 12 (Referencia)

- 25 El pivalato de 1-[2 (cloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-1-metiletil (1,2 g) se disolvió en acetonitrilo (20 ml). A ello se añadieron carbonato potásico (2,36 g), clorhidrato de 1-(aminometil)ciclohexanol (2,26 g) y yoduro de tetra-n-butilamonio (126 mg), seguido de agitación a 60 °C durante 5 horas. Al líquido de reacción se añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. El extracto se lavó una vez con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-MeOH).
30

- El residuo resultante (1,43 g) se disolvió en cloruro de metileno (20 ml). Al líquido de reacción se añadió una solución 1,01 M de hidruro de diisobutiraluminio / n-hexano (9,55 ml) a -78 ° C, seguido de agitación a -78 ° C durante 5 horas. A partir de entonces, la temperatura se aumentó a 0 °C durante 2 horas. Al líquido de reacción se
35 añadió una solución acuosa saturada de sal de Rochelle, seguido de agitación durante 20 minutos. Después, se añadió celite al líquido de reacción, que después se sometió a separación por filtración, seguido de extracción con cloroformo. El extracto se lavó una vez con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-MeOH) para obtener
40 1-[(2-[1-(1-hidroxi-1-metiletil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil} amino)metil]ciclohexanol (118 mg).

- El compuesto resultante (150 mg) se disolvió en acetonitrilo. Se añadió ácido oxálico (41 mg) al líquido de reacción para obtener oxalato de 1-[(2-[1-(1-hidroxi-1-metiletil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil} amino)metil]ciclohexanol (151 mg).
45

Ejemplo 13 (Referencia)

- La 2-(1-ciclohexil-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-N-(2-{[cis-2-(metoximetoxi)ciclopentil]oxi}etil)-2-oxoetanamina 2(500 mg) se disolvió en MeOH (8 ml). Al líquido de reacción se añadió HCl / EtOAc 4 M (0,8 ml) en enfriamiento con hielo, seguido de agitación a 60 °C durante 5 horas. El disolvente se evaporó y al residuo resultante se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado, seguido de extracción con cloroformo. El extracto se lavó una vez con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-MeOH) para obtener cis-2-(2-{[2-(1-ciclohexil-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]amino}etoxi)ciclopentanol (380 mg).
50
55

- El compuesto resultante (380 mg) se disolvió en iPrOH. Se añadió ácido oxálico (80 mg) al líquido de reacción para obtener oxalato de cis-2-(2-{[2-(1-ciclohexil-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]amino}etoxi)ciclopentanol (384 mg).
60

Ejemplo 14 (Referencia)

- El clorhidrato de 1-(4-cloropiridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (200 mg) y carbonato de potasio (344 mg) se disolvieron en EtOAc-agua (1: 1, 4 ml) en enfriamiento con hielo. Se añadieron cloruro de cloroacetilo (0,85 ml) y hidroboromato de benciltrietilamina (9,2 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la
65 mezcla se añadieron clorhidrato de de 2-amino-1,1-diciclopropiletanol (190 mg) y carbonato de potasio (246 mg). La mezcla se agitó a 50 ° C durante 8 horas. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera saturada, se secó

sobre sulfato magnésico, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-MeOH) para obtener 2-({2-[1-(4-cloropiridin-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}amino)-1,1-diciclopropiletanol (143 mg) como un material oleoso de color amarillo. El material oleoso se disolvió en un líquido mixto 3: 1 (4 ml) de éter dietílico-iPrOH. Se añadió ácido oxálico (30,2 mg) a la mezcla de reacción para obtener oxalato de 2-({2-[1-(4-cloropiridin-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}amino)-1,1-diciclopropiletanol (128 mg).

Ejemplo 15 (Referencia)

A una solución de 8-({2-[1-(4-cloropiridin-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}amino)metil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (324 mg) en THF (2 ml) se añadieron agua (1 ml) y ácido clorhídrico concentrado (1 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 5 horas. La temperatura se enfrió hasta la temperatura ambiente y a la mezcla se añadió hidrógeno carbonato de sodio para hacerla alcalina, seguido de extracción con cloroformo. El extracto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-MeOH) para obtener una amina objetivo (176 mg).

La amina se disolvió en iPrOH (3 ml), a la que se añadió ácido oxálico (41,7 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El cristal resultante se recogió por filtración, se lavó con éter, y se secó a 90 °C a presión reducida para obtener 4-({2-[1-(4-cloropiridin-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}amino)metil)-4-hidroxyciclohexanona oxalato (139 mg).

Ejemplo 16 (Referencia)

A una solución de 2-(cloroacetil)-1-ciclohexil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (12 mg) en acetonitrilo (0,5 ml) se añadieron carbonato de potasio (3 mg) y clorhidrato de (S)-(+)-2-amino-3-ciclohexil-1-propanol (15 mg), seguido de agitación a 80 °C durante 4 horas. Después, al líquido de reacción se añadió una solución de cloruro amónico acuoso saturado, seguido de extracción con cloroformo. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para obtener (2S)-3-ciclohexil-2-{{2-[1-(4-cloropiridin-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}amino}propan-1-ol (4,1 mg).

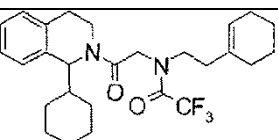
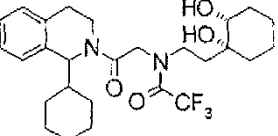
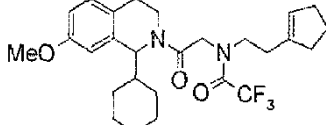
Ejemplo 17 (Referencia)

A una solución de 2-acriloil-1-ciclohexil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (7 mg) en iPrOH (0,1 ml) se añadió 2-(isopentilamino)etanol (26 mg), seguido de agitación a 90 °C durante 10 horas. Después, el líquido de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 2-[3-(1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2 (1H)-il)-3-oxopropil]-(3-metilbutil) amino]etanol (3 mg).

Las estructuras químicas de los compuestos producidos mediante los Ejemplos anteriormente mencionados se muestran en las Tablas 43 y 44. Además, de la misma manera que en los métodos en los Ejemplos anteriormente mencionados, los compuestos de los Ejemplos que se muestran en las Tablas 45 a 110 se produjeron utilizando los respectivos materiales de partida correspondientes. Los datos del análisis instrumental de estos compuestos de los Ejemplos se muestran en las Tablas 111 a 125.

En las Tablas "R" significa "de Referencia".

[Tabla 6]

Rex /sal	ESTRUCTURA
1	
2	
3	

Rex /sal	ESTRUCTURA
4*	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	

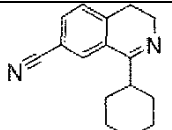
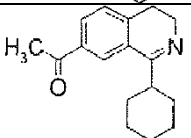
[Tabla 7]

Rex /sal	ESTRUCTURA
15	

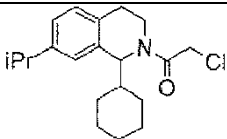
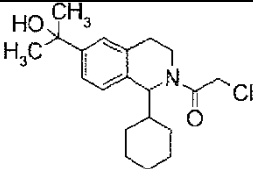
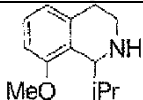
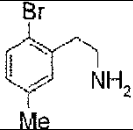
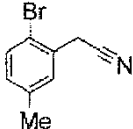
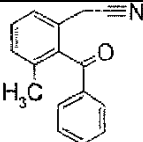
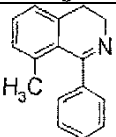
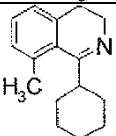
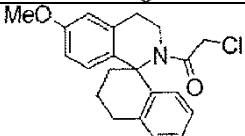
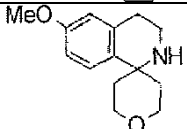
Rex /sal	ESTRUCTURA
15	
17	
18	
19 /CL	
20* /MD	
21* /T2	
22 /TP	
23	
24	
25	
26	
27	
28	

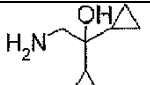
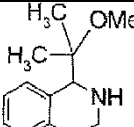
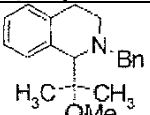
[Tabla 8]

Rex /sal	ESTRUCTURA
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39 /CL	
40	

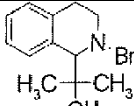
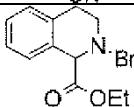
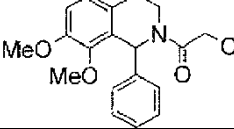
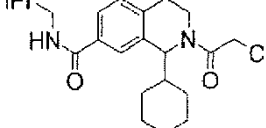
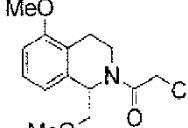
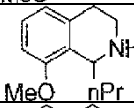
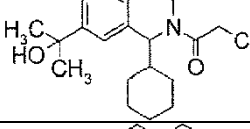
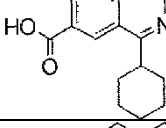
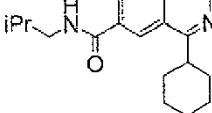
Rex /sal	ESTRUCTURA
41	
42	

[Tabla 9]

Rex /sal	ESTRUCTURA
43	
44	
45 /CL	
46 /CL	
47	
48	
49 /CL	
50 /CL	
51	
52	

Rex /sal	ESTRUCTURA
53 /CL	
54	
55	
56	

[Tabla 10]

Rex /sal	ESTRUCTURA
57	
58	
59	
60	
61	
62 /CL	
63	
64	
65	

Rex /sal	ESTRUCTURA
66	
67	
68	
69	
70	

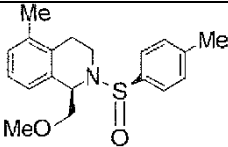
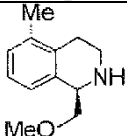
[Tabla 11]

Rex /sal	ESTRUCTURA
71	
72	
73	
74	
75	
76	
77*	

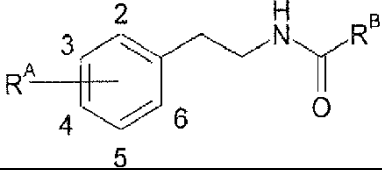
Rex /sal	ESTRUCTURA
78* /CL	
79* /CL	
80 /OX	
81* /T2	
82* /LL	
83 /TX	
84 /CL	

[Tabla 12]

Rex /sal	ESTRUCTURA
85*	
86	
87	
88	
89*	

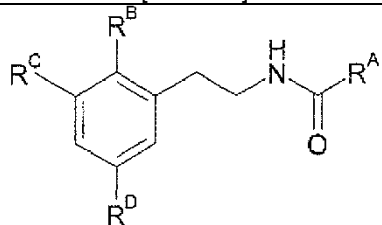
90*1	
91*1	

[Tabla 13]

		
Rex	R ^A	R ^B
101	-H	2-OMe-Bn
102	-H	4-Thp
103	3-Br	cHex
104	2-OMe	cHex
105	3-Cl	cHex
106	3-F	cHex
107	-H	2-CF ₃ -Ph
108	-H	3-F-Ph
109	-H	3-CF ₃ -Ph
110	-H	ciclohexen-4-ilo
111	-H	2-F-Ph
112	4-OMe	cHex
113	2-Cl	cHex
114	2-Me	cHex
115	4-F	cHex
116	2-F	cHex
117	-H	2-CF ₃ - 5-F-Ph
118	-H	2-OCF ₃ -Ph
119	-H	2-Et-Ph
120	-H	2-Cl-3-Py
121	-H	3-CF ₃ -Bn
122	4-Me	cHex
123	4-CF ₃	cHex
124	4-F	iPr
125	-H	-(CH ₂) ₂ -OMe
126	3-F	-CH ₂ -OMe
127	4-F	-CH ₂ -OMe
128	4-Et	-CH ₂ -OMe
129	-H	2-Me-Bn
130	4-Et	-CH ₂ -Cl
131	2-Me	nPr
132	3-F	nPr
133	2-F	-CH ₂ -OMe
134	2-Me	-CH ₂ -OMe
135	4-Me	-CH ₂ -OMe
136	2-F	nPr
137	4-Me	nPr
138	2-Me	iPr
139	2-F	Ph
140	4-Me	Ph
141	4-Me	iPr
142	3-Me	cHex
143	3-Me	iPr
144	3-Me	nPr

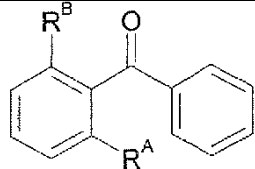
Rex	R ^A	R ^B
145	3-Me	-CH ₂ -OMe
146	-H	3,3-diF-cHex
147	-H	6-Me-2-Py
148	-H	6-Br-2-Py
149	-H	6-Cl-2-Py
150	-H	4-Cl-2-Py
151	-H	
152	4-Me	-CH ₂ -OEt
153	4-Me	-CH ₂ -O-(CH ₂) ₂ -OMe
153A	3-F	iPr
609	4-Et	-CH ₂ -Cl
624	4-Et	nPr
641	4-Et	Me
661	-H	2-OMe-5-F-Ph
662	-H	4-CF ₃ -Bn

[Tabla 14]

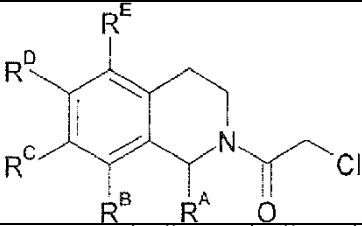
				
Rex	R ^A	R ^B	R ^C	R ^D
154	iPr	-Br	-H	-OMe
155	cHex	-Br	-H	-OMe
156	tBu	-Br	-H	-OMe
157	Ph	-Br	-H	-OMe
158	Ph	-H	-OMe	-OMe
159	cHex	-Br	-H	-F
160	nPr	-Br	-H	-OMe
161	iPr	-Br	-H	Me
162	-CH ₂ -iPr	-Br	-H	-OMe
610	iPr	-Br	-H	-F
615	nPr	-Br	-H	Me
616	nPr	-Br	-H	-F
619	-CH ₂ -OMe	-Br	-H	Me
639	-CH ₂ -Cl	-Br	-H	-F

5

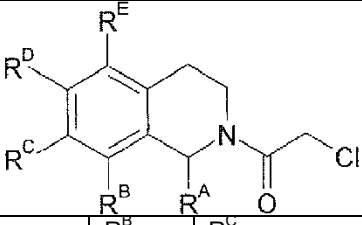
[Tabla 15]

		
Rex	R ^A	R ^B
163	Me	-F
164	-F	-CH ₂ -Br
165	-F	-CH ₂ -CN

[Tabla 16]

					
Rex	R ^A	R ^B	R ^C	R ^D	R ^E
166	cPen	-H	-H	-H	-H
167	cHex	-H	-Br	-H	-H
168	cHex	-H	-H	-H	-Br
169	cHex	-H	-H	-H	-H
170	-CH ₂ Et ₂	-H	-H	-H	-H
171	cHex	-H	-H	-Br	-H
172	cHex	-H	-H	CN	-H
173	cHex	-H	-H	-H	-OMe
174	cHex	-H	-H	-F	-H
175	cHex	-H	-H	-Cl	-H
176	iPr	-H	-F	-H	-H
177	4-F-Ph	-H	-H	-H	-H
178	4-CN-Ph	-H	-H	-H	-H
179	ciclohexen-4-ilo	-H	-H	-H	-H
180	3-CF ₃ -Ph	-H	-H	-H	-H
181	2-CF ₃ -Ph	-H	-H	-H	-H
182	2-F-Ph	-H	-H	-H	-H
183	cHex	-H	-H	-H	-Cl
184	cHex	-H	-OMe	-OMe	-H
185	cHex	-H	-OMe	-H	-H
186	cHex	-H	-H	-OMe	-H
187	2-Cl-Ph	-H	-H	-H	-H
188	3-F-Ph	-H	-H	-H	-H
189	3-Cl-Ph	-H	-H	-H	-H
190	cHex	-H	-H	-H	-F
191	cHex	-H	-F	-H	-H
192	1-OH-cHex	-H	-H	-H	-H
193	2-OMe-Ph	-H	-H	-H	-H
194	2-OCF ₃ -Ph	-H	-H	-H	-H
195	cHex	-H	-H	-CONH ₂	-H
196	2-CF ₃ -5-F-Ph	-H	-H	-H	-H
197	2-OEt-Ph	-H	-H	-H	-H
198	tBu	-H	-H	-H	-H

[Tabla 17]

					
Rex	R ^A	R ^B	R ^C	R ^D	R ^E
199	iPr	-H	-H	-H	-H
200	2-Et-Ph	-H	-H	-H	-H
201	2-SMe-Ph	-H	-H	-H	-H
202	2-OMe-5-F-Ph	-H	-H	-H	-H
203	cHex	-H	-O-CH ₂ -O-	-H	-H
204	4-CF ₃ -Bn	-H	-H	-H	-H
205	2-Cl-Ph	-H	-Cl	-H	-H
206	2-Cl-Ph	-H	-F	-H	-H
207	cHex	-H	Me	-H	-H
208	3-CF ₃ -Bn	-H	-H	-H	-H

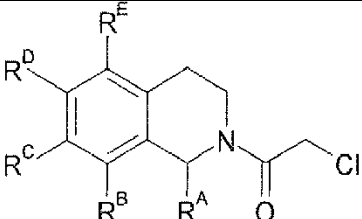
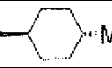
Rex	R ^A	R ^B	R ^C	R ^D	R ^E
209	cHex	-H	-CF ₃	-H	-H
210	4-Me-Ph	-H	-H	-H	-H
211	cHex	-H	Et	-H	-H
212	cHex	-H	-CH ₂ NHCO-iPr	-H	-H
213	iPr	-H	-H	-OMe	-H
214	cBu	-H	-H	-H	-H
215	-CH ₂ -OMe	-H	-H	-H	-H
216	-CH(Et)Me	-H	-H	-H	-H
217	cHex	-H	-OCH ₂ CHF ₂	-H	-H
218	cHex	-H	-OCH ₂ CF ₂ -Me	-H	-H
219	-(CH ₂) ₂ -OMe	-H	-H	-H	-H
220	iPr	-H	-OMe	-OMe	-H
221	iPr	-H	-OMe	-H	-H
222	tBu	-H	-OMe	-H	-H
223	iPr	-H	-F	-H	-H
224	-CH ₂ -OMe	-H	-F	-H	-H
225	-CMe ₂ -OMe	-H	-H	-H	-H
226	-CH ₂ -OMe	-H	Et	-H	-H
227	2-F-Bn	-H	-H	-H	-H
228	cHex	-OMe	-H	-H	-H
229	cHex	-OMe	-H	-H	-Br

[Tabla 18]

Rex	R ^A	R ^B	R ^C	R ^D	R ^E
232	2-OMe-Bn	-H	-H	-H	-H
233	2-Me-Bn	-H	-H	-H	-H
234	iPr	-OMe	-H	-H	-H
235	tBu	-OMe	-H	-H	-H
236A	2-CF ₃ -Bn	-H	-H	-H	-H
237	Ph	-OMe	-H	-H	-OMe
238	Ph	-H	-OMe	-H	-H
241	Ph	-H	-H	Me	-H
242	iPr	-H	-H	Me	-H
243	cHex	-H	-H	Me	-H
244	iPr	-H	Me	-H	-H
245	-CH ₂ -OMe	-H	-H	-OMe	-H
246	Ph	-H	-H	-H	Me
247	iPr	-H	-H	-H	Me
248	cHex	-H	-H	-H	Me
249	nPr	-H	-H	-F	-H
250	Ph	-H	-H	-F	-H
251	nPr	-H	-H	-H	Me
252	nPr	-H	-H	-H	-OMe
253	nPr	-H	-F	-H	-H
254	nPr	-H	-H	-H	-F
255	-CH ₂ -OMe	-H	Me	-H	-H
256	-CH ₂ -OMe	-H	-OMe	-H	-H
257	nPr	-H	Me	-H	-H
258	Ph	-OMe	-H	-OMe	-H
259	-CH ₂ -OMe	-H	-H	-H	Me
260	-CH ₂ -OMe	-H	-H	-H	-F
261	nPr	-OMe	-H	-H	-H
262	-CH ₂ -OMe	-H	-H	Me	-H

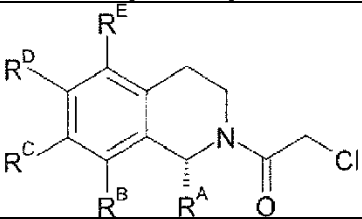
Rex	R ^A	R ^B	R ^C	R ^D	R ^E
263	nPr	-H	-H	Me	-H
264	cHex	Me	-H	-H	-H
265	cHex	-F	-H	-H	-H

[Tabla 19]

					
Rex	R ^A	R ^B	R ^C	R ^D	R ^E
266	Ph	Me	-H	-H	-H
267	Ph	-F	-H	-H	-H
268	nPr	-H	-H	-OMe	-H
269	Ph	-H	-H	-OMe	-H
270	4,4-diF-cHex	-H	-H	-H	-H
271	3,3-diF-cHex	-H	-H	-H	-H
272	4-Thp	-H	-H	-H	-H
273	2-Cl-3-Py	-H	-H	-H	-H
274	6-Cl-2-Py	-H	-H	-H	-H
275	6-Br-2-Py	-H	-H	-H	-H
276	6-Me-2-Py	-H	-H	-H	-H
277	4-Cl-2-Py	-H	-H	-H	-H
278	2-Py	-H	-H	-H	-H
279	2-Me-Ph	-H	-H	-H	-H
280	iPr	Me	-H	-H	-Br
281	-CH ₂ -OEt	-H	Me	-H	-H
282	-CH ₂ -iPr	-H	-OMe	-H	-H
283	-CH ₂ -iPr	-OMe	-H	-H	-H
284	-CH ₂ -O-(CH ₂) ₂ -OMe	-H	Me	-H	-H
285		-H	-H	-H	-H
286	1-Admt	-H	-H	-H	-H
614	iPr	-F	-H	-H	-Br
628	Ph	Et	-H	-H	-H
629	Me	-H	Et	-H	-H
633	Me	-H	Me	-H	-H
635	nPr	Me	-H	-H	-Br
638	nPr	-F	-H	-H	-Br
655	-CH ₂ -O-(CH ₂) ₃ -OMe	-H	Et	-H	-H
648	-CH ₂ -O-(CH ₂) ₂ -OMe	-H	Et	-H	-H
656	-CH ₂ -OMe	-F	-H	-H	-Br

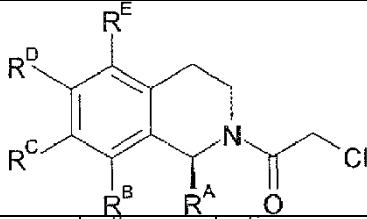
5

[Tabla 20]

					
Rex	R ^A	R ^B	R ^C	R ^D	R ^E
230*	iPr	-H	-H	-OMe	-H
240	-CH ₂ -OMe	-H	Et	-H	-H
287	2-OMe-Ph	-H	-H	-H	-H
288	Ph	-H	-H	-H	-H
289*	cHex	-H	-CMe ₂ -OH	-H	-H

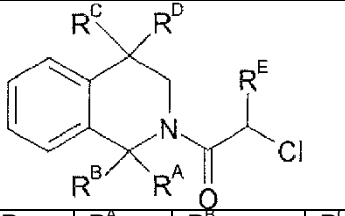
Rex	R ^A	R ^B	R ^C	R ^D	R ^E
290*	Ph	-OMe	-H	-H	-H
653*	Ph	-H	-H	-F	-H
660* ^z	-CH ₂ -OMe	-H	-H	-H	Me

[Tabla 21]

					
Rex	R ^A	R ^B	R ^C	R ^D	R ^E
231*	iPr	-H	-H	-OMe	-H
236*	2-CF ₃ -Bn	-H	-H	-H	-H
239	-CH ₂ -OMe	-H	Et	-H	-H
291	2-OMe-Ph	-H	-H	-H	-H
292*	cHex	-H	-CMe ₂ -OH	-H	-H
293*	cHex	-H	-OMe	-H	-H
294*	Ph	-H	-OMe	-H	-H
295*	Ph	-OMe	-H	-H	-H
296*	iPr	-O-CHF ₂	-H	-H	-H
297*	Ph	-O-CHF ₂	-H	-H	-H
644*	Ph	-CN	-H	-H	-H
651*	Ph	-H	-H	-F	-H
659* ¹	-CH ₂ -OMe	-H	-H	-H	Me

5

[Tabla 22]

					
Rex	R ^A	R ^B	R ^C	R ^D	R ^E
298	cHex	-H	-H	-H	Me
299	cHex	-H	Me	Me	-H
300	cHex	Me	-H	-H	-H
301	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	-H	-H	-H	-H
302	Me	Me	-H	-H	-H

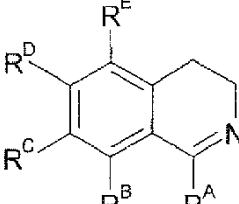
[Tabla 23]

Table 2

Rex	sal	R ^A	R ^B	R ^C	R ^D	R ^E
303		Ph	-H	Me	-H	-H
304		-CH ₂ Et ₂	-H	-H	-H	-H
305		cHex	-H	-H	-Br	-H
306		iPr	-OMe	-H	-H	-Br
307		iPr	-H	-OMe	-H	-H
308		cHex	-H	-OH	-H	-H
309		cHex	-H	-H	-H	-OMe
310		cHex	-H	-H	-F	-H

Rex	sal	R ^A	R ^B	R ^C	R ^D	R ^E
311		cHex	-H	-H	-Cl	-H
312		2-CF ₃ -Ph	-H	-H	-H	-H
313		ciclohexen-4-ilo	-H	-H	-H	-H
314		3-CF ₃ -Ph	-H	-H	-H	-H
315		2-F-Ph	-H	-H	-H	-H
316		4,4-diF-cHex	-H	-H	-H	-H
317		cHex	-H	-H	-H	-F
318		cHex	-H	-F	-H	-H
319		2-CF ₃ -5-F-Ph	-H	-H	-H	-H
320		2-COCF ₃ -Ph	-H	-H	-H	-H
321		2-OEt-Ph	-H	-H	-H	-H
322		2-Et-Ph	-H	-H	-H	-H
323		2-SMe-Ph	-H	-H	-H	-H
324		2-Cl-Ph	-H	-Cl	-H	-H
325	CL	2-Cl-Ph	-H	-F	-H	-H
326		2-OMe-5-F-Ph	-H	-H	-H	-H
327		4-CF ₃ -Bn	-H	-H	-H	-H
328		3-CF ₃ -Bn	-H	-H	-H	-H
329		cHex	-H	-CF ₃	-H	-H
330		cHex	-H	Et	-H	-H
331		-CH(Et)-Me	-H	-H	-H	-H
332		cHex	-H	-OiPr	-H	-H
333		iPr	-H	-F	-H	-H
334		-(CH ₂) ₂ -OMe	-H	-H	-H	-H
335		-CH ₂ -OMe	-H	-F	-H	-H

[Tabla 24]

						
Rex	sal	R ^A	R ^B	R ^C	R ^D	R ^E
336		cHex	-OMe	-H	-H	-Br
337		2-F-Bn	-H	-H	-H	-H
338		2-OMe-Bn	-H	-H	-H	-H
339		2-Me-Bn	-H	-H	-H	-H
340		Ph	-OMe	-H	-H	Br
341		iPr	-H	-H	-OMe	-H
342		-CH ₂ -OMe	-H	Me	-H	-H
343		Ph	-OMe	-H	-OMe	-H
344		Ph	-H	-H	-H	-F
345		-CH ₂ -OMe	-H	-H	-OMe	-H
346		iPr	-H	-H	-H	Me
347		cHex	-H	-H	-H	Me
348		-iPr	-H	Me	-H	-H
349		cHex	-H	-H	Me	-H
350		iPr	-H	-H	Me	-H
351		Ph	-H	-F	-H	-H
352		nPr	-H	-H	-H	-OMe
353		nPr	-H	Me	-H	-H
354		nPr	-H	-H	-H	-F
355		nPr	-H	-OMe	-H	-H
356		-CH ₂ -OMe	-H	-OMe	-H	-H
357		-CH ₂ -OMe	-H	-H	-H	Me
358		nPr	-H	-H	Me	-H
359		nPr	-OMe	-H	-H	-Br
360		cHex	-F	-H	-H	-Br

Rex	sal	R ^A	R ^B	R ^C	R ^D	R ^E
361		-CH ₂ -OMe	-H	-H	-H	-OMe
362	CL	Ph	-F	-H	-H	-H
363		-CH ₂ -OMe	-H	-H	-H	-F
364		4-Thp	-H	-H	-H	-H
365		2-Cl-3-Py	-H	-H	-H	-H
366		6-Me-2-Py	-H	-H	-H	-H
367		6-Br-2-Py	-H	-H	-H	-H
368		6-Cl-2-Py	-H	-H	-H	-H
369		4-Cl-2-Py	-H	-H	-H	-H

[Tabla 25]

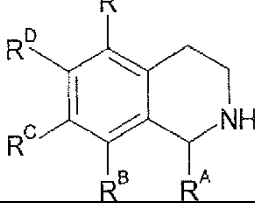
[Table 25]

The chemical structure shows a benzene ring fused to a seven-membered ring containing a nitrogen atom. The benzene ring is substituted with R^A at position 6, R^B at position 7, R^C at position 8, R^D at position 9, and R^E at position 10. The seven-membered ring has a nitrogen atom at position 5 and is fused to the benzene ring at positions 1 and 2.

Rex	R ^A	R ^B	R ^C	R ^D	R ^E
370	tBu	-OMe	-H	-H	-Br
371	iPr	Me	-H	-H	-Br
372	-CH ₂ -OEt	-H	Me	-H	-H
373	-CH ₂ -iPr	-H	-OMe	-H	-H
374	-CH ₂ -iPr	-OMe	-H	-H	-Br
375	-CH ₂ -O-(CH ₂) ₂ -OMe	-H	Me	-H	-H
375A	iPr	-H	-H	-F	-H
612	iPr	-F	-H	-H	-Br
620	nPr	Me	-H	-H	-Br
621	nPr	-F	-H	-H	-Br
625	Ph	Et	-H	-H	-OMe
626	nPr	-H	Et	-H	-H
637	-CH ₂ -OMe	-F	-H	-H	-Br
643	Me	-H	Et	-H	-H

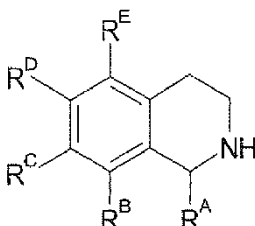
5

[Tabla 26]

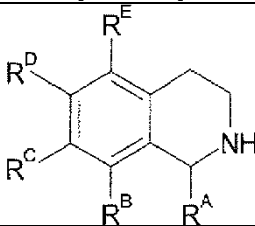
						
Rex	sal	R ^A	R ^B	R ^C	R ^D	R ^E
376	CL	iPr	-H	-H	-OMe	-H
377		cHex	-H	-H	-H	-H
378	CL	cHex	-H	-H	-H	-Br
379		-CHEt ₂	-H	-H	-H	-H
380	CL	cHex	-H	-H	-Br	-H
381	CL	iPr	-OMe	-H	-H	-Br
382	CL	cHex	-H	-H	-F	-H
383	CL	cHex	-H	-H	-Cl	-H
384		ciclohexen-4-ilo	-H	-H	-H	-H
385		3-CF ₃ -Ph	-H	-H	-H	-H
386		2-F-Ph	-H	-H	-H	-H
387	CL	cHex	-H	-H	-H	-OMe
388	CL	4,4-diF-cHex	-H	-H	-H	-H
389	CL	cHex	-H	-H	-H	-Cl
390	CL	cHex	-H	-OMe	-H	-H

Rex	sal	R ^A	R ^B	R ^C	R ^D	R ^E
391	CL	cHex	-H	-H	-OMe	-H
392		3-F-Ph	-H	-H	-H	-H
393	CL	cHex	-H	-H	-H	-F
394	CL	2-OCF ₃ -Ph	-H	-H	-H	-H
395		2-CF ₃ -5-F-Ph	-H	-H	-H	-H
396	CL	2-OEt-Ph	-H	-H	-H	-H
397	CL	2-Et-Ph	-H	-H	-H	-H
398		2-SMe-Ph	-H	-H	-H	-H
399	CL	2-OMe-5-F-Ph	-H	-H	-H	-H
400		4-Thp	-H	-H	-H	-H
401	CL	2-Cl-Ph	-H	-Cl	-H	-H
402	CL	2-Cl-Ph	-H	-F	-H	-H
403		4-CF ₃ -Bn	-H	-H	-H	-H
404	CL	cHex	-H	CN	-H	-H
405		3-CF ₃ -Bn	-H	-H	-H	-H
406	CL	cHex	-H	-CF ₃	-H	-H
407	CL	cHex	-H	-CH ₂ NHCO-iPr	-H	-H
408	CL	-CH(Et)-Me	-H	-H	-H	-H

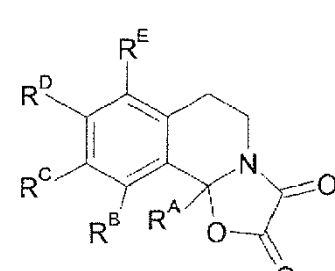
[Tabla 27]

						
Rex	sal	R ^A	R ^B	R ^C	R ^D	R ^E
409	CL	iPr	-H	-OMe	-H	-H
500	CL	iPr	-H	-F	-H	-H
501		-(CH ₂) ₂ -OMe	-H	-H	-H	-H
502		-CH ₂ -OMe	-H	-F	-H	-H
503	CL	cHex	-OMe	-H	-H	-Br
504	CL	cHex	-OMe	-H	-H	-H
505		-CH ₂ -OMe	-H	Et	-H	-H
506	CL	2-F-Bn	-H	-H	-H	-H
507		2-OMe-Bn	-H	-H	-H	-H
508		2-Me-Bn	-H	-H	-H	-H
509	CL	tBu	-OMe	-H	-H	-Br
510	CL	tBu	-OMe	-H	-H	-H
514	CL	Ph	-H	-H	-H	-F
515	CL	Ph	-H	-H	-H	Me
516	CL	iPr	-H	-H	-H	Me
517	CL	cHex	-H	-H	-H	Me
518		-CH ₂ -OMe	-H	-H	-OMe	-H
519		nPr	-H	-H	-F	-H
520	CL	iPr	-H	Me	-H	-H
521	CL	Ph	-H	Me	-H	-H
522	CL	iPr	-H	-H	Me	-H
523	CL	Ph	-H	-F	-H	-H
524	CL	nPr	-H	-H	-H	Me
525	CL	nPr	-H	Me	-H	-H
526	CL	nPr	-H	-H	-H	-F
527	CL	nPr	-H	-OMe	-H	-H
528	CL	-CH ₂ -OMe	-H	Me	-H	-H
529		nPr	-H	-H	Me	-H
530	CL	cHex	-F	-H	-H	-Br

[Tabla 28]

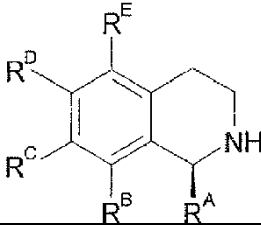
						
Rex	sal	R ^A	R ^B	R ^C	R ^D	R ^E
531	BR	cHex	-F	-H	-H	-H
532	CL	cHex	Me	-H	-H	-H
533	CL	-CH ₂ -OMe	-H	-H	-H	Me
534	CL	Ph	Me	-H	-H	-H
535	CL	Ph	-F	-H	-H	-H
536	CL	3,3-diF-cHex	-H	-H	-H	-H
537	CL	2-Cl-3-Py	-H	-H	-H	-H
538		6-Me-2-Py	-H	-H	-H	-H
539		6-Br-2-Py	-H	-H	-H	-H
540		6-Cl-2-Py	-H	-H	-H	-H
541	CL	4-Cl-2-Py	-H	-H	-H	-H
542		iPr	Me	-H	-H	-Br
543		-CH ₂ -OEt	-H	Me	-H	-H
544		-CH ₂ -iPr	-H	-OMe	-H	-H
545		-CH ₂ -iPr	-OMe	-H	-H	-Br
545A	ox	cPen	-H	-H	-H	-H
546		-CH ₂ -iPr	-OMe	-H	-H	-H
546A	CL	iPr	-H	-H	-F	-H
547		-CH ₂ -O-(CH ₂) ₂ -OMe	-H	Me	-H	-H
613	CL	iPr	-F	-H	-H	-Br
622	CL	nPr	Me	-H	-H	-Br
627		nPr	-H	Et	-H	-H
631	CL	Me	-H	Et	-H	-H
634		Ph	Et	-H	-H	-H
640	CL	-CH ₂ -O-(CH ₂) ₃ -OMe	-H	Et	-H	-H
647		-CH ₂ -O-(CH ₂) ₂ -OMe	-H	Et	-H	-H
649	CL	Ph	Et	-H	-H	-OMe
654		-CH ₂ -OMe	-F	-H	-H	-Br

[Tabla 29]

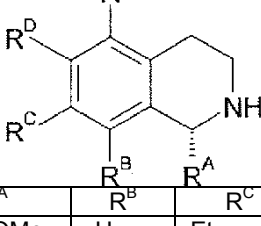
					
Rex	R ^A	R ^B	R ^C	R ^D	R ^E
548	cHex	-H	-H	-Br	-H
549	cHex	-H	-H	-F	-H
550	cHex	-H	-H	-Cl	-H
551	cHex	-H	-H	-H	-F
552	cHex	-H	-F	-H	-H
553	cHex	-H	-CF ₃	-H	-H
554	cHex	-H	Et	-H	-H
555	-(CH ₂) ₂ -OMe	-H	-H	-H	-H
556	-CH ₂ -OMe	-H	-F	-H	-H
557	2-F-Bn	-H	-H	-H	-H
558	2-OMe-Bn	-H	-H	-H	-H
559	2-Me-Bn	-H	-H	-H	-H

Rex	R ^A	R ^B	R ^C	R ^D	R ^E
560	-CH ₂ -Cl	-H	Et	-H	-H
561	iPr	-H	-H	-H	Me
562	cHex	-H	-H	-H	Me
563	Ph	-H	-H	-H	-F
564	cHex	-F	-H	-H	-Br
565	-CH ₂ -iPr	-H	-OMe	-H	H
611	iPr	-F	-H	-H	-Br
617	nPr	Me	-H	-H	-Br
618	nPr	-F	-H	-H	-Br
623	Ph	Et	-H	-H	-OMe
636	-CH ₂ -Cl	-F	-H	-H	-Br
642	Me	-H	Et	-H	-H

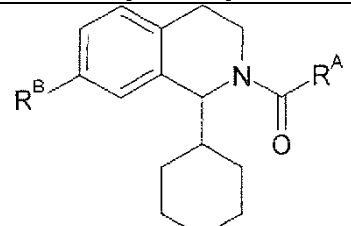
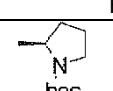
[Tabla 30]

						
Rex	sal	R ^A	R ^B	R ^C	R ^D	R ^E
566	TQ	-2-OMe-Ph	-H	-H	-H	-H
567*	T2	Ph	-OMe	-H	-H	-Br
568*	CL	Ph	-OMe	-H	-H	-H
570*	T2	iPr	-OMe	-H	-H	-Br
571*	CL	iPr	-OMe	-H	-H	-H
645*	CL	Ph	-CN	-H	-H	-H
650*	T2	Ph	-H	-H	-F	-H

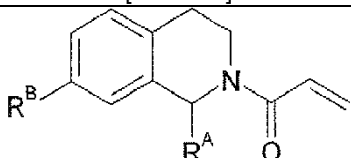
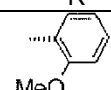
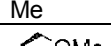
[Tabla 31]

						
Rex	sal	R ^A	R ^B	R ^C	R ^D	R ^E
513	TY	-CH ₂ -OMe	-H	Et	-H	-H
547A*	ML	iPr	-H	-H	-OMe	-H
572*	T1	cHex	-H	-H	-H	-H
575*	T1	cHex	-H	-Br	-H	-H
576*	T1	Ph	-OMe	-H	-H	-Br
577*	CL	Ph	-OMe	-H	-H	-H
652*	T1	Ph	-H	-H	-F	-H
658*		-CH ₂ -OMe	-H	-H	-H	Me

[Tabla 32]

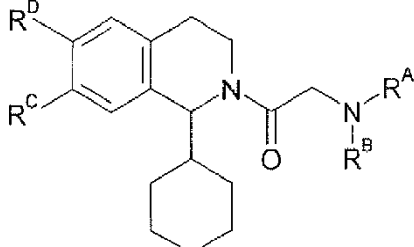
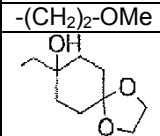
		
Rex	R ^A	R ^B
578		-H
579		-H
580	1-boc-4-pipe	-H
581	-CH ₂ -(1-boc-4-pipa)	-H
582	4-pipe	-H
583	-CH ₂ -1-pipa	-H
584	boc	CN
585	boc	-O-CH ₂ -CHF ₂

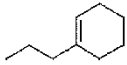
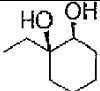
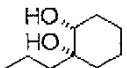
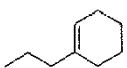
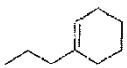
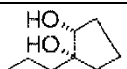
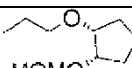
[Tabla 33]

		
Rex	R ^A	R ^B
586		-H
587		-H
588		-H
630	Me	Et
632	Me	Me
646		Et

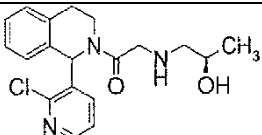
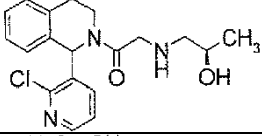
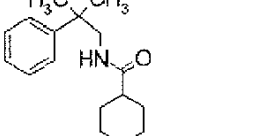
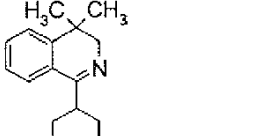
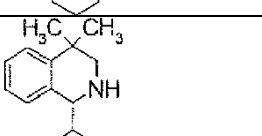
5

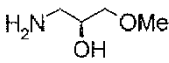
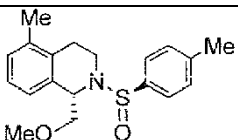
[Tabla 34]

				
Rex	R ^A	R ^B	R ^C	R ^D
589	-(CH ₂) ₂ -OMe	-H	-H	-H
590		-H	-H	-H
591	cPr	-H	-H	-H
592	-CH ₂ -CHex	-H	-H	-H
593	-(CH ₂) ₂ -OH	-H	-H	-H

Rex	R ^A	R ^B	R ^C	R ^D
594		-H	-H	-H
595		boc	-H	-H
596	-CH ₂ -(1-OH-cHex)	boc	-H	-CONH ₂
597		-COCF ₃	-OMe	-H
598		-COCF ₃	-OMe	-H
599		-H	-OMe	-H
600		-COCF ₃	-OMe	-H
601		-H	-OMe	-H
602	-CH ₂ -(1-OH-cHex)	-H	-H	-CONH ₂

[Tabla 35]

Rex	ESTRUCTURA
603	
604	
605	
606	
607	

Rex	ESTRUCTURA
608	
657*2	

[Tabla 36]

Rex	Datos
1	FAB: 477
2	FAB: 511
3	ES: 493
4	CI: 292
5	FAB: 326
6	AP1: 285,87
7	FAB: 270
8	FAB: 433
9	FAB: 343
10	APN: 411
11	FAB: 373
12	ES: 313
13	ES: 273
14	FAB: 467
15	ES: 362
16	ES: 286
17	ES: 376
18	AP1: 269,96
19	CI: 230
20	FAB: 206
21	ES: 216
22	ES: 240
23	AP: 278
24	FAB: 320
25	FAB: 248
26	FAB: 248
27	FAB: 244
28	ES: 226
29	FAB: 250
30	AP: 230
31	FAB: 188
32	CI: 284
33	FAB: 266
34	FAB: 268
35	FAB: 276
36	ESNa: 374
37	ES: 418
38	ES: 285
39	ES: 241
40	FAB: 363
41	EI: 238
42	FAB: 256
43	ES: 334
44	FAB: 350
45	FAB: 206
46	FAB: 214
47	EI1: 209
48	CI: 236

ES 2 537 803 T3

Rex	Datos
49	FAB: 222
50	FAB: 228
51	FA1: 355,98
52	FAB: 234,13
53	ES: 142
54	ES: 183
55	ES: 206
56	ES: 297
57	ES: 283
58	RMN (CDCl ₃): 1,28 (3 H, t, J = 7Hz), 2,73 - 2,95 (3H, m), 3,45 (1H, m), 3,80 (1H, d, J = 13,4H z), 3,87 (1H, d, J = 13,4H z), 4,16 - 4,24 (2H, m), 4,52 (1H, s), 7,11 - 7,39 (9H, s).
59	ES: 346,05
60	FAB: 391
61	ES: 284
62	Cl: 206
63	ESNa: 372
64	ES: 258
65	FAB: 313
66	ES: 205
67	FAB: 270,98
68	N/D
69	ES: 366,4
70	FAB: 359
71	FAN: 385
72	N/D
73	FAB: 413
74	FA1: 331
75	FAB: 388
76	FAB: 410
77	ESNa: 314
78	ES: 242
79	ES2: 277
80	ES: 160
81	ES1: 294
82	ES: 292
83	ES: 207
84	N/D
85	FAB: 458
86	Cl: 348
87	FAB: 338
88	AP: 248,00
89	ES: 357
90	ES: 330,13
91	ES: 192,18

[Tabla 37]

Rex	Rsyn	Datos
101	34	ES: 270
102	34	AP: 234
103	34	ES: 310.312
104	33	FAB: 262
105	34	ES: 266.268
106	34	ES: 250
107	33	ES: 294
108	33	ES: 244
109	33	ES: 294
110	33	FAB: 230,16
111	33	ES: 244
112	33	FAB: 262
113	33	FAB: 266
114	33	FAB: 246
115	33	FAB: 250

ES 2 537 803 T3

Rex	Rsyn	Datos
116	33	FAB: 250
117	33	ES: 312
118	34	ES: 310
119	34	ES: 254
120	34	ES: 261
121	34	ES: 308
122	33	FAB: 246
123	33	FAB: 300
124	33	FAB: 210
125	34	ES: 208
126	33	ES: 212,0
127	33	ES: 212
128	33	ES: 222,18
129	34	ES: 254
130	33	ES: 226
131	33	ES: 206,19
132	33	ES: 210,08
133	33	ES: 212,11
134	33	AP: 208,00
135	33	ES: 208,1
136	33	AP: 210,06
137	33	ES: 206,18
138	33	E11: 204
139	33	ES: 244
140	33	FAB: 240
141	33	FAB: 206
142	33	FAB: 246
143	33	FAB: 206
144	33	ES: 206,97
145	33	ES: 208,17
146	34	FAB: 268
147	34	ES: 241
148	34	ES: 305
149	34	ES: 261
150	34	ES: 261
151	34	AP: 246
152	34	ES: 222
153	34	CI: 252
153A	33	FAB: 210
154	33	FAB: 302
155	33	FAB: 340
156	33	FAB: 314
157	33	FAB: 334
158	33	ES: 286,79
159	33	FAB: 328
160	33	CI1: 300
161	33	CI: 284
162	34	CI1: 314
163	48	EIN: 213
164	48	EIBr: 213
165	48	E11: 239
166	4	FAB: 278
167	4	ES: 372
168	4	ES: 371
169	4	FAB: 292,1
170	4	ES: 280
171	4	ES: 370, 372
172	4	ES: 317
173	4	FAB: 322
174	4	ES: 310
175	4	AP: 326.328
176	4	FAB: 270

ES 2 537 803 T3

Rex	Rsyn	Datos
177	4	ES: 304
178	4	ES: 311
179	4	FA2: 291,93
180	4	ES: 354

[Tabla 38]

Rex	Rsyn	Datos
181	4	ES: 354
182	4	ES: 304
183	4	ES1: 326
184	4	FAB: 352,07
185	4	FAB: 322
186	4	FA1: 322
187	4	ES: 322
188	4	ES: 304
189	4	ES: 320
190	4	FAB: 310
191	4	ES: 310
192	4	FAB: 308
193	4	ES: 316
194	4	ES: 370
195	Syn: 14	N/D
196	4	ES: 372
197	4	ES: 330
198	4	FAB: 266
199	4	FAB: 252
200	4	ES: 314
201	4	ES: 332
202	4	ES: 334
203	4	FAB: 336,07
204	4	ES: 368
205	4	FAB: 354
206	4	FAB: 338
207	4	FAB: 306
208	4	ES: 368
209	4	FAB: 360
210	4	FAB: 300,02
211	60	FAB: 320
212	4	FAB: 391
213	4	FAB: 282
214	4	FAB: 264
215	4	ES: 276
216	4	FAB: 266
217	40	FAB: 372
218	40	FAB: 386
219	4	ES: 268
220	4	EI1: 311
221	4	CI: 282
222	4	FAB: 296
223	4	FAB: 270
224	4	ES: 272
225	4	ES: 282
226	4	ES: 282
227	4	ES: 318
228	4	FAB: 322
229	4	FAB: 402
230	4	FAB: 282
231	4	CI: 282
232	4	ES: 330
233	4	ES: 314
234	4	FAB: 282
235	4	FAB: 296

ES 2 537 803 T3

Rex	Rsyn	Datos
236	4	ES: 368
236A	4	ES: 368,08
237	4	FAB: 346,11
238	4	FAB: 316,02
239	4	ES: 282
240	4	ES: 282
241	4	FAB: 300
242	4	FAB: 266
243	4	ES: 306
244	4	FAB: 266
245	4	ES: 284,08
246	4	FAB: 300
247	4	FAB: 266
248	4	FAB: 306
249	4	ES: 270,03
250	4	ES: 304
251	4	FAB: 266
252	4	FAB: 282
253	60	ES2: 271,70
254	4	CI: 270
255	4	FAB: 268
256	60	FAB: 284
257	4	FAB: 266
258	4	ES2: 347,82
259	4	CI: 268

[Tabla 39]

Rex	Rsyn	Datos
260	60	ESNa: 294
261	4	CI: 282
262	4	ES2: 269,73
263	4	ES1: 265,98
264	4	CI: 306
265	4	CI: 310
266	4	CI: 300
267	4	CI: 304
268	4	ES: 282,07
269	4	ES: 316
270	4	FAB: 328
271	4	FAB: 328
272	4	FAB: 294
273	4	ES: 321
274	4	ES: 321
275	4	ES: 365
276	4	ES: 301
277	4	ES: 321
278	4	ES: 287
279	4	FAB: 00
280	4	FAB: 346
281	4	CI: 282
282	4	ES: 296
283	4	CI: 296
284	60	CI: 312
285	4	AP: 306
286	4	FAB: 344
287	4	ES: 316
288	4	FAB: 286,35
289	44	ESNa: 372
290	4	EII: 315
291	4	ES: 316
292	44	CI: 350
293	4	EI: 321

Rex	Rsyn	Datos
294	4	FAB: 316
295	4	FAB: 316
296	4	ES: 318
297	4	ES: 352
298	4	FAB: 306
299	4	FAB: 320,0
300	4	FAB: 306,06
301	4	FAB: 310,12
302	4	FAB: 238
303	27	Cl: 222
304	28	ES: 202
305	25	ES: 292.294
306	27	FAB: 282
307	26	EIN: 202
308	26	FAB: 230
309	27	FAB: 244
310	25	ES: 232
311	25	ES: 248
312	27	ES: 276
313	27	FA2: 213,28
314	27	ES: 276
315	27	ES: 226
316	27	FAB: 250
317	25	ES: 232
318	25	FAB: 232
319	28	ES: 294
320	27	ES: 292
321	27	ES: 252
322	27	ES: 236
323	27	ES: 254
324	26	FAB: 276
325	26	ES: 260
326	27	ES: 256
327	29	ES: 290
328	29	ES: 291
329	25	FAB: 282
330	25	FAB: 242
331	28	EIN: 186
332	27	FAB: 272
333	27	FAB: 192
334	25	ES: 190
335	25	ES: 194,22 (M+H)
336	27	FAB: 322
337	25	ES: 241
338	25	ES: 252
339	25	ES: 236

[Tabla 40]

Rex	Rsyn	Datos
340	27	FAB: 318
341	27	EIN: 202
342	31	Cl: 190
343	31	ES2: 269,20
344	25	ES: 226
345	31	ES: 206,23
346	25	FAB: 188
347	25	FAB: 228
348	27	Cl: 188
349	26	Cl: 228
350	27	Cl: 188
351	26	ES: 226

ES 2 537 803 T3

Rex	Rsyn	Datos
352	31	FAB: 204
353	31	FAB: 188
354	31	FAB: 192
355	29	FAB: 204
356	29	CI: 206
357	31	CI: 190
358	31	AP: 188,15
359	31	CI1: 282
360	25	EI1: 311
361	29	ES: 206
362	49	EIN: 224
363	31	CIN: 192
364	29	AP: 216
365	28	ES: 245
366	28	ES: 223
367	28	ES: 287
368	28	ES: 243
369	28	ES: 243
370	27	FAB: 296
371	27	EI1: 265
372	31	ES: 204
373	26	ES: 218
374	31	CI1: 296
375	31	CI: 234
375A	27	FAB: 192
376	18	FAB: 206
377	18	FA2: 217,3
378	18	ES: 294.296
379	18	ES: 204
380	18	ES: 296
381	18	FAB: 284
382	18	ES: 234
383	18	ES: 250
384	18	AP: 214,08
385	18	ES: 278
386	18	ES: 228
387	18	FAB: 246
388	18	FAB: 252
389	18	ES: 250
390	18	FAB: 246
391	18	FAB: 246
392	18	ES: 228
393	18	FAB: 243
394	18	AP: 294
395	23	ES: 296
396	18	ES: 254
397	18	ES: 238
398	18	ES: 256
399	18	ES: 258
400	18	AP: 218
401	18	FAB: 278
402	18	FAB: 262
403	18	ES: 292
404	18	FAB: 241
405	18	ES: 292
406	18	FAB: 284
407	39	FAB: 315
408	18	ES: 190
409	18	FAB: 206
500	18	FAB: 194
501	18	ES: 192
502	18	ES: 197

Rex	Rsyn	Datos
503	18	FAB: 324
504	45	FAB: 246
505	18	ES: 206
506	18	ES: 242
507	18	ES: 254
508	18	ES: 238
509	18	FAB: 298

[Tabla 41]

Rex	Rsyn	Datos
510	45	FAB: 220
513	83	ES: 206
514	18	ES: 228
515	18	FAB: 224
516	18	FAB: 190
517	18	FAB: 230
518	18	ES: 208,15
519	18	ES2: 195,05
520	18	CI: 190
521	18	CI: 224
522	18	CI: 190
523	18	ES: 228
524	18	FAB: 190
525	18	FAB: 190
526	18	FAB: 194
527	18	FAB: 206
528	18	CI: 192
529	18	AP: 190,19
530	18	FAB: 312
531	45	FAB: 234
532	18	FAB: 230
533	18	ES: 192
534	18	ES: 224
535	18	CI: 228
536	18	FAB: 252
537	18	ES: 245
538	18	ES: 225
539	18	ES: 289
540	18	ES: 245
541	18	ES: 245
542	18	CI: 268
543	18	ES: 206
544	18	ES: 220
545	18	CI1: 298
546	45	ES: 220
547	60	CI: 312
548	24	ES: 364.366
549	24	ES: 304
550	24	ES: 320
551	24	FAB: 304
552	24	FAB: 304
553	24	FAB: 354
554	24	FAB: 314
555	25	ESNa: 284
556	24	ES: 266
557	24	ES: 312
558	24	ES: 324
559	24	ES: 308
560	24	ES: 280
561	24	FAB: 260
562	24	FAB: 300
563	24	ES: 298

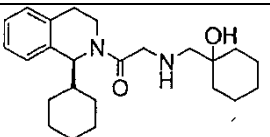
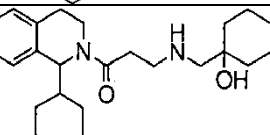
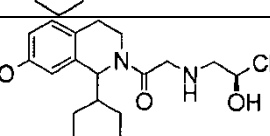
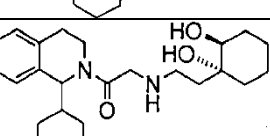
Rex	Rsyn	Datos
564	24	FAB: 382
565	26	N/D
566	22	ES: 240
567	81	EI1: 317
568	45	CI: 240
570	81	ES: 286
571	45	ES: 206
572	21	ES: 216
575	81	FAB: 294
576	81	EI1: 317
577	45	CI: 240
578	10	ES: 413
579	12	ES: 313
580	10	ES: 427
581	syn: 1	ES: 442
582	12	ES: 327
583	Syn: 10	ES: 342
584	37	FAB: 341
585	75	FAB: 396
586	7	FAB: 294,01
587	7	FAB: 264,01
588	7	FAB: 264,03
589	Syn: 1	ES: 331
590	Syn: 1	N/D
591	Syn: 1	ES: 313
592	Syn: 1	FAB: 369
593	Syn: 1	FAB: 317
594	Syn: 1	ES: 381

[Tabla 42]

Rex	Rsyn	Datos
595	2	ES: 501
596	14	FAB: 528
597	2	FAN: 541
598	1	FAB: 507
599	Syn: 1	FAB: 411
600	2	ES: 526
601	Syn: 1	FAB: 475
602	Syn: 10	N/D
603	Rsyn: 1	FAB: 360
604	Syn: 1	FAB: 437
605	33	FA2: 261,2
606	27	FA2: 243,5
607	18	FA2: 245,4
608	80	AP: 106,0
609	33	ES: 255,99
610	33	CI: 288
611	24	CI: 344
612	25	ES: 270
613	18	ES: 272
614	4	CI: 350
615	33	CI: 284
616	33	CI: 288
617	24	FAB: 338
618	24	FAB: 342
619	33	CI: 286
620	25	EIN: 264
621	25	EIN: 268
622	18	ES: 268
623	24	ES: 338
624	33	AP: 220,03
625	25	CI: 266

Rex	Rsyn	Datos
626	84	AP: 202,06
627	18	AP: 204,00
628	40	EI1: 313
629	4	Cl: 252
630	7	Cl: 230
631	18	ES: 176
632	7	EI1: 215
633	4	Cl: 238
634	40	EI1: 237
635	4	Cl: 344
636	24	FAB: 350
637	66	N/D
638	4	Cl: 350
639	33	ES: 296
640	88	Cl: 264
641	33	EI: 192
642	24	ES: 246
643	25	EI1: 173
644	40	FAB: 311
645	40	ES: 235
646	7	Cl: 260
647	18	ES: 250,25
648	4	ES: 326
649	18	ES: 268
650	21	FAB: 228
651	4	Cl: 304
652	21	FAB: 228
653	4	FAB: 304
654	18	Cl: 274
655	4	Cl: 340
656	4	Cl: 352
657	90	ES: 330,14
658	91	ES: 192,13
659	4	ES: 268,09
660	4	ES: 268,09
661	34	ES: 274
662	34	ES: 308

[Tabla 43]

Ej. /sal	ESTRUCTURA
1 /OX	
2 /OX	
3 /OX R	
4 /OX R	

Ej. /sal	ESTRUCTURA
5 /OX R	
6 /OX R	
7 /OX R	
8 /OX R	
9 /OX R	
10 /OX R	
11 /OX R	
12 /OX R	

[Tabla 44]

Ej. /sal	ESTRUCTURA
13 /OX R	
14 /OX R	
15 /OX R	

Ej. /sal	ESTRUCTURA
16 R	
17 R	

[Tabla 45]

Ej.	sal	ESTRUCTURA
117	OX	
121	OX	
134	OX	
157	CL	
174	OX	
199	FM	
202	FM	
236	OX	

[Tabla 46]

Ej.	sal	ESTRUCTURA
274	OX	
292	OX	
296	OX	
316	OX	
319	OX	
330	OX	
379	OX	
386	OX	
409	OX	
415	FM	

[Tabla 47]

Ej.	sal	ESTRUCTURA
429	OX	
433	OX	
435	FM	

Ej.	sal	ESTRUCTURA
436	T2	
449	OX	
461	OX	
473	OX	
474	OX	
476	OX	
478	OX	

[Tabla 48]

Ej.	sal	ESTRUCTURA
480	OX	
504	OX	
573	T1	

[Tabla 49]

Ej.	Datos
1	FAB: 385
2	FAB: 399
3 R	FAB: 389
4 R	FAB: 415
5 R	FAB: 413
6 R	ES: 359
7 R	FAB: 399
8 R	FAB: 429
9 R	FAB: 415
10 R	FAB: 401
11 R	FAB: 428
12 R	FAB: 361
13 R	FAB: 431
14 R	FAB: 426
15 R	FAB: 399

Ej.	Datos
16 R	ES: 413
17 R	ES: 401

[Tabla 50]

Ej.	Syn	Datos
117	1	FAB: 423
121	7	FAB: 425
134	1	FAB: 331
157	1	FAB: 361
174	1	FAB: 393

[Tabla 51]

Ej.	Syn	Datos
199	1	FAB: 345,2
202	1	FAB: 371,2
236	1	FAB: 409

[Tabla 52]

Ej.	Syn	Datos
274	1	FAB: 375
292	1	ES: 359
296	1	ES: 325
316	1	FAB: 363
319	1	FAB: 375
330	1	FAB: 381

[Tabla 53]

Ej.	Syn	Datos
379	1	FAB: 377
386	1	FAB: 365
409	1	FAB: 375
415	1	ES: 375

[Tabla 54]

Ej.	Syn	Datos
429	1	FAB: 389
433	1	FAB: 407
435	1	FAB: 355
436	1	FAB: 375
449	1	FAB: 359
461	1	FAB: 363,2
473	1	FAB: 361
474	1	FAB: 361
476	1	ES: 363
478	1	ES: 365
480	1	ES: 377

[Tabla 55]

Ej.	Syn	Datos
504	1	ES: 375
573	1	ES: 375,3

[Tabla 56]

Ej.	Datos
117	RMN: 1,01 - 1,72 (11H, m), 2,95 (2H, m), 3,26 (2H, m), 3,46 - 3,67 (3H, m), 4,03 (1H, m), 4,17 (1H, m), 4,75 (1H, m), 5,12 (1H, m), 7,16 - 7,22 (4H, m), 7,32 - 7,38 (5H, m).
121	RMN: 1,03 - 4,77 (34H, m), 5,14 y 5,18 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,16 - 7,21 (4H, m).
134	RMN: 1,01 - 1,70 (14H, m), 2,74 - 2,97 (4H, m), 3,34 - 4,19 (5H, m), 5,10 (1H, d, J = 9,6Hz), 7,16 - 7,22 (4H, m).
157	RMN: 1,03 - 1,71 (11H, m), 2,86 - 3,05 (4H, m), 3,25 - 3,37 (5H, m), 3,57 - 3,68 (2H, m), 4,01 (1H, m), 4,08 (1H, d, J = 16,0Hz), 4,19 (1H, d, J = 16,0Hz), 5,10 (1H, d, J = 9,2Hz), 5,58 (1H, m), 7,16 - 7,22 (4H, m), 8,75 (1H, a).
174	RMN: 1,07 (6H, d, J = 76,4Hz), 2,72 (1H, m), 2,87 (1H, m), 2,96 - 3,12 (2H, m), 3,54 (1H, m), 3,84 - 3,94 (2H, m), 4,04 - 4,19 (2H, m), 6,80 - 6,83 (2H, m), 7,14 - 7,31 (4H, m), 7,50 - 7,60 (2H, m), 7,80 (1H, d, J = 7,6Hz).
236	RMN: 1,08 (3H, d, J = 6,4Hz), 2,73 - 3,07 (4H, m), 3,58 (1H, m), 3,73 (1H, m), 3,95 (1H, m), 4,13 (2H, m), 6,82 y 6,83 (1H, s), 7,01 - 7,46 (8H, m).
330	RMN: 1,47 - 1,93 (6H, m), 2,87 - 3,79 (4H, m), 3,79 y 3,93 (3H, s), 4,01 - 4,36 (4H, m), 6,29 y 6,74 (1H, s), 6,65 - 7,33 (8H, m).
379	RMN: 0,30 - 0,43 (8H, m), 0,87 - 0,90 (2H, m), 2,77 - 4,52 (13H, m), 5,07 y 5,58 (1H, m), 7,04 - 7,11 (2H, m), 7,34 - 7,40 (1H, m).
386	RMN: 1,27 - 1,55 (10H, m), 2,68 - 4,48 (13H, m), 5,08 y 5,59 (1H, m), 7,04 - 7,12 (1H, m), 7,19 - 7,25 (2H, m).
409	RMN: 1,14 - 1,57 (13H, m), 2,53 - 4,50 (15H, m), 5,06 y 5,55 (1H, m), 7,05 - 7,12 (4H, m).
415	RMN: 0,86 - 0,94 (6H, m), 1,15 - 1,62 (10H, m), 1,88 - 2,04 (1H, m), 2,60 - 5,04 (12H, m), 6,52 (2H, s), 6,72 - 6,79 (2H, m), 7,06 - 7,12 (1H, m).
433	RMN: 0,99 - 1,11 (3H, m), 2,12 - 4,53 (13H, m), 4,94 y 5,72 (1H, m), 7,03 - 7,80 (8H, m).
436	RMN: 1,14 - 1,55 (13H, m), 2,49 - 4,50 (15H, m), 5,08 y 5,56 (1H, m), 7,05 - 7,12 (3H, m).

ES 2 537 803 T3

Los resultados del análisis de varios compuestos de los Ejemplos de Producción mediante cromatografía en columna quiral se muestran en las Tablas 57 y 58.

Además, en las Tablas, TR representa un tiempo de retención (min) y PO representa una pureza óptica (% ee).

5

[Tabla 57]

Rex	Condición	TR	PO
20	Columna: DAICEL CHIRALPAK AD-RH 4,6 x 150 mm Detección: UV: 230 nm Caudal: 0,5 ml/min Eluyente: Tampón fosfato 20 mM (pH 9)/MeCN = 60/40 Temperatura de la columna: 40 °C	18,22	>99,5
21	Columna: DAICEL CHRALPAK AS-RH 4,6x150mm Detección: UV210 nm Caudal: 0,8 ml/min Eluyente: Tampón fosfato 20 mM (pH 9)/MeCN = 50/50 Temperatura de la columna: 40 °C	24,11	>99,5
22	Columna: DAICEL CHRALCEL OJ-RH 4,6x150mm Detección: UV210 nm Caudal: 0,8 ml/min Eluyente: Tampón fosfato 20 mM (pH 9)/MeCN = 70/30 Temperatura de la columna: 40 °C	9,24	99,20
81	Columna: DAICEL CHRALPAK AS-RH 4,6x150mm Detección: UV210 nm Caudal: 0,8 ml/min Eluyente: Tampón fosfato 20 mM (pH 9)/MeCN = 45/55 Temperatura de la columna: 40 °C	15,95	>99
82	Columna: DAICEL CHRALCEL OJ-RH 4,6x150mm Detección: UV210 nm Caudal: 0,8 ml/min Eluyente: Tampón fosfato 20 mM (pH 9)/MeCN = 70/30 Temperatura de la columna: 40 °C	43,39	92
83	Columna: DAICEL CHRALCEL OD-RH 4,6x150mm Detección: UV210 nm Caudal: 0,8 ml/min Eluyente: Tampón fosfato 20 mM (pH 9)/MeCN = 20/80 Temperatura de la columna: 40 °C	52,48	98
513	Columna: DAICEL CHRALCEL OD-RH 4,6x150mm Detección: UV210 nm Caudal: 0,8 ml/min Eluyente: Tampón fosfato 20 mM (pH 9)/MeCN = 20/80 Temperatura de la columna: 40 °C	60,99	97,40

[Tabla 58]

Rex	Condición	TR	PO
547A	Columna: DAICEL CHIRALPAK AD-RH 4,6x150mm Detección: UV: 230 nm Caudal: 0,5 ml/min Eluyente: Tampón fosfato 20 mM (pH 9)/MeCN = 60/40 Temperatura de la columna: 40 °C	15	95

Rex	Condición	TR	PO
566	Columna: DAICEL CHRALCEL OJ-RH 4,6x150mm Detección: UV210 nm Caudal: 0,8 ml/min Eluyente: Tampón fosfato 20 mM (pH 9)/MeCN = 70/30 Temperatura de la columna: 40 °C	11,28	98,30
567	Columna: DAICEL CHRALCEL OD-RH 4,6x150mm Detección: UV230 nm Caudal: 0,8 ml/min Eluyente: Tampón fosfato 20 mM (pH 9)/MeCN = 45/55 Temperatura de la columna: 40 °C	28,60	>99
570	Columna: DAICEL CHRALCEL OD-RH 4,6x150mm Detección: UV210 nm Caudal: 0,8 ml/min Eluyente: Tampón fosfato 20 mM (pH 9)/MeCN = 60/40 Temperatura de la columna: 40 °C	36,76	>99
572	Columna: DAICEL CHRALPAK AS-RH 4,6x150mm Detección: UV210 nm Caudal: 0,8 ml/min Eluyente: Tampón fosfato 20 mM (pH 9)/MeCN = 50/50 Temperatura de la columna: 40 °C	20,86	>99,5
575	Columna: DAICEL CHRALPAK AS-RH 4,6x150mm Detección: UV210 nm Caudal: 0,8 ml/min Eluyente: Tampón fosfato 20 mM (pH 9)/MeCN = 45/55 Temperatura de la columna: 40 °C	17,02	>99
576	Columna: DAICEL CHRALCEL OD-RH 4,6x150mm Detección: UV230 nm Caudal: 0,8 ml/min Eluyente: Tampón fosfato 20 mM (pH 9)/MeCN = 45/55 Temperatura de la columna: 40 °C	22,72	>99
650	Columna: DAICEL CHRALCEL OD-RH 4,6x150mm Detección: UV210 nm Caudal: 0,8 ml/min Eluyente: Tampón fosfato 20 mM (pH 9)/MeCN = 65/35 Temperatura de la columna: 40 °C	25,06	>99
652	Columna: DAICEL CHRALCEL OD-RH 4,6x150mm Detección: UV210 nm Caudal: 0,8 ml/min Eluyente: Tampón fosfato 20 mM (pH 9)/MeCN = 65/35 Temperatura de la columna: 40 °C	26,7	>99

Aplicabilidad industrial

El compuesto de la presente invención se puede usar como composición farmacéutica para prevenir y/o tratar varios dolores incluidos el dolor neuropático y el dolor nociceptivo, cefaleas tales como migrañas y cefaleas en racimo, enfermedades del sistema nervioso central tales como ansiedad, depresión, Epilepsia, ictus cerebral y síndrome de las piernas inquietas, síntomas abdominales tales como dolor abdominal y distensión abdominal, anomalías de las heces tales como diarrea y estreñimiento, enfermedades del sistema digestivo tales como síndrome del intestino irritable, enfermedades del sistema urinario tales como vejiga hiperactiva y cistitis intersticial etc.

[Tabla 55]

Ej.	sal	ESTRUCTURA
168	FM	
169	FM	
170	OX	
171	OX	
172	OX	
173	OX	
174	OX	

[Tabla 59]

Ej.	sal	ESTRUCTURA
195	OX	
196	OX	
197	OX	
198	OX	

Ej.	sal	ESTRUCTURA
199	FM	
200	FM	
201	FM	

[Tabla 60]

Ej.	sal	ESTRUCTURA
202	FM	
203	OX	
204	FM	
205	OX	
206	OX	
207	OX	
208	OX	

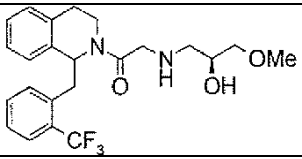
[Tabla 64]

Ej.	sal	ESTRUCTURA
230	OX	

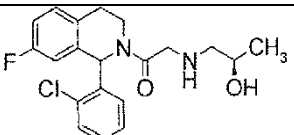
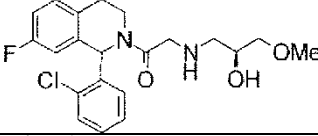
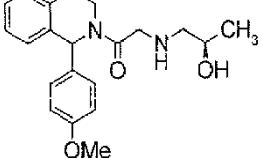
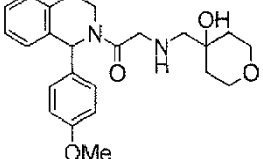
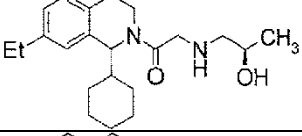
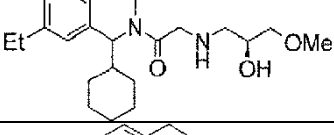
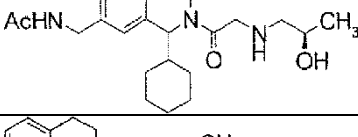
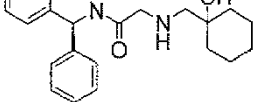
Ej.	sal	ESTRUCTURA
231	OX	
232	OX	
233	OX	
234	OX	
235	OX	
236	OX	

[Tabla 70]

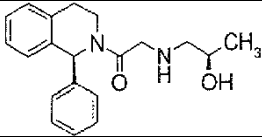
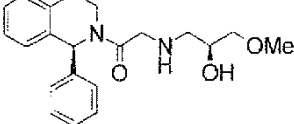
Ej.	sal	ESTRUCTURA
273	OX	
274	OX	
275	OX	
276	OX	
277	OX	
278	FM	

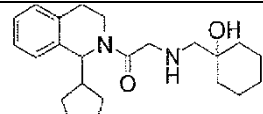
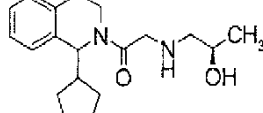
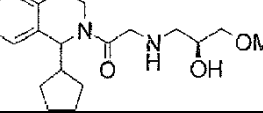
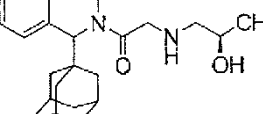
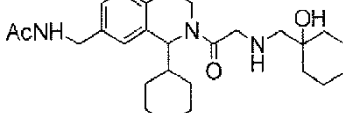
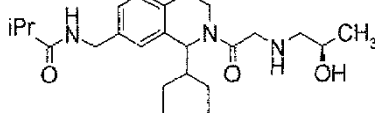
Ej.	sal	ESTRUCTURA
279	OX	

[Tabla 72]

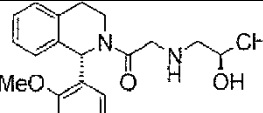
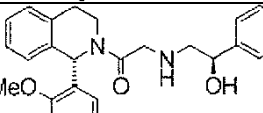
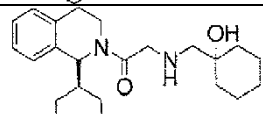
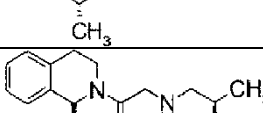
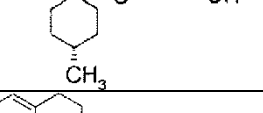
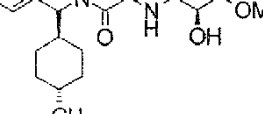
Ej.	sal	ESTRUCTURA
288	OX	
289	OX	
290	FM	
291	FM	
292	OX	
293	OX	
294	OX	
295	OX	

[Tabla 73]

Ej.	sal	ESTRUCTURA
296	OX	
297	OX	

Ej.	sal	ESTRUCTURA
298	OX	
299	OX	
300	OX	
301	OX	
302	OX	
303	OX	

[Tabla 75]

Ej.	sal	ESTRUCTURA
311	OX	
312	OX	
313	OX	
314	OX	
315	OX	
316	OX	

Ej.	sal	ESTRUCTURA
317	OX	
318	OX	

[Tabla 76]

Ej.	sal	ESTRUCTURA
319	OX	
320	OX	
321	OX	
322	OX	
323	OX	
324	OX	
325	OX	
326	OX	

[Tabla 77]

Ej.	sal	ESTRUCTURA
327	OX	
328	OX	
329	OX	

Ej.	sal	ESTRUCTURA
330	OX	
331	OX	
332	BR	
333	FM	

[Tabla 83]

Ej.	sal	ESTRUCTURA
373	OX	
374	OX	
375	OX	
376	OX	
377	OX	
378	OX	
379	OX	
380	OX	

[Tabla 84]

Ej.	sal	ESTRUCTURA
381	OX	
382	OX	
383	OX	
384	OX	
385	OX	
386	OX	
387	OX	
388	OX	

[Tabla 87]

Ej.	sal	ESTRUCTURA
403	OX	
404	OX	
405	OX	
406	OX	
407	OX	

Ej.	sal	ESTRUCTURA
408	OX	
409	OX	

[Tabla 88]

Ej.	sal	ESTRUCTURA
410	OX	
411	OX	
412	OX	
413	OX	
414	OX	
415	FM	
416	OX	
417	OX	

[Tabla 90]

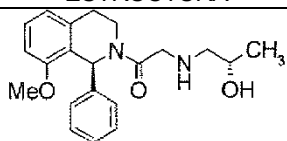
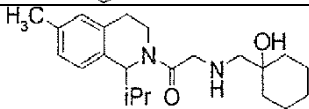
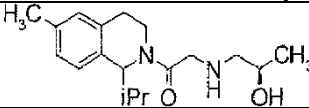
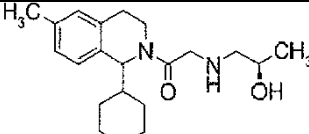
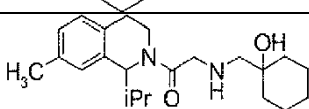
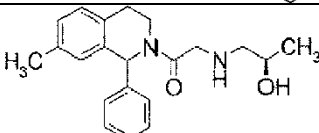
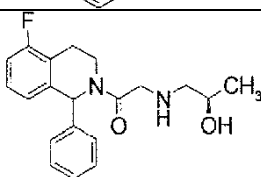
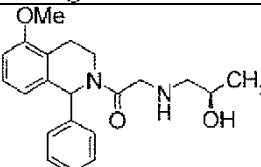
Ej.	sal	ESTRUCTURA
425	OX	
426	OX	

Ej.	sal	ESTRUCTURA
427	OX	
428	OX	
429	OX	
430	OX	
431	OX	
432	OX	

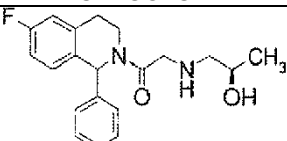
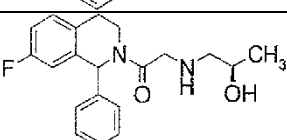
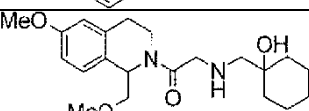
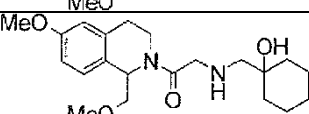
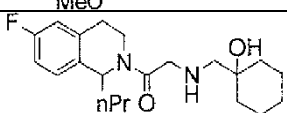
[Tabla 91]

Ej.	sal	ESTRUCTURA
433	OX	
434	OX	
435	FM	
436	T2	
437	OX	
438	OX	
439	T1	

[Tabla 93]

Ej.	sal	ESTRUCTURA
448	FM	
449	OX	
450	OX	
451	OX	
452	OX	
453	OX	
454	OX	
455	OX	

[Tabla 94]

Ej.	sal	ESTRUCTURA
456	OX	
457	OX	
458		
459	OX	
460		

Ej.	sal	ESTRUCTURA
461	OX	
462	OX	
463	OX	

[Tabla 96]

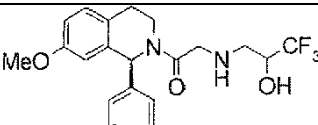
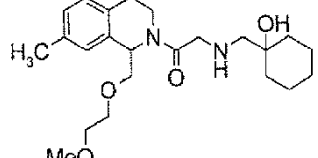
Ej.	sal	ESTRUCTURA
472	OX	
473	OX	
474	OX	
475	OX	
476	OX	
477	OX	
478	OX	
479	OX	

[Tabla 97]

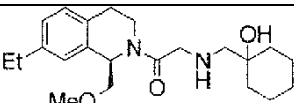
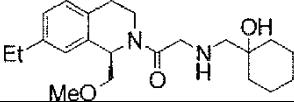
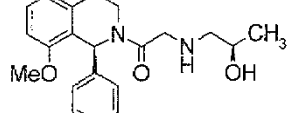
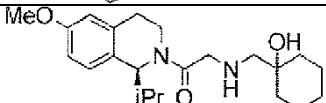
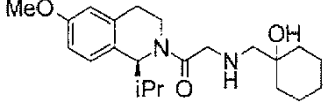
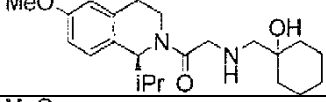
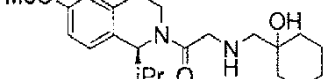
Ej.	sal	ESTRUCTURA
480	OX	
481	OX	
482	OX	
483	OX	
484	OX	
485	OX	
486	OX	
487	OX	

[Tabla 100]

Ej.	sal	ESTRUCTURA
504	OX	
505	OX	
506	OX	
507	OX	
508	OX	

Ej.	sal	ESTRUCTURA
509	OX	
510	OX	

[Tabla 110]

Ej.	sal	ESTRUCTURA
573	T1	
574	MA	
575	OX	
576	T2	
577	T1	
578	MB	
579	MA	

[Tabla 111]

Ej.	Datos
1	FAB: 385
2	FAB: 399
3	FAB: 389
4	FAB: 415
5	FAB: 413
6	ES: 359
7	FAB: 399
8	FAB: 429
9	FAB: 415
10	FAB: 401
11	FAB: 428
12	FAB: 361
13	FAB: 431
14	FAB: 426
15	FAB: 399
16	ES: 413
17	ES: 401

[Tabla 112]

Ej.	Syn	Datos
101	1	FAB: 385
102	1	FAB: 385
103	1	FAB: 385
104	1	FAB: 385
105	1	FAB: 423
106	1	FAB: 371
107	1	FAB: 393
108	1	FAB: 393
109	1	FAB: 407
110	1	FAB: 407
111	1	FAB: 465
112	1	FAB: 410
113	1	FAB: 403
114	1	FAB: 469
115	1	FAB: 469
116	1	FAB: 419
117	1	FAB: 423
118	1	FAB: 423
119	1	FAB: 449
120	1	FAB: 371
121	7	FAB: 425
122	1	FAB: 425
123	1	FAB: 441
124	1	FAB: 373
125	1	FAB: 373
126	1	FAB: 443
127	1	FAB: 373
128	7	FAB: 425
129	5	FAB: 399
130	7	FAB: 399
131	1	FAB: 385
132	1	FAB: 371
133	1	FAB: 331
134	1	FAB: 331
135	1	FAB: 334
136	1	FAB: 347
137	1	FAB: 343
138	7	FAB: 425
139	7	FAB: 443
140	1	FAB: 387
141	7	FAB: 439
143	1	FAB: 317,2
144	1	FAB: 359
145	1	FAB: 345
146	1	FAB: 361
147	1	FAB: 345
148	1	FAB: 399
149	2	FAB: 345
150	1	FAB: 415
151	1	FAB: 400,5
152	1	FAB: 345
153	1	FAB: 331
154	1	FAB: 413,3
155	1	FAB: 359,3
156	7	FAB: 447
157	1	FAB: 361
158	1	FAB: 423
159	1	FAB: 397
160	1	FAB: 343
161	1	FAB: 373
162	7	FAB: 455

Ej.	Syn	Datos
163	1	FAB: 404
164	1	FAB: 350
165	1	FAB: 447
166	1	FAB: 393
167	1	FAB: 447
168	1	FAB: 383,0
169	1	FAB: 329,1
170	7	ES: 401
171	1	FAB: 423
172	1	FAB: 343
173	1	FAB: 397
174	1	FAB: 393
175	1	FAB: 373
176	1	FAB: 409
177	1	FAB: 439
178	1	FAB: 365
179	1	FAB: 395
180	1	FAB: 439

[Tabla 113]

Ej.	Syn	Datos
181	1	FAB: 409
182	1	FAB: 411
183	1	FAB: 439
184	1	FAB: 415
185	1	FAB: 391
186	1	FAB: 419
187	1	FAB: 365
188	1	FAB: 395
189	1	FAB: 419
190	1	FAB: 361
191	1	FAB: 391
192	1	FAB: 415
193	1	FAB: 365
194	1	FAB: 395
195	1	FAB: 391
196	1	FAB: 421
197	1	FAB: 367
198	1	FAB: 397
199	1	FAB: 345,2
200	1	FAB: 445,2
201	1	FAB: 391,2
202	1	FAB: 371,2
203	1	FAB: 361
204	1	FAB: 387
205	1	FAB: 413
206	1	FAB: 359
207	1	FAB: 389
209	1	FAB: 399,2
210	1	FAB: 317,1
212	1	FAB: 397
213	1	FAB: 361
214	1	FAB: 415
215	1	FAB: 349
216	1	FAB: 379
217	1	FAB: 403
218	1	FAB: 349
219	1	FA1: 378
220	1	FAB: 413
221	1	FAB: 359
222	1	FAB: 373
223	1	ES: 389

Ej.	Syn	Datos
224	1	ES: 373
225	1	FAB: 347
226	1	FAB: 319
227	1	ES: 349
228	1	FAB: 349
229	1	FAB: 379
230	1	FAB: 403
231	1	FAB: 380
232	1	FAB: 404
233	1	FAB: 458
234	1	FAB: 360
235	1	FAB: 414
236	1	FAB: 409
237	1	FAB: 439
238	1	FAB: 355
239	1	FAB: 385
240	1	FAB: 411
241	1	FAB: 441
242	1	ES: 369
243	1	FAB: 399
244	1	FAB: 414
245	1	FAB: 360
246	1	FAB: 353
247	1	FAB: 383
249	1	FAB: 386
250	1	FAB: 356
252	1	FAB: 371
253	1	ES: 401
254	1	FAB: 373
255	1	FAB: 403
256	1	FAB: 359
257	1	FAB: 305
258	1	FAB: 335
259	1	FAB: 345
260	1	FAB: 291

[Tabla 114]

Ej.	Syn	Datos
261	1	FAB: 321
262	1	FAB: 403,3
263	1	FAB: 375,2
264	1	FAB: 387
265	1	FAB: 333
266	1	FAB: 363
267	10	FAB: 374
268	10	N/D
269	10	FAB: 404
270	1	FAB: 416
271	1	FAB: 356
272	1	FAB: 386
273	1	FAB: 345
274	1	FAB: 375
275	1	FAB: 407
276	1	FAB: 437
277	1	FAB: 414
278	1	FAB: 349,14
279	1	FAB: 437
280	1	FAB: 405,2
281	1	FAB: 430
282	1	FAB: 399
283	1	FAB: 429
284	1	FAB: 447

Ej.	Syn	Datos
285	1	ES: 393
286	1	FAB: 423
287	1	FAB: 431
288	1	FAB: 377
289	1	FAB: 407
290	1	FAB: 355,24
291	1	FAB: 411,22
292	1	ES: 359
293	1	ES: 389
294	1	FAB: 402
295	1	ES: 379
296	1	ES: 325
297	1	ES: 355
298	1	FAB: 371
299	1	FAB: 317
300	1	FAB: 347
301	1	FAB: 383
302	1	FAB: 456
303	1	FAB: 430
304	1	FAB: 407
305	1	FAB: 437
306	1	FAB: 385
307	1	FAB: 385
308	1	FAB: 389
309	1	FAB: 373
310	1	FAB: 399,2
311	1	FAB: 355
312	1	FAB: 417
313	1	FAB: 399
314	1	FAB: 345
315	1	FAB: 375
316	1	FAB: 363
317	1	FAB: 309
318	1	FAB: 339
319	1	FAB: 375
320	1	FAB: 321
321	1	FAB: 351
322	1	FAB: 357
323	1	FAB: 303
324	1	FAB: 333
325	1	FAB: 409
326	1	FAB: 413
327	2	ES: 369
328	1	ES: 417
329	1	FAB: 255
330	1	FAB: 381
331	1	FAB: 381
332	2	FAB: 355,1
333	2	FAB: 411,2
334	2	FAB: 381,2
335	2	FAB: 381,3
336	2	FAB: 325,2
337	1	FAB: 355
338	1	FAB: 381,31
339	9	FAB: 445
340	1	FAB: 373

[Tabla 115]

Ej.	Syn	Datos
341	1	FAB: 359
342	1	FAB: 305
343	1	FAB: 335

ES 2 537 803 T3

Ej.	Syn	Datos
344	1	FAB: 317
345	1	FAB: 263
346	1	FAB: 347
347	1	FAB: 411
348	1	FAB: 425
349	1	FAB: 355
350	2	FAB: 339.
351	2	FAB: 367,2
352	1	FAB: 415
353	9	FAB: 431
354	1	ES: 385
355	1	FAB: 311,2
356	1	FAB: 325,2
357	1	FAB: 367,2
358	1	FAB: 399
359	1	FAB: 359
360	1	FAB: 413
361	1	FAB: 373
362	1	FAB: 367
363	1	FAB: 405
364	1	FAB: 351
365	1	FAB: 335
366	2	FA: 325,2
367	1	FAB: 363
368	1	FAB: 309
369	1	FAB: 353
370	1	FAB: 421
371	14	FAB: 402
372	1	FAB: 349
373	1	FAB: 385
374	2	FAB: 339,4
375	2	FAB: 339,28
376	2	FAB: 367,2
377	2	FAB: 381,2
378	2	FAB: 381,3
379	1	FAB: 377
380	1	FAB: 363
381	1	FAB: 365
382	1	FAB: 389
383	1	FAB: 417
384	1	FAB: 377
385	1	FAB: 381
386	1	FAB: 365
387	1	FAB: 417
388	1	FAB: 349
389	1	FAB: 347
390	1	FAB: 375
391	1	FAB: 339,3
392	1	ES: 339,3
393	1	ES: 339,3
394	1	ES: 339,3
395	1	FAB: 427
396	1	FAB: 375
397	1	ES: 347
398	1	ES: 355,4
399	1	ES: 355,3
400	1	ES: 357
401	1	ES: 383
402	1	FAB: 375
403	1	FAB: 321
404	1	FAB: 495
405	1	FAB: 441

Ej.	Syn	Datos
406	1	FAB: 415
407	1	FAB: 361
408	1	FAB: 415
409	1	FAB: 375
410	1	ES: 395
411	1	FAB: 369
412	1	FAB: 389
413	1	FAB: 331
414	1	FAB: 375
415	1	ES: 375
416	1	FAB: 429
417	1	FAB: 401
418	1	FAB: 443
419	1	FAB: 415
420	1	FAB: 353

[Tabla 116]

Ej.	Syn	Datos
421	1	FAB: 401
422	1	FAB: 387
423	1	FAB: 401
424	1	FAB: 455
425	1	FAB: 407,2
426	1	FAB: 407,2
427	1	FAB: 375
428	1	FAB: 321
429	1	FAB: 389
430	1	FAB: 335
431	1	FAB: 429
432	1	FAB: 401
433	1	FAB: 407
434	1	FAB: 427
435	1	FAB: 355
436	1	FAB: 375
437	1	FAB: 355
438	1	ES: 361
439	1	FAB: 375
440	1	FAB: 385,4
441	1	FAB: 411
442	1	FAB: 357
443	1	FAB: 385,3
444	1	FAB: 391
445	1	ES: 355
446	1	ES: 355
447	1	FAB: 339
448	1	FAB: 355
449	1	FAB: 359
450	1	ES: 305
451	1	FAB: 345
452	1	FAB: 359
453	14	FAB: 339
454	14	FAB: 343
455	14	FAB: 355
456	1	ES: 343
457	14	FAB: 343
458	1	ES: 377,86
459	1	FAB: 377,2
460	1	ES: 363,81
461	1	FAB: 363,2
462	1	FAB: 345
463	1	FAB: 359
464	1	FAB: 339

Ej.	Syn	Datos
465	1	FAB: 409
466	1	FAB: 359
467	1	FAB: 375
468	1	ES: 364,31
469	1	FAB: 363,2
470	1	FAB: 359
471	1	FAB: 377
472	1	FAB: 375
473	1	FAB: 361
474	1	FAB: 361
475	1	ES: 377
476	1	ES: 363
477	1	FAB: 385,4
478	1	ES: 365
479	1	ES: 375
480	1	ES: 377
481	1	ES: 403
482	1	ES: 349
483	1	ES: 345
484	1	ES: 397
485	1	ES: 343
486	1	ES: 393
487	1	ES: 339
488	1	ES: 399
489	1	ES: 362,13
490	1	FAB: 361,3
491	1	ES: 360,29
492	1	FAB: 359,3
493	1	FAB: 355
494	1	AP: 375,08
495	1	FAB: 375,2
496	1	ES: 367,3
497	1	FAB: 326
498	1	Flab: 432
499	1	ES: 448
500	1	FAB: 393

[Tabla 117]

Ej.	Syn	Datos
501	1	ES: 389
502	14	ES: 409
503	1	ES: 409
504	1	ES: 375
505	1	ES: 389
506	1	ES: 321
507	1	ES: 335
508	1	ES: 415
509	1	ES: 409
510	1	ES: 405
511	16	ES: 407
512	16	ES: 399
513	16	ES: 413
514	16	ES: 423
515	17	ES: 331
516	17	ES: 387
517	17	ES387
518	17	ES: 464
519	17	ES: 435
520	17	ES: 435
521	17	ES: 401
522	17	ES: 421
523	17	ES: 481

ES 2 537 803 T3

Ej.	Syn	Datos
524	17	ES: 387
525	17	ES: 407
526	17	ES: 421
527	16	ES: 419
528	17	ES: 371
529	17	ES: 371
530	17	ES: 371
531	17	ES: 385
532	17	ES: 399
533	17	ES: 399
534	17	ES: 399
535	17	ES: 371
536	17	ES: 385
537	6	ES: 363
538	6	ES: 359
539	6	ES: 363
540	1	FAB: 407
541	1	FAB: 345
542	2	FAB: 359
543	1	ES: 353
544	2	FAB: 345
545	1	FAB: 331
546	1	APCI: 319,08
547	1	ES: 374,08
548	6	ES: 361
549	1	ES: 357
550	1	ES: 433
551	6	ES: 365
552	1	ES: 350
553	1	ES: 404
554	1	ES: 389
555	1	FAB: 419,3
556	1	FAB: 365,2
557	1	ES: 343
558	1	ES: 343
559	1	ES: 405
560	1	ES: 357
561	1	ES: 361,3
562	1	ES: 361,3
563	1	ES: 437
564	1	ES: 439
565	1	ES: 443
566	1	ES: 441
567	1	ES: 441
568	1	ES: 385,3
569	1	ES: 385,2
570	1	ES: 385,3
571	1	ES: 385,3
572	1	ES: 385,3
573	1	ES: 375,3
574	1	FAB: 375,2
575	1	FAB: 355
576	1	ES: 375,2
577	1	ES: 375,2
578	1	ES: 375,2
579	1	ES: 375,2

[Tabla 118]

Ej.	Datos
14	RMN: 0,29 - 0,42 (8H, m), 0,85 - 0,88 (2H, m), 2,88 - 4,41 (8H, m), 6,24 y 6,49 (1H, s), 7,20 - 7,74 (6H, m), 8,43 y 8,56 (1H, m).
15	RMN: 1,03 - 2,53 (19H, m), 2,93 - 3,01 (4H, m), 3,57 - 3,72 (2H, m), 3,99 (1H, d, J = 16,2Hz), 4,13 (1H, d, J = 16,2Hz), 5,11 (1H, d, J = 9,6Hz), 7,16 - 7,23 (4H, m).
101	RMN: 1,01 - 1,73 (11H, m), 2,86 (2H, m), 3,58 (1H, m), 3,67 (1H, m), 3,97 (1H, m), 4,12 (1H, m), 5,11 (1H, d, J = 6,9Hz), 7,14 - 7,22 (4H, m).
102	RMN: 1,03 - 1,72 (16H, m), 2,79 - 3,01 (4H, m), 3,59 (1H, m), 3,68 (1H, m), 3,78 (1H, m), 4,03 (1H, m), 4,16 (1H, d, J = 12,0Hz), 5,10 (1H, d, J = 6,9Hz), 7,16 - 7,22 (4H, m).
103	RMN: 1,03 - 1,83 (16H, m), 2,81 - 3,01 (4H, m), 3,24 (1H, m), 3,60 (1H, m), 3,66 (1H, m), 3,97 - 4,19 (2H, m), 5,10 (1H, d, J = 6,9Hz), 7,15 - 7,23 (4H, m).
104	RMN: 0,88 - 1,72 (19H, m), 2,10 (1H, m), 2,51 - 2,99 (4H, m), 3,42 (1H, m), 3,58 (1H, m), 3,66 (1H, m), 3,95 (1H, d, J = 11,8Hz), 4,11 (1H, s), 4,28 (1H, d, J = 11,8Hz), 5,07 (1H, m), 7,15 - 7,23 (4H, m).
105	RMN: 1,00 - 1,76 (25H, m), 2,22 (1H, s, a), 2,98 (2H, m), 3,72 (2H, m), 3,94 (1H, d, J = 12,0Hz), 4,10 (1H, d, J = 12,0Hz), 5,11 (1H, d, J = 6,9Hz), 7,14 - 7,23 (4H, m).
106	RMN: 1,00 - 2,03 (19H, m), 2,87 - 2,99 (4H, m), 3,34 (1H, m), 3,66 (1H, m), 4,04 (1H, d, J = 12,1Hz), 4,19 (1H, d, J = 12,1Hz), 5,10 (1H, d, J = 7,5Hz), 7,14 - 7,23 (4H, m).
107	RMN: 0,97 - 1,66 (11H, m), 2,85 (2H, m), 3,46 (2H, m), 3,67 - 3,77 (3H, m), 4,27 (2H, m), 5,10 (1H, m), 7,13 - 7,21 (4H, m), 7,34 - 7,43 (5H, m).
108	RMN: 0,97 - 1,66 (11H, m), 2,85 (2H, m), 3,46 (2H, m), 3,67 - 3,77 (3H, m), 4,27 (2H, m), 5,14 (1H, m), 7,13 - 7,21 (4H, m), 7,34 - 7,43 (5H, m).
109	RMN: 1,04 - 1,70 (11H, m), 2,77 - 4,24 (7H, m), 5,12 (1H, d, J = 6,9Hz), 7,17 - 7,34 (9H, m).
110	RMN: 1,04 - 1,70 (11H, m), 2,77 - 4,24 (7H, m), 5,12 (1H, d, J = 6,9Hz), 7,17 - 7,34 (9H, m).
111	RMN: 1,02 - 1,68 (21H, m), 2,82 (2H, m), 2,98 (2H, m), 3,56 - 3,67 (2H, m), 3,97 (1H, d, J = 16,4Hz), 4,11 (1H, d, J = 16,0Hz), 5,11 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,13 (1H, m), 7,36 (1H, m), 7,42 (1H, m), 7,47 (1H, d, J = 1,6Hz).
112	RMN: 1,00 - 1,68 (21H, m), 2,85 (2H, m), 3,03 (2H, m), 3,64 (2H, m), 3,98 (1H, d, J = 16,4Hz), 4,12 (1H, d, J = 16,0Hz), 5,22 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,64 (1H, m), 7,69 (1H, m), 7,74 (1H, s).
113	RMN: 1,02 - 1,67 (21H, m), 2,86 (2H, m), 2,98 (2H, m), 3,56 - 3,68 (2H, m), 3,98 (1H, d, J = 16,0Hz), 4,10 (1H, d, J = 16,0Hz), 5,12 (1H, d, J = 9,6Hz), 7,01 (1H, m), 7,09 (1H, m), 7,21 (1H, m).
114	RMN: 1,03 - 1,64 (11H, m), 2,77 (2H, m), 3,17 (2H, m), 3,20 - 4,11 (2H, m), 4,64 - 4,70 (1H, m), 5,05 (1H, m), 5,28 - 5,34 (1H, m), 7,07 - 7,23 (14H, m).
115	RMN: 1,03 - 1,64 (11H, m), 2,77 (2H, m), 3,17 (2H, m), 3,20 - 4,11 (2H, m), 4,64 - 4,70 (1H, m), 5,05 (1H, m), 5,28 - 5,34 (1H, m), 7,07 - 7,23 (14H, m).
116	RMN: 0,99, 1,68 (21H, m), 2,85 (1H, m), 2,98 (1H, m), 3,56 - 3,67 (1H, m), 3,98 (1H, d, J = 16,2Hz), 4,12 (1H, d, J = 16,2Hz), 5,12 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,19 - 7,33 (3H, m).
117	RMN: 1,01 - 1,72 (11H, m), 2,95 (2H, m), 3,26 (2H, m), 3,46 - 3,67 (3H, m), 4,03 (1H, m), 4,17 (1H, m), 4,75 (1H, m), 5,12 (1H, m), 7,16 - 7,22 (4H, m), 7,32 - 7,38 (5H, m).

[Tabla 119]

Ej.	Datos
118	RMN: 1,01 - 1,72 (11H, m), 2,95 (2H, m), 3,26 (2H, m), 3,46 - 3,67 (3H, m), 4,03 (1H, m), 4,17 (1H, m), 4,75 (1H, m), 5,12 (1H, m), 7,16 - 7,22 (4H, m), 7,32 - 7,38 (5H, m).
119	RMN: 0,98 - 1,67 (17H, m), 1,88 (1H, m), 2,05 (1H, m), 2,75 (1H, m), 2,97 (2H, m), 3,49 - 4,20 (5H, m), 5,11 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,12 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,36 (1H, m), 7,47 (1H, s).
120	RMN: 1,03 - 1,68 (17H, m), 1,88 (1H, m), 2,05 (1H, m), 2,77 (1H, m), 2,97 (2H, m), 3,48 - 4,21 (5H, m), 5,11 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,16 - 7,22 (4H, m).
121	RMN: 1,03 - 4,77 (34H, m), 5,14 y 5,18 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,16 - 7,21 (4H, m).
122	RMN: 1,03 - 1,68 (11H, m), 2,77 - 4,25 (11H, m), 5,14 (1H, d, J = 10,0Hz), 7,01 - 7,35 (8H, m).
123	RMN: 1,03 - 1,71 (11H, m), 2,78 - 4,25 (11H, m), 5,14 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,20 - 7,34 (8H, m).
124	RMN: 0,97 - 1,69 (20H, m), 2,77 - 4,29 (9H, m), 5,12 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,16 - 7,22 (4H, m).
125	RMN: 0,84 - 1,70 (24H, m), 2,97 - 4,18 (9H, m), 5,12 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,16 - 7,23 (4H, m).
126	RMN: 1,07 - 1,81 (17H, m), 2,86 - 2,98 (4H, m), 3,38 - 3,70 (2H, m), 3,85 (4H, s), 4,00 (1H, d, J = 16,0Hz), 4,14 (1H, d, J = 16,0Hz), 5,11 (1H, d, J = 9,6Hz), 7,14 - 7,23 (4H, m).
127	RMN: 0,85 - 1,70 (20H, m), 2,51 - 3,04 (3H, m), 3,56 - 4,22 (6H, m), 5,12 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,16 - 7,22 (4H, m).
128	RMN: 1,03 - 4,77 (34H, m), 5,14 y 5,18 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,16 - 7,21 (4H, m).
129	RMN: 1,01 - 1,68 (21H, m), 2,68 - 2,99 (7H, m), 3,65 (2H, m), 4,10 (1H, d, J = 16,2Hz), 4,22 (1H, d, J = 16,2Hz), 5,11 (1H, dmJ = 9,6Hz), 7,11 - 7,22 (4H, m).
130	RMN: 1,05 - 1,73 (23H, m), 2,86 - 2,99 (4H, m), 3,55 - 3,67 (2H, m), 4,01 (1H, d, J = 16,4Hz), 4,14 (1H, d, J = 16,4Hz), 5,11 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,16 - 7,23 (4H, m).
132	RMN: 1,01 - 1,71 (19H, m), 2,95 - 3,10 (4H, m), 3,54 (1H, m), 3,66 (1H, m), 4,00 (1H, d, J = 16,0Hz), 4,14 (1H, d, J = 16,0Hz), 5,11 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,14 - 7,23 (4H, m).
133	RMN: 1,01 - 1,70 (4H, m), 2,74 - 2,97 (4H, m), 3,34 - 4,19 (5H, m), 5,10 (1H, d, J = 9,6Hz), 7,16 - 7,22 (4H, m).
134	RMN: 1,01 - 1,70 (14H, m), 2,74 - 2,97 (4H, m), 3,34 - 4,19 (5H, m), 5,10 (1H, d, J = 9,6Hz), 7,16 - 7,22 (4H, m).
135	RMN: 1,01 - 2,20 (15H, m), 2,56 - 3,81 (6H, m), 4,32 (1H, d, J = 16,0Hz), 4,40 (1H, m), 4,49 (1H, d, J = 16,0Hz), 5,10 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,15 - 7,23 (4H, m).
136	RMN: 1,02 - 1,70 (11H, m), 2,95 - 3,77 (9H, m), 4,05 (1H, d, J = 16,2Hz), 4,17 (1H, d, J = 16,2Hz), 5,11 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,14 - 7,22 (4H, m).
137	RMN: 1,03 - 1,60 (11H, m), 1,69 (1H, m), 1,85 (1H, m), 2,96 - 4,47 (11H, m), 5,10 (1H, d, J = 9,6Hz), 7,14 - 7,22 (4H, m).
138	RMN: 0,31 (2H, m), 0,96 - 1,70 (23H, m), 2,49 - 4,19 (9H, m), 5,11 (1H, m), 7,12 - 7,22 (4H, m).
139	RMN: 1,06 - 1,69 (21H, m), 2,83 - 2,96 (4H, m), 3,19 (3H, s), 3,49 - 4,20 (12H, m), 5,11 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,14 - 7,21 (4H, m).
140	RMN: 1,03 - 1,70 (15H, m), 2,86 - 2,99 (4H, m), 3,34 - 3,72 (6H, m), 3,98 (1H, d, J = 16,4Hz), 4,11 (1H, d, J = 16,4Hz), 5,11 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,14 - 7,22 (4H, m).

[Tabla 120]

Ej.	Datos
141	RMN: 0,99 - 1,97 (25H, m), 2,84 - 3,89 (11H, m), 5,18 (1H, d, J = 9,6Hz), 7,10 - 7,18 (4H, m).
145	RMN: 1,00 - 1,67 (17H, m), 2,84 - 2,97 (4H, m), 3,24 - 3,67 (6H, m), 5,13 (1H, d, J = 9,6Hz), 7,11 - 7,18 (4H, m).
146	RMN: 1,03 - 1,67 (11H, m), 2,83 - 3,97 (11H, m), 4,02 (1H, d, J = 16,2Hz), 4,14 (1H, d, J = 16,2Hz), 5,11 (1H, d, J = 9,6Hz), 7,16 - 7,22 (4H, m).
147	RMN: 0,87 (3H, t, J = 7,2Hz), 1,04 - 1,70 (10H, m), 2,78 (1H, m), 2,94 - 3,00 (4H, m), 3,56 - 4,02 (4H, m), 4,04 (1H, d, J = 16,0Hz), 4,17 (1H, d, J = 16,0Hz), 5,11 (1H, d, J = 9,6Hz), 7,16 - 7,23 (4H, m).
152	RMN: 0,86 (3H, t, J = 7,4Hz), 1,00 - 1,70 (13H, m), 2,50 (1H, m), 2,92 - 3,71 (6H, m), 4,01 (1H, d, J = 16,0Hz), 4,15 (1H, d, J = 16,0Hz), 5,11 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,14 - 7,22 (4H, m).
153	RMN: 1,00 - 1,67 (14H, m), 2,50 - 3,75 (9H, m), 5,12 (1H, d, J = 9,2Hz), 6,53 (2H, s), 7,14 - 7,19 (4H, m).
156	RMN: 1,07 - 1,96 (15H, m), 2,85 - 5,19 (13H, m), 7,10 - 7,47 (4H, m).
157	RMN: 1,03 - 1,71 (11H, m), 2,85 - 3,05 (4H, m), 3,25 - 3,37 (5H, m), 3,57 - 3,68 (2H, m), 4,01 (1H, m), 4,08 (1H, d, J = 16,0Hz), 4,19 (1H, d, J = 16,0Hz), 5,10 (1H, d, J = 9,2Hz), 5,58 (1H, m), 7,16 - 7,22 (4H, m), 8,75 (1H, a).
158	RMN: 1,01 - 1,70 (11H, m), 2,68 - 3,00 (4H, m), 3,20 (1H, m), 3,40 (1H, m), 3,54 (1H, m), 3,66 (1H, m), 4,05 (1H, d, J = 16,2Hz), 4,22 (1H, d, J = 16,2Hz), 5,12 (1H, d, J = 9,2Hz), 6,69 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,03 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,16 - 7,23 (4H, m).
159	RMN: 1,24 - 1,56 (10H, m), 2,78 - 3,04 (4H, m), 3,55 (1H, m), 3,64 (1H, m), 4,05 (1H, d, J = 16,3Hz), 4,16 (1H, d, J = 16,3Hz), 6,65 (1H, s), 7,13 - 7,28 (8H, m).
160	RMN: 1,09 (3H, m), 2,74 - 2,82 (2H, m), 2,90 - 3,01 (2H, m), 3,52 (1H, m), 3,65 (1H, m), 3,96 (1H, m), 4,09 (1H, d, J = 16,0Hz), 4,18 (1H, m), 6,65 (1H, s), 7,13 - 7,28 (8H, m).
161	RMN: 2,84 (1H, m), 6,98 (1H, m), 3,27 - 3,37 (5H, m), 3,98 (1H, m), 4,10 (1H, d, J = 16,1Hz), 4,19 (1H, m), 6,65 (1H, s), 7,13 - 7,28 (4H, m).
163	RMN: 1,15 - 1,55 (10H, m), 2,67 - 3,04 (4H, m), 3,63 (2H, m), 4,04 (1H, d, J = 16Hz), 4,20 (1H, d, J = 16Hz), 6,66 (1H, s), 7,26 - 7,37 (4H, m), 7,43 (2H, m), 7,80 (2H, m).
164	RMN: 1,10 (6H, d, J = 6Hz), 2,67 - 3,03 (4H, m), 3,62 (2H, m), 3,96 (1H, m), 4,09 (1H, d, J = 16,8Hz), 4,23 (1H, m), 6,66 (1H, s), 7,27 - 7,37 (4H, m), 7,41 (2H, m), 7,80 (2H, m).
165	RMN: 1,23 - 1,57 (10H, m), 2,72 - 3,02 (4H, m), 3,56 (1H, m), 3,69 (1H, m), 3,92 (1H, d, J = 16,4Hz), 4,06 (1H, d, J = 16,4Hz), 6,73 (1H, s), 7,24 - 7,31 (4H, m), 7,47 (1H, m), 7,55 - 7,58 (2H, m), 7,64 (1H, m).
166	RMN: 1,10 (6H, m), 2,73 - 3,03 (4H, m), 3,58 (1H, m), 3,66 (1H, m), 3,97 (1H, m), 4,11 (1H, d, J = 16,4Hz), 4,24 (1H, m), 6,72 (1H, s), 7,25 - 7,30 (4H, m), 7,48 (1H, m), 7,55 - 7,59 (2H, m), 7,65 (1H, m).
167	RMN: 1,22 - 1,56 (10H, m), 2,96 - 3,12 (4H, m), 3,54 (1H, m), 3,85 (1H, m), 4,06 (1H, d, J = 16,6Hz), 4,13 (1H, d, J = 16,6Hz), 6,82 (1H, s), 7,14 - 7,31 (5H, m), 7,50 - 7,60 (2H, m), 7,80 (1H, m).

[Tabla 121]

Ej.	Datos	
171	RMN: 2,80 (1H, m), 2,95 - 2,99 (2H, m), 3,07 (1H, m), 3,23 - 3,34 (5H, m), 3,55 (1H, m), 3,85 (1H, m), 3,95 (1H, m), 4,05 - 4,19 (2H, m), 6,80 (2H, m), 7,14 - 7,31 (4H, m), 7,52 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,79 (1H, d, J = 8Hz).	
172	RMN: 1,08 (6H, d, J = 6,4Hz), 2,74 - 4,21 (9H, m), 6,73 (1H, s), 7,11 - 7,34 (7H, m).	
173	RMN: 1,09 - 1,57 (10H, m), 2,81 - 3,05 (4H, m), 3,67 - 3,72 (2H, m), 4,07 (1H, d, J = 16,2Hz), 4,15 (1H, d, J = 16,2Hz), 6,73 (1H, s), 7,11 - 7,34 (7H, m).	
174	RMN: 1,07 (6H, d, J = 76,4Hz), 2,72 (1H, m), 2,87 (1H, m), 2,96 - 3,12 (2H, m), 3,54 (1H, m), 3,84 - 3,94 (2H, m), 4,04 - 4,19 (2H, m), 6,80 - 6,83 (2H, m), 7,14 - 7,31 (4H, m), 7,50 - 7,60 (2H, m), 7,80 (1H, d, J = 7,6Hz).	
175	RMN: 2,83 - 3,07 (4H, m), 3,24 - 3,38 (5H, m), 3,64 - 3,72 (2H, m), 3,96 (1H, m), 4,11 - 4,21 (2H, m), 6,74 (1H, s), 7,11 - 7,34 (7H, m).	
176	RMN: 0,98 - 1,70 (14H, m), 2,72 - 2,99 (4H, m), 3,61 (2H, m), 3,96 (1H, m), 4,01 (1H, d, J = 16Hz), 4,13 (1H, d, J = 16Hz), 5,01 (1H, d, J = 9,6Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,35 - 7,47 (2H, m).	
177	RMN: 1,01,70 (11H, m), 2,82 - 3,04 (4H, m), 3,24 - 3,36 (5H, m), 3,61 (2H, m), 3,98 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 16Hz), 4,14 (1H, d, J = 16Hz), 5,11 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,35 - 7,47 (2H, m).	
180	RMN: 1,97 - 1,68 (11H, m), 2,86 (2H, m), 2,99 (2H, m), 3,26 - 3,41 (5H, m), 3,62 (1H, m), 3,73 (1H, m), 4,09 (1H, d, J = 16,2Hz), 4,18 (1H, d, J = 16,2 Hz), 5,13 (1H, d, J = 9,6Hz), 7,12 - 7,23 (2H, m), 7,54 (1H, d, J = 8Hz).	
181	RMN: 0,99 - 1,68 (14H, m), 2,72 - 3,00 (4H, m), 3,62 (1H, m), 3,74 (1H, m), 3,95 (1H, m), 4,08 (1H, d, J = 16Hz), 4,17 (1H, d, J = 16Hz), 5,13 (1H, d, J = 9,6Hz), 7,12 - 7,23 (2H, m), 7,54 (1H, m).	
182	RMN: 0,99 - 1,67 (14H, m), 2,72 - 2,95 (4H, m), 3,61 (2H, m), 3,95 (1H, m), 4,01 (1H, d, J = 16Hz), 4,13 (1H, d, J = 16Hz), 5,14 (1H, d, J = 9,6Hz), 7,19 (1H, m), 7,39 - 7,43 (2H, m).	
183	RMN: 1,0,95 - 1,68 (11H, m), 2,80 - 3,04 (4H, m), 3,24 - 3,36 (5H, m), 3,61 (2H, m), 3,98 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 16Hz), 4,14 (1H, d, J = 16Hz), 5,14 (1H, d, J = 9,6Hz), 7,19 (1H, m), 7,38 - 7,42 (2H, m).	
204	RMN: 1,03 - 1,66 (15H, m), 2,87 - 2,95 (4H, m), 3,54 - 3,80 (8H, m), 5,13 (1H, d, J = 9,2Hz), 6,56 (2H, s), 7,12 - 7,19 (4H, m).	
205	RMN: 1,21 - 1,54 (10H, m), 2,80 - 3,07 (4H, m), 3,59 (1H, m), 3,78 (1H, m), 4,10 (2H, m), 6,76 (1H, s), 7,06 - 7,32 (7H, m), 7,49 (1H, d, J = 7,2Hz).	
206	RMN: 1,08 (3H, d, J = 6,4Hz), 2,70 - 3,07 (4H, m), 3,58 (1H, m), 3,79 (1H, m), 3,94 (1H, m), 4,14 (2H, m), 6,76 (1H, m), 7,04 - 7,32 (7H, m), 7,49 (1H, d, J = 7,6Hz).	
207	RMN: 2,81 - 3,04 (4H, m), 3,24 - 3,35 (5H, m), 3,57 (1H, m), 3,78 (1H, m), 3,95 (1H, m), 4,15 (2H, m), 6,76 (1H, m), 7,05 - 7,32 (7H, m), 7,49 (1H, d, J = 8Hz).	
208	RMN: 1,23 - 1,54 (10H, m), 2,38 y 2,48 (3H, s), 2,81 - 4,41 (8H, m), 6,15 y 6,43 (1H, s), 6,83 y 7,10 (1H, d, J = 7,6Hz), 7,18 - 7,32 (5H, m), 7,62 - 7,68 (1H, m).	
211	RMN: 1,10 (3H, d, J = 7,2Hz), 2,74 - 2,99 (4H, m), 3,59 - 3,64 (4H, m), 3,97 (1H, m), 4,10 (1H, d, J = 16,4Hz), 4,23 (1H, m), 6,63 (1H, s), 7,00 - 7,38 (4H, m).	

[Tabla 122]

Ej.	Datos
212	RMN: 1,240 - 1,58 (10H, m), 2,77 - 3,02 (4H, m), 3,63 (2H, m), 4,06 (1H, d, J = 16Hz), 4,22 (1H, d, J = 16Hz), 6,63 (1H, s), 7,01 - 7,38 (8H, m).
220	RMN: 1,24 - 1,58 (10H, m), 2,77 - 3,05 (4H, m), 3,57 - 3,66 (2H, m), 4,06 (1H, d, J = 16,2Hz), 4,22 (1H, d, J = 16,2Hz), 6,63 (1H, s), 7,13 - 7,41 (8H, m).
221	RMN: 1,0 (3H, d, J = 6,4Hz), 2,74 - 3,04 (4H, m), 3,56 - 3,66 (2H, m), 3,97 (1H, m), 4,10 (1H, d, J = 16,4Hz), 4,23 (1H, m), 6,63 (1H, s), 7,11 - 7,39 (8H, m).
222	RMN: 2,78 - 3,09 (4H, m), 3,27 - 3,37 (7H, m), 3,58 - 3,63 (2H, m), 3,99 (1H, m), 4,10 (1H, d, J = 16,4Hz), 4,23 (1H, m), 6,63 (1H, s), 6,99 - 7,37 (8H, m).
223	RMN: 2,78 - 3,09 (4H, m), 3,27 - 3,37 (7H, m), 3,56 - 3,66 (2H, m), 3,99 (1H, m), 4,11 (1H, d, J = 16,4Hz), 4,24 (1H, m), 6,64 (1H, s), 7,11 - 7,39 (8H, m).
224	RMN: 0,79 - 1,67 (21H, m), 2,82 - 2,99 (4H, m), 3,58 - 3,69 (2H, m), 3,99 (1H, d, J = 16,4Hz), 4,12 (1H, d, J = 16,4Hz), 5,32 (1H, d, J = 9,6Hz), 7,15 - 7,23 (4H, m).
226	RMN: 0,81 - 0,89 (6H, m), 1,09 (3H, m), 1,24 - 1,41 (1H, m), 1,67 (1H, m), 2,72 - 2,99 (4H, m), 3,60 - 3,66 (2H, m), 3,95 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 16,2Hz), 4,14 (1H, d, J = 16,2Hz), 5,32 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,17 - 7,23 (4H, m).
227	RMN: 0,80 - 0,88 (6H, m), 1,24 - 1,41 (4H, m), 1,66 (1H, m), 2,79 - 3,02 (4H, m), 3,24 - 3,35 (7H, m), 3,95 (1H, m), 3,99 (1H, d, J = 16,4Hz), 4,10 (1H, d, J = 16,4Hz), 5,32 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,15 - 7,23 (4H, m).
231	RMN: 1,23 - 1,54 (10H, m), 2,81 - 3,01 (4H, m), 3,33 - 4,46 (4H, m), 6,22 y 6,50 (1H, s), 7,13 - 8,58 (8H, m).
232	RMN: 1,07 - 1,10 (3H, m), 2,75 - 3,02 (4H, m), 3,69 (1H, m), 3,92 - 3,98 (2H, m), 4,12 (1H, m), 4,23 (1H, m), 6,43 (1H, s), 7,20 - 7,34 (4H, m), 7,52 (1H, d, J = 7,6Hz), 7,60 (1H, m), 7,74 (1H, m).
233	RMN: 1,24 - 1,55 (10H, m), 2,79 - 3,01 (4H, m), 3,68 (1H, m), 3,94 (1H, m), 4,06 (1H, d, J = 16,2Hz), 4,18 (1H, d, J = 16,2Hz), 6,43 (1H, s), 7,20 - 7,34 (4H, m), 7,51 (1H, d, J = 8Hz), 7,59 (1H, d, J = 7,6Hz), 7,74 (1H, m).
234	RMN: 1,08 - 1,11 (3H, m), 2,75 - 3,02 (4H, m), 3,69 (1H, m), 3,92 - 3,98 (2H, m), 4,12 (1H, d, J = 16Hz), 4,23 (1H, m), 6,44 (1H, s), 7,20 - 7,40 (4H, m), 7,56 (m, d, J = 7,6Hz), 7,83 - 7,87 (2H, m).
235	RMN: 1,23 - 1,55 (10H, m), 2,82 - 3,02 (4H, m), 3,68 (10H, m), 3,95 (1H, m), 4,09 (1H, d, J = 16,6Hz), 4,22 (1H, d, J = 16,6Hz), 6,45 (1H, s), 7,21 - 7,40 (5H, m), 7,57 (1H, d, J = 7,2Hz), 7,85 (1H, m).
236	RMN: 1,08 (3H, d, J = 6,4Hz), 2,73 - 3,07 (4H, m), 3,58 (1H, m), 3,73 (1H, m), 3,95 (1H, m), 4,13 (2H, m), 6,82 y 6,83 (1H, s), 7,01 - 7,46 (8H, m).
237	RMN: 2,81 - 3,07 (4H, m), 3,23 - 3,35 (5H, m), 3,58 (1H, m), 3,72 (1H, m), 3,97 (1H, m), 4,14 (2H, m), 6,82 y 6,83 (1H, s), 7,00 - 7,46 (8H, m).
238	RMN: 1,08 - 1,11 (3H, m), 2,76 - 3,00 (4H, m), 3,68 - 4,35 (8H, m), 6,23 - 7,33 (9H, m).
239	RMN: 2,86 - 3,10 (4H, m), 3,26 - 3,35 (5H, m), 3,35 - 4,33 (8H, m), 6,23 - 7,32 (8H, m).
240	RMN: 1,09 (3H, d, J = 6,4Hz), 2,68 - 3,06 (4H, m), 3,60 (1H, m), 3,87 - 3,95 (2H, m), 4,06 - 4,21 (2H, m), 6,63 y 6,65 (1H, s), 6,79 (1H, m), 7,02 (1H, m), 7,18 (1H, m), 7,25 - 7,39 (3H, m), 7,89 (1H, m).

[Tabla 124]

Ej.	Datos
311	RMN: 1,08 - 1,10 (3H, m), 2,73 - 4,35 (12H, m), 6,23 y 6,74 (1H, s), 6,64 - 7,33 (8H, m).
312	RMN: 2,88 - 4,35 (11H, m), 4,93 - 4,95 (1H, m), 6,22 y 6,75 (1H, s), 6,64 - 7,38 (13H, m).
325	RMN: 1,40 - 1,54 (10H, m), 2,84 - 2,99 (3H, m), 3,62 - 3,76 (1H, m), 3,80 y 3,93 (3H, s), 4,06 - 4,35 (4H, m), 6,23 y 6,73 (1H, s), 6,66 - 7,33 (8H, m).
327	RMN: 1,03 - 1,11 (3H, m), 2,72 - 3,21 (8H, m), 3,74 - 4,30 (6H, m), 6,33 y 6,76 (1H, s), 6,86 - 7,30 (8H, m).
328	RMN: 2,87 - 4,35 (11H, m), 4,93 (1H, m), 6,26 y 6,74 (1H, s), 6,64 - 7,38 (13H, m).
329	RMN: 1,08 - 1,11 (3H, m), 2,74 - 3,01 (4H, m), 3,63 - 4,34 (8H, m), 6,25 y 6,73 (1H, s), 6,63 - 7,32 (8H, m).
330	RMN: 1,47 - 1,93 (6H, m), 2,87 - 3,79 (4H, m), 3,79 y 3,93 (3H, s), 4,01 - 4,36 (4H, m), 6,29 y 6,74 (1H, s), 6,65 - 7,33 (8H, m).
331	RMN: 1,45 - 2,00 (6H, m), 2,88 - 3,76 (4H, m), 3,79 y 3,92 (3H, s), 3,96 - 4,35 (4H, m), 6,29 y 6,74 (1H, s), 6,69 - 7,32 (8H, m).
337	RMN: 2,80 - 3,21 (4H, m), 3,24 y 3,31 (3H, s), 3,54 - 5,58 (8H, m), 7,19 - 7,37 (9H, m).
346	RMN: 1,23 - 1,55 (10H, m), 2,79 - 3,22 (4H, m), 3,25 y 3,32 (3H, s), 3,55 - 4,52 (6H, m), 5,06 y 5,58 (1H, m), 7,18 - 7,32 (4H, m).
349	RMN: 1,08 - 1,10 (3H, m), 2,72 - 4,35 (12H, m), 6,23 y 6,74 (1H, s), 6,64 - 7,33 (8H, m).
354	RMN: 1,35 - 4,56 (24H, m), 5,15 y 5,60 (1H, m), 7,20 - 7,33 (4H, m).
358	RMN: 1,44 - 1,47 (2H, m), 1,64 - 1,79 (10H, m), 2,17 - 2,20 (2H, m), 2,81 - 4,52 (13H, m), 5,06 y 5,58 (1H, m), 7,18 - 7,31 (4H, m).
359	RMN: 0,30 - 0,43 (8H, m), 0,85 - 0,88 (2H, m), 2,82 - 4,52 (13H, m), 5,08 y 5,59 (1H, m), 7,19 - 7,31 (4H, m).
360	RMN: 1,44 - 2,20 (1,4H, m), 2,79 - 4,43 (15H, m), 4,82 y 5,54 (1H, m), 7,16 - 7,22 (4H, m).
361	RMN: 0,29 - 0,43 (8H, m), 0,85 - 0,90 (2H, m), 1,90 - 4,42 (15H, m), 4,83 y 5,53 (1H, m), 7,16 - 7,22 (4H, m).
370	RMN: 0,28 - 0,42 (8H, m), 0,85 - 0,88 (2H, m), 2,89 - 3,16 (4H, m), 3,63 - 4,35 (7H, m), 6,24 y 6,74 (1H, s), 6,69 - 7,33 (8H, m).
371	RMN: 0,77 - 0,82 (6H, m), 1,41 - 1,48 (4H, m), 2,78 - 3,01 (4H, m), 5,47 y 3,65 (1H, m), 3,97 - 4,39 (3H, m), 6,25 y 6,48 (1H, s), 7,21 - 7,73 (6H, m), 8,43 y 8,55 (1H, m).
372	RMN: 0,78 - 0,83 (6H, m), 1,44 - 1,50 (4H, m), 1,89 - 2,06 (2H, m), 2,79 - 4,42 (13H, m), 4,83 y 5,53 (1H, m), 7,16 - 7,22 (4H, m).
373	RMN: 1,45 - 4,85 (25H, m), 5,26 y 5,57 (1H, m), 7,21 - 7,32 (4H, m).
379	RMN: 0,30 - 0,43 (8H, m), 0,87 - 0,90 (2H, m), 2,77 - 4,52 (13H, m), 5,07 y 5,58 (1H, m), 7,04 - 7,11 (2H, m), 7,34 - 7,40 (1H, m).
380	RMN: 0,86 - 0,94 (12H, m), 1,84 - 1,88 (2H, m), 2,80 - 4,52 (13H, m), 5,05 y 5,58 (1H, m), 7,18 - 7,32 (4H, m).
381	RMN: 1,24 - 1,55 (10H, m), 2,83 - 4,51 (13H, m), 5,07 y 5,57 (1H, m), 7,05 - 7,08 (2H, m), 7,34 - 7,39 (1H, m).
383	RMN: 1,44 - 1,77 (12H, m), 2,17 - 2,20 (2H, m), 2,78 - 4,52 (13H, m), 5,07 y 5,58 (1H, m), 7,05 - 7,09 (2H, m), 7,35 - 7,38 (1H, m).

[Tabla 125]

Ej.	Datos
384	RMN: 0,28 - 0,44 (8H, m), 0,87 - 0,90 (2H, m), 2,68 - 4,53 (13H, m), 5,08 y 5,59 (1H, m), 7,06 - 7,25 (3H, m).
385	RMN: 0,85 - 0,94 (12H, m), 1,84 - 1,89 (2H, m), 2,78 - 4,51 (13H, m), 5,06 y 5,58 (1H, m), 7,05 - 7,08 (2H, m), 7,35 - 7,38 (1H, m).
386	RMN: 1,27 - 1,55 (10H, m), 2,68 - 4,48 (13H, m), 5,08 y 5,59 (1H, m), 7,04 - 7,12 (1H, m), 7,19 - 7,25 (2H, m).
387	RMN: 1,44 - 1,79 (12H, m), 2,17 - 2,20 (2H, m), 2,69 - 4,53 (13H, m), 5,07 y 5,59 (1H, m), 7,06 - 7,10 (1H, m), 7,20 - 7,26 (2H, m).
395	RMN: 1,13 - 1,78 (18H, m), 2,18 (2H, m), 2,88 - 3,16 (7H, m), 3,65 (1H, m), 3,85 (1H, m), 4,04 (1H, d, J = 16,6Hz), 4,15 (1H, d, J = 16,6Hz), 5,45 (1 H, s), 7,14 - 7,30 (4H, m).
396	RMN: 1,12 - 1,57 (16H, m), 2,81 - 3,07 (7H, m), 3,66 (1H, m), 3,84 (1H, m), 4,04 (1H, d, J = 16,2Hz), 4,15 (1H, d, J = 16,2Hz), 5,44 (1 H, s), 7,14 - 7,30 (4H, m).
397	RMN: 1,13 - 2,02 (12H, m), 2,83 - 3,16 (7H, m), 3,69 - 4,23 (4H, m), 5,44 (1H, s), 7,14 - 7,31 (4H, m).
400	RMN: 1,01 - 1,07 (3H, m), 2,26 - 4,43 (10H, m), 5,00 y 5,69 (1H, m), 7,05 - 7,40 (8H, m).
401	RMN: 1,25 - 1,94 (6H, m), 2,70 - 4,46 (10H, m), 5,02 y 5,67 (1H, m), 7,07 - 7,26 (8H, m).
409	RMN: 1,14 - 1,57 (13H, m), 2,53 - 4,50 (15H, m), 5,06 y 5,55 (1H, m), 7,05 - 7,12 (4H, m).
410	RMN: 1,25 - 1,94 (6H, m), 2,38 - 4,47 (13H, m), 4,98 y 5,72 (1H, m), 6,79 - 7,29 (8H, m).
411	RMN: 1,02 - 1,06 (3H, m), 2,23 - 4,38 (14H, m), 4,96 y 5,72 (1H, m), 6,79 - 7,29 (8H, m).
415	RMN: 0,86 - 0,94 (6H, m), 1,15 - 1,62 (10H, m), 1,88 - 2,04 (1H, m), 2,60 - 5,04 (12H, m), 6,52 (2H, s), 6,72 - 6,79 (2H, m), 7,06 - 7,12 (1H, m).
420	RMN: 1,00 - 1,08 (3H, m), 2,10 - 4,51 (14H, m), 4,95 y 5,59 (1H, m), 6,83 - 7,28 (8H, m).
421	RMN: 1,03 (3H, d, J = 7,2Hz), 2,58 - 2,95 (4H, m), 3,76 - 3,88 (2H, m), 4,13 (1H, d, J = 16Hz), 4,18 (1H, d, J = 16Hz), 6,61 (1H, d, J = 7,2Hz), 7,06 - 7,32 (13H, m).
422	RMN: 2,67 - 2,97 (4H, m), 3,38 (2H, m), 3,80 (2H, m), 4,19 (2H, s), 6,61 (1H, d, J = 8Hz), 7,06 - 7,32 (13H, m).
433	RMN: 0,99 - 1,11 (3H, m), 2,12 - 4,53 (13H, m), 4,94 y 5,72 (1H, m), 7,03 - 7,80 (8H, m).
434	RMN: 0,99 - 1,11 (3H, m), 2,12 - 4,53 (11H, m), 4,94 y 5,71 (1H, m), 7,03 - 7,80 (8H, m).
436	RMN: 1,14 - 1,55 (13H, m), 2,49 - 4,50 (15H, m), 5,08 y 5,56 (1H, m), 7,05 - 7,12 (3H, m).
439	RMN: 1,14 - 1,56 (13H, m), 2,49 - 4,50 (15H, m), 5,07 y 5,56 (1H, m), 7,05 - 7,12 (3H, m).
497	RMN: 1,09 - 1,10 (3H, m), 2,75 - 3,00 (4H, m), 3,37 - 4,48 (4H, m), 6,22 y 6,50 (1H, s), 7,12 - 8,58 (8H, m).

Además, las estructuras de otros compuestos de la presente invención se muestran en las Tablas 126 y 127. Es posible producir fácilmente estos compuestos de acuerdo con los métodos mencionados anteriormente descritos en los procesos de producción y en los ejemplos y métodos evidentes para un experto en la arte, o modificaciones de los mismos.

Adicionalmente, en las Tablas, N° representa un número del compuesto.

[Tabla 127]

N°	Estructura
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	

Los resultados del análisis de varios compuestos de los Ejemplos de Producción mediante cromatografía en columna quiral se muestran en las Tablas 128 y 129.

Además, en las Tablas, TR representa un tiempo de retención (min) y PO representa una pureza óptica (% ee).

[Tabla 128]

Rex	Condición	TR	PO
20	Columna: DAICEL CHIRALPAK AD-RH 4,6 x 150 mm Detección: UV: 230 nm Caudal: 0,5 ml/min Eluyente: Tampón fosfato 20 mM (pH 9)/MeCN = 60/40 Temperatura de la columna: 40 °C	18,22	>99,5
21	Columna: DAICEL CHRALPAK AS-RH 4,6x150mm Detección: UV210 nm Caudal: 0,8 ml/min Eluyente: Tampón fosfato 20 mM (pH 9)/MeCN = 50/50 Temperatura de la columna: 40 °C	24,11	>99,5
22	Columna: DAICEL CHRALCEL OJ-RH 4,6x150mm Detección: UV210 nm Caudal: 0,8 ml/min Eluyente: Tampón fosfato 20 mM (pH 9)/MeCN = 70/30 Temperatura de la columna: 40 °C	9,24	99,20
81	Columna: DAICEL CHRALPAK AS-RH 4,6x150mm Detección: UV210 nm Caudal: 0,8 ml/min Eluyente: Tampón fosfato 20 mM (pH 9)/MeCN = 45/55 Temperatura de la columna: 40 °C	15,95	>99
82	Columna: DAICEL CHRALCEL OJ-RH 4,6x150mm Detección: UV210 nm Caudal: 0,8 ml/min Eluyente: Tampón fosfato 20 mM (pH 9)/MeCN = 70/30 Temperatura de la columna: 40 °C	43,39	92
83	Columna: DAICEL CHRALCEL OD-RH 4,6x150mm Detección: UV210 nm Caudal: 0,8 ml/min Eluyente: Tampón fosfato 20 mM (pH 9)/MeCN = 20/80 Temperatura de la columna: 40 °C	52,48	98
513	Columna: DAICEL CHRALCEL OD-RH 4,6x150mm Detección: UV210 nm Caudal: 0,8 ml/min Eluyente: Tampón fosfato 20 mM (pH 9)/MeCN = 20/80 Temperatura de la columna: 40 °C	60,99	97,40
547A	Columna: DAICEL CHIRALPAK AD-RH 4,6x150mm Detección: UV: 230 nm Caudal: 0,5 ml/min Eluyente: Tampón fosfato 20 mM (pH 9)/MeCN = 60/40 Temperatura de la columna: 40 °C	15	95

[Tabla 129]

Rex	Condición	TR	PO
566	Columna: DAICEL CHRALCEL OJ-RH 4,6x150mm Detección: UV210 nm Caudal: 0,8 ml/min Eluyente: Tampón fosfato 20 mM (pH 9)/MeCN = 70/30 Temperatura de la columna: 40 °C	11,28	98,30

Rex	Condición	TR	PO
567	Columna: DAICEL CHRALCEL OD-RH 4,6x150mm Detección: UV230 nm Caudal: 0,8 ml/min Eluyente: Tampón fosfato 20 mM (pH 9)/MeCN = 45/55 Temperatura de la columna: 40 °C	28,60	>99
570	Columna: DAICEL CHRALCEL OD-RH 4,6x150mm Detección: UV210 nm Caudal: 0,8 ml/min Eluyente: Tampón fosfato 20 mM (pH 9)/MeCN = 60/40 Temperatura de la columna: 40 °C	36,76	>99
572	Columna: DAICEL CHRALPAK AS-RH 4,6x150mm Detección: UV210 nm Caudal: 0,8 ml/min Eluyente: Tampón fosfato 20 mM (pH 9)/MeCN = 50/50 Temperatura de la columna: 40 °C	20,86	>99,5
575	Columna: DAICEL CHRALPAK AS-RH 4,6x150mm Detección: UV210 nm Caudal: 0,8 ml/min Eluyente: Tampón fosfato 20 mM (pH 9)/MeCN = 45/55 Temperatura de la columna: 40 °C	17,02	>99
576	Columna: DAICEL CHRALCEL OD-RH 4,6x150mm Detección: UV230 nm Caudal: 0,8 ml/min Eluyente: Tampón fosfato 20 mM (pH 9)/MeCN = 45/55 Temperatura de la columna: 40 °C	22,72	>99
650	Columna: DAICEL CHRALCEL OD-RH 4,6x150mm Detección: UV210 nm Caudal: 0,8 ml/min Eluyente: Tampón fosfato 20 mM (pH 9)/MeCN = 65/35 Temperatura de la columna: 40 °C	25,06	>99
652	Columna: DAICEL CHRALCEL OD-RH 4,6x150mm Detección: UV210 nm Caudal: 0,8 ml/min Eluyente: Tampón fosfato 20 mM (pH 9)/MeCN = 65/35 Temperatura de la columna: 40 °C	26,7	>99

Aplicabilidad industrial

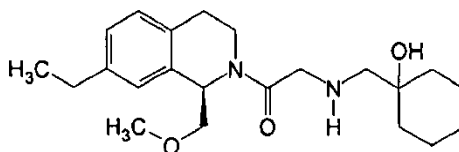
El compuesto de la presente invención se puede usar como composición farmacéutica para prevenir y/o tratar varios dolores incluidos el dolor neuropático y el dolor nociceptivo, cefaleas tales como migrañas y cefaleas en racimo, enfermedades del sistema nervioso central tales como ansiedad, depresión, Epilepsia, ictus cerebral y síndrome de las piernas inquietas, síntomas abdominales tales como dolor abdominal y distensión abdominal, anomalías de las heces tales como diarrea y estreñimiento, enfermedades del sistema digestivo tales como síndrome del intestino irritable, enfermedades del sistema urinario tales como vejiga hiperactiva y cistitis intersticial etc.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo constituido por:

- 5 1-[(2-[(1S)-1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)amino]metil]ciclohexanol,
(2S)-1-[(2-[(1S)-1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)amino]-3-metoxi propan-2-ol,
1-[(2-[(1S)-isopropil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)amino]metil]ciclohexanol,
(2R)-1-[(2-[(1S)-8-metoxi-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)amino]propan-2-ol,
1-[(2-[(1R)-7-etil-1-(metoximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)amino]metil]ciclohexanol,
10 (2S)-1-metoxi-3-[(2-oxo-2-{1 (1S)-[2-(trifluorometil)bencil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etil}amino]propan-2-ol,
1-[(2-[(1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-oxo propil]amino)metil]ciclohexanol,
(2R)-1-[(2-[(1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)amino]propan-2-ol,
(2R)-1-[(2-oxo-2-{1-[2-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etil}amino]propan-2-ol,
(2S)-1-[(2-[(1-ciclohexil-7-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)amino]-3-metoxi propan-2-ol,
15 (2R)-1-[(2-oxo-2-{1(1S)-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etil}amino]propan-2-ol,
1-[(2-[(7-fluoro-1-(metoximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)amino]metil]ciclohexanol,
1-[(2-[(7-etil-1-(metoximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)amino]metil]ciclohexanol,
1-[(2-[(1-isopropil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)amino]metil]ciclohexanol,
1-[(2-[(5-metoxi-1-(metoximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)amino]metil]ciclohexanol,
20 1-[(2-[(1-(metoximetil)-6-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)amino]metil]ciclohexanol,
(1S,2S)-2-[(2-[(1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)amino]-1-fenil propano-1,3-diol,
1-[(2R)-2-[(1-ciclohexil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]pirrolidin-1-il]metil]ciclohexanol,
(2R)-1-[(2-[(1-ciclohexil-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)amino]-propan-2-ol,
1-[(2-[(3',4'-dihidro-2'H-espiro [ciclohexano-1,1'-isoquinolin]-2'-il]-2-oxoetil)amino]metil]ciclohexanol,
25 (2R)-1-[(2-oxo-2-{1-[2-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etil}amino]propan-2-ol,
(2R)-1-[(2-[(1-ciclohexil-7-etil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)amino]-propan-2-ol,
1-[(2-[(6-fluoro-1-isopropil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)amino]metil]ciclohexanol,
1,1-diciclopropil-2-[(2-[(6-fluoro-1-(metoximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)amino]etanol,
1-[(2-[(1-terc-butil-8-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)amino]metil]ciclohexanol,
30 1-[(2-[(1-isopropil-6-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)amino]metil]ciclohexanol,
1-[(2-[(6-fluoro-1-propil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)amino]metil]ciclohexanol,
1-[(2-[(1-(metoximetil)-7-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)amino]metil]ciclohexanol,
1-[(2-[(5-fluoro-1-propil-3,4-dihidroisoquinolin-2(H)-il]-2-oxoetil)amino]metil]ciclohexanol,
1-[(2-[(5-fluoro-1-(metoximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)amino]metil]ciclohexanol,
35 1-[(2-[(8-metoxi-1-(metoximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)amino]metil]ciclohexanol,
1-[(2-[(1-(etoximetil)-7-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)amino]metil]ciclohexanol, y
(1R,2S)-2-[(2-[(1R)-1-(2-metoxifenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil)amino]ciclopentanol; o una sal
farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es



45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

4. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como bloqueante de los canales de Ca^{2+} de tipo N.

5. Una composición farmacéutica para su uso en un procedimiento de prevención o tratamiento del dolor, dolor neuropático, dolor abdominal, estreñimiento inducido por opioides o síndrome del intestino irritable, que comprende un compuesto de la reivindicación 1 como se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un opioide como ingredientes activos.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo para su uso en combinación con un opioide.

8. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento de prevención o tratamiento del dolor, dolor neuropático, dolor abdominal, estreñimiento inducido por opioides o síndrome del intestino irritable.