

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 541 401**

51 Int. Cl.:

A61K 31/472 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

C07D 217/02 (2006.01)

C07D 217/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.08.2011 E 11770473 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2015 EP 2603217**

54 Título: **Nuevos derivados de isoquinolina disustituídos en 6,7 y su uso**

30 Prioridad:

11.08.2010 EP 10397511

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

20.07.2015

73 Titular/es:

**MONTISERA LTD (100.0%)
Itäinen Pitkätatu 4C
20520 Turku, FI**

72 Inventor/es:

**TAKIO, VILLE y
EKHOLM, MATTI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 541 401 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

Nuevos derivados de isoquinolina disustituidos en 6,7 y su uso

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de isoquinolina disustituidos en 6,7 y más particularmente a nuevos derivados de 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro- y -3,4-dihidroisoquinolina disustituidos en 6,7 y a composiciones farmacéuticas que los comprenden. La invención también se refiere a dichos compuestos para el uso en el tratamiento de la adicción a las drogas y enfermedades relacionadas con el SNC.

Antecedentes de la invención

10 Se forman isoquinolinas endógenas mediante condensación de aminas biogénicas – tales como fenetilamina – y aldehídos simples, tales como formaldehído o acetaldehído. Se sabe que modulan la neurotransmisión, el metabolismo central y la actividad motriz. Se considera que un derivado de TIQ endógeno, el salsolinol (1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino-6,7-diol) es un factor causal de la enfermedad de Parkinson (PD, por sus siglas en inglés), mientras que se observaba que la (R)-1-MeTIQ (1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina) poseía una actividad antiparkinsoniana. Hasta hace poco, la 1MeTIQ era el único derivado de TIQ neuroprotector/preventivo de la PD conocido. En Katsuhiko OKUDA et al. de 2006 (Biological and Pharmaceutical Bulletin 29 (2006) pp. 1401-1403) se descubrió que los derivados de 1MeTIQ monohidroxilados en 5/6/7 son en efecto neuroprotectores y preventivos de la PD, incluso más que el compuesto originario.

20 Se ha demostrado ahora que las concentraciones de muchos derivados de TIQ endógenos son significativamente elevadas en la orina y el fluido cerebroespinal de pacientes con PD/ADHD (trastorno de hiperactividad con déficit de atención, por sus siglas en inglés) en comparación con los testigos, sin embargo, el contenido de 1MeTIQ se disminuye significativamente en el fluido cerebroespinal y el cerebro de pacientes con PD.

25 El salsolinol se forma enzimáticamente así como no enzimáticamente como un producto de condensación del acetaldehído – el metabolismo primario del etanol - con dopamina en el cerebro de los mamíferos. El salsolinol afecta a la absorción de catecolaminas en las terminaciones nerviosas, la liberación de catecolaminas almacenadas y la actividad de monoamina oxidasa (MAO), catecol-O-metil transferasa (COMT) y tirosina hidroxilasa. Se sabe que la elevación inducida por etanol de los niveles de salsolinol participa en el desarrollo de la adicción al etanol/el alcoholismo.

30 Se ha postulado que el salsolinol (SAL) media en algunas de las propiedades adictivas del alcohol. Un número de estudios ha mostrado que los primates se autoadministran SAL incluso en concentraciones nanomolares cuando se inyecta intracranalmente en cierta región cerebral. También se autoadministra acetaldehído cuando se inyecta intracranalmente aunque se necesitan concentraciones muy superiores. Los estudios han confirmado que el SAL se libera durante el amamantamiento en corderos lactantes. Está claro que el SAL media en efectos de refuerzo sobre un número de especies de primates. Los estudios han mostrado que cantidades controladas de toma de etanol tienen sólo un efecto minúsculo sobre los niveles cerebrales de SAL. Sin embargo, está claro que la toma de etanol eleva las concentraciones de dopamina y acetaldehído dentro del cerebro y así se elevan las concentraciones de materias primas para la reacción de Pictet-Spengler que forma SAL. En este sentido, parece cierto que los alcohólicos con una toma de etanol superior y generalmente una actividad superior de aldehído deshidrogenasa (ALDH) (véase Alcohol Clin. Exp. Res. 2009 Nov.; 33(11):1935-44) tratan de compensar las concentraciones inferiores de acetaldehído y SAL bebiendo más.

40 La mayoría de las tetrahidroisoquinolinas penetran en el cerebro en cantidades farmacológicamente importantes e inducen una variedad de efectos. La mayoría de la TIQ y la 1MeTIQ salen del cerebro (90,4% y 95,3%) y se excretan en la orina (76% y 72%) inalteradas. Los derivados hidroxilados (C4 de la cadena principal de isoquinolina) de TIQ y 1MeTIQ eran los metabolitos más abundantes en la orina (2,7%, 8,7%).

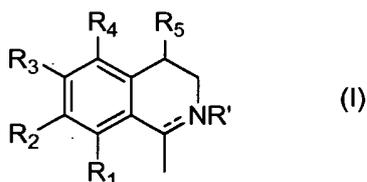
45 En European Journal of Medicinal Chemistry 41 (2006) pp. 241-252, la 6-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se ha presentado como un posible agente contra la enfermedad de Parkinson.

El documento EP 2090576 A1 divulga ciertas isoquinolinas sustituidas con difluoro en 5,8 y 6,7 como productos intermedios en la preparación de pirazolo[1,5-a]piridinas para el uso como moduladores del receptor de glutamato metabotrópico.

50 Se ha encontrado ahora sorprendentemente que la sustitución de las posiciones 6 y 7 de la cadena principal de isoquinolina bloquea la formación metabólica adversa de compuestos dihidroxilados y de ese modo también mejora la actividad deseada del compuesto de isoquinolina en cuestión.

Compendio de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de la fórmula general (I)



y sus estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables;

en donde la línea de puntos representa un enlace opcional;

R' es H, o

5 R' está ausente, cuando la línea de puntos representa un enlace;

R₁ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, halo, alquilo C₁-C₆, trifluorometilo y trifluorometoxi;

R₂ y R₃ son ambos F, o uno de R₂ y R₃ es F y el otro es alquilo C₁-C₆ o trifluorometilo; y

10 R₅ se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo C₁-C₆, trifluorometilo y trifluorometoxi, o cuando la línea de puntos representa un enlace, entonces R₅ también puede ser H.

La invención también se refiere a una composición farmacéuticas que comprende una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I) o sus estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable y excipientes adecuados.

15 Por otra parte, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o sus estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables para el uso como un medicamento.

La invención se refiere además a compuestos de fórmula (I) o sus estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables para el uso en el tratamiento de la adicción a las drogas, el alcoholismo, la anorexia, la bulimia, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la depresión, la hiperactividad y la narcolepsia.

Descripción detallada de la invención

20 En la definición del grupo de compuestos de fórmula (I) según la invención, el término "halo" se refiere a F, Cl, I y Br, preferiblemente F. Por el término "alquilo C₁-C₆" se entiende hidrocarburos ramificados o lineales saturados que contienen 1 – 6 átomos de carbono. Este grupo alquilo pueden contener preferiblemente 1 - 3 átomos de carbono, especialmente metilo o etilo.

25 Ejemplos de compuestos de fórmula (I) preferidos son aquellos en los que la línea de puntos representa un enlace. Compuestos específicos preferidos son

6,7-difluoro-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina,

1-metil-4,6,7-trifluoro-3,4-dihidroisoquinolina,

4,6,7-trifluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

4,6-difluoro-1,7-dimetil-3,4-dihidroisoquinolina y

30 sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 Sales farmacéuticamente aceptables típicas son sales por adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares, y sales formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido benzoico y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de metales alcalinos (p. ej. sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (p. ej. calcio o magnesio), sales de aluminio, sales amónicas y sales con aminas orgánicas tales como con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, trietilamina, morfolina y similares.

40 Las composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la invención pueden contener además vehículos, diluyentes o excipientes convencionales y se pueden administrar en una forma de dosificación sólida, tal como comprimidos o cápsulas, o en una forma líquida, tal como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, para uso bucal, o en la forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral.

Las formas de dosificación sólidas pueden incluir adicionalmente, p. ej., aglutinantes, tales como celulosa

microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; excipientes, tales como almidón o lactosa, un agente desintegrante, tal como ácido algínico o almidón de maíz; lubricantes, tales como estearato magnésico; deslizantes, tales como dióxido de silicio coloidal; y edulcorantes y agentes saborizantes y similares. Las formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración bucal pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones, agentes de suspensión y agentes dispersantes, colorantes, sabores y similares. Para el uso parenteral, las composiciones se forman en solución salina estéril o solución salina tamponada con fosfato u otros vehículos inyectables conocidos en la técnica.

Tales composiciones farmacéuticas y formas de dosificación contienen un compuesto de la invención en una cantidad eficaz para el propósito deseado. La cantidad eficaz será determinada típicamente por un médico, y depende de la afección que se va a tratar, la ruta de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

Las isoquinolinas endógenas son compuestos que se forman mediante la condensación de aminas biogénicas y aldehídos simples tales como formaldehído o acetaldehído. Los compuestos de la invención se pueden sintetizar usando reacciones bien documentadas y materias primas disponibles comercialmente. Se ha explorado una serie de nuevos derivados de TIQ dirigidos principalmente a imitar las acciones de la 1MeTIQ y también el SAL hasta algún punto. Estos nuevos compuestos de 1MeTIQ se pueden usar para alcanzar muchas respuestas farmacológicas. La fluoración puede alterar la fuerza de los enlaces, la lipofilia, la conformación, el potencial electrostático, los dipolos y el pKa.

La sustitución, especialmente la fluoración, en la posición del ataque metabólico – principalmente en las posiciones 6, 7 y 4 – se usa para alterar la ruta y la velocidad de la degradación metabólica. La fluoración también puede alterar la distribución en los tejidos, la farmacodinámica y la toxicología del compuesto. Se puede generalizar que reemplazar el hidrógeno por flúor provoca efectos estéricos mínimos en el receptor.

Reemplazando ambos hidroxilos del catecol del SAL, especialmente por flúor, se alcanzan una mejor orientación de la distribución del fármaco y dosificaciones de principio activo menores. A diferencia del SAL, los compuestos de la presente invención son transportados activamente sobre la barrera hematoencefálica por transportadores de cationes orgánicos y se concentran en el cerebro. La mayoría de los compuestos de la presente invención no se puede oxidar para formar epóxidos, haciéndolos de ese modo menos propensos a provocar estrés oxidativo. Los compuestos de la invención se asocian con propiedades neuroprotectoras y neuroregeneradoras en lugar de neurotoxicidad o neurodegeneración, que es el caso con el SAL. Además, los nuevos compuestos son mejores para imitar los efectos deseables del SAL y tratar el alcoholismo y la enfermedad de Parkinson que, p. ej., la TIQ monofluorada en 6.

Los nuevos compuestos según la invención están relacionados estructuralmente con la 1MeTIQ. Así, los nuevos compuestos se pueden usar, además de para el tratamiento de, p. ej., la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson, para tratar adicciones en general – desde alcohol hasta cocaína y heroína. Se puede alcanzar simultáneamente un número de respuestas farmacológicas positivas. Mientras que disminuyen la tendencia a la recaída y la probabilidad de desarrollar una adicción, estos compuestos pueden actuar como estabilizantes del estado de ánimo generales y neuroprotectores generales que poseen notable carácter antiparkinsoniano y antiepiléptico.

Los compuestos exhiben muchas respuestas farmacológicas, tales como

- prolongar la duración de la morfina sin potenciar la acción máxima
- antagonizar el desarrollo de la tolerancia a la morfina
- reducir los síntomas de abstinencia precipitados por naloxona
- inhibir la reanudación de la autoadministración de cocaína
- atenuar los deseos compulsivos
- inhibir la actividad de monoamina-oxidasas (MAO)
- inhibir la actividad de acetilcolinesterasa (ACE)
- neuroprotección
- desplazar el catabolismo de neurotransmisores de catecolamina hacia la metilación dependiente de catecol-O-metil transferasa (COMT)
- inhibición o potenciación de la liberación de prolactina
- liberación de norepinefrina

- inducir o inhibir la apoptosis y/o la necrosis relacionadas con neuronas
- abolir la inhibición inducida por cocaína del metabolismo de la noradrenalina.

Los compuestos según la presente invención se pueden preparar mediante procedimientos conocidos de por sí como sigue.

5 Etapa 1. Condensación de Knoevenagel - Tel. Lett. 39, 8013-8016 (1998):

1,0 equivalentes molares de benzaldehído sustituido, 1,2 equivalentes molares de nitrometano, 0,47 equivalentes molares de acetato amónico y 0,35 equivalentes molares de ácido acético glacial (GAA, por sus siglas en inglés) se sometieron a ultrasonidos (40 kHz) a temperatura ambiente durante 3 h. Después de la retirada del nitrometano, el reparto entre diclorometano y agua y a continuación salmuera daba un producto en bruto que se recristalizaba en (m)etanol o AcOH acuoso; o

10 1,0 equivalentes molares de benzaldehído sustituido, 1,2 equivalentes molares de nitrometano y 0,1 equivalentes molares de ciclohexilamina se mezclaron y se mantuvieron en la oscuridad durante 4 semanas, o hasta que cesaba la formación de H₂O. El producto en bruto se trituró, se lavó con salmuera y se recristalizó en (m)etanol o AcOH acuoso; o

15 en el caso de la sustitución con halógeno (preferiblemente flúor) R₅, la síntesis avanza a través del producto intermedio de nitroalcohol, de lo contrario sáltese a la etapa 4:

1,0 equivalentes molares de benzaldehído sustituido, con 1,0 equivalentes molares de trietilamina y 1,2 equivalentes molares de nitrometano se agitaron en metanol a -12°C durante 2½ h, y la amina se desactivó con 1,0 equivalentes molares de GAA mientras todavía estaba congelado. La mayoría del disolvente se separaba por arrastre bajo vacío, y los restos se disolvieron en diclorometano (DCM) y se lavaron dos veces con agua y una vez con salmuera. El DCM se separó por arrastre, dejando el nitroalcohol en bruto.

20 Etapa 2. (en el caso de la sustitución con halógeno R₅) Sulfonar el grupo OH alifático hasta un éster sulfónico apropiado agitando 1,0 equivalentes molares de fenil-2-amin-1-ol sustituido en DCM con 1,2 equivalentes molares de trietilamina (o usando piridina para el disolvente) y añadiendo lentamente 1,1 equivalentes molares de cloruro de metilsulfonilo manteniendo la temperatura a -5°C hasta que la conversión fuera completa. El producto se lavó varias veces con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a vacío.

30 Etapa 3. (en el caso de la sustitución con halógeno R₅) Una reacción de Finkelstein modificada para el éster de sulfonato con haluro potásico (en este caso KF) tenía lugar disolviendo 1 equivalente molar de producto intermedio sulfónico procedente de la etapa 2 con 6 ml de acetonitrilo por gramo de sustrato, 0,5 equivalentes molares de tetrafluoroborato de 1-butil-3-metil-imidazolio y 5 equivalentes molares de H₂O, después de lo cual se añadieron 1,05 equivalentes molares de la cantidad de KF y la solución se mezcló y se sometió a ultrasonidos a temperatura ambiente durante 180 min. o hasta que la TLC mostraba la terminación. Los compuestos sustituidos con halógeno R₅ se extrajeron a continuación con DCM y se lavaron varias veces con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron a vacío antes de seguir.

35 Etapa 4. Reducción del posible enlace C=C y el grupo nitro hasta el grupo amino según procedimientos muy conocidos en la técnica.

Etapa 5. Reacción de Pictet-Spengler – escala industrial (documento EP 0929527):

40 1,0 equivalentes molares de N-tosil-fenetilamina sustituida y 3,0 equivalentes molares de trifluoroeterato de boro se sometieron a reflujo con 21,0 equivalentes molares de 1,1-dietoxietano durante 12 h en atmósfera de N₂ o hasta que la TLC mostraba la terminación. Posteriormente el nitrógeno se desprotege; o

1,0 equivalentes molares de fenetilamina sustituida se sometieron a reflujo durante 1 h con 3,0 equivalentes molares de acetaldehído, después de lo cual se añadían 1,2 equivalentes molares de ácido clorhídrico al 37% y el reflujo se continuaba hasta que la TLC mostraba la terminación.

Etapa 6. Tratamiento

45 La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (10 ml / 1 g de sustrato) y agua (10 ml / 1 g de sustrato), se separó y la capa orgánica se lavó dos veces con bicarbonato sódico saturado y se secó sobre sulfato sódico (Na₂SO₄). El agente secante se separó por filtración y el filtrado se destiló bajo presión reducida para dar el compuesto deseado.

50 El método para preparar 3,4-dihidroisoquinolinas a partir de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas es muy conocido y también se describe en la Patente de EE. UU. N° 6034094.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante procedimientos convencionales muy conocidos para el experto en la técnica. Para la preparación de composiciones

farmacéuticas y formas de dosificación así como los vehículos, diluyentes y excipientes usados en la preparación, véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª Edición, 2000, Marck Publishing Company, Easton, Pensilvania.

- 5 La actividad farmacológica de los compuestos de la invención se puede verificar por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el efecto reductor sobre el comportamiento de búsqueda de alcohol se puede verificar usando el procedimiento descrito por Heidbreder, C.A., et al., *Addict Bioi.* marzo 2007; 12(1):35-50. La actividad precursora del parkinsonismo se puede mostrar, por ejemplo, según se describe por Okuda, K., et al. *Biol Pharm Bull.* julio 2006; 29(7): 1401-1403.

Los siguientes ejemplos no limitativos específicos identifican adicionalmente los compuestos de la invención.

10 Ejemplos

Ejemplo 1

6,7-difluoro-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina

- 15 ^1H NMR (CDCl_3): δ ppm 7,450 (3, 1H, d, J = 4,858), 2,277 (6, 3H), 3,647 (8, 1H, ddd, J = 13,253, J = 9,980, J = 3,970), 3,848 (8, 1H, ddd, J = 13,253, J = 3,860, J = 1,950), 3,019 (9, 1H, ddd, J = 14,326, J = 3,970, J = 1,950), 2,849 (9, 1H, ddd, J = 14,326, J = 9,980, J = 3,860), 7,260 (11, 1H, d, J = 4,858). P. F. 112-116°C a 10 mm de Hg.

Ejemplo 2

1-metil-4,6,7-trifluoro-3,4-dihidroisoquinolina

- 20 ^1H NMR (CDCl_3): δ ppm 7,493 (3, 1H, d, J = 5,422), 2,238 (6, 3H), 3,886 (8, 1H, dd, J = 13,927, J = 3,970), 3,943 (8, 1H, dd, J = 13,927, J = 1,960), 5,884 (9, 1H, dd, J = 3,970, J = 1,960), 7,763 (12, 1H, d, J = 5,422). P. F. 118-122°C a 10 mm de Hg.

Ejemplo 3

4,6,7-trifluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

- 25 ^1H NMR (CDCl_3): δ ppm 7,466 (3, 1H, d, J = 5,020), 3,930 (5, 1H, q, J = 6,684), 1,213 (6, 3H, d, J = 6,684), 3,065 (8, 1H, dd, J = 14,188, J = 3,650), 3,089 (8, 1H, dd, J = 14,188, J = 2,050), 5,788 (9, 1H, dd, J = 3,650, J = 2,050), 7,602 (12, 1H, d, J = 5,020). P. F. 108-113°C a 10 mm de Hg.

Ejemplo 4

4,7,8-trifluoro-1-metil-6-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolina

- 30 ^1H NMR (CDCl_3): δ ppm 2,126 (1, 3H), 7,417 (8, 1H), 3,713 (9, 1H, 10 dd, J = 13,900, J = 9,980), 4,072 (9, 1H, dd, J = 13,900, J = 3,860), 5,690 (17, 1H, dd, J = 9,980, J = 3,860). P. F. 133-137 a 10 mm de Hg.

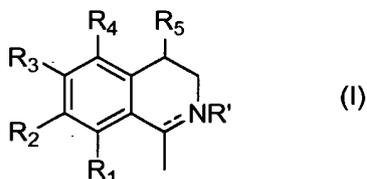
Ejemplo 5

4,6-difluoro-1,7-dimetil-3,4-dihidroisoquinolina

- 35 ^1H NMR (CDCl_3): δ ppm 2,242 (1, 3H), 2,326 (2, 3H), 7,350 (5, 1H, d, J = 4,325), 7,626 (6, 1H, d, J = 4,325), 3,668 (7, 1H, dd, J = 14,314, J = 9,980), 4,011 (7, 1H, dd, J = 14,314, J = 3,860), 5,875 (14, 1H, dd, J = 9,980, J = 3,860) P. F. 135-140 a 10 mm de Hg.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general (I)



y sus estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables;

5 en donde la línea de puntos representa un enlace opcional;

R' es H, o

R' está ausente, cuando la línea de puntos representa un enlace;

R₁ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, halo, alquilo C₁-C₆, trifluorometilo y trifluorometoxi;

10 R₂ y R₃ son ambos F, o uno de R₂ y R₃ es F y el otro es alquilo C₁-C₆ o trifluorometilo; y

R₅ se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo C₁-C₆, trifluorometilo y trifluorometoxi, o cuando la línea de puntos representa un enlace, entonces R₅ también puede ser H.

2. El compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que la línea de puntos es un enlace y R₁, R₄ y R₅ son H y R₂ y R₃ son F.

15 3. El compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que R₁ y R₄ son H y R₂, R₃ y R₅ son F.

4. El compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que R₁ y R₄ son H, R₂ y R₃ son F y R₅ es metilo.

5. El compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que el compuesto es 6,7-difluoro-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 6. El compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que el compuesto es 1-metil-4,6,7-trifluoro-3,4-dihidroisoquinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. El compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que el compuesto es 4,6,7-trifluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o uno de sus estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable y excipientes adecuados.

9. El compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o uno de sus estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables, para el uso como un medicamento.

30 10. El compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o uno de sus estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables, para el uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, depresión, hiperactividad, narcolepsia y adicción a las drogas, alcoholismo, anorexia y bulimia.