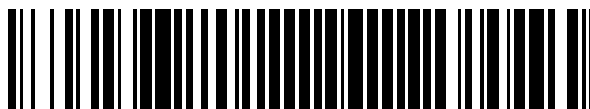


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 237**

51 Int. Cl.:

C07D 209/44	(2006.01) A61K 31/4747	(2006.01)
C07D 217/06	(2006.01) A61K 31/55	(2006.01)
C07D 217/22	(2006.01) A61P 25/00	(2006.01)
C07D 217/24	(2006.01) A61P 25/18	(2006.01)
C07D 221/20	(2006.01) A61P 25/28	(2006.01)
C07D 223/16	(2006.01) A61P 43/00	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	
A61K 31/4035	(2006.01)	
A61K 31/472	(2006.01)	
A61K 31/4725	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.02.2012 E 12741612 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2015 EP 2671869**

54 Título: **Derivado de tetrahidroisoquinolina**

30 Prioridad:

02.02.2011 JP 2011020453

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

07.12.2015

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)
3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku
Tokyo 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**HAMAGUCHI, WATARU;
KINOYAMA, ISAO;
KOGANEMARU, YOHEI;
MIYAZAKI, TAKEHIRO;
KANEKO, OSAMU;
SEKIOKA, RYUICHI y
WASHIO, TAKUYA**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 553 237 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

Derivado de tetrahidroisoquinolina

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un medicamento, en particular, a un derivado de tetrahidroisoquinolina que tiene una acción de regulación del receptor 5-HT_{5A} y que es útil como agente para el tratamiento o la prevención de la demencia, la esquizofrenia y similares.

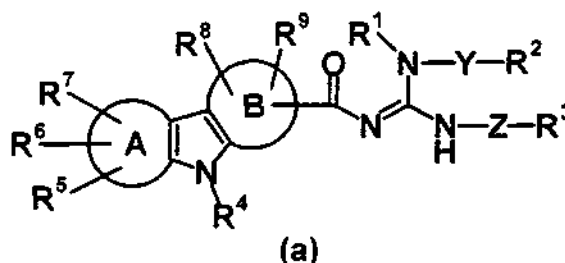
10 **Antecedentes de la técnica**

En los últimos años, se ha sugerido que el receptor 5-HT_{5A}, que es un subtipo de receptor de serotonina, desempeña un importante papel en la demencia y en la esquizofrenia. Por ejemplo, se ha informado del aumento de un nuevo tipo de comportamientos exploratorios en ratones con el receptor 5-HT_{5A} desactivado y que la hiperactividad causada por el LSD es inhibida en ratones con el receptor 5-HT_{5A} desactivado (*Neuron* 22, 581-591, 1999). A partir de los resultados del análisis de expresión génica, se ha informado que el receptor 5-HT_{5A} se expresa a un nivel elevado en el cerebro de los seres humanos y de los roedores, y que, en el cerebro, el receptor 5-HT_{5A} se expresa a un nivel elevado en las células piramidales CA1 y CA3 del hipocampo implicado en la memoria y en el lóbulo frontal (corteza cerebral) que participa intensamente en la esquizofrenia ("Molecular Brain Research" 56, 1-8, 1998). Además, se ha informado que el polimorfismo del gen del receptor 5-HT_{5A} se refiere a la esquizofrenia (*Neuroreport* 11, 2017-2020, 2000; *Mol. Psychiatr.* 6, 217-219, 2001; *J. Psychiatr. Res.* 38, 371-376, 2004). Así pues, se sugiere que la regulación de la función del receptor 5-HT_{5A} conduce a la mejora de la demencia y de la esquizofrenia. Por consiguiente, se requiere un compuesto que tenga dicha función.

Hasta ahora, se ha informado de varios compuestos que tienen afinidad por el receptor 5-HT_{5A}.

Por ejemplo, se ha publicado que un compuesto tricíclico representado por la siguiente fórmula (a) se une al receptor 5-HT_{5A} y que se usa para el tratamiento de la demencia, la esquizofrenia y similares (documento patente 1).

[Quím. 1]

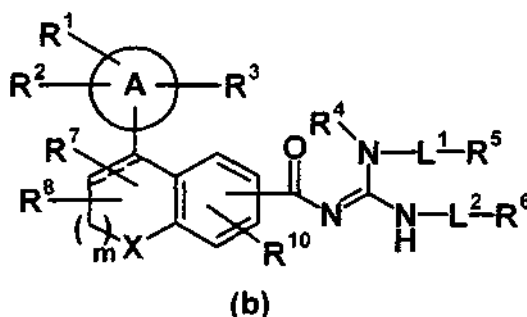


(En la fórmula, A representa anillo de benceno, de tiofeno, de furano, de ciclohexeno o de tetrahidropiridina, y B representa anillo de benceno, de ciclohexeno o de tetrahidropiridina. Para más información, véase la publicación correspondiente).

La publicación correspondiente se refiere al compuesto tricíclico que es diferente del derivado de tetrahidroisoquinolina de la presente invención.

Además, se ha publicado que un compuesto de acilguanidina bicíclico representado por la siguiente fórmula (b) se une al receptor 5-HT_{5A} y se puede usar para el tratamiento de la demencia, la esquizofrenia y similares (documento patente 2).

[Quím. 2]

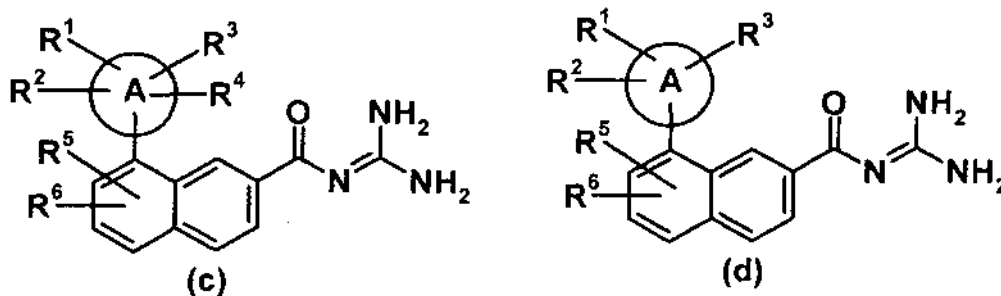


(En la fórmula, A representa fenilo o similares; R^1 , R^2 , y R^3 representan H, alquilo inferior, halógeno o similares; R^7 y R^8 representan H, alquilo inferior o similares; X representa O, S, $CR^{9a}R^{9b}$; R^{9a} y R^{9b} representan H o similares; la línea discontinua representa un enlace o inexistencia; m representa 0, 1 o 2; L^1 y L^2 representan un enlace o similares; y R^4 , R^5 y R^6 representan H o similares, respectivamente. Para más información, véase la publicación correspondiente).

La publicación correspondiente se refiere a un compuesto donde el resto de un grupo de anillo bicíclico es cromano o benzotiofeno, que es diferente del derivado de tetrahydroisoquinolina de la presente invención.

- 10 Además, los documentos de patente 3 y 4 divulgan, respectivamente, que los compuestos de naftoil-guanidina que están representados por las siguientes fórmulas (c) y (d) y que se han sustituido con un grupo cíclico se unen al receptor 5-HT_{5A} y son útiles para el tratamiento de la demencia, la esquizofrenia y similares.

[Quím. 3]

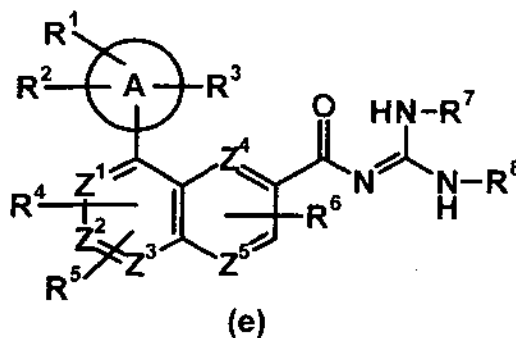


(En la fórmula, A representa diversos grupos cíclicos, incluyendo fenilo, piridilo y similares. Para más información, véase la publicación correspondiente).

- 20 La publicación correspondiente se refiere a un compuesto de naftaleno que es diferente del derivado de tetrahydroisoquinolina de la presente invención.

Además, el documento de patente 7 divulga que un compuesto de quinolina o de isoquinolina que está representado por la siguiente fórmula (e) y se ha sustituido con un grupo cíclico se une al receptor 5-HT_{5A} y es útil para el tratamiento de la demencia, la esquizofrenia y similares.

[Quím. 4]

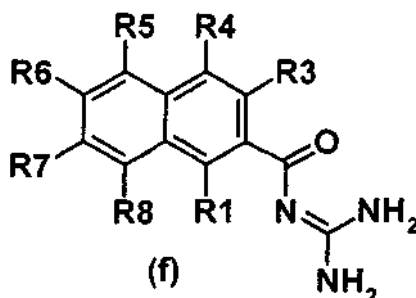


- 30 (En la fórmula, A representa un grupo cíclico, y uno de Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 y Z^5 representa un átomo de nitrógeno y el resto son átomos de carbono. Para más información, véase la publicación correspondiente).

La publicación correspondiente se refiere a un compuesto de quinolina o de isoquinolina donde un grupo acilguanidino se une a un átomo de C, que es diferente del derivado de tetrahydroisoquinolina de la presente invención.

Por otra parte, se ha publicado que un compuesto de naftoil-guanidina representado por la siguiente fórmula (f) es útil como agente que inhibe el intercambio de Na^+/H^+ y se puede usar para el tratamiento de la arritmia, la angina de pecho y similares (documento de patente 5).

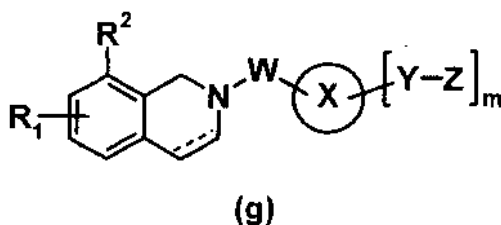
[Quím. 5]



(En la fórmula, R1 y R3 a R8 representan varios sustituyentes a través de un grupo enlazador tal como O, amida; o representan H, alquilo o similares. Para más información, véase la publicación correspondiente).

Además, se ha informado de un compuesto de tetrahidroisoquinolina representado por la siguiente fórmula (g) como regulador de los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} (documento de patente 6).

[Quím. 6]



(En la fórmula, R1 representa alquilo, halógeno o similares; R2 representa arilo, un anillo hetero o carboxamida; W representa un grupo enlazador tal como -C(O)- o -C(O)NR^a-; y el anillo X representa arilo que puede estar sustituido o un anillo hetero que puede estar sustituido. Para más información, véase la publicación correspondiente).

El compuesto divulgado en la publicación correspondiente tiene esencialmente el anillo X, que es diferente del derivado de tetrahidroisoquinolina de la presente invención donde un grupo acilguanidino se une a un átomo de N del resto correspondiente.

Hasta el momento, como regulador del receptor 5-HT_{5A}, no se ha informado de un derivado de tetrahidroisoquinolina donde un grupo acilguanidino se una a un átomo de N.

Documentos de la técnica anterior

Documentos de patente

Documento de patente 1: Folleto de publicación internacional WO 2008/096791

Documento de patente 2: Folleto de publicación internacional WO 2009/022633

Documento de patente 3: Folleto de publicación internacional WO 2010/090304

Documento de patente 4: Folleto de publicación internacional WO 2010/090305

Documento de patente 5: EP810206

Documento de patente 6: Folleto de publicación internacional WO 2003/037887

Documento de patente 7: Folleto de publicación internacional WO 2011/016504.

Sumario de la invención

Problemas por resolver mediante la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un agente excelente para el tratamiento o la prevención de la demencia, la esquizofrenia y similares, basado en la acción de regulación del receptor 5-HT_{5A}.

Medios para resolver los problemas

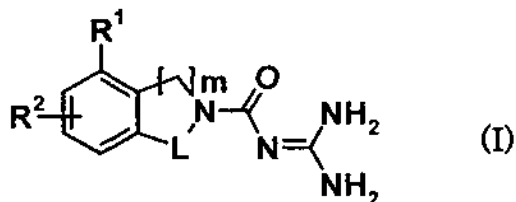
Los presentes inventores realizaron una amplia investigación acerca de los compuestos que tienen acción de regulación del receptor 5-HT_{5A}. Como resultado de ello, encontraron que un derivado de tetrahidroisoquinolina caracterizado por una estructura donde un grupo acilguanidino se une a un átomo de N de un anillo de tetrahidroisoquinolina o similar y un grupo cíclico se une a un anillo insaturado tiene una potente acción de regulación del receptor 5-HT_{5A} y una acción farmacológica excelente basada en la acción de regulación, y también

descubrieron que el derivado de tetrahidroisoquinolina es útil como agente para tratar o prevenir la demencia, la esquizofrenia y similares, completando así la presente invención.

El compuesto de la presente invención es un derivado de tetrahidroisoquinolina que se caracteriza por tener un grupo acilguanidino en el átomo de N, que es estructuralmente diferente de los compuestos divulgados en los documentos de patente 1 a 7 descritos anteriormente.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) y a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[Quím. 7]



(Los símbolos de la fórmula representan los siguiente:

R¹: H, -O-(alquilo inferior), -O-(halógeno-alquilo inferior), o arilo, heteroarilo, cicloalquilo o cicloalqueno que pueden estar respectivamente sustituidos con sustituyente/s seleccionado/s de G¹:

G¹: halógeno, -CN, -OH, -O-(alquilo inferior), -O-(halógeno-alquilo inferior), alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, -(alquilen inferior)-OH, -(alquilen inferior)-O-(alquilo inferior), y cicloalquilo;

R²: H, alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, halógeno, -CN, -OH, -O-(alquilo inferior), -O-(halógeno-alquilo inferior), -(alquilen inferior)-OH, -(alquilen inferior)-O-(alquilo inferior) o cicloalquilo;

L: -C(R³)(R⁴)-(CH₂)_n, m: 1 o 2, n: 0, 1 o 2;

R³ y R⁴: estos pueden ser iguales o diferentes entre sí, y representan, respectivamente, H, alquilo inferior, halógeno, -OH, -O-(alquilo inferior); como alternativa, R³ y R⁴ se pueden combinar entre sí para formar -R³-R⁴-, y -R³-R⁴- puede formar cicloalquilen junto con el átomo de carbono que se une al mismo, como un alquilen inferior que tiene 2 o más átomos de carbono).

Además, a menos que se especifique lo contrario, cuando los símbolos de una determinada fórmula química de la presente memoria descriptiva se usan también en otra estructura química, los mismos símbolos tienen los mismos significados.

Efectos de la invención

El compuesto de fórmula (I) tiene las ventajas de que tiene una potente acción de regulación del receptor 5-HT_{5A} y una excelente acción farmacológica basada en la acción de regulación. La composición farmacéutica de la presente invención es útil para el tratamiento o la prevención de enfermedades relacionadas con el receptor 5-HT_{5A}, en particular, la demencia, la esquizofrenia, el trastorno bipolar, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención y el trastorno de estado de ánimo.

Realizaciones para llevar a cabo la invención

De aquí en adelante, la presente invención se describirá con detalle.

En la presente memoria descriptiva, el "regulador del receptor 5-HT_{5A}" es una expresión genérica de un compuesto (antagonista de 5-HT_{5A}) que inhibe la activación del receptor 5-HT_{5A} actuando como antagonista contra un ligando endógeno, y un compuesto (agonista de 5-HT_{5A}), que activa el receptor 5-HT_{5A} para expresar la acción. Una realización del "regulador del receptor 5-HT_{5A}" incluye, por ejemplo, un antagonista de 5-HT_{5A}.

Las enfermedades para las que el "regulador del receptor 5-HT_{5A}" es eficaz incluyen la demencia, la esquizofrenia, el trastorno bipolar, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención y el trastorno de estado de ánimo. Otra de sus realizaciones es la demencia o la esquizofrenia, otra realización más de la misma es la demencia, y otra realización más de la misma es la esquizofrenia.

Un "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (abreviado de aquí en adelante en el presente documento como C₁₋₆). En concreto, el alquilo inferior es grupo metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo o similares. Otra realización del mismo es un alquilo C₁₋₄, y otra realización más del mismo es metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo.

Un "alquileo inferior" se refiere a un sustituyente de un grupo divalente formado mediante la eliminación de cualquier átomo de hidrógeno del alquilo inferior anterior. Una realización del mismo es metileno, etileno, trimetileno o 1,2-propileno; otra realización del mismo es etileno, trimetileno o 1,2-propileno, y otra realización más del mismo es etileno.

Un "halógeno" se refiere a F, Cl, Br o I. Una realización del mismo es F o Cl.

Un "halógeno-alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más átomos de halógeno. Una realización del mismo es un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con de 1 a 5 átomos de halógeno, y otra realización del mismo es difluorometilo o trifluorometilo.

Un "arilo" se refiere a un grupo de anillo de hidrocarburo C_{6-14} aromático monocíclico a tricíclico. Una realización del mismo es fenilo o naftilo, y otra realización del mismo es fenilo. Un "arilo" puede estar sustituido con sustituyente/s seleccionado/s de G^1 como se ha definido anteriormente.

Un "heteroarilo" se refiere a un grupo de anillo aromático de 5 a 13 miembros que comprende uno o más heteroátomos que constituyen el anillo, donde el anillo puede estar condensado. Una realización del mismo es un heteroarilo monocíclico; otra realización del mismo es un heteroarilo de 5 a 8 miembros; otra realización más del mismo es piridilo o pirimidinilo; y otra realización más del mismo es piridilo. Un "heteroarilo" puede estar sustituido con sustituyente/s seleccionado/s de G^1 como se ha definido anteriormente.

Un "cicloalquilo" se refiere a un grupo de anillo de hidrocarburo C_{3-10} saturado, y este grupo puede tener un puente. El cicloalquilo es, en concreto, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo o similares. Otra realización del mismo es un grupo cicloalquilo C_{3-6} , otra realización del mismo es ciclopropilo o ciclobutilo, y otra realización más del mismo es ciclopropilo. Un "cicloalquilo" puede estar sustituido con sustituyente/s seleccionado/s de G^1 como se ha definido anteriormente.

Un "cicloalquileo" se refiere a un grupo de anillo de hidrocarburo divalente C_{3-10} saturado que se forma mediante la eliminación de cualquiera de los dos átomos de hidrógeno del cicloalquilo anterior. Un ejemplo de cicloalquileo donde R^3 y R^4 de la fórmula (I) se combinan entre sí para formar $-R^3-R^4-$, y $-R^3-R^4-$ forma cicloalquileo junto con el átomo de carbono que se une al mismo, como un alquileo inferior que tiene 2 o más átomos de carbono, incluye ciclopropan-1,1-diilo. Otra realización del mismo es ciclobutan-1,1-diilo.

Un "cicloalqueno" se refiere a un grupo de anillo de hidrocarburo C_{3-10} saturado donde el cicloalquilo anterior tiene parcialmente un enlace insaturado. El cicloalqueno es, por ejemplo, ciclohexenilo. Un "cicloalqueno" puede estar sustituido con sustituyente/s seleccionado/s de G^1 como se ha definido anteriormente.

La expresión "que puede estar sustituido" significa que un grupo no está sustituido o tiene de 1 a 5 sustituyentes. En una realización, la expresión significa que un grupo tiene de 2 a 3 sustituyentes; en otra realización, la expresión significa que un grupo tiene 2 sustituyentes y, en otra realización, la expresión significa que un grupo tiene 3 sustituyentes. Cuando un grupo tiene varios sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

Además, la presente invención incluye los siguientes compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

(1) El compuesto de fórmula (I), donde R^1 representa arilo, heteroarilo o cicloalquilo que pueden estar sustituidos, respectivamente, con sustituyente/s seleccionado/s de G^1 , representa fenilo, piridilo o cicloalquilo que pueden estar sustituidos, respectivamente, con sustituyente/s seleccionado/s de G^1 en una realización, representa fenilo que puede estar sustituido con halógeno o -O-(alquilo inferior) en otra realización, representa piridilo que puede estar sustituido con halógeno o -O-(alquilo inferior) en otra realización más, representa fenilo que puede estar sustituido con halógeno en otra realización más, o representa piridilo que puede estar sustituido con halógeno en otra realización.

En el presente documento, R^1 puede estar sustituido con uno o más sustituyente/s seleccionados de G^1 .

(2) El compuesto de fórmula (I), donde G^1 representa halógeno o -O-(alquilo inferior), representa F en otra realización, representa Cl en otra realización más o representa metoxi en otra realización más.

(3) El compuesto de fórmula (I), donde R^2 representa halógeno, representa alquilo inferior en otra realización, representa H, F, Cl o metilo en otra realización más, representa H en otra realización más, representa F en otra realización, representa Cl en otra realización o representa metilo en otra realización.

(4) El compuesto de fórmula (I), donde m representa 1 o representa 2 en otra realización.

(5) El compuesto de fórmula (I), donde n representa 0, representa 1 en otra realización o representa 2 en otra realización más.

(6) El compuesto de fórmula (I), donde tanto R^3 como R^4 representan H; en una realización, uno de R^3 y R^4 representa H y el otro representa halógeno; en otra realización, uno de R^3 y R^4 representa H y el otro representa F, Cl, metilo o grupo metoxi; en otra realización más, tanto R^3 como R^4 representan metilo; y, en otra realización

más, R^3 y R^4 se combinan entre sí para formar $-R^3-R^4-$, y $-R^3-R^4-$ forma una combinación como etileno o trimetileno para formar ciclopropan-1,1-diilo o ciclobutan-1,1-diilo junto con el átomo de carbono que se une al mismo.

5 Además, la presente invención también incluye compuestos que se forman mediante la combinación de las realizaciones de los sustituyentes mostrados en los apartados (1) a (6) anteriores. Por ejemplo, la presente invención incluye los siguientes compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 (7) El compuesto de fórmula (I), donde R^1 representa H, -O-(alquilo inferior), -O-(halógeno-alquilo inferior), o arilo, heteroarilo o cicloalquilo que pueden estar sustituidos, respectivamente, por sustituyente/s seleccionado/s de G^1 ; G^1 representa halógeno, -CN, -O-(alquilo inferior) y alquilo inferior; y R^2 representa H, alquilo inferior, halógeno o cicloalquilo.

15 (8) El compuesto de fórmula (I), donde R^1 representa fenilo, piridilo o cicloalquilo que pueden estar sustituidos, respectivamente, por grupo/s seleccionado/s de G^1 ; R^2 representa halógeno; m representa 1, n representa 1; y tanto R^3 como R^4 representan H.

(9) El compuesto de fórmula (I), donde R^1 representa fenilo que puede estar sustituido con halógeno o -O-(alquilo inferior); R^2 representa H, F, Cl o metilo; m representa 1; n representa 1, y tanto R^3 como R^4 representan H.

20 (10) El compuesto de fórmula (I), donde R^1 representa piridilo que puede estar sustituido con halógeno o -O-(alquilo inferior); R^2 representa H, F, Cl o metilo; m representa 1; n representa 1; y tanto R^3 como R^4 representan H.

(11) El compuesto de fórmula (I), donde R^1 representa fenilo que puede estar sustituido con halógeno o -O-(alquilo inferior); R^2 representa H, F, Cl o metilo; m representa 1; n representa 1; y R^3 y R^4 forman ciclopropilo o ciclobutilo junto con el átomo de carbono que se une a los mismos, como un alquilen inferior que tiene 2 o más átomos de carbono.

25 (12) Un compuesto seleccionado del siguiente grupo de compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

N-(diaminometilen)-5-fluoro-8-(2,4,6-trifluorofenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamida,
N-(diaminometilen)-8-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamida,
N-(diaminometilen)-8-(3,5-difluoropiridin-2-il)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamida,
30 *N*-(diaminometilen)-8-(3,5-dicloropiridin-2-il)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamida,
N-(diaminometilen)-5'-fluoro-8'-(2,4,5-trifluorofenil)-1'*H*-espiro[ciclopropan-1,4'-isoquinolin]-2'(3'*H*)-carboxamida,
5-cloro-*N*-(diaminometilen)-8-(2,4,6-trifluorofenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamida,
8'-ciclopropil-*N*-(diaminometilen)-5'-fluoro-1'*H*-espiro[ciclopropan-1,4'-isoquinolin]-2'(3'*H*)-carboxamida,
35 *N*-(diaminometilen)-5-fluoro-8-(2,4,5-trifluorofenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamida,
N-(diaminometilen)-8'-(2,6-difluorofenil)-5'-fluoro-1'*H*-espiro[ciclopropan-1,4'-isoquinolin]-2'(3'*H*)-carboxamida,
N-(diaminometilen)-5'-fluoro-8'-(2,4,6-trifluorofenil)-1'*H*-espiro[ciclopropan-1,4'-isoquinolin]-2'(3'*H*)-carboxamida,
N-(diaminometilen)-8'-(2,4-difluorofenil)-5'-fluoro-1'*H*-espiro[ciclopropan-1,4'-isoquinolin]-2'(3'*H*)-carboxamida

40 y
N-(diaminometilen)-5'-fluoro-8'-(2-fluorofenil)-1'*H*-espiro[ciclopropan-1,4'-isoquinolin]-2'(3'*H*)-carboxamida.

El compuesto de fórmula (I), donde dicho compuesto es *N*-(diaminometilen)-5-fluoro-8-(2,4,6-trifluorofenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 El compuesto de fórmula (I), donde dicho compuesto es *N*-(diaminometilen)-8-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, la presente solicitud incluye además lo siguiente.

50 (13) Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

(14) La composición farmacéutica de acuerdo con el apartado (13), que es un regulador del receptor 5-HT_{5A}.

55 (15) La composición farmacéutica de acuerdo con el apartado (14), que es para el tratamiento o la prevención de la demencia, la esquizofrenia, el trastorno bipolar, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención y el trastorno de estado de ánimo.

(16) El compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento o prevención de la demencia, la esquizofrenia, el trastorno bipolar, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención y el trastorno de estado de ánimo.

60 La esquizofrenia incluye síntomas positivos, síntomas negativos, trastorno cognitivo y trastorno de estado de ánimo.

El compuesto de fórmula (I) incluye otros tautómeros, isómeros conformacionales o isómeros ópticos, en algunos casos, dependiendo del tipo de sustituyentes. En la presente memoria descriptiva, a veces, el compuesto se describe solamente en una sola realización de dichos isómeros, pero la presente invención incluye dichos isómeros, así como un aislado o una mezcla de los isómeros.

Por otro lado, el compuesto representado por la fórmula (I) puede formar una sal de adición de ácido o una sal con una base dependiendo del tipo de sustituyentes, y las sales se incluyen en la presente invención siempre y cuando sean sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos específicos de las sales incluyen sales de adición de ácido con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico, o con un ácido orgánico tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido aspártico o ácido glutámico, sales con una base inorgánica tal como sodio, potasio, magnesio, calcio o aluminio, o con una base orgánica tal como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina u ornitina, y sales de amonio.

Además, el compuesto de fórmula (I) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluye diversos hidratos, solvatos y polimorfos cristalinos. Es más, el compuesto de fórmula (I) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también incluye compuestos marcados con diversos isótopos radiactivos o no radiactivos.

(Proceso de preparación)

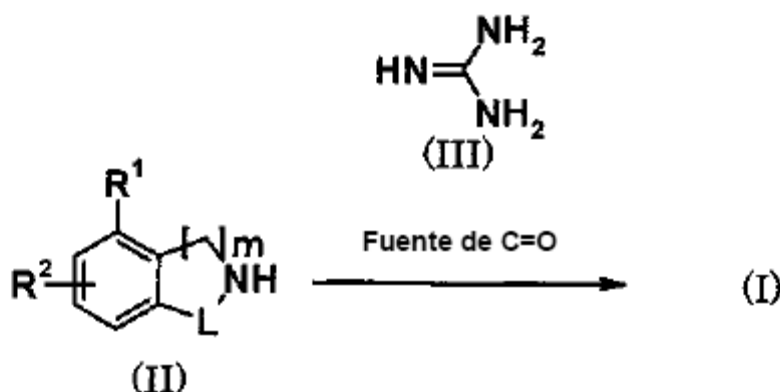
El compuesto de fórmula (I) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden preparar mediante la aplicación de diversos métodos sintéticos conocidos, mediante la utilización de características basadas en su estructura básica o en su tipo de sustituyentes. Dependiendo del tipo de grupo funcional, a veces es eficaz, como técnica de preparación, sustituir el grupo funcional con un grupo protector apropiado (un grupo que se pueda convertir fácilmente en dicho grupo funcional) durante la etapa de materia prima a producto intermedio. Los ejemplos de dichos grupos funcionales son grupo amino, grupo hidroxilo, grupo carboxilo y similares, y los ejemplos de los grupos protectores de los mismos incluyen los grupos protectores divulgados en Wuts (P. G. M. Wuts) y Greene (T. W. Greene), "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4ª edición, 2006)". Estos grupos protectores se pueden seleccionar adecuadamente y se usan de acuerdo con las condiciones de reacción. En este método, el grupo protector se elimina, si es necesario, tras haberse introducido, y se lleva a cabo la reacción, con el fin de producir el compuesto deseado.

Además, se pueden preparar profármacos del compuesto de fórmula (I) mediante la introducción de un grupo específico durante la etapa de materia prima a producto intermedio, al igual que el grupo de protección anterior, o generando además una reacción mediante el uso del compuesto obtenido de fórmula (I). La reacción se puede realizar mediante la aplicación de métodos conocidos por el experto en la materia, tales como, en general, la esterificación, la amidación y la deshidratación.

De aquí en adelante, se describirán los procesos de preparación representativos del compuesto de fórmula (I). Cada proceso de preparación se puede realizar con referencia al documento de referencia incluido en la descripción correspondiente. Por otra parte, el proceso de preparación de la presente invención no se limita a los siguientes ejemplos.

(Método de preparación 1)

[Quím. 8]



El compuesto de fórmula (I) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto (II) y guanidina (III) o una de sus sales con un compuesto fuente de C=O.

En el presente documento, el compuesto fuente de C=O se refiere a un compuesto como un derivado de ácido carbónico activado que forma el resto carbonilo del compuesto de fórmula (I). Los ejemplos del compuesto fuente de C=O incluyen compuestos evidentes para el experto en la materia, tales como CDI (*N,N'*-carbonyldiimidazol), trifosgeno, cloroacetato de etilo y cloroacetato de fenilo.

Por otro lado, como guanidina (III), por ejemplo, se puede usar carbonato de guanidina.

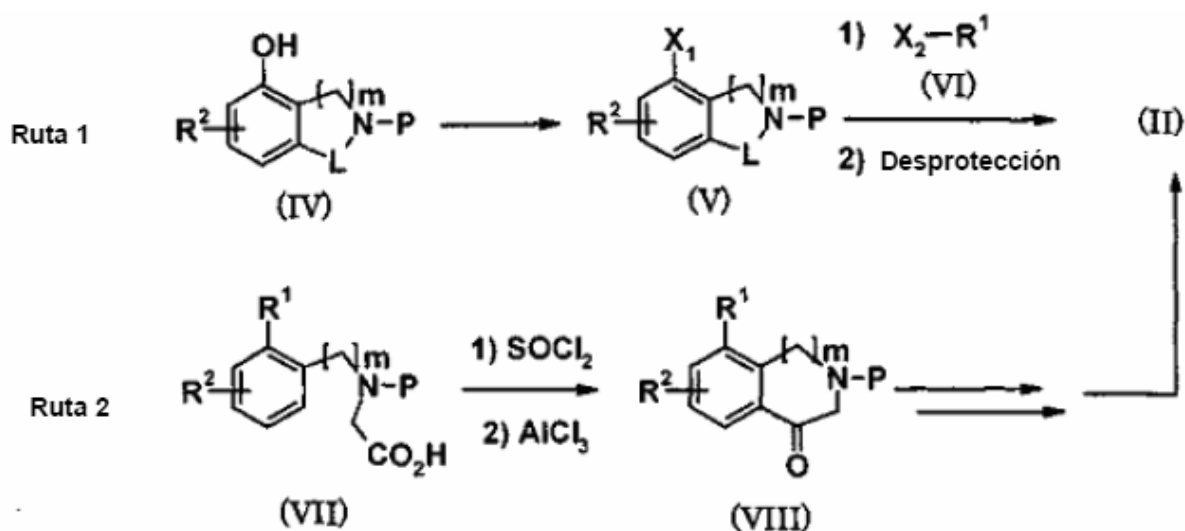
La reacción se puede llevar a cabo usando el compuesto (II), la guanidina (III) y el compuesto fuente de C=O en una cantidad equivalente, o mediante el uso de una cantidad en exceso de la guanidina (III) y el compuesto fuente de C=O. La reacción se puede realizar en un disolvente inerte para la reacción, incluyendo hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo, éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), dioxano y dimetoxietano (DME), *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO) o *N*-metil-pirrolidona (NMP), o en una mezcla de estos, en condiciones que varían del enfriamiento al calentamiento, preferentemente de -20 °C a 80 °C.

Además, a veces se requiere una base apropiada para realizar la reacción. Los ejemplos de la base incluyen bases orgánicas tales como trietilamina (TEA), diisopropiletilamina (DIPEA), *N*-metilmorfolina (NMM), piridina y 4-(*N,N*-dimetilamin)piridina, y bases inorgánicas tales como metóxido de sodio y bicarbonato de sodio.

Por otro lado, también se puede preparar otro compuesto de fórmula (I) mediante diversas transformaciones de sustituyentes, usando el compuesto de fórmula (I) como material de partida. Como alternativa, a partir de los compuestos obtenidos mediante la reacción anterior, también se pueden preparar diversos tipos de sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (I).

(Síntesis de materiales de partida 1)

[Quím. 9]



(En la fórmula, X^1 representa trifluorometanosulfonilo, halógeno, metanosulfonilo o *p*-toluenosulfonilo, o similares; y X^2 representa un grupo activo tal como $-B(OH)_2$ o $-B(OY)OW$, o halógeno. En el presente documento, Y y W pueden ser iguales o diferentes entre sí, y representan un alquilo inferior, o Y y W se combinan entre sí para representar un alquilo inferior. Por otra parte, P representa un grupo protector tal como *tert*-butoxicarbonilo).

El compuesto (II) se puede preparar mediante el proceso de preparación de la Ruta 1 o la Ruta 2 mostradas en el esquema anterior.

En el proceso de preparación de la Ruta 1, el compuesto (II) se puede preparar mediante una reacción de acoplamiento del compuesto (V) y (VI), seguida de desprotección. El compuesto (V) se puede preparar mediante la conversión del grupo hidroxilo del compuesto (IV) en un grupo apropiado X^1 .

Cuando X^2 representa un grupo activo tal como $-B(OH)_2$ o $-B(OY)OW$ en el proceso de preparación de la Ruta 1, los compuestos (V) y (VI) se usan en una cantidad equivalente, o uno de los compuestos se usa en una cantidad en exceso. En general, la mezcla de ellos se agita durante 0,1 horas a 5 días en condiciones que varían de la temperatura ambiente al calentamiento a reflujo en un disolvente inerte para la reacción, en presencia de una base y un catalizador de paladio, mediante lo que se realiza la reacción. Es preferible que la reacción se realice en una atmósfera de gas inerte. Aunque no se limitan en particular, los ejemplos del disolvente usado en el presente documento incluyen hidrocarburos aromáticos, éteres, hidrocarburos halogenados, alcoholes tales como metanol y etanol, DMF, DMSO y una mezcla de los mismos. Como base, se prefieren bases inorgánicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio e hidróxido de sodio. Como catalizador de paladio, tetraakis(trifenilfosfin)paladio, diclorobis(trifenilfosfin)paladio, cloruro de paladio, -1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno, tris(dibencilidenacetona)dipaladio,

y similares. Como ligando de fosfina, se pueden usar *tert*-butilfosfina, ciclohexilfosfina, un derivado de 2-diciclohexilfosfinobifenilo y similares.

Por otro lado, para que X^2 represente halógeno, el compuesto (V) se convierte en un compuesto de organolitio mediante el uso de *n*-butil-litio, diisopropilamida de litio (LDA) o similares, seguido del tratamiento con cloruro de zinc, para proporcionar un compuesto de cinc orgánico *in situ*. El compuesto (II) se puede preparar mediante la reacción del compuesto orgánico de cinc obtenido y el compuesto (VI) en un disolvente inerte a la reacción en presencia de una base y un catalizador de paladio. El disolvente, la base y el catalizador de paladio usados en el presente documento pueden ser los mismos que para la reacción donde X^2 representa un grupo activo tal como $-B(OH)_2$ o $-B(OY)OW$. Por otra parte, también se pueden usar cloruro de circonio, cloruro de aluminio y similares en lugar de cloruro de cinc.

La reacción de acoplamiento se puede realizar con referencia a los siguientes documentos.

[Documento]

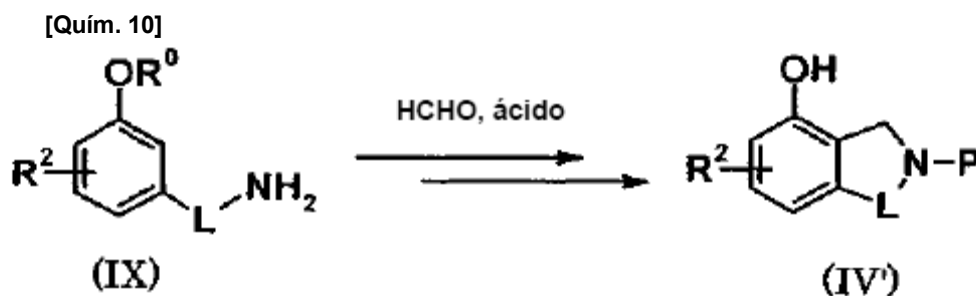
A. de Meijere y F. Diederich, "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", 2ª edición, VCH Publishers Inc., 2004.

"The Fifth Series of Experimental Chemistry", Vol.13, editado por the Chemical Society of Japan, Maruzen, 2005.

En el proceso de preparación de la Ruta 2, se prepara el compuesto (VIII) mediante una reacción de ciclación intramolecular del compuesto (VII), y después se somete el compuesto (VIII) a diversas transformaciones de los sustituyentes para formar L del compuesto (II), mediante lo que se puede preparar el compuesto (II) (para más detalles, véanse los ejemplos de preparación descritos más adelante).

El compuesto (VIII) se puede preparar mediante el tratamiento del compuesto (VII) con un haluro o anhídrido de ácido y un ácido de Lewis, cuya reacción es la acilación del anillo aromático bien conocida por el experto en la materia.

(Síntesis de materiales de partida 2)



(En la fórmula, R^0 representa un alquilo inferior, por ejemplo, metilo. P representa un grupo protector de grupo amino, por ejemplo, *t*-butoxicarbonilo).

Se puede preparar un compuesto (IV'), por ejemplo, en un proceso donde se hace reaccionar un compuesto (IX) con formaldehído para formar una imina, y se realiza una reacción de ciclación intramolecular en condiciones ácidas, seguida de la protección del grupo amino y la formación de un fenol.

Además de la reacción de ciclación intramolecular anterior, se realizan diversas reacciones de ciclación bien conocidas por el experto en la materia sobre el compuesto (VIII), mediante las que se puede preparar el compuesto (IV') (para más información, véanse las sentencias de los ejemplos de preparación descritos más adelante).

El compuesto de fórmula (I) preparado de esta manera se aísla y purifica como un compuesto libre, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato, un solvato o un polimorfo cristalino. También se puede preparar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I) mediante la reacción de formación de sales, que es un conocimiento tecnológico general del experto en la materia.

El aislamiento y la purificación se realizan aplicando operaciones químicas generales tales como extracción, cristalización fraccionada y cromatografía fraccionada.

Se pueden preparar diversos tipos de isómeros mediante la selección de las materias primas adecuadas, o se pueden separar mediante la utilización de la diferencia en las propiedades fisicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, los isómeros ópticos se pueden aislar mediante resolución óptica general (por ejemplo, mediante cristalización fraccionada para convertir el compuesto en una sal diastereomérica con una base o un ácido

ópticamente activos, o por cromatografía usando una columna quirál o similares) de una mezcla racémica. Como alternativa, también se pueden preparar isómeros ópticos a partir de compuestos de partida apropiados que sean ópticamente activos.

5 Ejemplos

De aquí en adelante, se describirá como ejemplos el proceso de preparación del compuesto de fórmula (I). Además, se describirá el proceso de preparación de los compuestos usados como materiales de partida como ejemplos de preparación. Por otra parte, el proceso de preparación del compuesto de fórmula (I) no se limita únicamente a los procesos de preparación de los ejemplos específicos descritos a continuación. El compuesto también se puede preparar mediante una combinación de dichos procesos de preparación o mediante un proceso de preparación conocido. Además, una concentración [M] indica [mol/l].

Ejemplo de preparación 1

En una atmósfera de gas de argón, se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (558 mg) y tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfonio (354 mg) a un líquido mixto de 4-bromo-1-fluoro-2-metoxibenceno (5,0 g), *N*-vinilformaldehído (2,6 g), *N*-ciclohexil-*N*-metilciclohexanamina (6,67 g) y dioxano (50 ml), tras lo que se agitó durante 16 horas a una temperatura del aceite de 60 °C y enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniéndose de ese modo *N*-[(*E*)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)vinil]formamida (1,68 g).

Ejemplo de preparación 2

En una atmósfera de gas de argón, se añadió *n*-butil-litio (solución de hexanos 1,67 M, 4,9 ml) a una solución de THF (25 ml) de 3,5-dicloropiridina (1,0 g) a -78 °C. Tras la agitación durante 30 minutos a la misma temperatura, se añadió lentamente cloro(trimetil)silano (1,1 ml), y se elevó la temperatura hasta la temperatura ambiente, tras lo que se agitó durante 1 hora. Se añadieron agua y éter dietílico al líquido de reacción para realizar la separación del líquido. Se lavó la capa orgánica con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución saturada de salmuera, tras lo que se secó y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniéndose de ese modo 3,5-dicloro-4-(trimetilsilil)piridina (110 mg).

Ejemplo de preparación 3

Se añadió TEA (0,91 ml) a una solución en diclorometano (10 ml) de bromhidrato de 5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-ol (407 mg), y se añadió clorocarbonato de metilo (0,32 ml) a la misma bajo enfriamiento con hielo, tras lo que se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Tras ello, a esto se añadieron además solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (12 ml) y metanol (26 ml), tras lo que se agitó durante 3 horas. Tras la acidificación con ácido clorhídrico 1 M, se añadió acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica obtenida mediante la separación del líquido con solución saturada de salmuera, tras lo que se secó y se concentró a presión reducida, obteniéndose de ese modo 5-fluoro-8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de metilo (370 mg).

Ejemplo de preparación 4

Se añadió Pd/C al 10 % (humedecido en agua al 55 %, 1,34 g) a una solución en etanol de *N*-[(*E*)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)vinil]formaldehído (3,69 g), tras lo que se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de gas de hidrógeno. Se filtró el líquido de reacción a través de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida, obteniéndose de ese modo *N*-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil]formamida (3,05 g).

Ejemplo de preparación 5

Se añadió *N*-bromosuccinimida (2,74 g) a una solución en acetonitrilo (55 ml) de *N*-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil]formamida (2,76 g), tras lo que se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se filtró el líquido de reacción, y se lavó el sólido obtenido con acetonitrilo y etanol, y luego se secó a presión reducida, obteniéndose de ese modo *N*-[2-(2-bromo-4-fluoro-5-metoxifenil)etil]formamida (2,11 g).

Ejemplo de preparación 6

En una atmósfera de gas de argón, se añadió diisopropilamida de litio (solución de THF/heptano/etilbenceno 1,8 M, 0,46 ml) a una solución de THF (4 ml) de 3-cloro-5-fluoro-4-(trimetilsilil)piridina (157 mg) a -78 °C, tras lo que se agitó durante 20 minutos a la misma temperatura. Se añadió lentamente cloro(trimetil)silano (0,13 ml) a la misma, y luego se elevó la temperatura hasta la temperatura ambiente, tras lo que se agitó durante 1 hora. Se añadieron agua y éter dietílico al líquido de reacción para realizar la separación del líquido. Se lavó la capa orgánica con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución saturada de salmuera, tras lo que se secó y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/cloroformo),

obteniéndose de ese modo 5-cloro-3-fluoro-2,4-bis(trimetilsilil)piridina (154 mg).

Ejemplo de preparación 7

- 5 Se añadieron DIPEA (0,84 ml) e hidróxido de paladio al 20 % (280 mg) a una solución en etanol (9 ml) de 5-bromo-7-fluoro-8-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina (,26 g), tras lo que se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de gas de hidrógeno. Se filtró el líquido de reacción a través de Celite, y luego se concentró el filtrado a presión reducida, obteniéndose de ese modo 7-fluoro-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1,05 g).

10 Ejemplo de preparación 8

En una atmósfera de gas de argón, se añadieron agua (0,2 ml), fosfato tripotásico (560 mg), triciclohexilfosfina (54 mg), acetato de paladio (20 mg) y ácido ciclopropilborónico (128 mg) a una solución en tolueno (5 ml) de 5-bromo-8-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg), tras lo que se agitó durante 16
15 horas a una temperatura del aceite de 110 °C. Se dejó enfriar el líquido de reacción hasta la temperatura ambiente y luego se filtró a través de Celite. Se añadieron agua y acetato de etilo al filtrado para realizar la separación del líquido. Se lavó la capa orgánica con solución saturada de salmuera y se secó, tras lo que se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniéndose de ese modo 5-ciclopropil-8-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (183 mg).

20 Ejemplo de preparación 9

En una atmósfera de gas de argón, se añadió tribromuro de boro (solución en diclorometano 1 M, 3 ml) gota a gota a una solución en diclorometano (3 ml) de 5-ciclopropil-8-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo
25 (182 mg) bajo enfriamiento con hielo, tras lo que se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Se añadió agua (1 ml) a la misma, se evaporó el disolvente a presión reducida, y se añadió THF (2 ml) al residuo. Se añadieron TEA (0,5 ml) y DIBOC (190 mg) a esto bajo enfriamiento con hielo, y se elevó la temperatura hasta la temperatura ambiente, tras lo que se agitó durante 1,5 horas. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniéndose de ese modo
30 5-ciclopropil-8-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (125 mg).

Ejemplo de preparación 10

Se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (10 ml) a una solución en acetato de etilo (10 ml) de 5-cloro-8-(2,6-difluorofenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (332 mg), tras lo que se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida, obteniéndose de ese modo clorhidrato de 5-cloro-8-(2,6-difluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (274 mg).

Ejemplo de preparación 11

En una atmósfera de gas de argón, se añadieron tetraquis(trifenilfosfin)paladio (25 mg) y fosfato tripotásico (137 mg) a una mezcla de 5-cloro-8-[(trifluorometil)sulfonil]oxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (90 mg), 3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)benzonitrilo (84 mg) y DMF (10 ml), tras lo que se agitó durante 11 horas a una temperatura del aceite de 100 °C, y después el enfriamiento hasta la temperatura ambiente.
45 Se añadieron acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio al líquido de reacción para realizar la separación del líquido. Se lavó la capa orgánica con solución saturada de salmuera y se secó, tras lo que se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniéndose de ese modo 5-cloro-8-(4-ciano-2-metoxifenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (73 mg).

50 Ejemplo de preparación 12

Se añadió lentamente una solución acuosa de hidróxido de sodio al 50 % (18 ml) a una mezcla de (2-fluoro-5-metoxifenil)acetonitrilo (3,0 g), 1-bromo-2-cloroetano (5,2 g) y cloruro de *N*-bencil-*N,N,N*-triethylamonio (104 mg) bajo enfriamiento con hielo, tras lo que se agitó durante 1 día a una temperatura del aceite de 40 °C. Se dejó enfriar el líquido de reacción hasta la temperatura ambiente, y luego se añadieron agua con hielo y tolueno al mismo para realizar la separación del líquido. Se lavó la capa orgánica con solución saturada de salmuera y luego se secó, tras lo que se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniéndose de ese modo 1-(2-fluoro-5-metoxifenil)ciclopropanocarbonitrilo (3,54 g).
60

Ejemplo de preparación 13

Se añadió un complejo de borano-THF (solución en THF 1 M, 21 ml) a una mezcla de 1-(2-fluoro-5-metoxifenil)ciclopropanocarbonitrilo (3,54 g) y THF (70 ml), tras lo que se agitó durante 5 horas bajo calentamiento hasta una temperatura del aceite de 80 °C. Tras dejarlo enfriar hasta la temperatura ambiente, se concentró el líquido de reacción a presión reducida, se añadió metanol (30 ml) al mismo, y se evaporó el disolvente a presión

reducida. Esta operación se repitió dos veces más. Se añadió ácido clorhídrico 1 M (30 ml) al residuo, tras lo que se agitó durante 30 minutos bajo calentamiento hasta una temperatura del aceite de 60 °C y lavado con éter dietílico. Se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M a la capa acuosa para ajustar el pH a aproximadamente 9, y luego se realizó la extracción con cloroformo, seguida de la concentración a presión reducida, obteniéndose de ese modo 1-[1-(2-fluoro-5-metoxifenil)ciclopropil]metanamina (4,0 g).

Ejemplo de preparación 14

Se añadió ácido fórmico (1,4 g) a una mezcla de 1-[1-(2-fluoro-5-metoxifenil)ciclopropil]metanamina (4,0 g) y tolueno (39 ml), tras lo que se agitó durante 2 días con calentamiento bajo reflujo. Tras dejar enfriar hasta la temperatura ambiente, se concentró el líquido de reacción a presión reducida, y se añadieron agua y acetato de etilo al residuo para realizar la separación del líquido. Se secó la capa orgánica y se concentró a presión reducida, obteniéndose de ese modo *N*-[1-(2-fluoro-5-metoxifenil)ciclopropil]metilformamida (4,57 g).

Ejemplo de preparación 15

Se añadió cloruro de oxalilo (8,5 g) a una mezcla de *N*-[1-(2-fluoro-5-metoxifenil)ciclopropil]metilformamida (4,6 g) y diclorometano (36 ml) bajo enfriamiento con hielo, tras lo que se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A esto, se añadió cloruro de hierro (III) (2,6 g) bajo enfriamiento con hielo, seguido de una nueva agitación durante 1 día a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico 1 M (100 ml) al líquido de reacción, tras lo que se agitó durante 30 minutos y filtración. Se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato sódico al filtrado para su neutralización, y se añadió cloroformo a esto para realizar la separación del líquido. Se concentró la capa orgánica a presión reducida, se añadieron metanol (100 ml) y ácido sulfúrico concentrado (5 ml) al residuo, tras lo que se agitó durante 1 día con calentamiento a reflujo y luego enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida, y se añadieron agua y éter dietílico al residuo para realizar la separación del líquido. Se añadió una solución acuosa saturada de amoníaco a la capa acuosa para su neutralización, y se añadió cloroformo a esto para realizar la separación del líquido. Se secó la capa orgánica y se concentró a presión reducida, obteniéndose de ese modo 5'-fluoro-8'-metoxi-3'-*H*-espiro[ciclopropan-1,4-isoquinolina] (2,8 g).

Ejemplo de preparación 16

En una atmósfera de gas de argón, se añadieron bis(dibencilidenacetona)paladio (52 mg) y tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfonio (53 mg) a una mezcla de metilo 2,6-diclorofenilacetato (2,00 g), *N*-vinilformamida (1,32 g), *N*-ciclohexil-*N*-metilciclohexanamina (1,96 g) y *N*-metilpirrolidona (10 ml), tras lo que se agitó durante 1 día bajo calentamiento a 135 °C. Se añadió DIPEA (1,18 g) al líquido de reacción, tras lo que se volvió a agitar durante 1 día a la misma temperatura. Se enfrió el líquido de reacción hasta la temperatura ambiente, y se añadieron agua y acetato de etilo al mismo para realizar la separación del líquido. Se concentró la capa orgánica a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniéndose de ese modo 9-cloro-1,3-dihidro-2*H*-3-benzacepin-2-ona (1,10 g).

Ejemplo de preparación 17

Se añadió Pd/C al 10 % (110 mg) a una solución en ácido acético (5 ml) de 9-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-2*H*-3-benzacepin-2-ona (68 mg), tras lo que se agitó durante una noche a temperatura ambiente en una atmósfera de gas de hidrógeno a 303,975 kPa (3 atm). Se filtró el líquido de reacción a través de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (cloroformo/metanol), obteniéndose de ese modo 9-(4-fluorofenil)-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-3-benzacepin-2-ona (35 mg).

Ejemplo de preparación 18

Se añadió un complejo de borano-THF (solución en THF 1 M, 0,56 ml) a una mezcla de 9-(4-fluorofenil)-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-3-benzacepin-2-ona (35 mg) y THF (10 ml), seguido de calentamiento a reflujo durante 5 horas. Tras enfriar el líquido de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadió metanol (10 ml) al mismo, y se concentró el líquido de reacción a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico 1 M (10 ml) al residuo, tras lo que se agitó durante 30 minutos bajo calentamiento a una temperatura del aceite de 60 °C. Tras dejar enfriar el líquido de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadieron una solución acuosa saturada de amoníaco y cloroformo al mismo para realizar la separación del líquido. Se concentró la capa orgánica a presión reducida, obteniéndose de ese modo 6-(4-fluorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepina (36 mg).

Ejemplo de preparación 19

Se añadió diisopropilamida de litio (solución de THF/heptano/etilbenceno 2,0 M, 16,5 ml) a una mezcla de (2-fluoro-5-metoxifenil)acetonitrilo (5,2 g) y THF (100 ml) bajo enfriamiento a -78 °C, tras lo que se agitó durante 1 hora. A esto, se añadió yoduro de metilo (4,5 g) a la misma temperatura, y se elevó la temperatura hasta la temperatura ambiente, tras lo que se agitó durante 3 días. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para su neutralización, y luego se concentró el líquido de reacción a presión reducida. Se añadieron agua y acetato de etilo

al residuo para realizar la separación del líquido. Se secó la capa orgánica y se concentró a presión reducida, seguido de purificación mediante cromatografía de columna de gel de sílice, obteniéndose de ese modo 2-(2-fluoro-5-metoxifenil)propanonitrilo (4,0 g).

5 Ejemplo de preparación 20

Se añadió una solución en THF (40 ml) de (2-fluoro-5-metoxifenil)acetonitrilo (5,0 g) a una mezcla de hidruro de sodio al 55 % (3,3 g) y THF (137 ml), tras lo que se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, y luego se añadió yoduro de metilo (9,8 g) a la misma, tras lo que se agitó durante 1 día. Se añadieron acetato de etilo y agua al líquido de reacción para realizar la separación del líquido. Se concentró la capa orgánica a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniéndose de ese modo 2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-metilpropionitrilo (5,0 g).

15 Ejemplo de preparación 21

Se añadieron DIBOC (1,15 g) y TEA (1,60 g) a una mezcla de bromhidrato de 5-fluoro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-ol (1,45 g) y THF (50 ml), tras lo que se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida, y se añadieron ácido clorhídrico 1 M y acetato de etilo al residuo para realizar la separación del líquido. Se concentró la capa orgánica a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniéndose de ese modo 5-fluoro-8-hidroxi-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (765 mg).

20 Ejemplo de preparación 22

Se añadió hidruro de sodio al 55 % (12 mg) a una mezcla de 5-fluoro-8-hidroxi-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (72 mg) y *N*-metilpirrolidona (1 ml), tras lo que se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Tras ello, se añadió 2,2,2-trifluoroetil-4-metilbencenosulfonato (70 mg) a la misma, tras lo que se agitó durante 15 minutos a 150 °C bajo radiación de microondas. Se enfrió el líquido de reacción hasta la temperatura ambiente, y se añadieron agua y acetato de etilo al mismo para realizar la separación del líquido. Se concentró la capa orgánica a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniéndose de ese modo 5-fluoro-4,4-dimetil-8-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (67 mg).

35 Ejemplo de preparación 23

En una atmósfera de gas de argón, se añadió diisopropilamida de litio (solución de THF/heptano/etilbenceno 2,0 M, 0,95 ml) a una mezcla de 3,5-difluoro-4-(trimetilsilil)piridina (340 mg) y THF (2,9 ml) bajo enfriamiento a -78 °C, tras lo que se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Seguidamente, se añadió cloruro de cinc (II) (solución de THF 0,5 M, 3,9 ml) a la misma bajo enfriamiento a -78 °C, tras lo que se agitó durante 0,5 horas a la misma temperatura, y se elevó la temperatura hasta la temperatura ambiente. Se añadieron una solución en THF (1 ml) de 5-fluoro-8-[[trifluorometil)sulfonyl]oxi]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de metilo (130 mg) y tetraquis(trifenilfosfin)paladio (105 mg) al líquido de reacción, tras lo que se agitó durante 15 horas bajo calentamiento a una temperatura del aceite de 60 °C. Se enfrió el líquido de reacción hasta la temperatura ambiente, y se añadieron ácido clorhídrico 1 M y acetato de etilo al mismo para realizar la separación del líquido. Se secó la capa orgánica y se concentró a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniéndose de ese modo 8-[3,5-difluoro-4-(trimetilsilil)piridin-2-il]-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de metilo (60 mg).

50 Ejemplo de preparación 24

Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución en THF 1 M, 0,23 ml) a una mezcla de 8-[3,5-difluoro-4-(trimetilsilil)piridin-2-il]-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de metilo (60 mg) y THF (1,2 ml), tras lo que se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron agua y acetato de etilo al líquido de reacción para realizar la separación del líquido. Se lavó la capa orgánica con solución saturada de salmuera y luego se concentró a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniéndose de ese modo 8-(3,5-difluoropiridin-2-il)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de metilo (37 mg).

60 Ejemplo de preparación 25

Se agitó una mezcla de 8-(3,5-difluoropiridin-2-il)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de metilo (37 mg) y ácido clorhídrico 6 M (3,6 ml) durante una noche a una temperatura del aceite de 120 °C y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida, y se lavó el residuo con acetato de etilo, obteniéndose de ese modo clorhidrato de 8-(3,5-difluoropiridin-2-il)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (30 mg).

Ejemplo de preparación 26

En una atmósfera de gas de argón, se añadió *n*-butil-litio (solución de hexanos 2,6 M, 0,77 ml) a una mezcla de 3,5-difluoropiridina (225 mg) y THF (4,2 ml) bajo enfriamiento a -78 °C, tras lo que se agitó durante 0,5 horas a la misma temperatura. Tras ello, se añadió cloruro de cinc (II) (277 mg) a la misma bajo enfriamiento a -78 °C, tras lo que se agitó durante 0,5 horas a la misma temperatura, y luego se elevó la temperatura hasta la temperatura ambiente. Se añadieron una solución en *N*-metilpirrolidona (5,6 ml) de 5-fluoro-8-[[trifluorometil]sulfonil]oxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de metilo (140 mg) y tetraquis(trifluorofosfin)paladio (90 mg) al líquido de reacción, tras lo que se agitó durante 15 horas bajo calentamiento a una temperatura del aceite de 60 °C. Tras enfriar el líquido de reacción hasta temperatura ambiente, se añadieron ácido clorhídrico 1 M y acetato de etilo al mismo para realizar la separación del líquido. Se lavó la capa orgánica con agua y luego se secó, tras lo que se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniéndose de ese modo 8-(3,5-difluoropiridin-4-il)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de metilo (112 mg).

Ejemplo de preparación 27

En una atmósfera de gas de argón, se añadieron tetraquis(trifenilfosfin)paladio (76 mg) y TEA (199 mg) a una mezcla de 8-[[trifluorometil]sulfonil]oxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (250 mg), ácido 2,3-difluorofenil-borónico (207 mg) y dioxano (12,5 ml), tras lo que se agitó durante 12 horas a una temperatura del aceite de 100 °C. Se enfrió el líquido de reacción hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniéndose de ese modo 8-(2,3-difluorofenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (223 mg).

Ejemplo de preparación 28

Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una mezcla de 8-(2,3-difluorofenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (223 mg) y diclorometano (5 ml), tras lo que se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo al líquido de reacción para realizar la separación del líquido. Se lavó la capa orgánica con agua y solución saturada de salmuera por este orden, y luego se secó, tras lo que se concentró a presión reducida, obteniéndose de ese modo 8-(2,3-difluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (137 mg).

Ejemplo de preparación 29

Se añadió cloruro de pivaloilo (2,19 g) a una mezcla de 2-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-amina (2,17 g), carbonato potásico (3,35 g), bromuro de benciltrietilamonio (165 mg), acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml) bajo enfriamiento con hielo, tras lo que se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo al líquido de reacción para realizar la separación del líquido. Se lavó la capa orgánica con ácido clorhídrico 1 M, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución saturada de salmuera por este orden, y luego se secó, tras lo que se concentró a presión reducida, obteniéndose de ese modo *N*-[2-(3-metoxifenil)-2-metilpropil]-2,2-dimetilpropanamida (3,13 g).

Ejemplo de preparación 30

En una atmósfera de gas de argón, se añadió una mezcla de *n*-butil-litio (solución de hexanos 1,65 M, 21,6 ml) y éter dietílico (40 ml) a una mezcla de *N*-[2-(3-metoxifenil)-2-metilpropil]-2,2-dimetilpropanamida (3,13 g) y éter dietílico (20 ml) bajo enfriamiento a -78 °C, tras lo que se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Tras ello, se añadió DMF (6,4 ml) a la misma bajo enfriamiento a -78 °C, tras lo que se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico 4 M (200 ml) al líquido de reacción, tras lo que se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se separó la capa acuosa, y se añadieron hidróxido de sodio (2,8 g) y acetato de etilo a la misma para realizar la separación del líquido. Se lavó la capa orgánica con solución saturada de salmuera y luego se secó, tras lo que se concentró a presión reducida, obteniéndose de ese modo 8-metoxi-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolina (1,3 g).

Ejemplo de preparación 31

Se añadió borohidruro de sodio (520 mg) a una mezcla de 8-metoxi-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolina (1,3 g) y etanol (13 ml) bajo enfriamiento con hielo, tras lo que se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadieron agua y cloroformo al líquido de reacción para realizar la separación del líquido. Se lavó la capa orgánica con solución saturada de salmuera y luego se secó, tras lo que se concentró a presión reducida, obteniéndose de ese modo 8-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1,15 g).

Ejemplo de preparación 32

- Se agitó una mezcla de 8-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1,15 g) y ácido bromhídrico al 47 % (20 ml) durante 7 horas a una temperatura del aceite de 120 °C. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se concentró el líquido de reacción a presión reducida, obteniéndose de ese modo bromhidrato de 4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-ol (1,51 g).

Ejemplo de preparación 33

- Se añadieron una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (6,45 ml) y DIBOC (1,54 g) a una mezcla de bromhidrato de 4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-ol (1,51 g), THF (18 ml) y agua (6 ml), tras lo que se agitó durante 1 día a temperatura ambiente. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la mezcla de reacción para realizar la separación del líquido. Se secó la capa orgánica y luego se concentró a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (cloroformo/acetato de etilo), obteniéndose de ese modo 8-hidroxi-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (1,35 g).

Ejemplo de preparación 34

- Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (1,1 ml) a una mezcla de 8-hidroxi-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (1,35 g), TEA (2,2 ml) y diclorometano (30 ml) bajo enfriamiento con hielo, tras lo que se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Se añadieron agua y cloroformo al líquido de reacción para realizar la separación del líquido. Se secó la capa orgánica y luego se concentró a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniéndose de ese modo 4,4-dimetil-8-[[[(trifluorometil)sulfonil]oxi]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (1,15 g).

Ejemplo de preparación 35

- Se agitó una mezcla de 2-(2-fluoro-5-metoxifenil)etanamina (1,48 g), agua (1,1 ml) y una solución acuosa de formaldehído al 37 % (0,85 g) durante 1 hora a una temperatura del aceite de 50 °C. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (2,1 ml) al líquido de reacción, tras lo que se agitó durante 2 horas a una temperatura del aceite de 110 °C. Tras enfriarse el líquido de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y cloroformo al mismo para realizar la separación del líquido. Se secó la capa orgánica y luego se concentró a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice NH (cloroformo/metanol), obteniéndose de ese modo 5-fluoro-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (353 mg).

Ejemplo de preparación 36

- En una atmósfera de gas de argón, se añadieron tetraquis(trifenilfosfin)paladio (91 mg) y fosfato tripotásico (340 mg) a una mezcla de 8-[[[(trifluorometil)sulfonil]oxi]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg), ácido 2-cloro-6-fluorofenil-borónico (280 mg) y DMF (5 ml), tras lo que se agitó durante 11 horas a una temperatura del aceite de 100 °C. Tras enfriarse el líquido de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio al mismo para realizar la separación del líquido. Se lavó la capa orgánica con solución saturada de salmuera y se secó, tras lo que se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniéndose de ese modo 8-(2-cloro-6-fluorofenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (145 mg).

Ejemplo de preparación 37

- En una atmósfera de gas de argón, se añadieron tetraquis(trifenilfosfin)paladio (61 mg) y DIPEA (203 mg) a una mezcla de 8-[[[(trifluorometil)sulfonil]oxi]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg), 3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (272 mg) y dioxano (10 ml), tras lo que se agitó durante 18 horas a una temperatura del aceite de 100 °C. Se enfrió el líquido de reacción hasta la temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniéndose de ese modo 8-(4-ciano-2-metoxifenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (70 mg).

Ejemplo de preparación 38

- Se agitó una mezcla de 8-(2,4,6-trifluorofenil)isoquinolina (490 mg), óxido de platino (21 mg), etanol (20 ml) y ácido clorhídrico concentrado (2 ml) durante 1 día a temperatura ambiente en una atmósfera de gas de hidrógeno a 303,975 kPa (3 atm). Se filtró el líquido de reacción a través de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida, obteniéndose de ese modo clorhidrato de 8-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (549 mg).

Ejemplo de preparación 39

En una atmósfera de gas de argón, se añadieron tetraquis(trifenilfosfin)paladio (83 mg) y una solución acuosa de carbonato sódico 2 M (2,2 ml) a una mezcla de 8-bromoisoquinolina (300 mg), ácido 2,4-difluorofenilborónico (342 mg), 1,2-dimetoxietano (10 ml) y etanol (1 ml), tras lo que se agitó durante 18 horas a una temperatura del aceite de 100 °C. Se enfrió el líquido de reacción hasta temperatura ambiente, y luego se añadieron agua y acetato de etilo al mismo para realizar la separación del líquido. Se lavó la capa orgánica con solución saturada de salmuera y luego se secó, tras lo que se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniéndose de ese modo 8-(2,4-difluorofenilo)isoquinolina (312 mg).

Ejemplo de preparación 40

Se añadió Deoxo-Fluor (marca registrada) (157 mg) a una mezcla de 8-(2,4-difluorofenil)-4-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (140 mg) y diclorometano (5 ml) bajo enfriamiento con hielo, tras lo que se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Se añadieron agua y cloroformo al líquido de reacción para realizar la separación del líquido. Se concentró la capa orgánica a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniéndose de ese modo 8-(2,4-difluorofenil)-4-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (49 mg).

Ejemplo de preparación 41

Se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (60 ml) a una mezcla de *N*-[(2',4'-difluorobifenil-2-il)metil]-*N*-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicinato de etilo (8,10 g), THF (60 ml) y etanol (30 ml), tras lo que se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Se neutralizó el líquido de reacción con ácido clorhídrico 1 M, y se recogió el sólido generado por filtración, obteniéndose de ese modo *N*-[(2',4'-difluorobifenil-2-il)metil]-*N*-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicina (7,32 g).

Ejemplo de preparación 42

Se añadió hidruro de sodio al 55 % (26 mg) a una mezcla de 8-(2,4-difluorofenil)-4-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (192 mg), yodometano (377 mg) y THF (10 ml) bajo enfriamiento con hielo, tras lo que se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo al líquido de reacción para realizar la separación del líquido. Se concentró la capa orgánica a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniéndose de ese modo 8-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (102 mg).

Ejemplo de preparación 43

En una atmósfera de gas de argón, se agitó una mezcla de 4-cloro-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg), ácido 4-fluorofenilborónico (221 mg), acetato de paladio (II) (9 mg), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-ilo)fosfina (32 mg), fosfato tripotásico (335 mg) y tolueno (6 ml) durante 20 horas a 100 °C. Tras enfriarse el líquido de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadió agua al mismo, y se filtró el líquido de reacción a través de Celite para realizar la separación del líquido. Se secó la capa orgánica y luego se concentró a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniéndose de ese modo 4-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-carboxilato de *terc*-butilo (128 mg).

Ejemplo de preparación 44

Se añadió una mezcla de 8-(2,4-difluorofenil)-5-fluoro-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ol (325 mg) y THF (5 ml) a una mezcla de hidruro de litio y aluminio (85 mg) y THF (5 ml), tras lo que se agitó durante 2 días a una temperatura del aceite de 60 °C. Se enfrió el líquido de reacción hasta la temperatura ambiente, y luego se añadieron agua (0,1 ml), una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (0,1 ml) y agua (0,3 ml) al mismo por este orden, tras lo que se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida, obteniéndose de ese modo 8-(2,4-difluorofenil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ol (209 mg).

Ejemplo de preparación 45

Se añadió borohidruro de sodio (127 mg) a una mezcla de 8-bromo-5-fluoro-2-[(4-metilfenilo)sulfonyl]-2,3-dihidroisoquinolin-4(1*H*)-ona (1,34 g) y metanol (30 ml), tras lo que se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadieron agua y acetato de etilo al líquido de reacción para realizar la separación del líquido. Se secó la capa orgánica y luego se concentró a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice, obteniéndose de ese modo 8-bromo-5-fluoro-2-[(4-metilfenilo)sulfonyl]-2,3-dihidroisoquinolin-4-ol (1,24 g).

Ejemplo de preparación 46

Se añadió cloruro de tionilo (3 ml) a una mezcla de *N*-(2-bromo-5-fluorobencil)-*N*-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicina (5,39 g) y diclorometano (60 ml), seguido de calentamiento a reflujo durante 2 horas. Tras enfriarse hasta la temperatura ambiente, se concentró el líquido de reacción a presión reducida. En una atmósfera de gas de argón, se añadió diclorometano (150 ml) al residuo, se añadió cloruro de aluminio (4,5 g) al mismo bajo enfriamiento a -78 °C, y se elevó la temperatura hasta -15 °C durante 4 horas, tras lo que se agitó durante 12 horas. Seguidamente, se añadió metanol al mismo, tras lo que se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron agua y cloroformo al líquido de reacción para realizar la separación del líquido. Se concentró la capa orgánica a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice, obteniéndose de ese modo 8-bromo-5-fluoro-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-2,3-dihidroisoquinolin-4(1*H*)-ona (1,34 g).

Ejemplo de preparación 47

Se añadió cloruro de 4-metilbencenosulfonyl (5,45 g) a una mezcla de *N*-(2-bromo-5-fluorobencil)glicinato de etilo (5,58 g), 4-dimetilaminopiridina (117 mg), TEA (5,6 ml) y diclorometano (140 ml) bajo enfriamiento con hielo, tras lo que se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. A esto, se añadieron ácido clorhídrico y cloroformo para realizar la separación del líquido. Se concentró la capa orgánica a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniéndose de ese modo *N*-(2-bromo-5-fluorobencil)-*N*-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicinato de etilo (5,85 g).

Ejemplo de preparación 48

En una atmósfera de gas de argón, se agitó una mezcla de trifluorometanosulfonato de 8-(2,4-difluorofenil)isoquinolin-4-ilo (300 mg), complejo de 2,4,6-trivinilciclotrioxano-piridina (185 mg), tetraquis(trifenilfosfin)paladio (45 mg), TEA (195 mg) y dioxano (6 ml) durante una noche a una temperatura del aceite de 95 °C. Tras enfriarse hasta la temperatura ambiente, se concentró el líquido de reacción a presión reducida, y se añadieron agua y acetato de etilo al residuo para realizar la separación del líquido. Se concentró la capa orgánica a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice, obteniéndose de ese modo 8-(2,4-difluorofenil)-4-bifenilisoquinolina (110 mg).

Ejemplo de preparación 49

Se agitó una mezcla de 4-cloro-2',4'-difluorobifenil-2-carbaldehído (4,40 g), clorhidrato de etiléster de glicina (3,16 g), acetato de sodio (2,14 g) y diclorometano (100 ml) durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (7,38 g) al líquido de reacción, tras lo que se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se añadieron agua y cloroformo al líquido de reacción para realizar la separación del líquido. Se secó la capa orgánica y luego se concentró a presión reducida, se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), obteniéndose de ese modo *N*-[(4-cloro-2',4'-difluorofenil-2-ilo)metil]glicinato de etilo (4,46 g).

Ejemplo de preparación 50

En una atmósfera de gas de argón, se agitó una mezcla de trifluorometanosulfonato de 8-(2,4-difluorofenil)isoquinolin-4-ilo (281 mg), trimetilboroxina (91 mg), tetraquis(trifenilfosfin)paladio (25 mg), carbonato potásico (500 mg), dioxano (8 ml) y agua (2 ml) durante 2 horas a una temperatura del aceite de 110 °C. Tras enfriarse el líquido de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo al mismo para realizar la separación del líquido. Se lavó la capa orgánica con solución saturada de salmuera y luego se secó, tras lo que se concentró a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice, obteniéndose de ese modo 8-(2,4-difluorofenil)-4-metilisoquinolina (56 mg).

Ejemplo de preparación 51

Se añadieron piridina (0,35 ml) y anhídrido trifluorometanosulfónico (0,7 ml) a una mezcla de 8-(2,4-difluorofenil)isoquinolin-4-ol (500 mg) y diclorometano (20 ml), tras lo que se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Se añadieron agua y cloroformo al líquido de reacción para realizar la separación del líquido. Se lavó la capa orgánica con solución saturada de salmuera y luego se secó, tras lo que se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/cloroformo), obteniéndose de ese modo trifluorometanosulfonato de 8-(2,4-difluorofenil)isoquinolin-4-ilo (300 mg).

Ejemplo de preparación 52

Se calentó una mezcla de 8-(2,4-difluorofenil)-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-2,3-dihidroisoquinolin-4(1*H*)-ona (3,00 g), solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 ml) y etanol (40 ml) a reflujo durante 1 día. Tras enfriarse el líquido de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo al mismo para realizar la separación del líquido. Se secó la capa orgánica y luego se concentró a presión reducida, obteniéndose de ese

modo 8-(2,4-difluorofenil)isoquinolin-4-ol (1,43 g).

Los compuestos de ejemplos de preparación mostrados en las tablas descritas más adelante se prepararon de la misma manera que los ejemplos de preparación anteriores, mediante el uso de cada una de las materias primas correspondientes. Además, en las tablas descritas más adelante, se mostrarán las fórmulas estructurales, los datos fisicoquímicos y los métodos de preparación de los compuestos de los ejemplos de preparación.

Ejemplo 1

Se añadieron TEA (83 mg) y CDI (100 mg) a una mezcla de clorhidrato de 8-(2,4-difluorofenil)-4-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (127 mg) y DMF (6 ml), tras lo que se agitó durante 30 minutos a una temperatura del aceite de 60 °C. Tras enfriarse el líquido de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadió carbonato de guanidina (185 mg) al mismo, tras lo que se agitó durante 3 horas a una temperatura del aceite de 100 °C. Tras enfriarse el líquido de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo al mismo para realizar la separación del líquido. Se concentró la capa orgánica a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (cloroformo/metanol/solución acuosa de amoníaco al 28 %). Se añadieron acetato de etilo y solución de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo 4 M a la sustancia purificada, tras lo que se concentró a presión reducida, obteniéndose de ese modo clorhidrato de *N*-(diaminometilen)-8-(2,4-difluorofenil)-4-etil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato (65 mg).

Ejemplo 2

Se añadieron CDI (62 mg) y DIPEA (44 mg) a una mezcla de clorhidrato de 8-(2,4-difluorofenil)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (75 mg) y DMF (3 ml), tras lo que se agitó durante 30 minutos a una temperatura del aceite de 60 °C. Tras enfriarse el líquido de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadió carbonato de guanidina (115 mg) al mismo, tras lo que se agitó durante 1 hora a una temperatura del aceite de 100 °C. Tras enfriarse el líquido de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadieron solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo al mismo para realizar la separación del líquido. Se lavó la capa orgánica con agua y solución saturada de salmuera, por este orden, y luego se secó, tras lo que se concentró a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice NH (cloroformo/metanol = 10:0 a 9:1). Se añadieron etanol y ácido fumárico a la sustancia purificada, y se recogió el precipitado por filtración, obteniéndose de ese modo fumarato de *N*-(diaminometilen)-8-(2,4-difluorofenil)-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato (80 mg).

Ejemplo 3

Se agitó una mezcla de 5-cloro-8-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (74 mg) y solución de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo 4 M (1,0 ml) durante 12 horas a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. Se añadieron DMF (3,5 ml), TEA (0,05 ml) y CDI (44 mg) por este orden al residuo, tras lo que se agitó durante 30 minutos a una temperatura del aceite de 60 °C. Tras enfriarse el líquido de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadió carbonato de guanidina (81 mg) al mismo, tras lo que se agitó durante 3 horas a una temperatura del aceite de 100 °C. Tras enfriarse el líquido de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo al mismo para realizar la separación del líquido. Se concentró la capa orgánica a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (cloroformo/metanol/solución acuosa de amoníaco al 28 %). Se añadieron etanol y ácido fumárico a la sustancia purificada, y se recogió el precipitado por filtración, obteniéndose de ese modo fumarato de 5-cloro-*N*-(diaminometilen)-8-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato (58 mg).

Ejemplo 4

Se añadieron CDI (35 mg) y DIPEA (28 mg) a una mezcla de clorhidrato de 8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (46 mg) y DMF (2,5 ml), tras lo que se agitó durante 30 minutos a una temperatura del aceite de 60 °C. Tras enfriarse el líquido de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadió carbonato de guanidina (65 mg) al mismo, tras lo que se agitó durante 2 horas a una temperatura del aceite de 100 °C. Tras enfriarse el líquido de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadieron solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo al mismo para realizar la separación del líquido. Se lavó la capa orgánica con agua y solución saturada de salmuera, por este orden, y luego se secó, tras lo que se concentró a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 10:0 a 9:1), obteniéndose de ese modo 8-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-*N*-(diaminometilen)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato (36 mg).

Ejemplo 5

Se agitó una mezcla de clorhidrato de guanidina (319 mg), metóxido de sodio (180 mg) y metanol (10 ml) durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. Se añadió una mezcla de clorhidrato de 8-(2,4,6-trifluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (200 mg), CDI (119 mg) y *N*-metilpirrolidona (10 ml), que se había agitado bajo calentamiento a una temperatura del aceite de 60 °C, al residuo obtenido, tras lo que se agitó durante

30 minutos a una temperatura del aceite de 100 °C. Tras enfriarse el líquido de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua al mismo para realizar la separación del líquido. Se lavó la capa orgánica con solución saturada de salmuera y luego se secó, tras lo que se concentró a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice NH (cloroformo/metanol = 10:0 a 9:1). Se añadieron etanol y ácido fumárico a la sustancia purificada, y se recogió el precipitado por filtración, obteniéndose de ese modo fumarato de *N*-(diaminometilen)-8-(2,4,6-trifluorofenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamida (174 mg).

Ejemplo 6

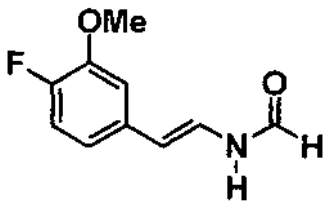
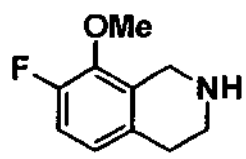
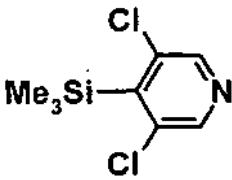
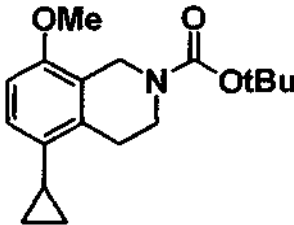
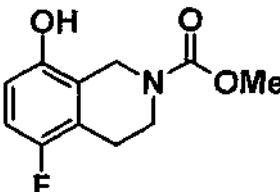
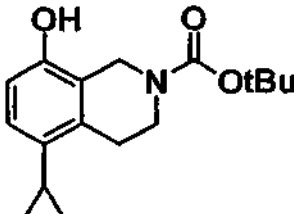
Se agitó una mezcla de clorhidrato de guanidina (274 mg), metóxido de sodio (155 mg) y metanol (10 ml) durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. Se añadió una mezcla de 8-(2-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (140 mg), CDI (102 mg) y DMF, que se había agitado por separado durante 1 hora a temperatura ambiente, al residuo obtenido, tras lo que se agitó durante 5 horas a una temperatura del aceite de 100 °C. Tras enfriarse el líquido de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo al mismo para realizar la separación del líquido. Se concentró la capa orgánica a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 10/1). Se añadió solución de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo 4 M a la sustancia purificada para formar una sal, obteniéndose de ese modo clorhidrato de 8-(2-clorofenil)-*N*-(diaminometilen)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamida (71 mg).

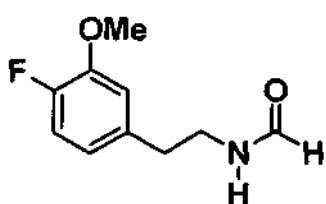
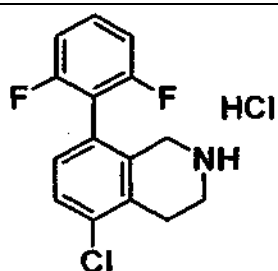
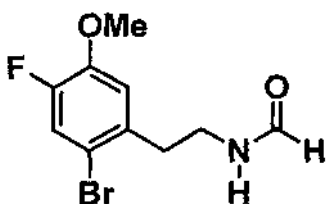
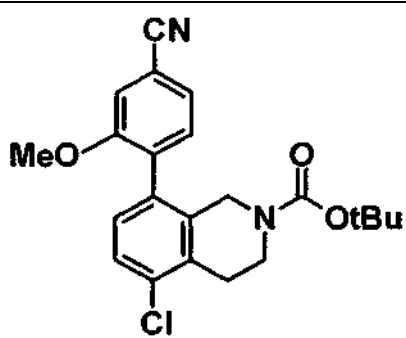
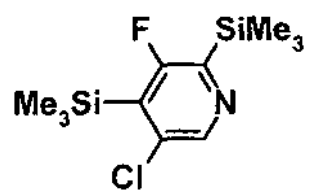
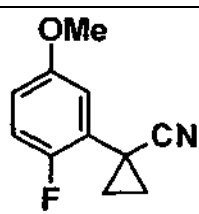
Los compuestos de ejemplo mostrados en las tablas descritas a continuación se prepararon de la misma manera que los ejemplos anteriores, mediante el uso de cada una de las materias primas correspondientes. Además, en las tablas descritas a continuación, se mostrarán las fórmulas estructurales, los datos fisicoquímicos y los métodos de preparación de los compuestos de ejemplo.

En las siguientes tablas, se usan las siguientes abreviaturas:

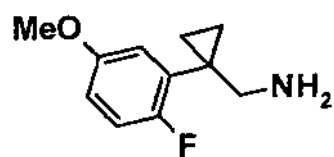
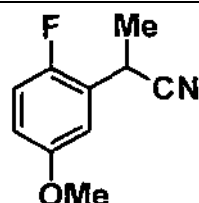
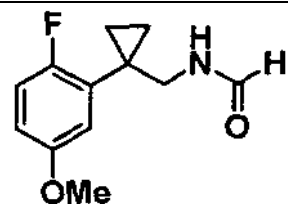
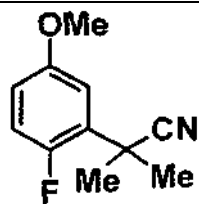
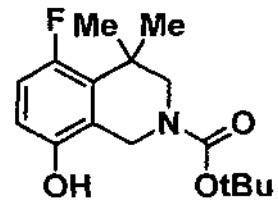
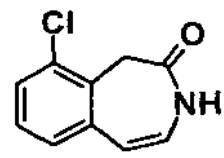
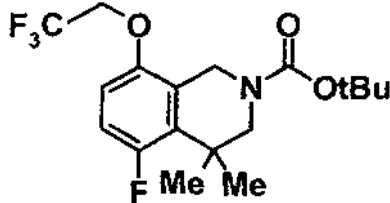
EjP: número de ejemplo de preparación, Ej: número de ejemplo, Est.: fórmula estructural, Dat: datos fisicoquímicos (ESI+: ESI-EM[M+H]⁺ o ESI-EM[M]⁺; FAB+: FAB-EM[M+H]⁺ o FAB-EM[M]⁺; EI+: EI[M]⁺; APCI/ESI+: APCI/ESI-EM[M+H]⁺ o APCI/ESI-EM[M]⁺ (APCI/ESI significa que la APCI y la ESI se miden simultáneamente); (M+Na): valor observado de un pico al que se ha añadido Na⁺; (M-Boc): valor observado de un pico donde se ha eliminado un grupo Boc; RMN: δ (ppm) de un pico mediante RMN de ¹H en CDCl₃ o DMSO-d₆), "-": no medido; Me: metilo; Et: etilo; cPr: ciclopentilo; tBu: *tert*-butilo; Ph: fenilo; Tf: trifluorometanosulfonilo; Ts: *p*-toluenosulfonilo; Boc: *tert*-butoxicarbonilo; Fum: ácido fumárico; DMSO: sulfóxido de dimetilo; Sin: proceso de preparación (un número indica que el compuesto se ha preparado usando el correspondiente material de partida, de la misma manera que el compuesto que tiene el mismo número que el número del ejemplo de preparación o el número del ejemplo. Por ejemplo, "P2" indica que un compuesto se ha preparado de la misma manera que el compuesto del Ejemplo de preparación 2, y "2" indica que un compuesto se ha preparado de la misma manera que en el compuesto del Ejemplo 2).

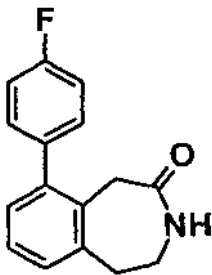
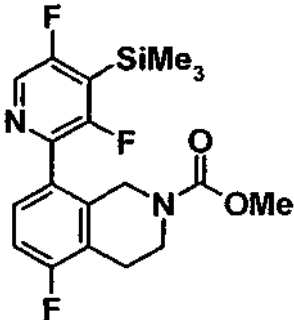
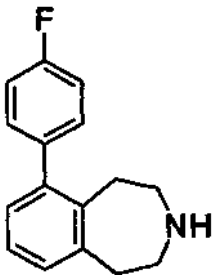
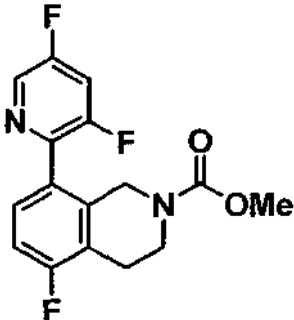
[Tabla 1]

EjP	Est.		EjP	Est.
1			7	
2			8	
3			9	

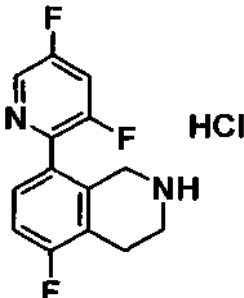
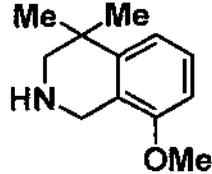
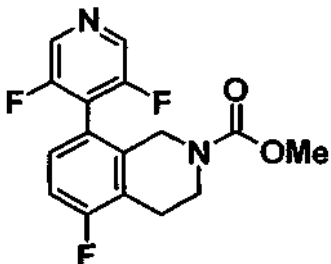
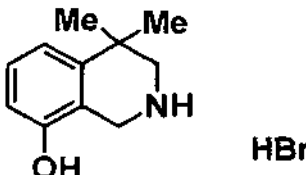
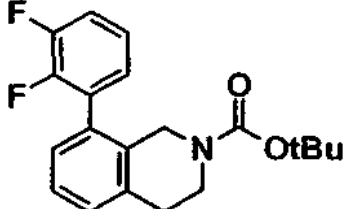
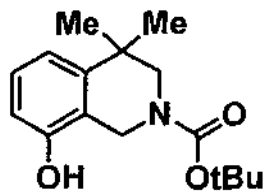
EjP	Est.		EjP	Est.
4			10	
5			11	
6			12	

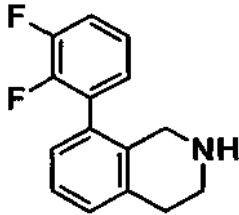
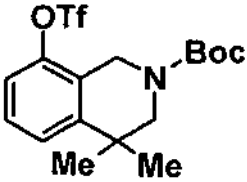
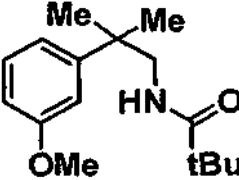
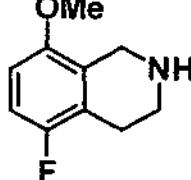
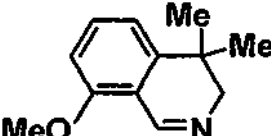
[Tabla 2]

EjP	Est.		EjP	Est.
13			19	
14			20	
15			21	
16			22	

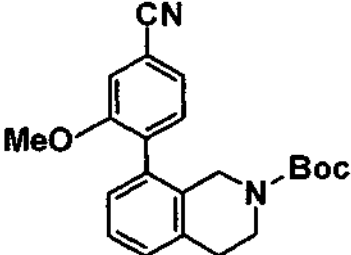
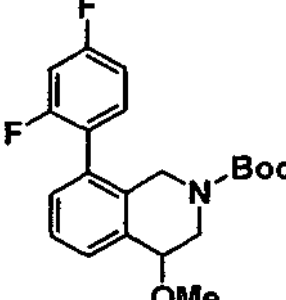
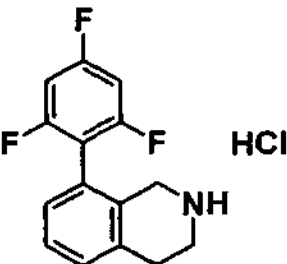
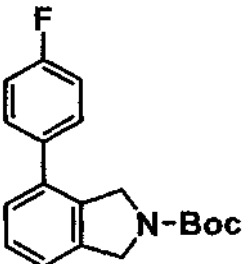
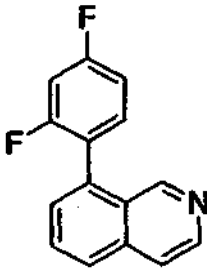
EjP	Est.		EjP	Est.
17			23	
18			24	

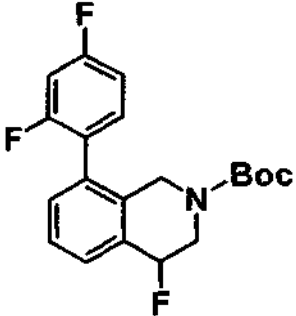
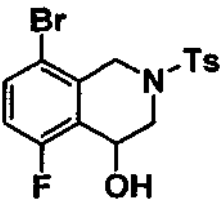
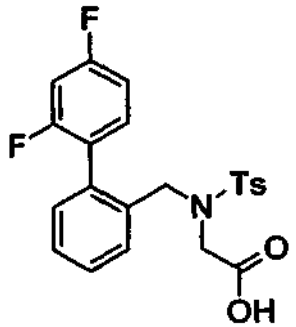
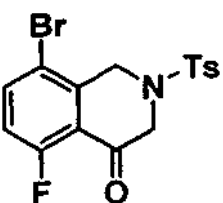
[Tabla 3]

EjP	Est.			EjP Est.
25			31	
26			32	
27			33	

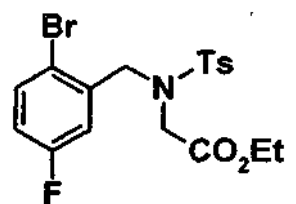
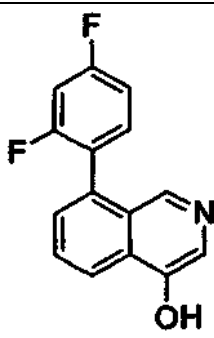
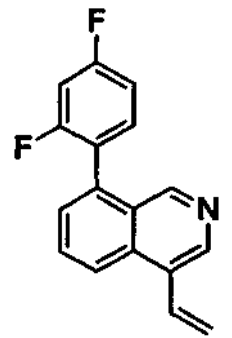
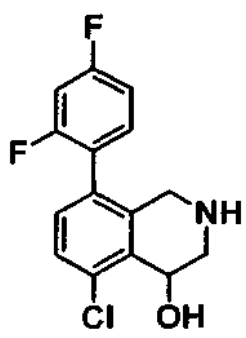
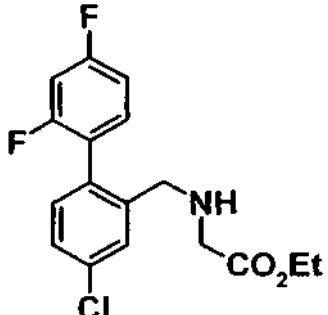
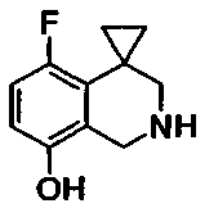
EjP	Est.			EjP Est.
28			34	
29			35	
30			36	

[Tabla 4]

EjP	Est.		EjP	Est.
37			42	
38			43	
39			44	

EjP	Est.		EjP	Est.
40			45	
41			46	

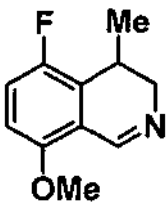
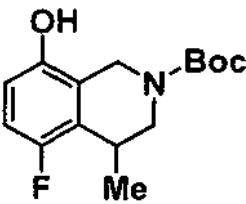
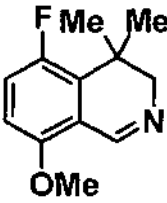
[Tabla 5]

EjP	Est.		EjP	Est.
47			52	
48			53	
49			54	

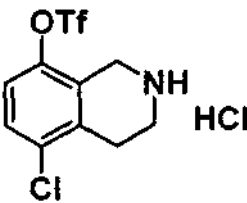
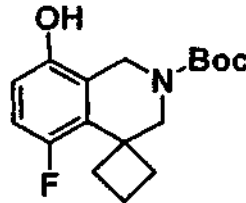
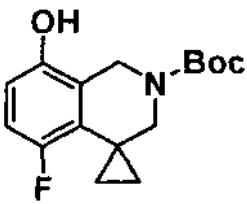
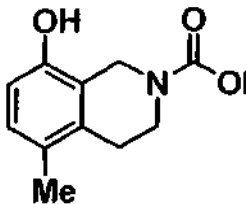
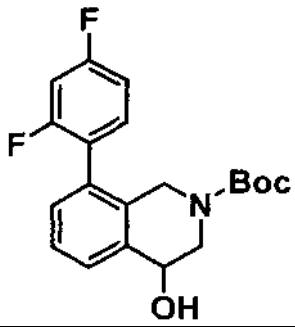
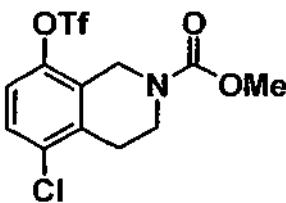
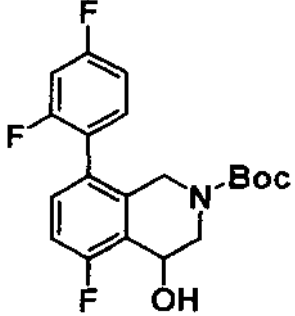
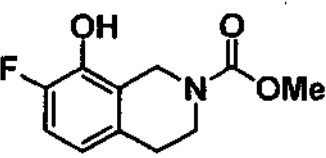
EjP	Est.	EjP	Est.
50		55	
51		56	

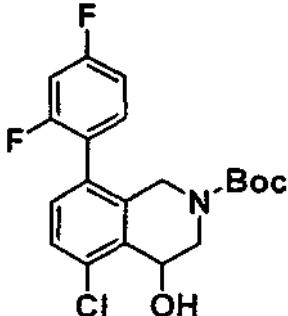
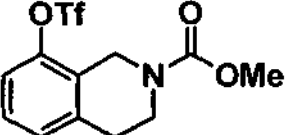
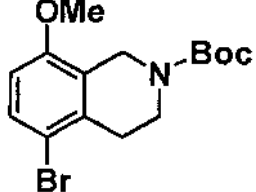
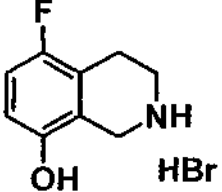
[Tabla 6]

EjP	Est.	EjP	Est.
57		64	
58		65	
59		66	
61		67	

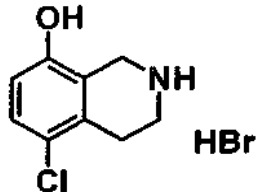
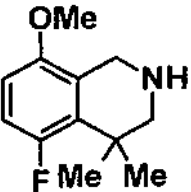
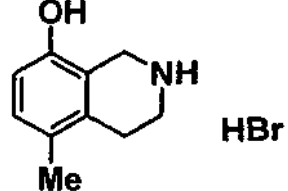
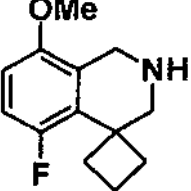
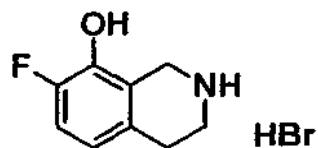
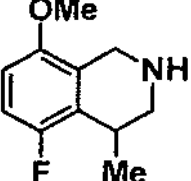
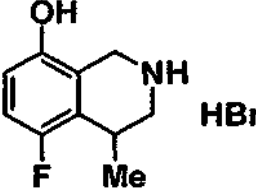
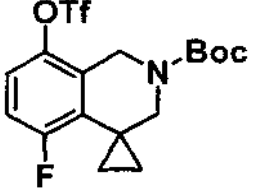
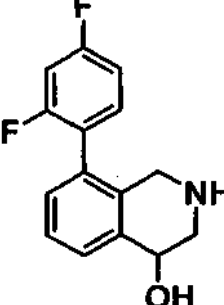
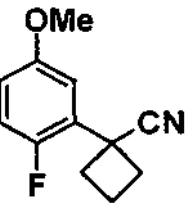
EjP	Est.		EjP	Est.
62			68	
63				

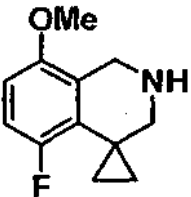
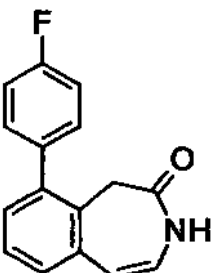
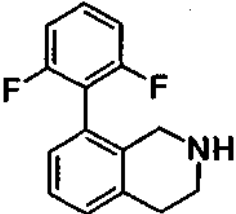
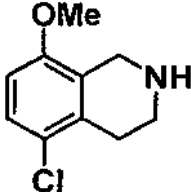
[Tabla 7]

EjP	Est.		EjP	Est.
69			75	
70			76	
71			77	
72			78	

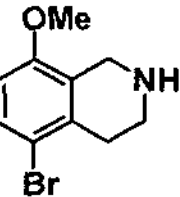
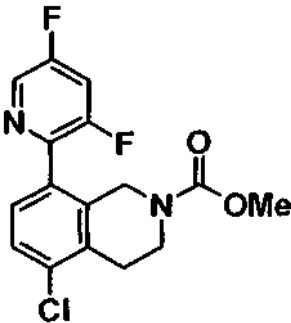
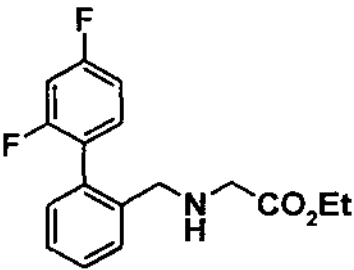
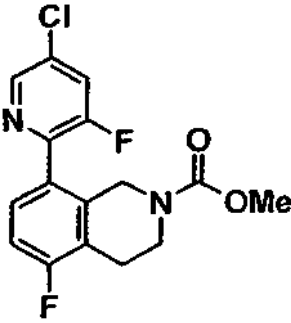
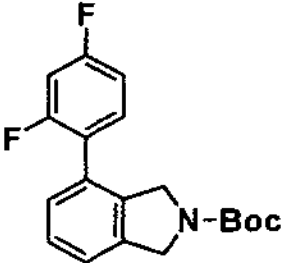
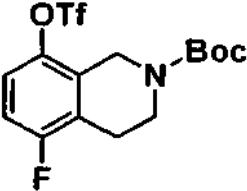
EjP	Est.		EjP	Est.
73			79	
74			80	

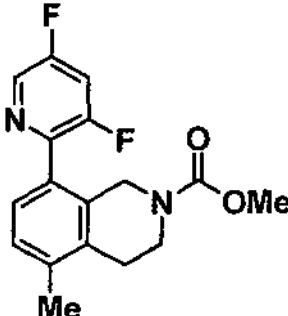
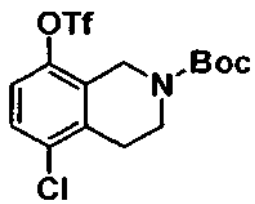
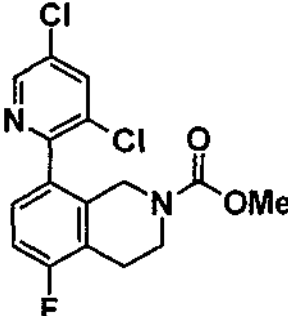
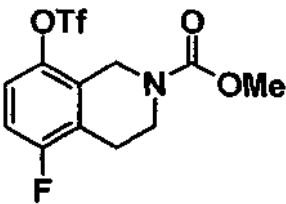
[Tabla 8]

EjP	Est.		EjP	Est.
81			88	
82			89	
83			90	
84			91	
85			92	

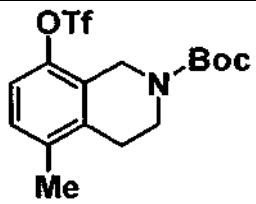
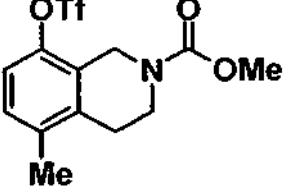
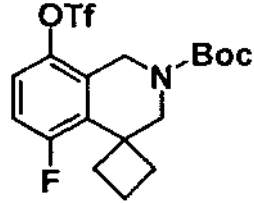
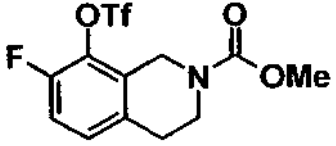
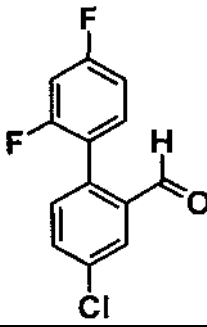
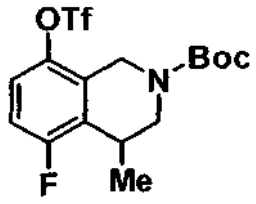
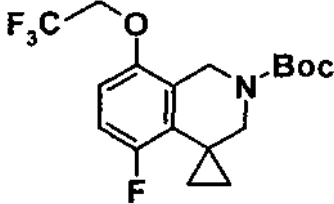
EjP	Est.		EjP	Est.
86			93	
87			94	

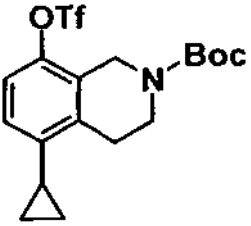
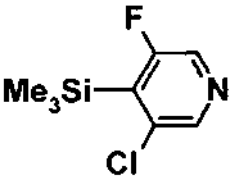
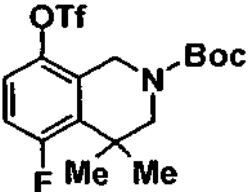
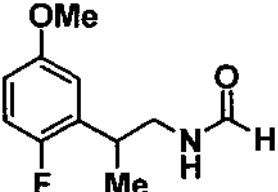
[Tabla 9]

EjP	Est.		EjP	Est.
95			100	
96			101	
97			102	

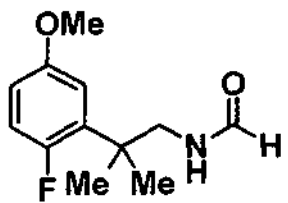
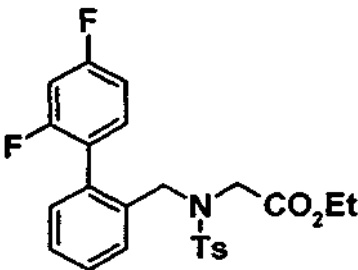
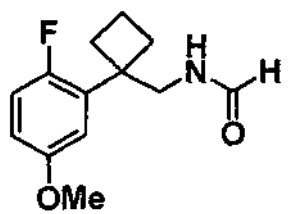
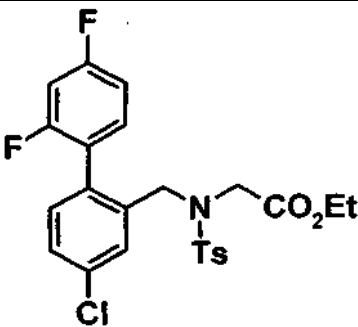
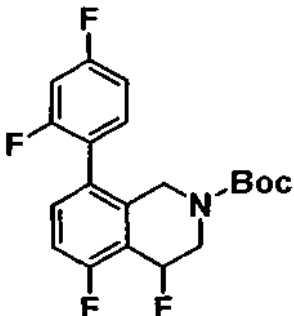
EjP	Est.		EjP	Est.
98			103	
99			104	

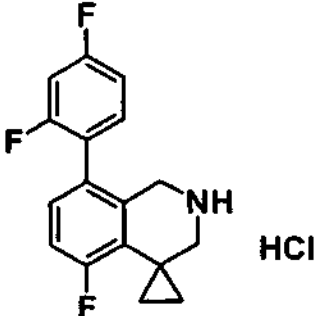
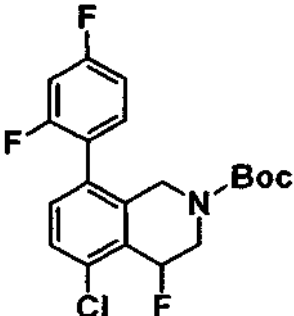
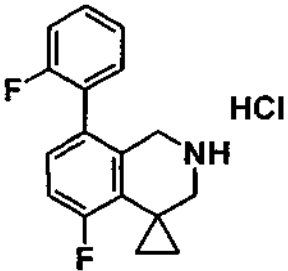
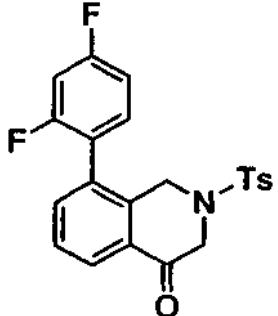
[Tabla 10]

EjP	Est.		EjP	Est.
105				
106			112	
107			113	
108			114	

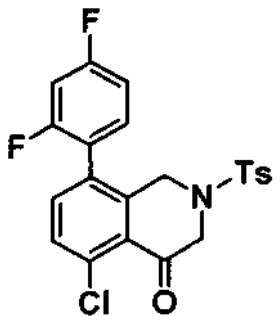
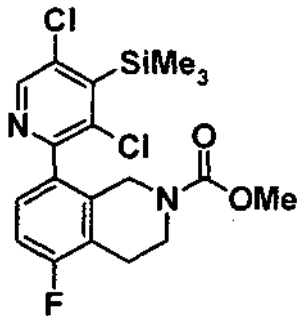
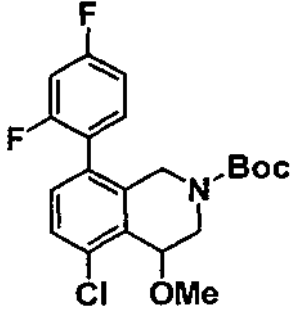
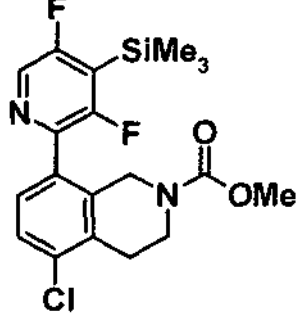
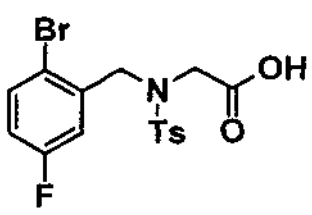
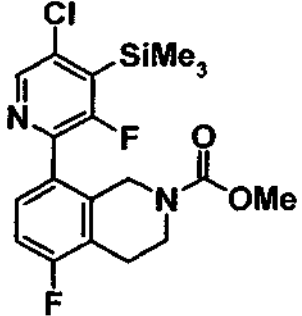
EjP	Est.		EjP	Est.
109			115	
110			116	

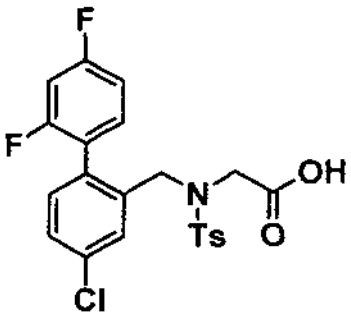
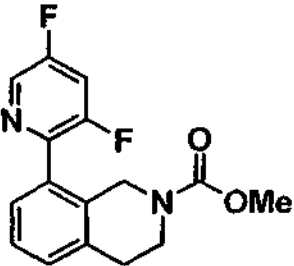
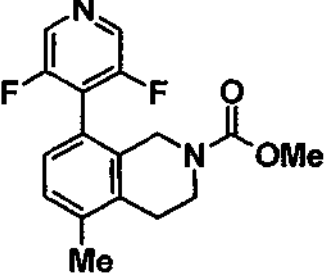
[Tabla 11]

EjP	Est.		EjP	Est.
117			122	
118			123	
-	-		124	

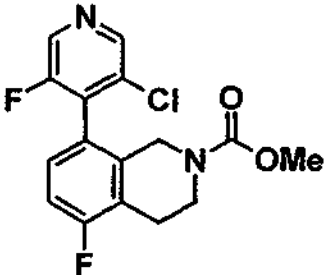
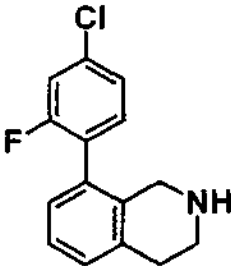
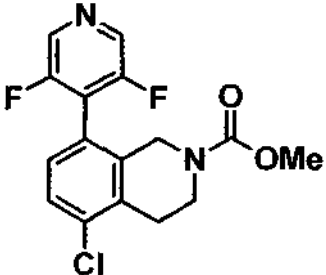
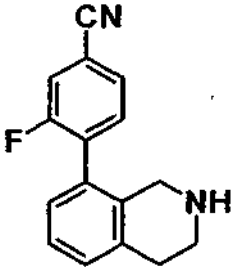
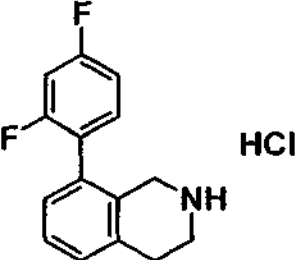
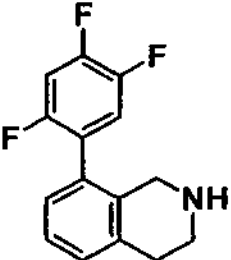
EjP	Est.		EjP	Est.
120			125	
121			126	

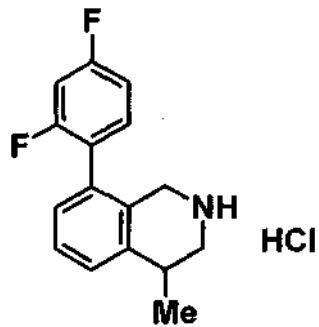
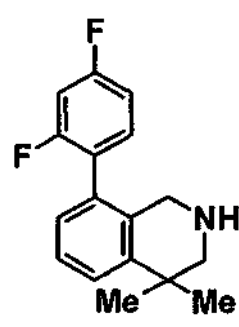
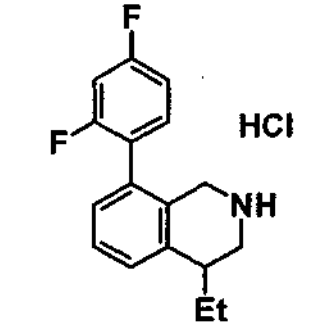
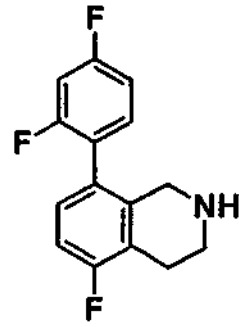
[Tabla 12]

EjP	Est.		EjP	Est.
127			132	
128			133	
129			134	

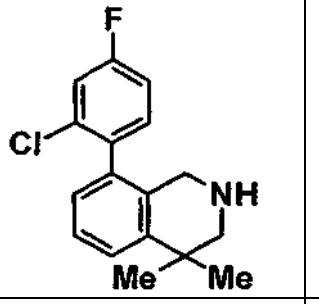
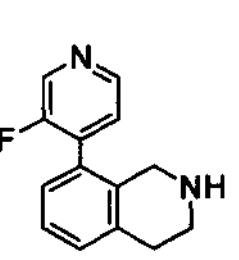
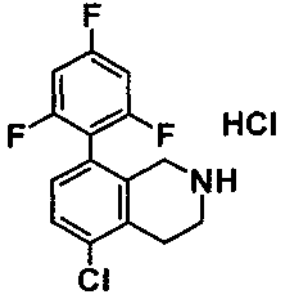
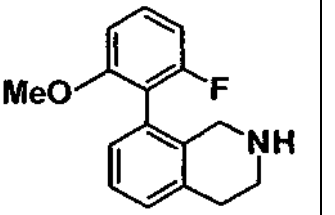
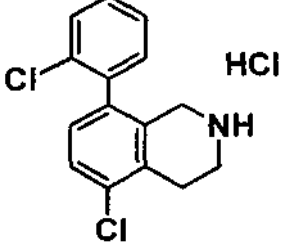
EjP	Est.		EjP	Est.
130			135	
131			136	

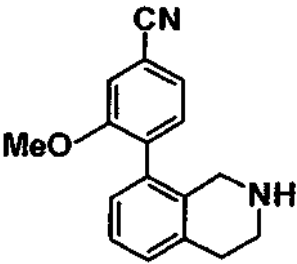
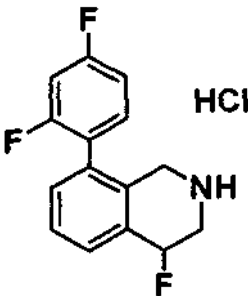
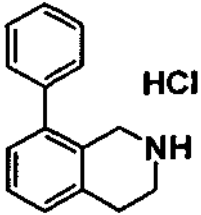
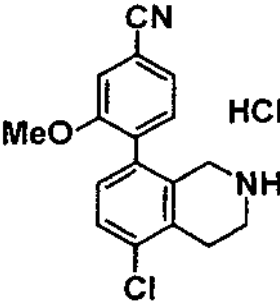
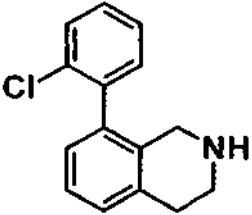
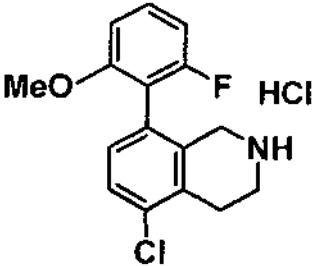
[Tabla 13]

EjP	Est.		EjP	Est.
137			142	
138			143	
139		HCl	144	

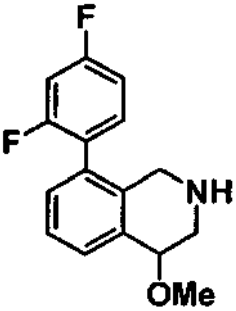
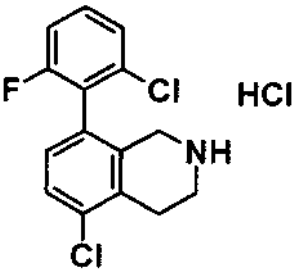
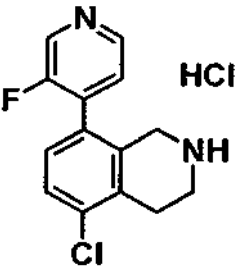
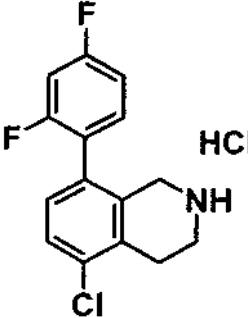
EjP	Est.		EjP	Est.
140			145	
141			146	

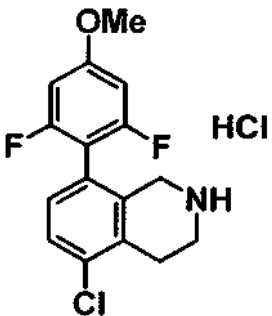
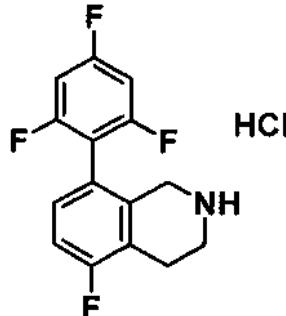
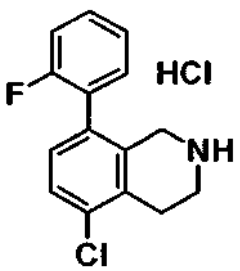
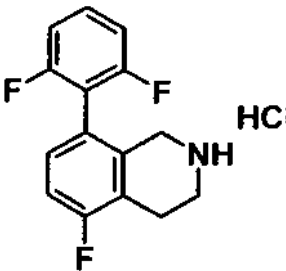
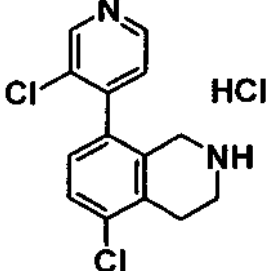
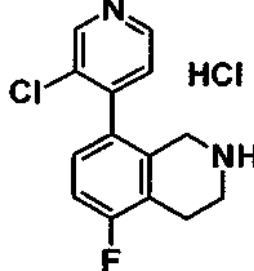
[Tabla 14]

EjP	Est.		EjP	Est.
147			153	
148			154	
149			155	

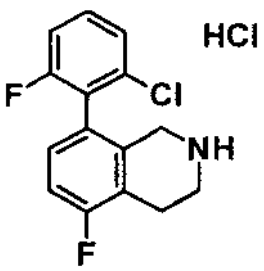
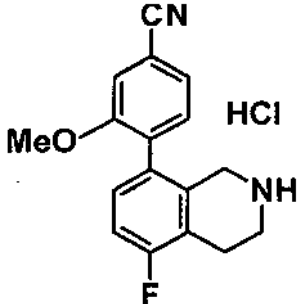
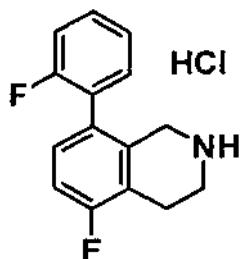
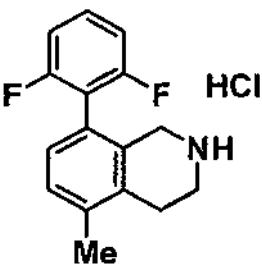
EjP	Est.		EjP	Est.
150			156	
151			157	
152			158	

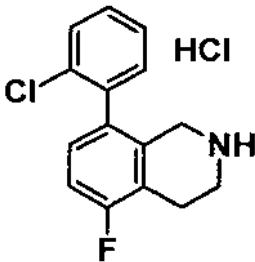
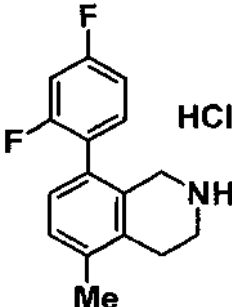
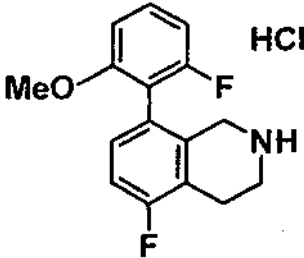
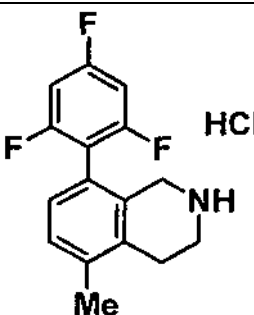
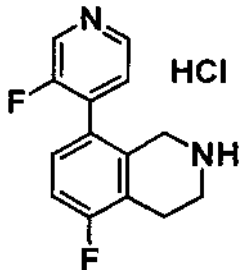
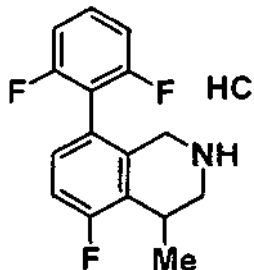
[Tabla 15]

EjP	Est.		EjP	Est.
159			164	
160			165	

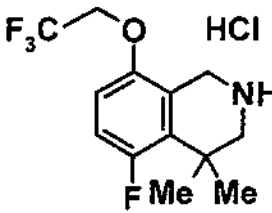
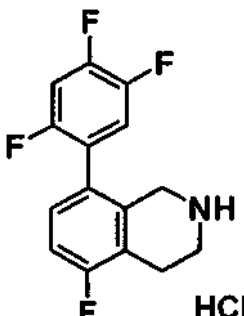
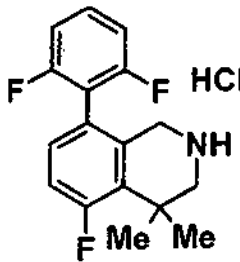
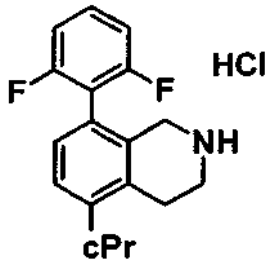
EjP	Est.		EjP	Est.
161			166	
162			167	
163			168	

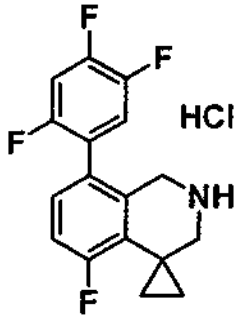
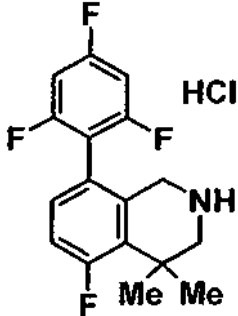
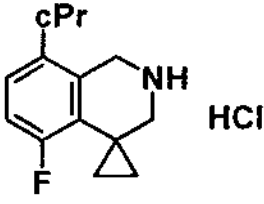
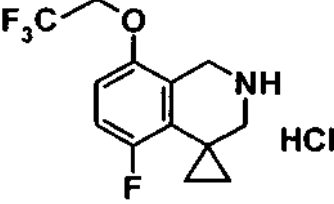
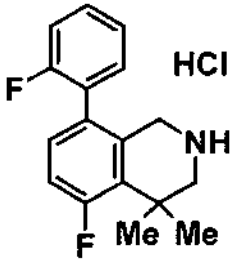
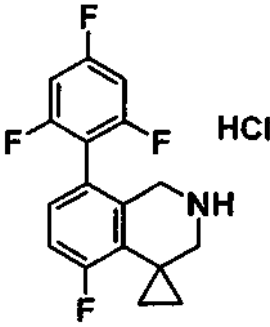
[Tabla 16]

EjP	Est.		EjP	Est.
169			174	
170			175	

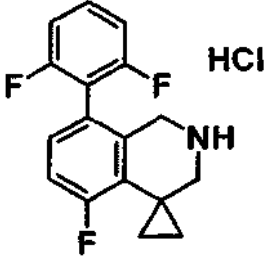
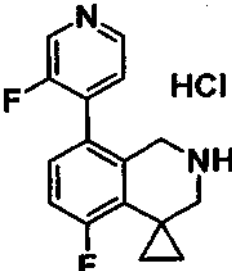
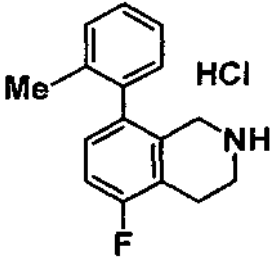
EJP	Est.		EJP	Est.
171			176	
172			177	
173			178	

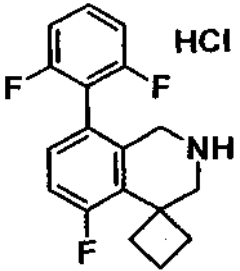
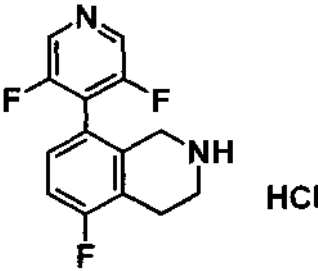
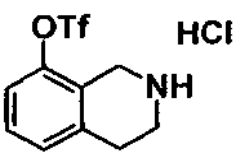
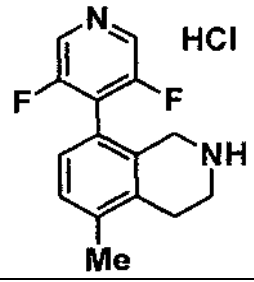
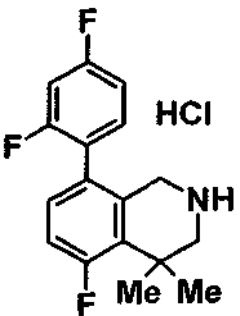
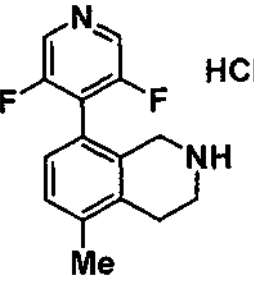
[Tabla 17]

EJP	Est.		EJP	Est.
179			184	
180			185	

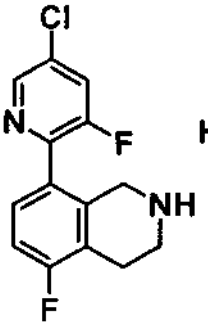
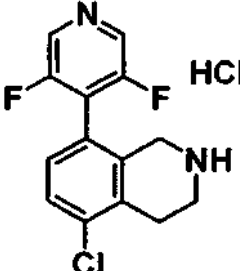
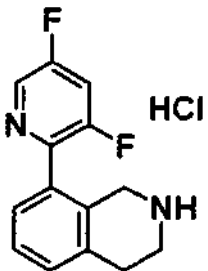
EjP	Est.		EjP	Est.
181			186	
182			187	
183			188	

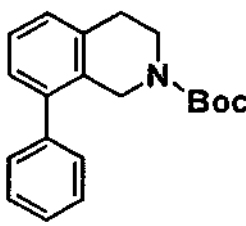
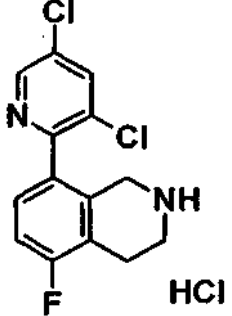
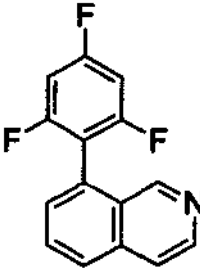
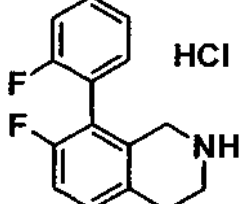
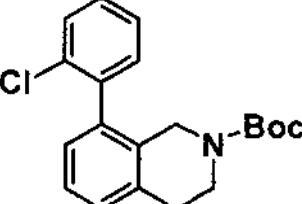
[Tabla 18]

EjP	Est.		EjP	Est.
189			194	
190			195	

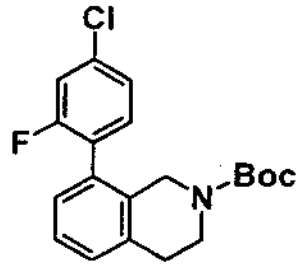
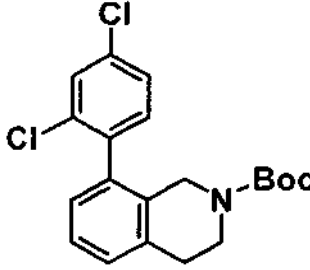
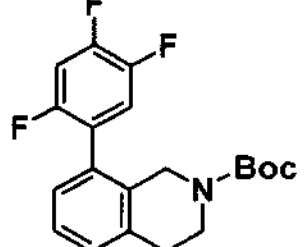
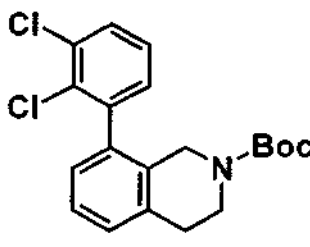
EjP	Est.		EjP	Est.
191			196	
192			197	
193			198	

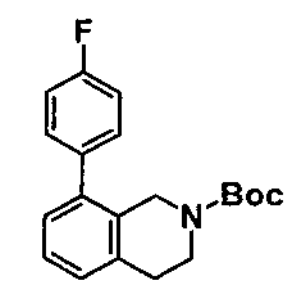
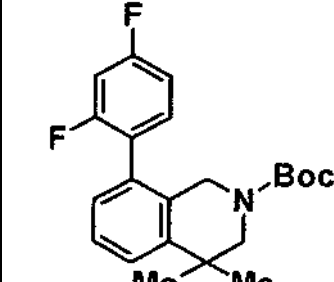
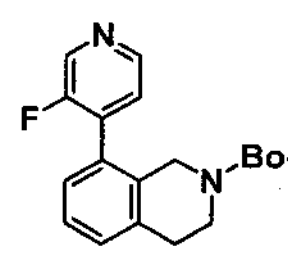
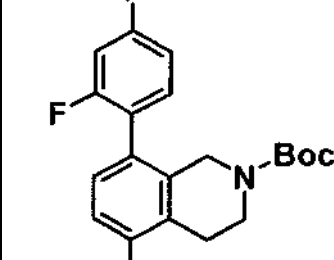
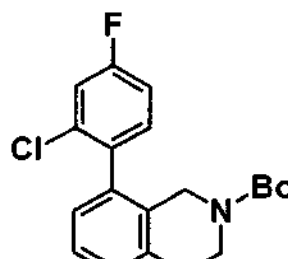
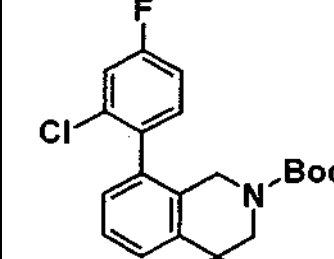
[Tabla 19]

EjP	Est.		EjP	Est.
199			204	
200			205	

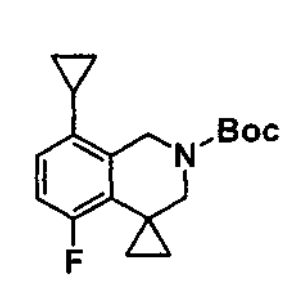
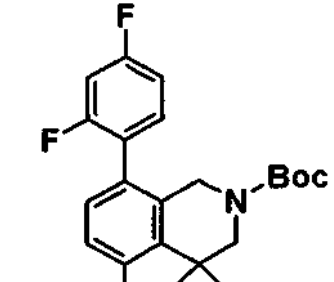
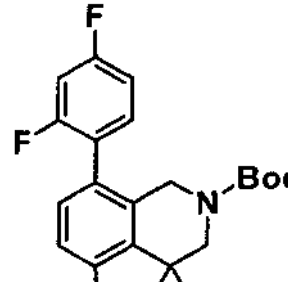
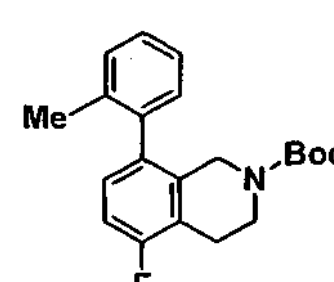
EjP	Est.		EjP	Est.
201			206	
202			207	
203			208	

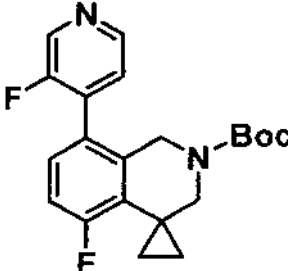
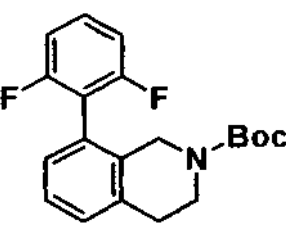
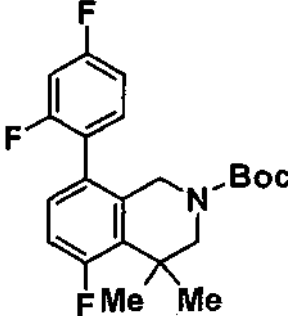
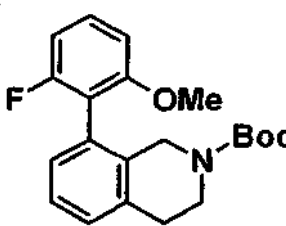
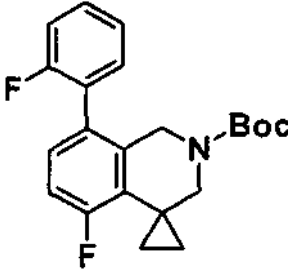
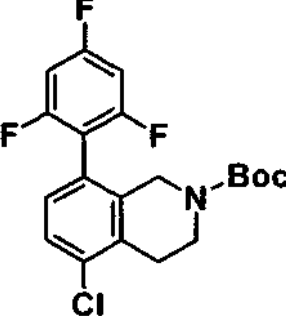
[Tabla 20]

EjP	Est.		EjP	Est.
209			214	
210			215	

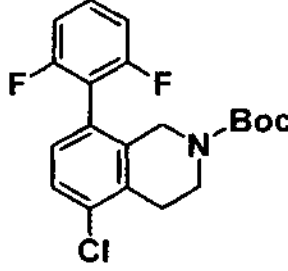
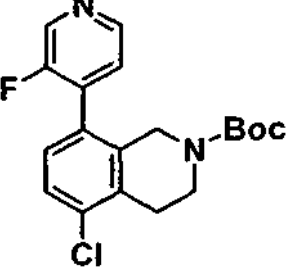
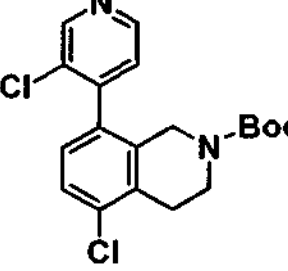
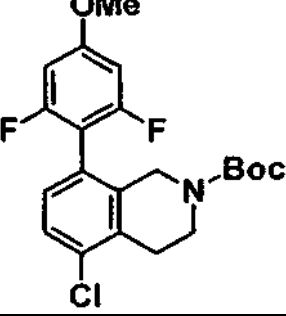
EjP	Est.		EjP	Est.
211			216	
212			217	
213			218	

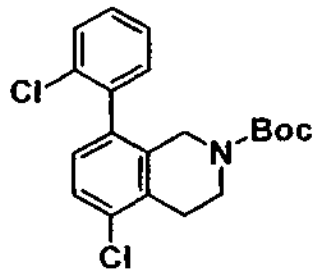
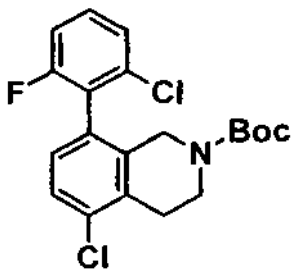
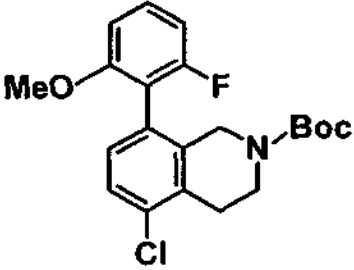
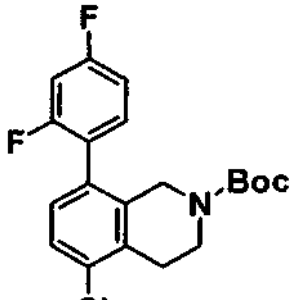
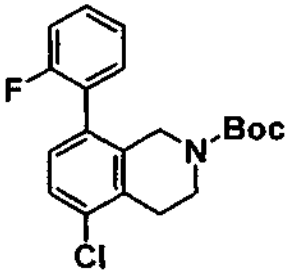
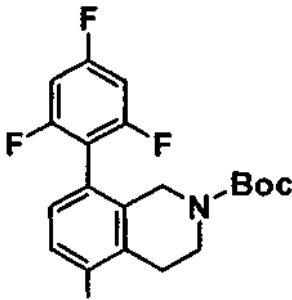
[Tabla 21]

EjP	Est.		EjP	Est.
219			224	
220			225	

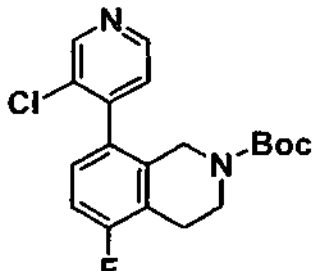
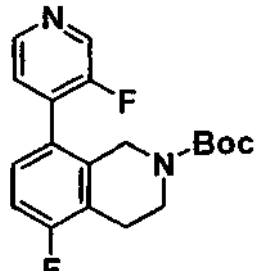
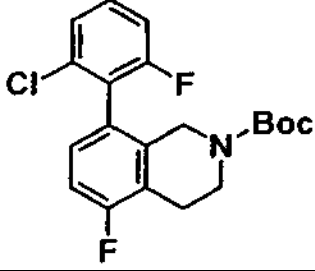
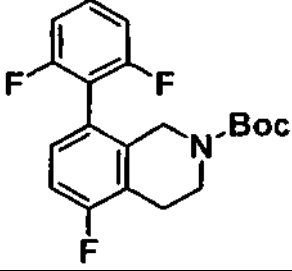
EjP	Est.		EjP	Est.
221			226	
222			227	
223			228	

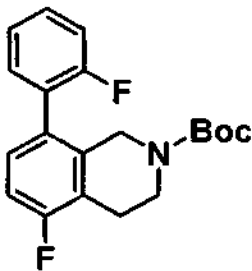
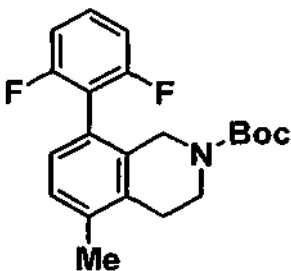
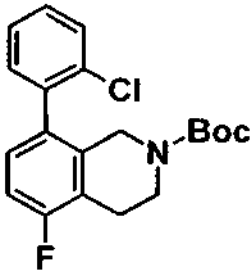
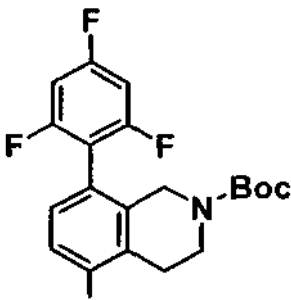
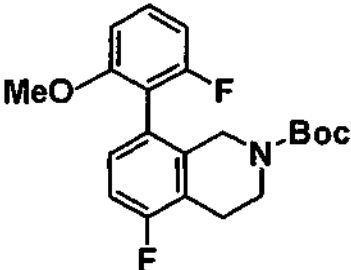
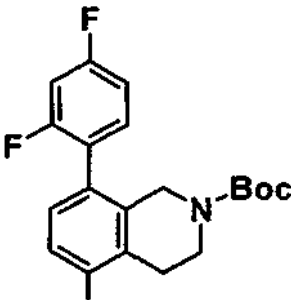
[Tabla 22]

EjP	Est.		EjP	Est.
229			234	
230			235	

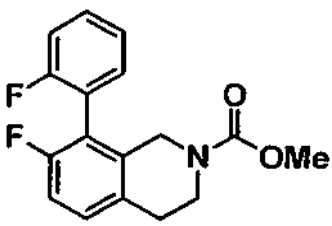
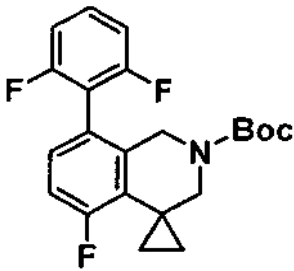
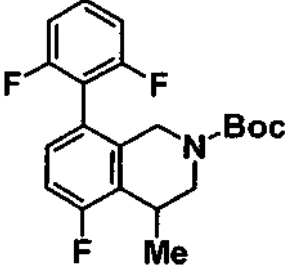
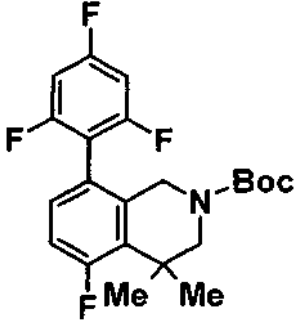
EjP	Est.		EjP	Est.
231			236	
232			237	
233			238	

[Tabla 23]

EjP	Est.		EjP	Est.
239			244	
240			245	

EjP	Est.		EjP	Est.
241			246	
242			247	
243			248	

[Tabla 24]

EjP	Est.		EjP	Est.
249			254	
250			255	

EjP	Est.		EjP	Est.
251			256	
252			257	
253			258	

[Tabla 25]

EjP	Est.		EjP	Est.
259			261	
260			262	

[Tabla 26]

EjP	Sin	Dat
1	P1	APCI/ESI+: 196
2	P2	APCI/ESI+: 220, 222
3	P3	APCI/ESI+: 226
4	P4	APCI+: 198
5	P5	APCI/ESI+: 276, 278
6	P6	RMN-CDCl ₃ : 0,34 (9H, d, J = 1,2 Hz), 0,45 (9H, d, J = 2,1 Hz), 8,49 (1H, d, J = 2,1 Hz)
7	P7	APCI/ESI+: 182
8	P8	RMN-CDCl ₃ : 0,52-0,57 (2H, m), 0,83-0,89 (2H, m), 1,71-1,79 (1H, m), 2,93 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,67 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,80 (3H, s), 4,49 (2H, sa), 6,63 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,4 Hz)
9	P9	RMN-CDCl ₃ : 0,51-0,56 (2H, m), 0,82-0,88 (2H, m), 1,50 (9H, s), 1,69-1,77 (1H, m), 2,92 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,68 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,54 (2H, sa), 6,54 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,81 (1H, d, J = 8,2 Hz)
10	P10	APCI/ESI+: 280
11	P11	ESI+: 399, 401
12	P12	RMN-DMSO-d ₆ : 1,38-1,41 (2H, m), 1,66-1,69 (2H, m), 3,78 (1H, s), 6,79-6,85 (2H, m), 7,00 (1H, t, J = 8 Hz)
13	P13	ESI+: 196
14	P14	ESI+: 224
15	P15	ESI+: 206
16	P16	ESI+: 194
17	P17	ESI+: 256
18	P18	ESI+: 242
19	P19	El: 179
20	P20	El: 193
21	P21	ESI+: 296
22	P22	ESI+: 378
23	P23	ESI+: 395

[Tabla 27]

EjP	Sin	Dat
24	P24	ESI+: 323
25	P25	ESI+: 265
26	P26	ESI+: 323
27	P27	FAB+: 346
28	P28	ESI+: 246
29	P29	El: 263
30	P30	ESI+: 190
31	P31	ESI+: 192
32	P32	ESI+: 178
33	P33	FAB-: 276
34	P34	ESI+: 410
35	P35	APCI/ESI+: 182
36	P36	ESI+: 362, 364
37	P37	ESI+: 387 (M+Na)
38	P38	APCI/ESI+: 264
39	P39	ESI+: 242
40	P40	ESI+: 364
41	P41	ESI+: 432
42	P42	ESI+: 376
43	P43	ESI+: 314
44	P44	APCI/ESI+: 280
45	P45	ESI+: 400.402
46	P46	APCI/ESI+: 398, 400
47	P47	ESI+: 444, 446
48	P48	ESI+: 268
49	P49	APCI/ESI+: 340
50	P50	ESI+: 256
51	P51	ESI+: 390
52	P52	ESI+: 258
53	P53	ESI+: 296

[Tabla 28]

EjP	Sin	Dat
54	P9	-
55	P9	-
56	P9	-
57	P13	ESI+: 184
58	P13	ESI+: 198
59	P13	ESI+: 210
61	P15	APCI/ESI+: 258, 260
62	P15	ESI+: 194
63	P15	ESI+: 208
64	P15	ESI+: 220
65	P33	FAB+: 268
66	P33	APCI/ESI+: 284
67	P33	ESI+: 264
68	P33	ESI+: 304 (M+Na)
69	P10	ESI+: 316, 318
70	P33	ESI+: 294
71	P21	ESI+: 362
72	P21	ESI+: 380
73	P21	ESI+: 396
74	P21	ESI+: 242, 244 (M-Boc)
75	P21	ESI+: 308
76	P3	ESI+: 222
77	P3	RMN-CDCl ₃ : 2,88-2,92 (2H, m), 3,69-3,72 (5H, m), 4,68 (2H, sa), 7,15 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,8 Hz)
78	P3	APCI/ESI+: 226
79	P3	APCI/ESI+: 340
80	P32	APCI/ESI+: 168
81	P32	ESI+: 184
82	P32	ESI+: 164

[Tabla 29]

EjP	Sin	Dat
83	P32	APCI/ESI+: 168
84	P32	ESI+: 182
85	P48	APCI/ESI+: 262
86	P31	ESI+: 208
87	P28	ESI+: 246
88	P31	RMN-CDCl ₃ : 1,34 (6H, s), 2,79 (2H, s), 3,77 (3H, s), 3,88 (2H, s), 6,57-6,60 (1H, m), 6,79-6,85 (1H, m)
89	P31	-
90	P31	ESI+: 196
91	P34	ESI+: 426
92	P12	EI: 205
93	P43	ESI+: 254
94	P35	RMN-CDCl ₃ : 2,72-2,75 (2H, m), 2,85-2,86 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,92 (2H, s), 6,62 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,8 Hz)
95	P35	APCI/ESI+: 244
96	P49	ESI+: 306
97	P43	-
98	P24	APCI/ESI+: 319
99	P24	APCI/ESI+: 355, 357
100	P24	ESI+: 339
101	P24	APCI/ESI+: 339
102	P34	FAB+: 400
103	P34	ESI+: 416, 418
104	P34	ESI+: 358
105	P34	ESI+: 396
106	P34	ESI+: 354
107	P34	APCI/ESI+: 358
108	P34	ESI+: 414
109	P34	APCI/ESI+: 322 (M-Boc)

EjP	Sin	Dat
110	P34	ESI+: 428

[Tabla 30]

EjP	Sin	Dat
111	P34	ESI+: 426
112	P34	ESI+: 440
113	P39	El: 252
114	P22	ESI+: 376
115	P2	APCI/ESI+: 204
116	P14	ESI+: 212
117	P14	ESI+: 226
118	P14	ESI+: 238
120	P10	ESI+: 290
121	P10	ESI+: 272
122	P47	ESI+: 460
123	P47	ESI+: 494
124	P40	FAB+: 382
125	P40	FAB+: 398
126	P46	APCI/ESI+: 414
127	P46	ESI+: 448
128	P42	ESI+: 410
129	P41	ESI+: 416, 418
130	P41	ESI+: 466
131	P23	APCI/ESI+: 391
132	P23	APCI/ESI+: 427, 429
133	P23	ESI+: 411
134	P23	APCI/ESI+: 411
135	P23	APCI/ESI+: 305
136	P26	ESI+: 319
137	P26	ESI+: 339, 341
138	P26	ESI+: 339
139	P26	ESI+: 246
140	P26	APCI/ESI+: 260
141	P26	ESI+: 274
142	P28	APCI/ESI+: 262

[Tabla 31]

EjP	Sin	Dat
143	P28	APCI/ESI+: 253
144	P28	ESI+: 264
145	P28	-
146	P28	ESI+: 264
147	P28	-
148	P28	ESI+: 262
149	P28	ESI+: 258
150	P28	ESI+: 265
151	P10	APCI/ESI+: 210
152	P10	APCI/ESI+: 244
153	P10	APCI/ESI+: 229
154	P10	ESI+: 298, 300
155	P10	APCI/ESI+: 278, 280
156	P10	ESI+: 264
157	P10	ESI+: 299, 301
158	P10	ESI+: 292, 294
159	P10	ESI+: 276
160	P10	ESI+: 263, 265
161	P10	ESI+: 310, 312
162	P10	APCI/ESI+: 262, 264
163	P10	ESI+: 279, 281
164	P10	APCI/ESI+: 296, 298
165	P10	APCI/ESI+: 280, 282
166	P10	ESI+: 282

EjP	Sin	Dat
167	P10	El: 263
168	P10	FAB+: 263, 265
169	P10	ESI+: 280, 282
170	P10	ESI+: 246
171	P10	ESI+: 262, 264
172	P10	ESI+: 276
173	P10	ESI+: 247
174	P10	ESI+: 283
175	P10	ESI+: 260

[Tabla 32]

EjP	Sin	Dat
176	P10	ESI+: 260
177	P10	ESI+: 278
178	P10	ESI+: 278
179	P10	APCI/ESI+: 278
180	P10	ESI+: 292
181	P10	ESI+: 308
182	P10	ESI+: 218
183	P10	ESI+: 274
184	P10	ESI+: 282
185	P10	-
186	P10	-
187	P10	APCI/ESI+: 276
188	P10	ESI+: 308
189	P10	-
190	P10	ESI+: 273
191	P10	ESI+: 304
192	P10	ESI+: 282
193	P10	ESI+: 292
194	P10	ESI+: 304
195	P10	APCI/ESI+: 242
196	P25	ESI+: 265
197	P25	ESI+: 261
198	P25	ESI+: 281, 283
199	P25	APCI/ESI+: 261
200	P25	ESI+: 281, 283
201	P25	-
202	P25	APCI/ESI+: 297, 299

[Tabla 33]

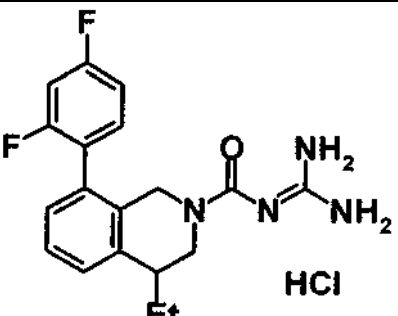
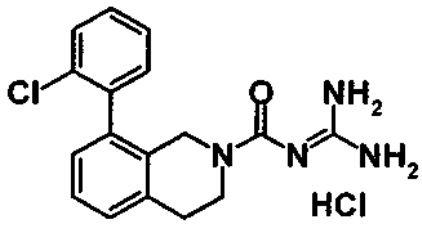
EjP	Sin	Dat
203	P25	APCI/ESI+: 246
204	P25	APCI/ESI+: 281, 283
205	P25	ESI+: 247
206	P27	APCI/ESI+: 210 (M-Boc)
207	P27	APCI/ESI+: 260
208	P27	FAB+: 344
209	P27	ESI+: 361
210	P27	FAB+: 364
211	P27	APCI/ESI+: 228 (M-Boc)
212	P27	APCI/ESI+: 229 (M-Boc)
213	P27	APCI/ESI+: 262 (M-Boc)
214	P27	APCI/ESI+: 278.280 (M-Boc)
215	P27	APCI/ESI+: 278, 280, 282 (M-Boc)
216	P27	FAB+: 374
217	P27	FAB+: 364
218	P27	ESI+: 390
219	P27	ESI+: 318
220	P27	ESI+: 390
221	P27	ESI+: 373
222	P27	ESI+: 392

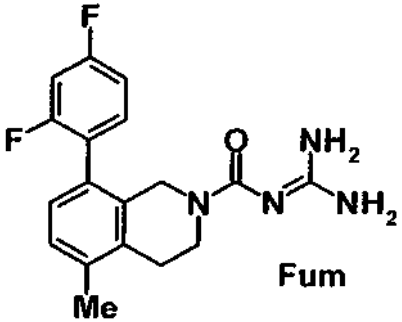
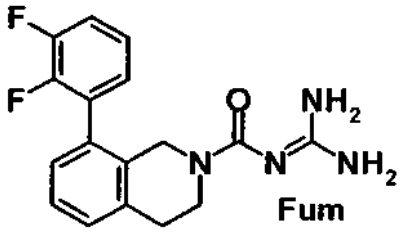
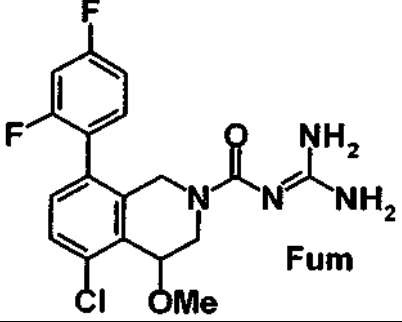
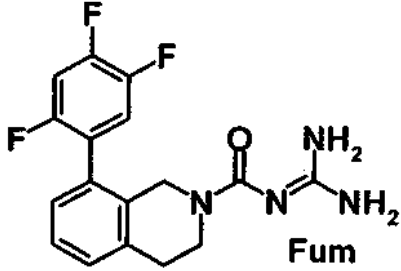
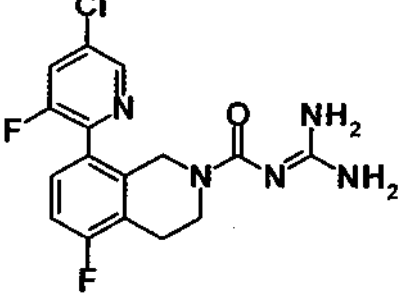
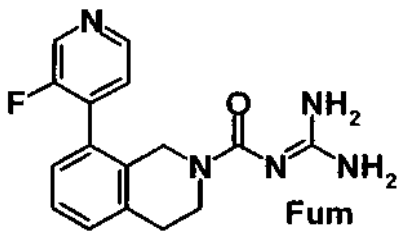
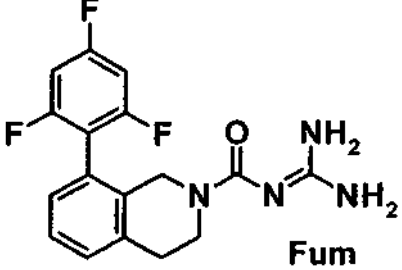
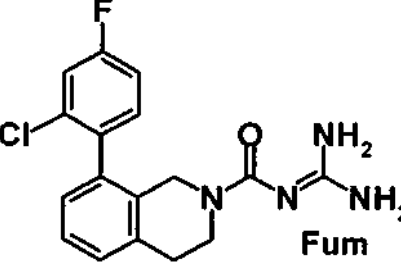
EjP	Sin	Dat
223	P27	ESI+: 372
224	P27	ESI+: 404
225	P27	ESI+: 364 (M+Na)
226	P36	ESI+: 346
227	P36	ESI+: 358
228	P36	FAB+: 398
229	P36	-
230	P36	ESI+: 379, 381
231	P36	ESI+: 378, 380
232	P36	ESI+: 392, 394
233	P36	ESI+: 362
234	P36	ESI+: 363, 365
235	P36	ESI+: 410

[Tabla 34]

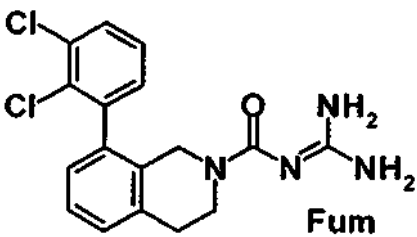
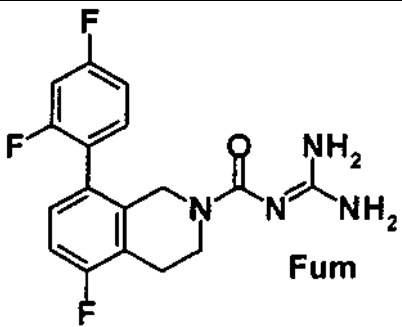
EjP	Sin	Dat
236	P36	ESI+: 396, 398
237	P36	ESI+: 380, 382
238	P36	ESI+: 382
239	P36	ESI+: 363, 365
240	P36	FAB+: 380
241	P36	ESI+: 346
242	P36	ESI+: 362
243	P36	ESI+: 376
244	P36	ESI+: 347
245	P36	ESI+: 264 (M-Boc)
246	P36	ESI+: 360
247	P36	ESI+: 378
248	P36	ESI+: 360
249	P36	RMN-CDCl ₃ : 2,82-2,90 (2H, m), 3,65-3,75 (2H, m), 3,76 (3H, s), 4,64 (2H, sa), 7,13-7,25 (4H, m), 7,32-7,39 (2H, m)
250	P36	ESI+: 378
251	P36	-
252	P36	ESI+: 408
253	P36	FAB+: 382
254	P36	ESI+: 390
255	P36	-
256	P36	ESI+: 408
257	P36	ESI+: 374
258	P36	ESI+: 404
259	P36	APCI/ESI+: 286 (M-Boc)
260	P37	ESI+: 352
261	P11	ESI+: 383
262	P39	ESI+: 434

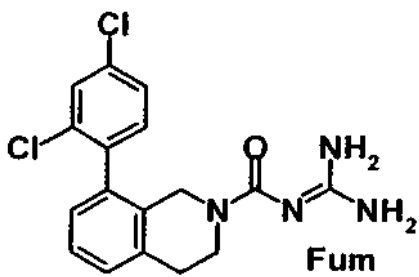
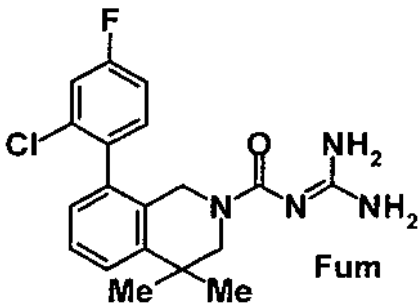
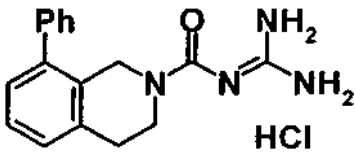
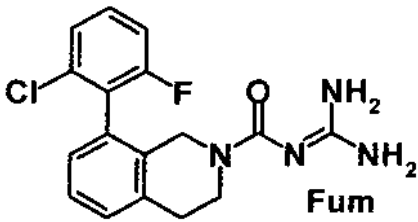
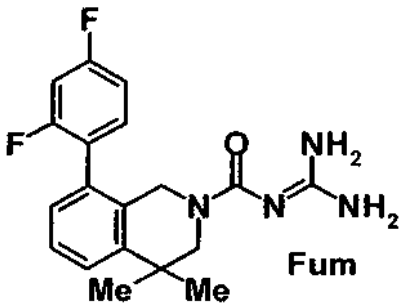
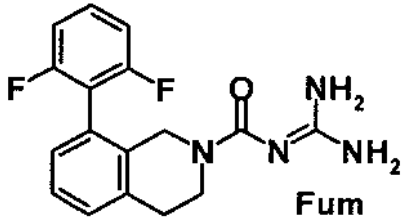
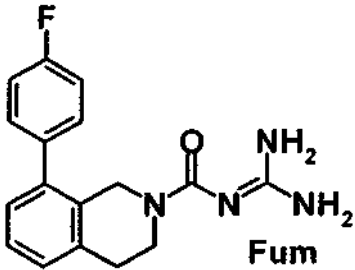
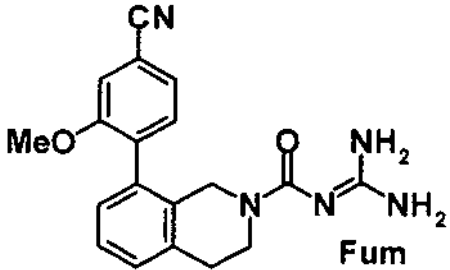
[Tabla 35]

Ej	Est.	Ej	Est.
1		6	

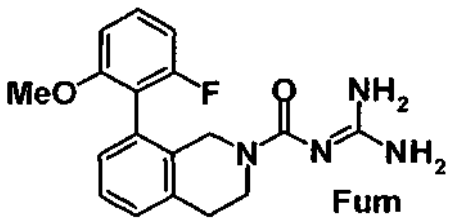
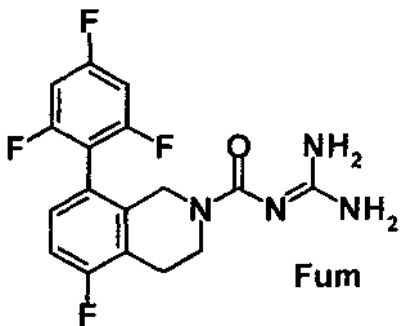
Ej	Est.	Ej	Est.
2		7	
3		8	
4		9	
5		10	

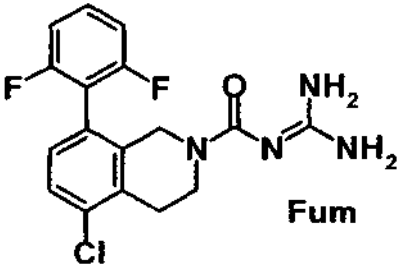
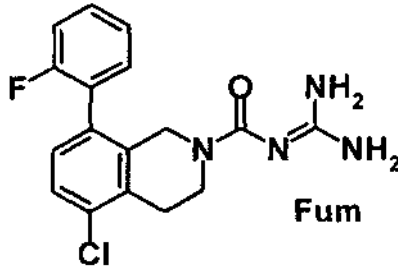
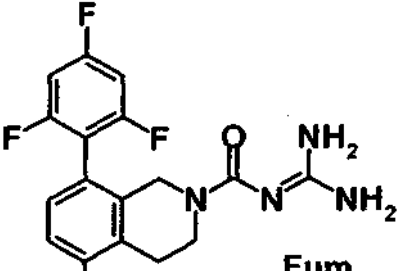
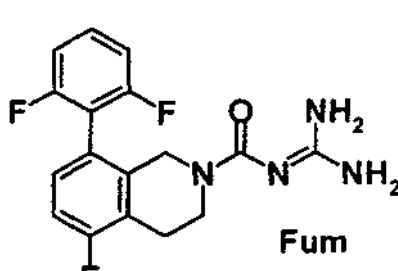
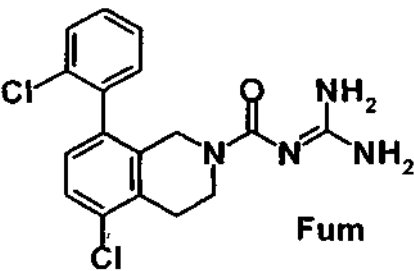
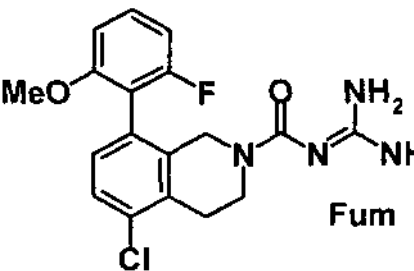
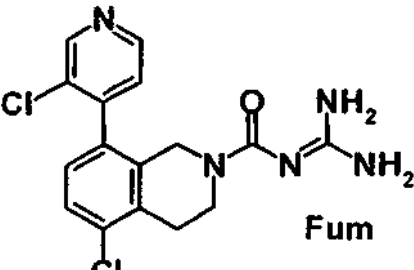
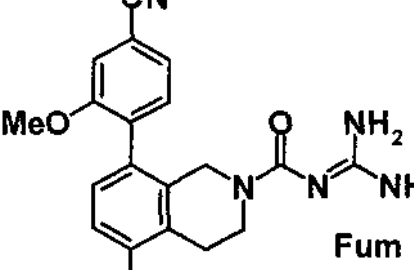
[Tabla 36]

Ej	Est.	Ej	Est.
11		16	

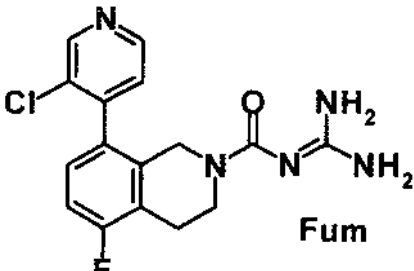
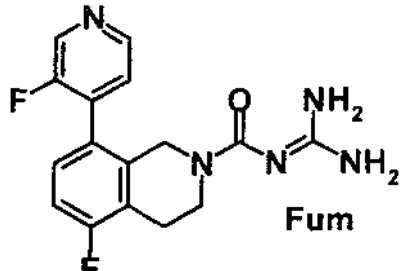
Ej	Est.	Ej	Est.
12		17	
13		18	
14		19	
15		20	

[Tabla 37]

Ej	Est.	Ej	Est.
21		26	

Ej	Est.		Ej	Est.
22			27	
23			28	
24			29	
25			30	

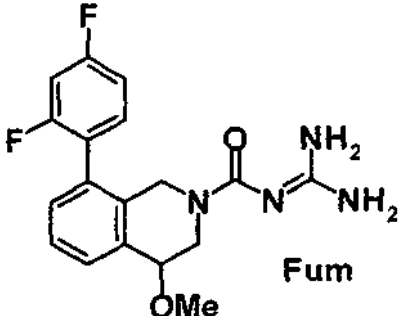
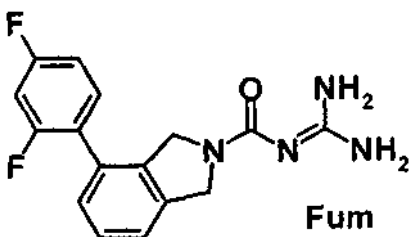
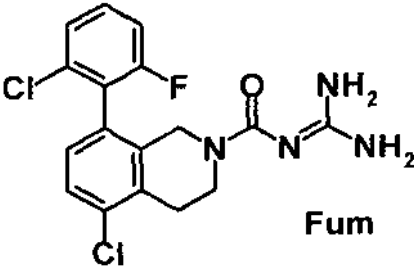
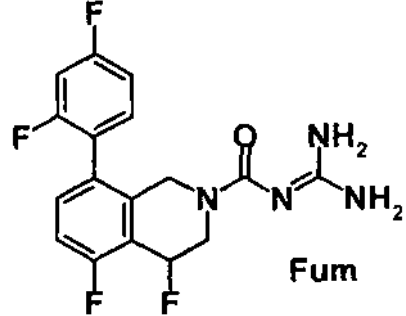
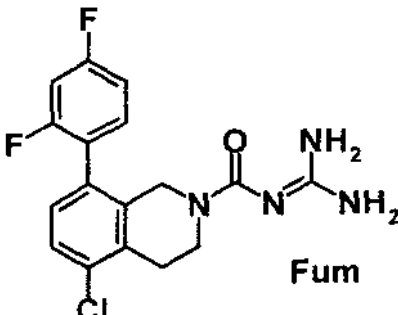
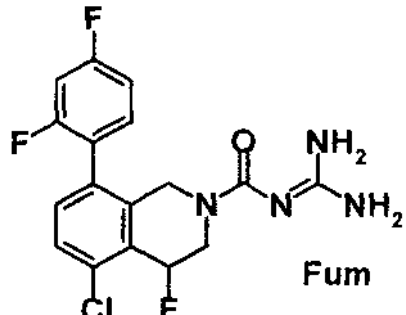
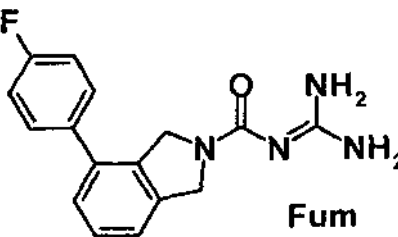
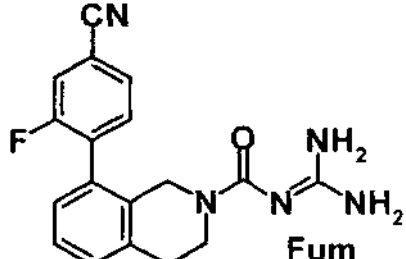
[Tabla 38]

Ej	Est.		Ej	Est.
31			36	

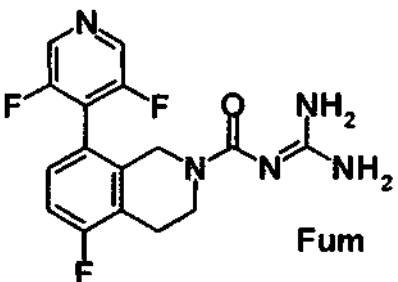
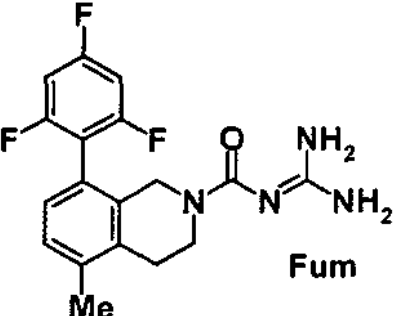
Ej	Est.		Ej	Est.
32	 Fum		37	 0.5 Fum
33	 Fum		38	 Fum
34	 Fum		39	 Fum
35	 Fum		40	 Fum

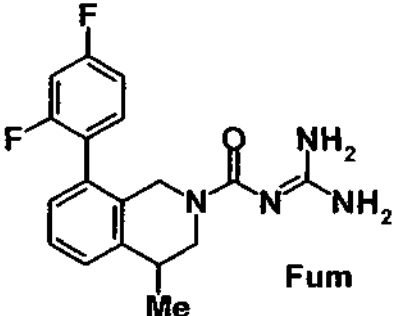
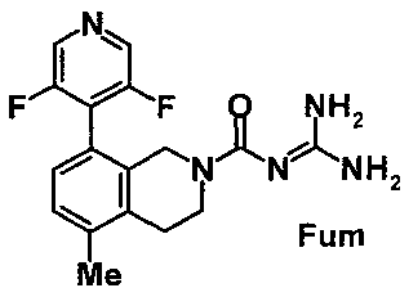
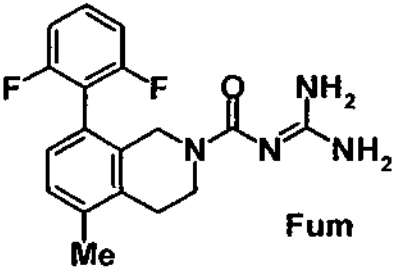
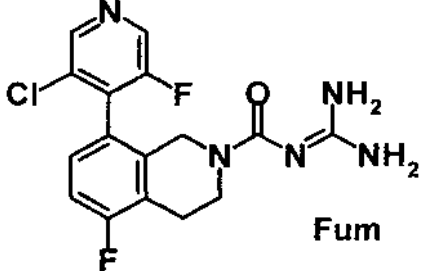
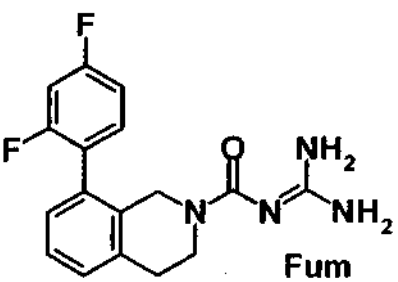
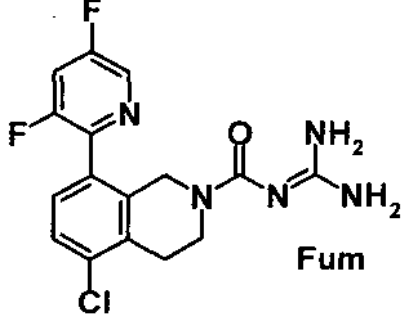
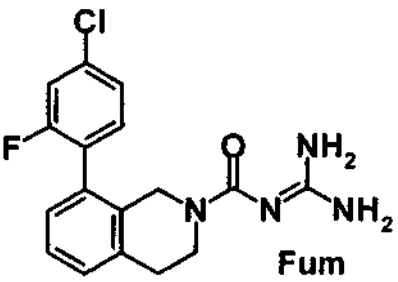
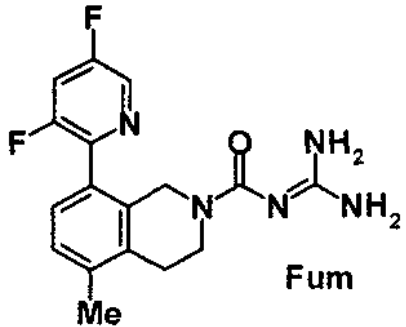
[Tabla 39]

Ej	Est.		Ej	Est.
41	 Fum		46	 HCl

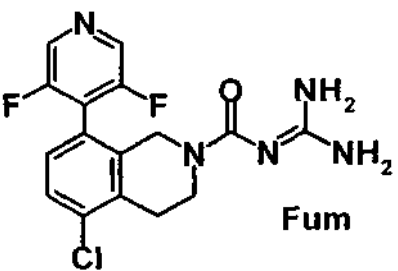
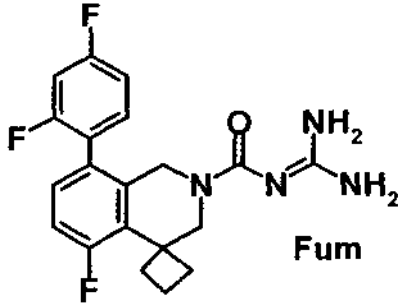
Ej	Est.		Ej	Est.
42			47	
43			48	
44			49	
45			50	

[Tabla 40]

Ej	Est.		Ej	Est.
51			56	

Ej	Est.		Ej	Est.
52			57	
53			58	
54			59	
55			60	

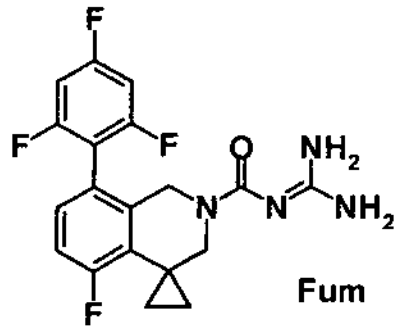
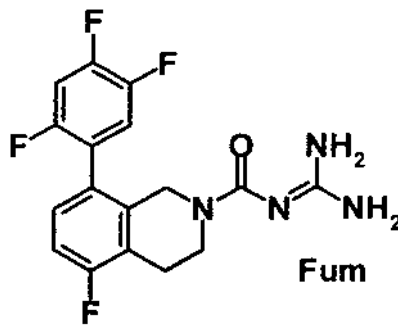
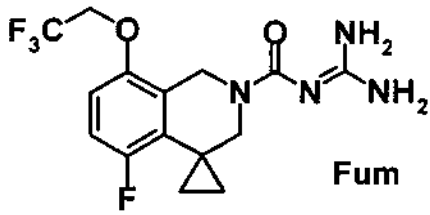
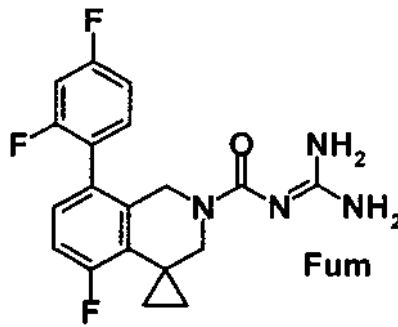
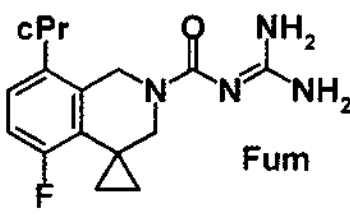
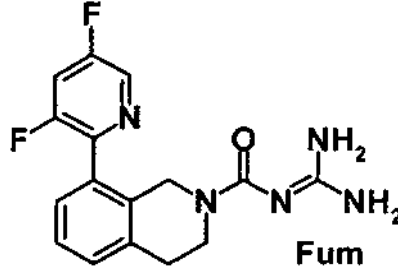
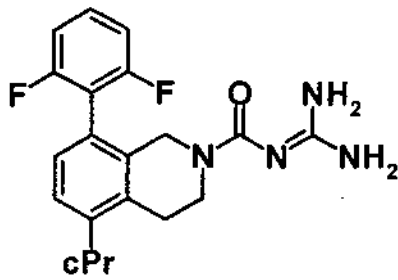
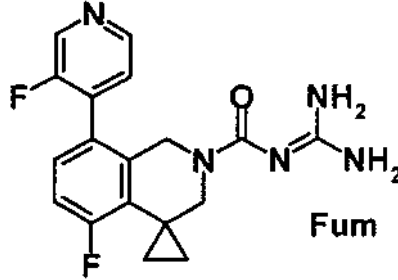
[Tabla 41]

Ej	Est.		Ej	Est.
61			67	

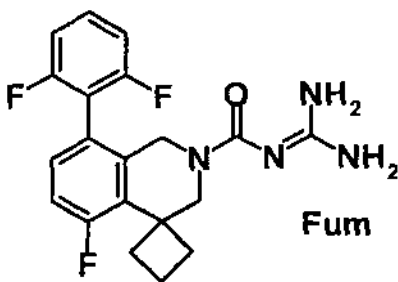
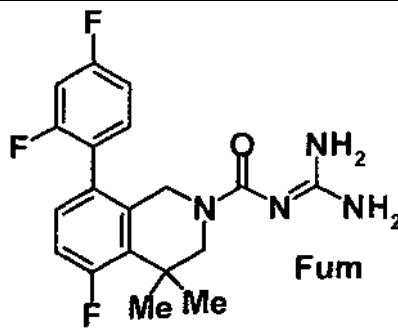
Ej	Est.	Ej	Est.
62	 Fum	68	 Fum
63	 Fum	69	 Fum
64	 Fum	70	 Fum
65	 Fum	71	 Fum
66	 Fum	72	 0.5 Fum

[Tabla 42]

Ej		Est.	Ej		Est.
73		Fum	78		Fum

Ej	Est.	Ej	Est.
74		79	
75		80	
76		81	
77		82	

[Tabla 43]

Ej	Est.	Ej	Est.
83		85	

Ej	Est.	Ej	Est.
84		86	
87			

[Tabla 44]

Ej	Sin	Dat
1	1	ESI+: 359
2	2	ESI+: 345
3	3	ESI+: 395
4	4	ESI+: 366, 368; RMN-DMSO-d ₆ : 2,79 (2H, sa), 3,79 (2H, sa), 4,49 (2H, sa), 7,19 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,29 (1H, t, J = 7,0 Hz), 8,27 (1H, dd, J = 9,6, 2,0 Hz), 8,65 (1H, dd, J = 2,0, 0,9 Hz)
5	5	ESI+: 349
6	6	ESI+: 329
7	2	ESI+: 331
8	2	ESI+: 349; RMN-DMSO-d ₆ : 2,87 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,73 (2H, sa), 4,36 (2H, sa), 6,56 (2H, s), 7,06-7,11 (1H, m), 7,25-7,30 (3H, m), 7,49-7,56 (1H, m)
9	2	ESI+: 314
10	3	ESI+: 347
11	3	ESI+: 363
12	3	ESI+: 363
13	1	ESI+: 295
14	2	ESI+: 359
15	3	ESI+: 313
16	2	ESI+: 349
17	2	ESI+: 375, 377
18	2	ESI+: 347, 349
19	2	ESI+: 331
20	2	ESI+: 350
21	2	ESI+: 343

Ej	Sin	Dat
22	2	ESI+: 365.367
23	2	ESI+: 383; RMN-DMSO-d ₆ : 2,79-2,82 (2H, m), 3,80 (2H, sa), 4,30 (2H, sa), 6,60 (2H, s), 7,17 (1H, d, J = 8 Hz), 7,37 (2H, t, J = 8 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8 Hz)

[Tabla 45]

Ej	Sin	Dat
24	2	ESI+: 363
25	2	ESI+ 364, 366
26	2	ESI+: 367; RMN-DMSO-d ₆ : 2,76 (2H, t, J = 6 Hz), 3,80 (2H, sa), 4,30 (2H, sa), 6,60 (2H, s), 7,13-7,25 (2H, m), 7,36 (2H, t, J = 8 Hz)
27	2	ESI+: 347, 349
28	2	ESI+: 349 RMN-DMSO-d ₆ : 2,76 (2H, t, J = 6 Hz), 3,81 (2H, sa), 4,29 (2H, sa), 6,60 (2H, s), 7,15-7,20 (2H, m), 7,25 (2H, t, J = 8 Hz), 7,52-7,62 (1H, m)
29	2	ESI+: 377, 379
30	2	ESI+: 384, 386
31	2	ESI+: 348, 350
32	2	ESI+: 365, 367
33	2	ESI+: 331
34	2	ESI+: 347, 349
35	2	ESI+: 361
36	2	ESI+: 332
37	2	ESI+: 368
38	2	ESI+: 348, 350
39	2	ESI+: 395, 397
40	2	ESI+: 349
41	2	ESI+: 347
42	2	ESI+: 361
43	2	ESI+: 381, 383
44	2	ESI+: 365, 367; RMN-DMSO-d ₆ : 2,78-2,81 (2H, m), 3,80 (2H, sa), 4,32 (2H, sa), 6,60 (2H, s), 7,09 (1H, d, J = 4 Hz), 7,19-7,24 (1H, m), 7,37-7,42 (3H, m)
45	3	ESI+: 299

[Tabla 46]

Ej	Sin	Dat
46	1	ESI+: 350; RMN-DMSO-d ₆ : 2,92-2,98 (2H, m), 3,82-3,89 (2H, m), 4,53 (2H, s), 7,25 (1H, t, J = 9 Hz), 7,35 (1H, t, J = 6 Hz), 8,10-8,16 (1H, m), 8,62-8,66 (1H, m)
47	3	ESI+: 317
48	3	ESI+: 367
49	3	ESI+: 383; RMN-DMSO-d ₆ : 3,13-3,37 (1H, m), 3,86 (1H, sa), 4,80-5,10 (2H, m), 5,79-5,94 (1H, m), 7,20-7,56 (5H, m)
50	2	ESI+: 338
51	2	ESI+: 350
52	2	ESI+: 345
53	2	ESI+: 345
54	5	ESI+: 331
55	2	ESI+: 347
56	2	ESI+: 363 RMN-DMSO-d ₆ : 2,73 (2H, t, J = 6 Hz), 3,78 (2H, sa), 4,28 (2H, sa), 6,57 (2H, s), 7,00 (1H, d, J = 8 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8 Hz), 7,31 (2H, t, J = 8 Hz)
57	2	ESI+: 346
58	2	ESI+: 366, 368
59	2	ESI+: 366; RMN-DMSO-d ₆ : 2,80-2,83 (2H, m), 3,80 (2H, sa), 4,45 (2H, sa), 6,60 (1H, s), 7,24 (1H, d, J = 4 Hz), 7,46 (1H, d, J = 4 Hz), 8,10-8,15 (1H, m), 8,66 (1H, d, J = 4 Hz)

Ej	Sin	Dat
60	2	ESI+: 346 RMN-DMSO-d ₆ : 2,26 (3H, s), 2,70 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,78 (2H, sa), 4,41 (2H, sa), 6,58 (1H, s), 7,06 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,15 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,07 (1H, dt, J = 2,4, 9,2 Hz), 8,62 (1H, d, J = 2,4 Hz)
61	2	ESI+: 366, 368; RMN-DMSO-d ₆ : 2,81 (2H, sa), 3,81 (2H, sa), 4,32 (2H, sa), 6,60 (2H, s), 7,27 (1H, d), 7,51 (1H, d), 8,71 (2H, sa)

[Tabla 47]

Ej	Sin	Dat
62	2	ESI+ 382, 384 RMN-DMSO-d ₆ : 2,77 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,78 (2H, sa), 4,33 (2H, sa), 6,59 (2H, s), 7,15-7,20 (2H, m), 8,40 (1H, sa), 8,71 (1H, d, J = 2 Hz)
63	2	ESI+: 327
64	2	ESI+: 331
65	2	ESI+: 293
66	2	ESI+: 375; RMN-DMSO-d ₆ : 0,91 (2H, sa), 1,40-1,43 (2H, m), 3,57 (2H, sa), 4,37 (2H, sa), 6,60 (1H, s), 7,04-7,12(2H, m), 7,26 (2H, t, J = 8 Hz), 7,52-7,60 (1H, m)
67	2	ESI+: 389
68	2	ESI+: 283
69	2	ESI+: 363; RMN-DMSO-d ₆ : 1,18 (3H, d, J = 4 Hz), 3,21 (2H, sa), 3,80-3,85 (1H, m), 4,42 (1H, sa), 4,77 (1H, sa), 6,60 (2H, s), 7,15-7,17 (2H, m), 7,22-7,29 (2H, m), 7,52-7,60 (1H, m)
70	2	ESI+: 295
71	2	ESI+: 363
72	2	ESI+: 377
73	2	ESI+: 359
74	2	ESI+: 393; RMN-DMSO-d ₆ : 0,91 (2H, s), 1,40-1,42 (2H, m), 3,57 (2H, sa), 4,37 (2H, sa), 6,57 (2H, s), 7,04-7,13 (2H, m), 7,34-7,38 (2H, m)
75	2	ESI+: 361
76	2	ESI+: 303; RMN-DMSO-d ₆ : 0,56-0,60 (2H, m), 0,85 (2H, sa), 0,89-0,94 (2H, m), 1,32-1,34 (2H, m), 1,76-1,83 (1H, m), 3,53 (2H, sa), 4,89 (2H, sa), 6,59 (2H, s), 6,79-6,88 (2H, m)

[Tabla 48]

Ej	Sin	Dat
77	4	ESI+: 371; RMN-DMSO-d ₆ : 0,61-0,68 (2H, m), 0,90-0,97 (2H, m), 1,89-1,97 (1H, m), 2,92 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,82 (2H, sa), 4,27 (2H, sa), 6,94-7,03 (2H, m), 7,19-7,26 (2H, m), 7,48-7,57 (1H, m)
78	2	ESI+: 393; RMN-DMSO-d ₆ : 0,92 (2H, sa), 1,39-1,41 (2H, m), 3,55 (2H, sa), 4,41-4,49 (2H, m), 6,59 (2H, s), 7,03-7,08 (2H, m), 7,52-7,58 (1H, m), 7,66-7,72 (1H, m)
79	2	ESI+: 367; RMN-DMSO-d ₆ : 2,74-2,77 (2H, m), 3,79 (2H, sa), 4,36 (2H, sa), 6,55 (2H, s), 7,13-7,15 (2H, m), 7,50-7,57 (1H, m), 7,65-7,72 (1H, m)
80	2	ESI+: 375; RMN-DMSO-d ₆ : 0,92 (2H, s), 1,40 (2H, s), 3,56 (2H, sa), 4,37-4,40 (2H, m), 6,60 (2H, s), 7,04-7,08 (2H, m), 7,18-7,23 (1H, m), 7,36-7,42 (2H, m)
81	2	ESI+: 332 RMN-DMSO-d ₆ : 2,85 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,75 (2H, sa), 4,41 (2H, sa), 6,59 (2H, s), 7,15-7,20 (1H, m), 7,26-7,30 (2H, m), 8,06-8,13 (1H, m), 8,64 (1H, d, J = 2,4 Hz)
82	2	ESI+: 358
83	2	ESI+: 389
84	2	ESI+: 395
85	2	ESI+: 377
86	2	ESI+: 357; RMN-DMSO-d ₆ : 0,91 (2H, s), 1,40 (2H, s), 3,56 (2H, sa), 4,36-4,47 (2H, m), 6,61 (2H, s), 7,02-7,07 (2H, m), 7,29-7,35 (3H, m), 7,46-7,52 (1H, m)
87	2	ESI+: 327

(Ejemplos de ensayo)

Las actividades farmacológicas del compuesto de fórmula (I) se confirmaron mediante los siguientes ensayos.

5 Ejemplo de ensayo 1: Obtención de células HEK293 forzadas a expresar receptor 5-HT_{5A} humano

Se clonó un marco de lectura abierto (ORF; región de codificación de proteínas) de receptor 5-HT_{5A} humano (Genbank AF498985) a partir de una biblioteca de ADNc de hipocampo humano, y se insertó luego en un vector pCR2.1 (Invitrogen), y se cultivó a gran escala *E. coli* que portaba el plásmido. A continuación, se analizó la
 10 secuencia de ADNc de longitud completa del receptor HT_{5A} humano y se recombinó en un vector pCDNA3.1 (Invitrogen) como vector de expresión, tras lo que se cultivó a gran escala. Se sembraron células HEK293 (ATCC) como una línea de células derivadas de riñón de embriones humanos, se añadió el plásmido de expresión (1 µg) obtenido anteriormente con LIPOFECTAMINE 2000 (Invitrogen; 2 µl) para introducir genes en las células HEK293. Seguidamente, se exploraron las células de expresión usando genética (500 µg/ml de sulfato de G418; KANTO
 15 KAGAKU) como marcador de la resistencia al fármaco. Se cultivaron las células recombinantes que expresaban los genes, preparadas de este modo, durante 3 días en medio de Eagle modificado por Dulbecco (D-MEM, Sigma), suplementado con suero de ternera fetal al 10 % (FCS), penicilina/estreptomicina al 1 % (Pc/Sm, Invitrogen) y 500 µg/ml de G418. Dicho procedimiento experimental se realizó de acuerdo con un manual de experimentación mediante ingeniería genética de un procedimiento conocido (Sambrook, J. *et al.*, "Molecular Cloning-A Laboratory
 20 Manual", Cold Spring Harbor Laboratory, Nueva York, 1989) o similar, o las instrucciones que acompañaban a los reactivos.

Ejemplo de ensayo 2: Ensayo de inhibición de la unión al receptor 5-HT_{5A} humano

25 (1) Preparación de una membrana a partir de células HEK293 forzadas a expresar receptor 5-HT_{5A} humano

Se cultivaron las células HEK293 forzadas a expresar el receptor 5-HT_{5A} humano en una placa F500, y se recogieron raspándolas con una espátula. Tras la centrifugación, se recogió el sedimento, y se añadió un tampón de incubación (Tris(HCl) 50 mM (pH 7,4), MgSO₄ 10 mM y ácido etilendiaminotetraacético 0,5 mM (EDTA)). Después de la
 30 homogeneización, se volvió a centrifugar y se suspendió bien el sedimento en el tampón de incubación añadido al mismo. Tras repetir dicho procedimiento, se midió la concentración de proteínas, completándose de este modo la preparación de la membrana.

35 (2) Ensayo de inhibición de la unión al receptor 5-HT_{5A} humano

Se añadieron un compuesto de ensayo y 150 µM en una solución en DMSO de 5-carboxamidotriptamina (5-CT) a una placa de 96 pocillos a 2 µl/pocillo, se suspendieron en un tampón de incubación y se añadieron células HEK293 forzadas a expresar el receptor 5-HT_{5A} humano, que se prepararon a una concentración de 200 µg/ml, a esto a
 40 100 µl/pocillo. Se incubaron las células durante 15 minutos a temperatura ambiente, y luego se añadió a esto una solución de [³H]5-CT ([³H]5-CT 3 nM, tampón de incubación) a 100 µl/pocillo.

Se dispensaron 100 µl de la solución celular por separado en un vial de centelleo líquido y se añadieron 2 ml de Aquasol II (marca registrada), seguidos de agitación. Tras ello, se midió la radiactividad usando un contador de centelleo líquido. Se incubaron las células durante 60 minutos a 37 °C. Se aspiró la mezcla de reacción en una placa
 45 de filtro GF/C de 96 pocillos que se había tratado previamente con polietilenimina al 0,2 %, y se lavó 6 veces con un tampón de Tris 50 mM (pH 7,5) enfriado con hielo. Tras ello, se secó la placa de filtro GF/C.

Se añadió Microscint PS (marca registrada) a la placa a 40 µl/pocillo, y se midió la radiactividad restante de la placa de filtro GF/C usando un contador TopCount.

50 En cada muestra de ensayo, en lo que respecta a la actividad de inhibición de la unión a [³H]5-CT procedente del compuesto de ensayo, se consideró la radiactividad en el momento de añadir solo DMSO como el 0 %, y la radiactividad en el momento de añadir 5-CT 1 µM se consideró como el 100 % de inhibición, calculando así un valor de CI₅₀. Además, a partir del valor de Kd de [³H]5-CT obtenido mediante el análisis de Scatchard, se calculó un valor de Ki mediante la siguiente fórmula.

$$K_i = CI_{50} / (1 + \text{Concentración de ligando añadido} / K_d (4,95 \text{ nM}))$$

60 En la siguiente tabla, se muestran los valores de Ki de varios compuestos de ejemplo. En la tabla, Ej. representa un número de compuesto de ejemplo.

[Tabla 49]

Compuesto de ensayo	Ki [nM]
Ej 4	4,3
Ej 8	3,6
Ej 23	1,1
Ej 26	0,68
Ej 28	1,1
Ej 44	2,7
Ej 46	6,9
Ej 49	6,6
Ej 60	3,9
Ej 61	2,5
Ej 62	1,9
Ej 66	0,75
Ej 69	1,6
Ej 74	0,88
Ej 78	1,3
Ej 76	2,7
Ej 79	3,7
Ej 80	0,85
Ej 81	4,2
Ej 86	0,95

A la luz de los resultados anteriores, se confirmó que el compuesto de fórmula (I) tiene afinidad por el receptor 5-HT_{5A}.

5 Ejemplo de ensayo 3. Evaluación de diversos agentes frente a fármacos (metanfetamina, MK-801) que aumentan el nivel de actividad física en ratones (Medición del nivel de actividad física usando los rayos infrarrojos emitidos)

10 Se evaluó el efecto de mejora del compuesto de fórmula (I) sobre la esquizofrenia mediante la medición del nivel de actividad física reducido por la administración del compuesto en un modelo que tenía síntomas inducidos por la metanfetamina (abreviada de aquí en adelante como MAP) y MK-801.

(1) Animal

15 Especie: Ratón ICR macho

(2) Procedimiento de la operación

20 Se sacaron los animales de una jaula de cría y se les administró el compuesto de ensayo por vía oral. Tras ello, se introdujeron los animales en una jaula de cría. 30 minutos después, se introdujeron los animales en una jaula de medición, y se midió el nivel de actividad física de los animales que solo habían recibido el compuesto de ensayo. Otros 30 a 90 minutos después, se sacaron los animales y se administraron respectivamente por vía subcutánea o por vía intraperitoneal los fármacos (MAP; 1,5 mg/kg o MK-801; 0,3 mg/kg, disueltos en solución salina fisiológica) potenciadores del nivel de actividad física a los ratones. Se midió el nivel de actividad física durante un cierto período de tiempo (60 minutos) usando un instrumento de medición del nivel de actividad física (CompACT AMS MUROMACHI KIKAI Co., Ltd.) por medio de un sensor de infrarrojos.

(3) Análisis

30 Para valorar el efecto, se realizó una prueba t de Student en los respectivos intervalos para el ratón normal (un ratón que había recibido solución salina fisiológica) y para el ratón que había recibido el medicamento potenciador del nivel de actividad física. Para el grupo que había recibido el compuesto de ensayo, se realizó la prueba t de Dunnett con el fin de compararlo con un grupo de vehículo, mediante lo que se ensayó el efecto del compuesto. El compuesto se consideró eficaz en caso de diferencia significativa ($P < 0,05$).

35 Cuando se usaron varios compuestos representados por la fórmula (I) como compuestos de ensayo, se confirmó la inhibición del aumento en el nivel de actividad física de los ratones. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 23, 26, 28, 46, 60, 62, 76 y 78 suprimieron significativamente la hiperactividad inducida por MK-801, a una dosis de 0,03 mg/kg, 0,03 mg/kg, 0,03 mg/kg, 0,03 mg/kg, 0,03 mg/kg, 0,01 mg/kg, 0,1 mg/kg y 0,1 mg/kg, respectivamente. 40 Por otro lado, los compuestos de los Ejemplos 26 y 28 inhibieron significativamente la hiperactividad inducida por MAP, a una dosis de 0,03 mg/kg respectivamente. A la luz de estos resultados, se confirmó que el compuesto de fórmula (I) tiene un mayor efecto en el aumento del nivel de actividad física (hiperactividad), lo que es un síntoma de esquizofrenia.

Ejemplo de ensayo 4. Efecto de mejora del comportamiento de alternancia espontánea inducida por la escopolamina o MK-801 en ratones

Se evaluó el efecto de mejora del compuesto de fórmula (I) sobre la demencia y el deterioro cognitivo de la esquizofrenia mediante un método de ensayo conocido descrito anteriormente mediante el uso de un modelo de dificultades de aprendizaje a corto plazo.

(1) Animal

Especie: Ratón ddY macho

(2) Procedimiento de medición

Después de 10 a 30 minutos de la administración oral del compuesto de ensayo, se administraron por vía intraperitoneal 0,5 mg/kg de escopolamina o 0,15 mg/kg de MK-801 (se administró solución salina fisiológica para un grupo normal) y, transcurridos 20 minutos de la administración, se realizó el ensayo. Además, para un grupo normal (grupo que había recibido solución salina fisiológica) y un grupo de control (grupo que había recibido 0,5 mg/kg de escopolamina o 0,15 mg/kg de MK-801), junto con la administración del compuesto de ensayo, se administró un vehículo por vía oral.

Se introdujo el ratón en el extremo de un brazo de un laberinto (laberinto en Y) que tenía los brazos de la misma longitud extendidos en tres direcciones. Se dejó al ratón explorar libremente durante 8 minutos, y se contó el número de entradas en el brazo. Además, el caso donde el ratón entró consecutivamente en los tres brazos diferentes se consideró como el comportamiento de alternancia espontánea, considerándose la proporción del número de veces de dicho comportamiento con respecto al número total de entradas como la tasa de alternancia, que se calculó mediante la siguiente fórmula:

Tasa de alternancia (%) = Número de veces de comportamiento de alternancia espontánea / (número total de entradas - 2) x 100

(3) Análisis de los datos

Cuando se observó una diferencia significativa (prueba t de Student) entre el grupo normal y el grupo de control en la tasa de alternancia (%), se consideró la inducción de dificultades de aprendizaje mediante la administración de escopolamina o MK-801. Al llevar a cabo una prueba de Dunnett para comparar los grupos que habían recibido el compuesto de ensayo con el grupo de control, se determinó si el compuesto de ensayo tenía o no una acción causante de dificultades del aprendizaje. Para cada ensayo, $p < 0,10$ se consideró una tendencia, y $p < 0,05$ se consideró una diferencia significativa.

El resultado de dicho ensayo mostró que el compuesto de fórmula (I) inhibe el comportamiento de alternancia espontánea del ratón inducido por la escopolamina y por MK-801. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 23, 26, 28, 46, 62 y 78 inhibieron significativamente el comportamiento de alternancia espontánea inducido por la escopolamina, a una dosis de 0,003 mg/kg, 0,03 mg/kg, 0,003 mg/kg, 0,003 mg/kg, 0,003 mg/kg y 0,03 mg/kg, respectivamente.

Cuando se usaron varios compuestos de fórmula (I) como los compuestos de ensayo, se confirmó que estos compuestos son eficaces para la demencia y el deterioro cognitivo de la esquizofrenia.

Ejemplo de ensayo 5. Efecto de mejora sobre el trastorno de inhibición prepulso inducido por PCP (PPI) en ratas

Al recibir un estímulo sonoro, el ser humano muestra una reacción de sobresalto. Sin embargo, cuando el estímulo sonoro viene precedido de un estímulo sonoro más débil, en un individuo sano, se inhibe la reacción de sobresalto. Dicha función inhibitoria está reducida, en general, en los pacientes de esquizofrenia. Se sabe que cuando se administra fenciclidina (PCP) a una rata, se producen síntomas similares a la esquizofrenia de los seres humanos. Con el uso de dicho modelo, se evaluó el efecto de mejora del compuesto de fórmula (I) sobre el trastorno de procesamiento de la información incluido en el deterioro cognitivo de la esquizofrenia.

El efecto de mejora del compuesto de fórmula (I) en la esquizofrenia se evaluó usando un modelo de trastorno de la inhibición prepulso inducido por PCP conocido como un modelo patológico. En concreto, la evaluación se realizó de acuerdo con el método divulgado en *Neuropsychopharmacology*, 1989; 2: 61-66, Mansbach, R. S. y Geyer, M. A. y *Brain Research*, 1998; 781: 227-235.

Cuando se usaron varios compuestos representados por la fórmula (I) como los compuestos de ensayo, se confirmó que estos compuestos son eficaces para el trastorno de procesamiento de la información incluido en el deterioro cognitivo de la esquizofrenia.

Ejemplo de ensayo 6. Evaluación del medicamento en las dificultades de aprendizaje del laberinto de agua en ratas de edad avanzada

Se evaluó el efecto de mejora del compuesto de fórmula (I) en la demencia usando un modelo de dificultades de aprendizaje del laberinto de agua conocido como modelo patológico. En concreto, la evaluación se realizó de acuerdo con el método divulgado en *J Pharmacol Exp Ther*, 1996; 279: 1157-73, Yamazaki M. *et al*.

Cuando se usaron varios compuestos representados por la fórmula (I) como los compuestos de ensayo, se confirmó que estos compuestos son eficaces para la demencia.

Ejemplo de ensayo 7. Evaluación del medicamento en el ensayo de natación forzada en ratones DBA/2

El efecto de mejora del compuesto de fórmula (I) en la depresión se puede evaluar mediante el ensayo de natación forzada conocido como un modelo de evaluación. En concreto, la evaluación se realiza de acuerdo con el método divulgado en *Behav Brain Res*. 2005; 156 (1): 153-162, Ducottet C. *et al*.

A partir de los resultados del ensayo de los ejemplos de ensayo 1 a 7, se confirmó que el compuesto de fórmula (I) es útil como agente para tratar o prevenir enfermedades relacionadas con el 5-HT_{5A}, en particular, la demencia, la esquizofrenia (incluyendo síntomas tales como síntomas positivos, síntomas negativos, deterioro cognitivo y trastorno del estado de ánimo), trastorno bipolar, trastorno de hiperactividad con déficit de atención y trastorno del estado de ánimo (trastorno de ansiedad y trastorno depresivo).

En cuanto al compuesto de fórmula (I), se evaluó un efecto fototóxico de acuerdo con los siguientes ejemplos de ensayo.

Ejemplo de ensayo 8: Ensayo de evaluación del efecto fototóxico

[Día 1]: Cultivo celular (placa de 96 pocillos)

- 1) Se despega BALB/3T3 de un matraz de cultivo, y se cuenta el número de células.
- 2) Se ajusta la concentración celular a $0,7 \times 10^5$ células/ml, y se siembran las células en una placa de 96 pocillos a 100 µl/pocillo. Se añade PBS en una cantidad de 100 µl a una fila de pozos de ambos extremos, donde no hay células sembradas.
- 3) Las células se cultivan en un incubador de CO₂ durante 2 días.

[Día 2]: Adición de compuesto e irradiación UV (sin irradiación)

- 1) El peso de un compuesto de ensayo es de al menos 0,8 mg.
- 2) Se prepara en una cantidad necesaria EBSS que contiene DMSO que tiene la misma concentración de disolución que el compuesto.
- 3) Se introduce el EBSS que contiene DMSO en una cantidad de 600 µl en tubos (siete tubos para un compuesto) con el fin de realizar preparados para dilución.
- 4) Se añade DMSO al compuesto de la concentración más alta, y se añade además EBSS al mismo y se disuelve. Ondas ultrasónicas, calentamiento.
- 5) Se transfiere la solución de compuesto de la concentración más alta al tubo adyacente en 300 µl. Se repite esta operación para preparar soluciones que tengan la concentración de dilución en serie.
- 6) Se coloca boca abajo la placa de 96 pocillos sobre una toalla de papel para retirar el fluido de cultivo.
- 7) Se usa un multi-Pipetman para aspirar las células sin dañarlas.
- 8) También se retira el fluido de cultivo de otro par de placas a las que se añadirá el mismo compuesto de la misma manera.
- 9) Se dispensa el EBSS que contiene DMSO a 100 µl/pocillo en dos filas (4 filas en total) de ambos extremos.
- 10) Para cada compuesto, se dispensan soluciones de compuesto de 8 diluciones en serie a 100 µl/pocillo.
- 11) Se dejan reposar las placas en un lugar oscuro (en un cajón de una mesa de laboratorio) durante 60 minutos.
- 12) Tras ello, se irradian las placas con UV durante 70 minutos ($1.200 \mu\text{W}/\text{cm}^2$). La placa no irradiada se coloca en una caja vacía.
- 13) Se colocan las placas boca abajo sobre una toalla de papel para retirar la solución del compuesto. La solución residual se aspira en el Pipetman.
- 14) Se añade DMEM de fluido de cultivo para cultivo a 100 µl/pocillo.
- 15) El cultivo se realiza en un incubador de CO₂.

[Día 3]: Ensayo de incorporación de rojo neutro

- 1) Se prepara rojo neutro (NR) en una cantidad de 50 µg/ml.
- 2) Se coloca la placa boca abajo sobre una toalla de papel para retirar el fluido de cultivo. El fluido de cultivo

residual no se aspira en el Pipetman.

3) Se dispensa la solución de NR a 100 µl/pocillo.

4) Se realiza el cultivo durante 3 horas en un incubador de CO₂.

5) Se coloca la placa boca abajo sobre una toalla de papel para retirar la solución de NR. La solución residual no se aspira en el Pipetman.

6) Se dispensa EBSS a 150 µl/pocillo.

7) Se vuelve a colocar la placa boca abajo en una toalla de papel para retirar el EBSS. El EBSS residual se aspira en el Pipetman.

8) Se dispensa el eluyente de NR a 150 µl/pocillo.

9) Se agita la placa con un agitador durante aproximadamente 10 minutos.

10) Se mide una absorbancia a 540 nm usando un lector de microplacas.

De acuerdo con el ejemplo de ensayo 8 anterior, se evaluaron varios compuestos de fórmula (I). Como resultado de ello, se confirmó que el MPE de los Ejemplos 23, 26 y 28 es 0,00, lo que mostró que estos compuestos no tienen fototoxicidad. En el presente documento, MPE se refiere a un valor que muestra fotoefecto medio. El MPE se puede calcular de acuerdo con la ecuación 2 del siguiente documento, por ejemplo. ATLA (2002), 30, 415-432.

Se puede preparar un preparado que contiene uno o dos o más tipos del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo como principios activos usando un vehículo, un excipiente, y similares, para los medicamentos que se usan en general en la técnica relacionada, por medio del método que se usa en general.

El preparado se puede administrar de cualquier forma, tal como administración oral mediante el uso de un comprimido, una píldora, una cápsula, gránulos, polvos y líquido, o administración parenteral mediante el uso de inyecciones tales como inyección intraarticular, inyección intravenosa e inyección intramuscular, un supositorio, una gota ocular, una pomada ocular, un líquido transdérmico, una pomada, un parche transdérmico, un líquido transmucosa, un parche transmucosa o por inhalación.

Como composición sólida de acuerdo con la presente invención para la administración oral, se usan un comprimido, polvo, gránulos y similares. En dicha composición sólida, se mezclan uno o dos o más tipos de principios activos con al menos un excipiente inactivo, por ejemplo, ácido láctico, manitol, glucosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona y/o aluminometasilicato de magnesio. La composición puede contener aditivos inactivos, por ejemplo, un lubricante tal como estearato de magnesio, un agente disgregante tal como almidón de carboximetilo de sodio, un estabilizador y un agente solubilizante, de acuerdo con el método común. Opcionalmente, el comprimido o la píldora se pueden recubrir con azúcar o con una película de una sustancia gástrica o entérica.

Una composición líquida para la administración oral incluye emulsión farmacéuticamente aceptable, líquido, suspensión, jarabe, elixir y similares, y contiene un diluyente inerte usado en general, por ejemplo, agua purificada o etanol. La composición líquida puede contener un agente auxiliar tal como un solubilizante, un humectante o un agente de suspensión, así como un edulcorante, un agente aromatizante, un agente aromático y un conservante, además del diluyente inactivo.

La inyección para la administración parenteral incluye líquido acuoso o no acuoso estéril, suspensión y emulsión. Los ejemplos del disolvente acuoso incluyen agua destilada para inyección y solución salina fisiológica. Los ejemplos del disolvente no acuoso incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceite vegetal tal como aceite de oliva, alcoholes tales como etanol, Polisorbato 80 (nombre de la farmacopea), y similares. La composición anterior puede contener además un agente de tonicidad, un conservante, un humectante, un emulsionante, un dispersante, un estabilizador y un agente solubilizante. Estos se esterilizan mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro de retención de bacterias, la formación de un compuesto con un bactericida o por irradiación. También es posible usarlos mediante la preparación de una composición sólida estéril, y la posterior disolución o suspensión de los mismos en agua estéril o un disolvente estéril para inyección antes de su uso.

Los ejemplos de agentes para uso externo incluyen una pomada, un emplastro, una crema, una gelatina, una cataplasma, un pulverizado, una loción, gotas oculares, una pomada ocular, y similares. El agente para uso externo contiene materiales base para pomadas y lociones usados en general, una formulación líquida acuosa o no acuosa, una suspensión, una emulsión, y similares. Los ejemplos de materiales base para pomadas o lociones incluyen polietilenglicol, propilenglicol, vaselina blanca, cera de abejas blanca, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno, monoestearato de glicerina, alcohol estearílico, alcohol cetílico, lauromacrogol, sesquioleato de sorbitán, y similares.

Los agentes transmucosa tales como un agente de inhalación y agente transnasal se usan en forma de un líquido o un semisólido, y se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos en la técnica relacionada. Por ejemplo, se puede añadir adecuadamente a los mismos un excipiente conocido, un ajustador del pH, un conservante, un tensioactivo, un lubricante, un estabilizador, un espesante o similares. Para la administración, se pueden usar dispositivos adecuados para la inhalación o la insuflación. Por ejemplo, mediante el uso de un dispositivo conocido tal como un inhalador de dosis medida o un atomizador, se puede administrar el compuesto solo o administrarlo en forma de polvo de una mezcla formulada, o como una solución o suspensión que sea una combinación del

compuesto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Un inhalador de polvo seco y similar puede servir para una sola administración o para múltiples administraciones, pudiéndose usar polvo seco o cápsulas que contienen polvo. Como alternativa, el dispositivo puede estar en forma de pulverizado de aerosol presurizado usando un agente de eyección apropiado, por ejemplo, gas adecuado tal como clorofluoroalcano, hidrofluoroalcano o dióxido de carbono.

En general, en el caso de la administración oral, una dosis diaria apropiada es de aproximadamente 0,0001 mg/kg a 100 mg/kg en términos de peso corporal, preferentemente de 0,0001 mg/kg a 10 mg/kg, y más preferentemente de 0,0001 mg/kg a 1 mg/kg, administrada una vez o de dos a cuatro veces en dosis separadas. En el caso de la administración intravenosa, una dosis diaria apropiada es de aproximadamente 0,00001 mg/kg a 1 mg/kg en términos de peso corporal, administrada una vez o una pluralidad de veces en dosis separadas. Además, el agente para uso externo o el agente transmucoso se administra una vez al día o una pluralidad de veces al día en dosis separadas, en una dosis de aproximadamente 0,0001 mg/kg a 10 mg/kg en términos de peso corporal. La dosis se determina apropiadamente caso por caso teniendo en cuenta los síntomas, la edad, el sexo y similares. El contenido de principios activos de la preparación es del 0,0001% al 50%, y más preferentemente del 0,001% al 50%.

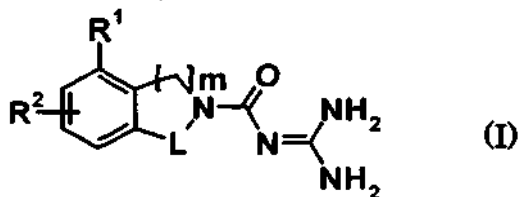
El compuesto representado por la fórmula (I) se puede usar junto con un agente para tratar o prevenir diversas enfermedades que se consideran enfermedades para las que el compuesto de la fórmula (I) es eficaz. En el uso concurrente, el compuesto y el agente pueden administrarse simultáneamente, administrarse secuencialmente uno a uno o administrarse en un intervalo de tiempo deseado. La preparación para la administración simultánea puede ser un fármaco de combinación o preparaciones individuales.

Aplicabilidad industrial

El compuesto representado por la fórmula (I) tiene las ventajas de que tiene una potente acción reguladora del receptor 5-HT_{5A} y una excelente acción farmacológica basada en la acción de regulación. La composición farmacéutica de la presente invención es útil para el tratamiento y la prevención de enfermedades relacionadas con el receptor 5-HT_{5A}, en particular, la demencia, la esquizofrenia, el trastorno bipolar y el trastorno de hiperactividad con déficit de atención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



5 (Los símbolos de la fórmula representan lo siguiente:

R¹: H, -O-(alquilo C₁₋₆), -O-(halógeno-alquilo C₁₋₆), o arilo, heteroarilo, cicloalquilo o cicloalqueno que pueden estar sustituidos, respectivamente, por sustituyente/s seleccionado/s de G¹;

10 G¹: halógeno, -CN, -OH, -O-(alquilo C₁₋₆), -O-(halógeno-alquilo C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, -(alquileo C₁₋₆)-OH, -(alquileo C₁₋₆)-O-(alquilo C₁₋₆) y cicloalquilo;

R²: H, alquilo C₁₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, halógeno, -CN, -OH, -O-(alquilo C₁₋₆), -O-(halógeno-alquilo C₁₋₆), -(alquileo C₁₋₆)-OH, -(alquileo C₁₋₆)-O-(alquilo C₁₋₆) o cicloalquilo;

L: -C(R³)(R⁴)-(CH₂)_n;

m: 1 o 2;

15 n: 0, 1 o 2;

R³ y R⁴: pueden ser iguales o diferentes entre sí, y representan, respectivamente, H, alquilo C₁₋₆, halógeno, -OH, -O-(alquilo C₁₋₆); como alternativa, R³ y R⁴ se pueden combinar entre sí para formar -R³-R⁴-, y -R³-R⁴- puede formar cicloalquilo junto con el átomo de carbono unido al mismo, como un alquileo C₁₋₆ que tiene 2 o más átomos de carbono).

20 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R¹ representa fenilo, piridilo o cicloalquilo que pueden estar sustituidos, respectivamente, por grupo/s seleccionado/s de G¹, R² representa halógeno, m representa 1, n representa 1, y tanto R³ como R⁴ representan H.

25 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R¹ representa fenilo que puede estar sustituido con halógeno o -O-(alquilo C₁₋₆), R² representa H, F, Cl o metilo, m representa 1, n representa 1, y tanto R³ como R⁴ representan H.

30 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R¹ representa piridilo que puede estar sustituido con halógeno o -O-(alquilo C₁₋₆), R² representa H, F, Cl o metilo, m representa 1, n representa 1, y tanto R³ como R⁴ representan H.

35 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R¹ representa fenilo que puede estar sustituido con halógeno o -O-(alquilo C₁₋₆), R² representa H, F, Cl o metilo, m representa 1, n representa 1, y R³ y R⁴ forman ciclopropan-1,1-diilo o ciclobutan-1,1-diilo junto con el átomo de carbono unido a los mismos, como etileno o trimetileno.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del siguiente grupo de compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 *N*-(diaminometilen)-5-fluoro-8-(2,4,6-trifluorofenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamida,
N-(diaminometilen)-8-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamida,
N-(diaminometilen)-8-(3,5-difluoropiridin-2-il)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamida,
N-(diaminometilen)-8-(3,5-difluoropiridin-2-il)-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamida,
N-(diaminometilen)-8-(3,5-dicloropiridin-2-il)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamida,
45 *N*-(diaminometilen)-5'-fluoro-8'-(2,4,5-trifluorofenil)-1'*H*-espiro[ciclopropan-1,4'-isoquinolin]-2'(3'*H*)-carboxamida,
5-cloro-*N*-(diaminometilen)-8-(2,4,6-trifluorofenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamida,
8'-ciclopropil-*N*-(diaminometilen)-5'-fluoro-1'*H*-espiro[ciclopropan-1,4'-isoquinolin]-2'(3'*H*)-carboxamida,
N-(diaminometilen)-5-fluoro-8-(2,4,5-trifluorofenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamida,
N-(diaminometilen)-8'-(2,6-difluorofenil)-5'-fluoro-1'*H*-espiro[ciclopropan-1,4'-isoquinolin]-2'(3'*H*)-carboxamida,
50 *N*-(diaminometilen)-5'-fluoro-8'-(2,4,6-trifluorofenil)-1'*H*-espiro[ciclopropan-1,4'-isoquinolin]-2'(3'*H*)-carboxamida,
N-(diaminometilen)-8'-(2,4-difluorofenil)-5'-fluoro-1'*H*-espiro[ciclopropan-1,4'-isoquinolin]-2'(3'*H*)-carboxamida y
N-(diaminometilen)-5'-fluoro-8'-(2-fluorofenil)-1'*H*-espiro[ciclopropan-1,4'-isoquinolin]-2'(3'*H*)-carboxamida.

55 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, siendo dicho compuesto *N*-(diaminometilen)-5-fluoro-8-(2,4,6-trifluorofenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, siendo dicho compuesto *N*-(diaminometilen)-8-(2,6-difluorofenil)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, que es un regulador del receptor 5-HT_{5A}.

11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, para el tratamiento o la prevención de la demencia, la esquizofrenia, el trastorno bipolar, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención o trastorno del estado de ánimo.

10 12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para el tratamiento o la prevención de la demencia, la esquizofrenia, el trastorno bipolar, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención o trastorno del estado de ánimo.