

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 662 072**

51 Int. Cl.:

**A01N 43/60** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.05.2010 PCT/US2010/034379**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.11.2010 WO10132442**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2010 E 10775398 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2017 EP 2429296**

54 Título: **7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y uso de la misma**

30 Prioridad:

**12.05.2009 US 177474 P**

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

**05.04.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 662 072 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

7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y uso de la misma

## 5 Campo de la invención

La presente invención se relaciona con compuestos, composiciones, compuestos para usar en el tratamiento de varios trastornos neurológicos y psicológicos, y al uso de los compuestos en terapia de combinación. Particularmente, la presente invención se relaciona con tales compuestos, composiciones, y usos, donde los compuestos son nuevos derivados de [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinil-6-il-tetrahidroisoquinolinas sustituidas. Además, en la presente invención se describen métodos para fabricar estos compuestos y las formas cristalinas SA-1 y N-2.

## Antecedentes de la invención

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

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

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

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

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

El uso de los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (SSRI) ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de trastornos depresivos. Sertralina, citalopram, escitalopram, paroxetina, fluoxetina y fluvoxamina son ejemplos bien conocidos de SSRI usados para tratar trastornos tales como depresión, trastorno obsesivo compulsivo, y ataques de pánico. Existen varias dificultades conocidas con la clase de terapéuticos ISRS, que incluyen el lento inicio de la acción, efectos secundarios no deseados, y existencia de un subconjunto significativo de la población que no es sensible a la terapia con SSRI. El esfuerzo reciente en el desarrollo clínico de nuevos SARI se ha centrado en el tratamiento de la eyaculación precoz (PE) aprovechando los efectos secundarios retardantes de la eyaculación de los ISRS. Aunque los SSRI se han prescrito fuera de indicación para tratar esta enfermedad, un SSRI con un inicio de acción rápido y eliminación rápida podría ser recomendada para el tratamiento a demanda de la EP. se reportó que la Dapoxetina

(LY210448, 6), un SSRI estructuralmente relacionado con la fluoxetina con una vida media más corta, es un tratamiento eficaz y generalmente bien tolerado para hombres con PE de moderada-a-severa en ensayos clínicos (Feret, Formulary, 40:227 (2005); Pryor y otros, Lancet, 368:929 (2006)).

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

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

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

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

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

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

50 El tratamiento de enfermedades mediante la inhibición de la recaptación de las tres monoaminas, a través de la terapia de combinación o "inhibidores triples" puede tener un beneficio clínico, también. Los inhibidores triples se consideran como el antidepresivo de próxima generación (Liang and Richelson, Primary Psychiatry, 15(4):50 (2008)). La razón para la inclusión de un componente de mejora de la dopamina en la terapia antidepresiva incluye déficits observados en la función dopaminérgica, el éxito de la terapia de combinación con agonistas dopaminérgicos y los antidepresivos tradicionales, y un aumento de la sensibilidad en los receptores de dopamina, debido a la administración crónica de antidepresivos (Skolnick y otros, Life Sciences, 73:3175-3179 (2003)). La terapia de combinación con un SSRI y un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina demostró ser más eficaz en pacientes con depresión resistente al tratamiento (Lam y otros, J. Clin. Psychiatry, 65(3):337-340 (2004)). Los estudios clínicos que usan la combinación de bupropión y un SSRI o SNRI han demostrado una eficacia mejorada para el tratamiento del MDD en pacientes refractarios al tratamiento con SSRI, SNRI o bupropión solo (Zisook y otros, Biol. Psychiatry, 59:203 (2006); Papkostas, Depression and Anxiety, 23:178-181 (2006); Trivedi y otros, New Engl. J. Med., 354:1243 (2006)). Otros estudios que usan metilfenidato, tanto de fórmula de liberación inmediata y de liberación prolongada, han demostrado que éste es  
55  
60  
65

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

Aprobaciones recientes de fármacos con SNRI para el tratamiento de la fibromialgia y neuropatía diabética refuerzan la utilidad de esta clase de fármacos en el tratamiento del dolor neuropático. Otras áreas no explotadas que quedan por explorar con esta clase de fármacos incluyen la disfunción sexual, tal como la eyaculación precoz, síndrome del intestino irritable, obesidad, enfermedades neurodegenerativas, tal como la enfermedad Parkinson, síndrome de piernas inquietas, y el abuso y adicción a sustancias.

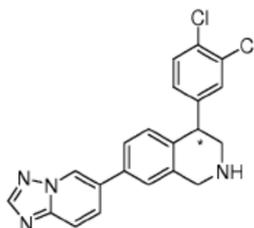
El documento US 2009/048443 se refiere a tetrahidroisoquinolinas sustituidas con arilo y heteroarilo y a su uso para bloquear la recaptación de norepinefrina, dopamina y serotonina.

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

La presente invención se dirige a alcanzar este objetivo.

Resumen de la invención

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



Fórmula I

en donde:

el átomo de carbono designado \* está en la configuración R o S;  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 ilustra patrones de difracción de rayos X de polvo (PXRD) experimental y simulados (CuK $\alpha$   $\lambda$ =1,54178 Å a T = temperatura ambiente) de la forma SA-1.

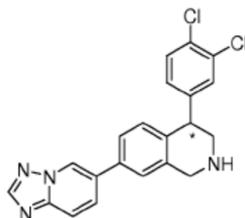
La Figura 2 ilustra el patrón de la calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la Forma SA-1.

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

Descripción detallada de la invención

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

55



Fórmula I

5 en donde:  
 el átomo de carbono designado \* está en la configuración R o S;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

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

15 El término "compuestos de la invención", y expresiones equivalentes, abarcan los compuestos de la fórmula general (I) como se describió anteriormente, cuya expresión incluye las sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos, por ejemplo, hidratos, donde el contexto lo permita. Del mismo modo, la referencia a productos intermedios debe abarcar sus sales y solvatos, cuando el contexto lo permita.

20 El término "sales farmacéuticamente aceptables" significa las sales de adición ácidas y sales de adición básicas, inorgánicas y orgánicas relativamente no tóxicas, de los compuestos de la presente invención. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos. Particularmente, las sales de adición ácidas se pueden preparar por reacción separada del compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislamiento de la sal así formada. Las sales de adición ácidas ilustrativas incluyen las sales de hidrobromuro, hidrocloreto, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, sulfamatos, malonatos, salicilatos, propionatos, metileno-bis-b-hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-p-toluoiltartratos, metano-sulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos y quinatoslaurilsulfonato, y similares (ver, por ejemplo, Berge y otros, "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 66:1-9 (1977) y Remington's Pharmaceutical Sciences, 17 ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, pág. 1418).

30 El término "sustancialmente puro" se refiere a pureza química y pureza de forma. Por ejemplo, la Forma SA-1 sustancialmente pura (o Forma N-2) comprende al menos aproximadamente 95% en peso, preferentemente al menos aproximadamente 98% en peso, más preferentemente al menos aproximadamente 99% en peso de Forma SA-1 y menos de aproximadamente 5 % en peso, preferentemente menos de aproximadamente 2% en peso, y más preferentemente menos de aproximadamente 1% en peso de otros compuestos que tienen una estructura química diferente que el enantiómero S de la Fórmula (I). Adicionalmente, la Forma SA-1 (o Forma N-2) sustancialmente pura comprende al menos aproximadamente 95% en peso, preferentemente al menos aproximadamente 98% en peso, más preferentemente al menos aproximadamente 99% en peso de la Forma SA-1 y menos de aproximadamente 5% en peso %, preferentemente menos de aproximadamente 2% en peso, y más preferentemente menos de aproximadamente 1% en peso de cualquier otra forma cristalina del enantiómero S de la Fórmula (I). Esto significa que la Forma SA-1 (o Forma N-2) contiene preferentemente menos de aproximadamente 5% en peso de otros compuestos, y menos de aproximadamente 5% en peso de cualquier otra forma (también denominada "homogeneidad de fase").

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

50 El término "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I) y al menos un componente que comprende portadores, diluyentes, adyuvantes, excipientes, o vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes conservantes, cargas, agentes desintegrantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antimicóticos, agentes lubricantes y agentes de dispensación, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y de las formas de dosificación. Los ejemplos de agentes de suspensión incluyen alcoholes de isoestearilo etoxilados, polioxietileno sorbitol y ésteres, sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias. La prevención de la acción de los microorganismos puede

asegurarse por varios agentes antibacteriales y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. Además, puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio, y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede provocar por el uso de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina. Los ejemplos de portadores, diluyentes, solventes o vehículos adecuados incluyen agua, etanol, polioles, mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tal como aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables tal como oleato de etilo. Los ejemplos de excipientes incluyen lactosa, azúcar de leche, citrato sódico, carbonato cálcico, y fosfato de dicalcio. Los ejemplos de agentes desintegrantes incluyen almidón, ácido algínico, y ciertos silicatos complejos. Los ejemplos de lubricantes incluyen estearato magnésico, lauril sulfato de sodio, talco, así como polietilenglicoles de alto peso molecular.

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

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

El compuesto de fórmula (I) puede ser un (+)-estereoisómero.

El compuesto de fórmula (I) puede ser un (-)-estereoisómero.

Otra modalidad más preferida de la presente invención es el compuesto de la Fórmula (I) en donde el átomo de carbono designado \* está en la configuración R.

Otra modalidad preferida de la presente invención es el compuesto de la Fórmula (I) en donde el átomo de carbono designado \* está en la configuración S.

El compuesto de la Fórmula (I) puede ser un (S)(+)-estereoisómero.

El compuesto de la Fórmula (I) puede ser un (R)(-)-estereoisómero.

Una mezcla de compuestos estereoisoméricos de la Fórmula (I) en donde \* está en la configuración S o R puede estar presente.

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

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

Una forma cristalina de 7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinil-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, en particular, la Forma SA-1 o la Forma N-2, se describe en la presente descripción. Para fines de aclaración, el racemato de base libre de rac-7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinil-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se representa por la Fórmula (I). Las Formas SA-1 y N-2 son formas cristalinas particulares del enantiómero S de la Fórmula (I) ((S)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinil-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina), como se describe en la presente descripción.

La Forma SA-1 se caracteriza por los siguientes parámetros de celda unitarias:

Dimensiones de la celda:

a = 11.0668(9) Å

b = 7.3750(6) Å

c = 15.3927(14) Å

alfa = 90°  
 beta = 100.594(7)°  
 gamma = 90°

5 Grupo espacial: Monoclínico, P2<sub>1</sub>  
 Volumen: 1234.90(18) Å<sup>3</sup>  
 Z, densidad Calculada: 2, 1.363 Mg/m<sup>3</sup>

10 La Forma SA-1 se caracteriza por coordenadas atómicas fraccionarias dentro de la celda unitaria como se enumera en la Tabla 6, Coordenadas atómicas.

15 La Forma SA-1 tiene picos característicos en el patrón de difracción de rayos X de polvo a valores de 2 theta de 5.8± 0.1, 8.1 ± 0.1, 9.1 ± 0.1, 10.8 ± 0.1, 11.7 ± 0.1, 13.0 ± 0.1, 13.3 ± 0.1, 14.5 ± 0.1, 15.1 ± 0.1, 15.4 ± 0.1, 16.2 ± 0.1, y 16.8 ± 0.1, a una temperatura entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 25 °C, basado en un patrón de alta calidad recogido con un difractómetro (cuKα) con un capilar giratorio con 2θ calibrado con una norma del Instituto Nacional de Normas y Tecnología (NIST) u otro estándar adecuado.

20 La Forma SA-1 se caracteriza por una fusión con descomposición endotérmica con inicio típicamente de aproximadamente 85°C.

La Forma N-2 se caracteriza por los siguientes parámetros de celda unitaria:

Dimensiones de la celda:

25 a = 7.1183(2) Å  
 b = 21.2160(7) Å  
 c = 26.3602(9) Å  
 alfa = 90°  
 beta = 90°  
 gamma = 90°

30 Grupo espacial: Ortorrómbico, P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>  
 Volumen: 3981.0(2) Å<sup>3</sup>  
 Z, densidad Calculada: 8, 1.441 Mg/m<sup>3</sup>

35 La Forma N-2 se caracteriza por coordenadas atómicas fraccionarias dentro de la celda unitaria como se enumera en la Tabla 8, Coordenadas atómicas.

40 La Forma N-2 tiene picos característicos en el patrón de difracción de rayos X de polvo a valores de 2 theta de 8.3 ± 0.1, 8.9 ± 0.1, 10.9 ± 0.1, 14.2 ± 0.1, 14.7 ± 0.1, 16.7 ± 0.1, 17.3 ± 0.1, 18.0 ± 0.1, 18.4 ± 0.1, 18.8 ± 0.1, 20.2 ± 0.1, y 21.9 ± 0.1, a una temperatura entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 25 °C, en base a un patrón de alta calidad recogido con un difractómetro (cuKα) con un capilar giratorio con 2θ calibrado con un NIST u otro estándar adecuado.

45 La Forma N-2 se caracteriza por una fusión con descomposición endotérmica con inicio típicamente de aproximadamente 250°C.

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

50 Otro aspecto de la presente invención se relaciona con un compuesto de la Fórmula (I) para usar para tratar un trastorno que se crea por o depende de la disponibilidad disminuida de serotonina, norepinefrina, o dopamina. El método involucra administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Los compuestos de la presente invención son capaces de tratar sujetos afligidos con varios trastornos neurológicos y psiquiátricos que incluyen, sin limitarse a:

55 trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), deterioro cognitivo, trastornos de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada (GAD), trastorno de pánico, trastorno bipolar o depresión maniaca o trastorno maniaco-depresivo, trastorno obsesivo compulsivo (OCD), trastorno de estrés post-traumático (PTSD), trastornos de estrés agudo, fobia social, fobias simples, trastorno disfórico pre-menstrual (PMDD), trastorno de ansiedad social (SAD), trastorno depresivo mayor (MDD), depresión postnatal, distimia, depresión asociada con la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, o psicosis, parálisis supranuclear, trastornos de la alimentación, obesidad, anorexia nerviosa,

60 bulimia nerviosa, trastorno por ingesta compulsiva, diabetes, enfermedades isquémicas, dolor, trastornos de abuso de sustancias, dependencias químicas, adicción a la nicotina, adicción a la cocaína, adicción a la anfetamina, adicción al alcohol, síndrome de Lesch-Nyhan, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Parkinson, síndrome de fase lútea tardía o narcolepsia, síntomas psiquiátricos, ira, sensibilidad al rechazo, trastornos del movimiento, síndrome extrapiramidal, trastornos de tics, síndrome de piernas inquietas (RLS), discinesia tardía, parálisis supranuclear,

65 trastorno relacionado con el sueño y la alimentación (SRED), síndrome de comedor nocturno (NES), incontinencia

urinaria de esfuerzo (SUI), migraña, dolor neuropático, neuropatía diabética, dolor de espalda baja, síndrome de fibromialgia (FS), dolor de la osteoartritis, dolor de la artritis, síndrome de fatiga crónica (CFS), disfunción sexual, eyaculación precoz, impotencia masculina, trastornos de termorregulación (por ejemplo, sofocos asociados con la menopausia), y síndrome del intestino irritable (IBS).

5

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

10

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

15

20

El tratamiento anterior involucra además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista selectivo del receptor de neurocinina-1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Los antagonistas del receptor de neurocinina-1 que pueden usarse en combinación con el compuesto de la Fórmula (I) o la forma cristalina, en la presente invención se describen completamente, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos núms. 5,373,003, 5,387,595, 5,459,270, 5,494,926, 5,162,339, 5,232,929, 5,242,930, 5,496,833, and 5,637,699; Publicación de patente internacional del PCT núms. WO 90/05525, 90/05729, 94/02461, 94/02595, 94/03429,94/03445, 94/04494, 94/04496, 94/05625, 94/07843, 94/08997, 94/10165, 94/10167, 94/10168, 94/10170, 94/11368, 94/13639, 94/13663, 94/14767,94/15903, 94/19320, 94/19323, 94/20500, 91/09844, 91/18899, 92/01688, 92/06079, 92/12151,92/15585, 92/17449, 92/20661, 92/20676, 92/21677, 92/22569, 93/00330, 93/00331, 93/01159, 93/01165, 93/01169, 93/01170, 93/06099, 93/09116,93/10073, 93/14084, 93/14113, 93/18023, 93/19064, 93/21155, 93/21181, 93/23380, 93/24465, 94/00440, 94/01402, 94/26735, 94/26740, 94/29309, 95/02595, 95/04040, 95/04042, 95/06645, 95/07886, 95/07908, 95/08549, 95/11880, 95/14017, 95/15311, 95/16679, 95/17382, 95/18124, 95/18129, 95/19344, 95/20575, 95/21819, 95/22525, 95/23798, 95/26338, 95/28418, 95/30674,95/30687, 95/33744, 96/05181, 96/05193, 96/05203, 96/06094, 96/07649, 96/10562, 96/16939, 96/18643, 96/20197, 96/21661, 96/29304,96/29317, 96/29326, 96/29328, 96/31214, 96/32385,96/37489, 97/01553, 97/01554, 97/03066, 97/08144, 97/14671, 97/17362, 97/18206, 97/19084, 97/19942, 97/21702, y 97/49710; y en las solicitudes de patentes del Reino Unido núms. 2 266 529, 2 268 931, 2 269 170, 2 269 590, 2 271 774, 2292 144, 2 293168, 2 293 169, and 2 302 689; y publicaciones de las patentes europeas núms. EP 0 360 390, 0 517 589, 0 520 555, 0 522 808, 0 528 495, 0 532 456, 0 533 280, 0 536 817, 0 545 478, 0 558 156, 0 577 394, 0 585 913, 0 590 152, 0 599 538, 0 610 793, 0 634 402, 0 686 629, 0 693 489, 0 694 535, 0 699 655, 0 394 989, 0 428 434, 0 429 366, 0 430 771, 0 436 334, 0 443 132, 0 482 539, 0 498 069, 0 499 313, 0 512 901, 0 512 902, 0 514 273, 0 514 274, 0 514 275, 0 514 276, 0 515 681, 0 699 674, 0 707 006, 0 708 101, 0 709 375, 0 709 376, 0 714 891, 0 723 959, 0 733 632 and 0 776 893. La preparación de tales compuestos se describe completamente en las publicaciones y patentes anteriormente mencionadas.

25

30

45

En otra modalidad de la presente invención, el tratamiento anterior implica, además, administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un precursor de norepinefrina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los precursores de norepinefrina adecuados incluyen L-tirosina y L-fenilalanina.

50

El compuesto de la Fórmula I se puede usar para inhibir la captación de norepinefrina sináptica en un paciente que lo necesite. El uso involucra administrar una cantidad inhibidora terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) como se describe en la presente descripción.

55

El compuesto de la Fórmula I se puede usar para inhibir la captación sináptica de serotonina en un paciente que lo necesite. El uso involucra administrar una cantidad inhibidora terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) como se describe en la presente descripción.

60

El compuesto de fórmula I se puede usar para inhibir la captación sináptica de dopamina en un paciente que lo necesite. El uso involucra administrar una cantidad inhibidora terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) como se describe en la presente descripción.

65

El (+)-estereoisómero del compuesto de la Fórmula (I) puede ser empleado.

El (-)-estereoisómero del compuesto de la Fórmula (I) puede ser empleado.

Un kit puede comprender un compuesto de la Fórmula (I), como se describe en la presente descripción, y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: un compuesto antagonista del receptor de serotonina 1A, un compuesto antagonista selectivo del receptor de neurocinina-1, y un compuesto precursor de norepinefrina.

5 El compuesto de la Fórmula I se puede usar en el tratamiento de un trastorno al que se hace referencia en las modalidades mencionadas anteriormente en un paciente que lo necesite. El uso involucra inhibir la recaptación de norepinefrina, dopamina y serotonina sinápticas mediante la administración de una cantidad inhibitoria terapéuticamente eficaz del compuesto de la Fórmula (I), como se describe en la presente descripción, que funciona como un inhibidor de la recaptación de norepinefrina, dopamina, y serotonina de triple acción.

10 El compuesto de la Fórmula I se puede usar para inhibir la recaptación de serotonina en los mamíferos. El uso involucra administrar a un mamífero que requiere el aumento de la neurotransmisión de serotonina, una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de la Fórmula (I) como se describe en la presente descripción.

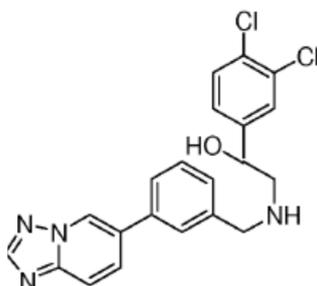
15 El compuesto de la Fórmula I se puede usar para inhibir la recaptación de dopamina en los mamíferos. El uso involucra administrar a un mamífero que requiere el aumento de la neurotransmisión de dopamina una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de la Fórmula (I) como se describe en la presente descripción.

El compuesto de la Fórmula I se puede usar para inhibir la recaptación de norepinefrina en los mamíferos. El uso involucra administrar a un mamífero que requiere el aumento de la neurotransmisión de norepinefrina una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de la Fórmula (I) como se describe en la presente descripción.

20 El compuesto de la Fórmula I se puede usar para suprimir el deseo de fumar de los seres humanos. El uso involucra administrar a un humano que necesita dicha supresión una dosis eficaz, para aliviar el deseo de fumar, del compuesto de la Fórmula (I) como se describe en la presente descripción.

25 El compuesto de la Fórmula I se puede usar para suprimir el deseo de consumir alcohol de los seres humanos. El uso involucra administrar a un humano que necesita dicha supresión una dosis eficaz, para aliviar el deseo de consumir alcohol, del compuesto de la Fórmula (I) como se describe en la presente descripción.

30 Un proceso para la preparación de un compuesto del producto de la Fórmula (I) comprende tratar un primer compuesto intermedio de Fórmula (II):



Fórmula II

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

Los ácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido fosfórico, y ácido L-tartárico.

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

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

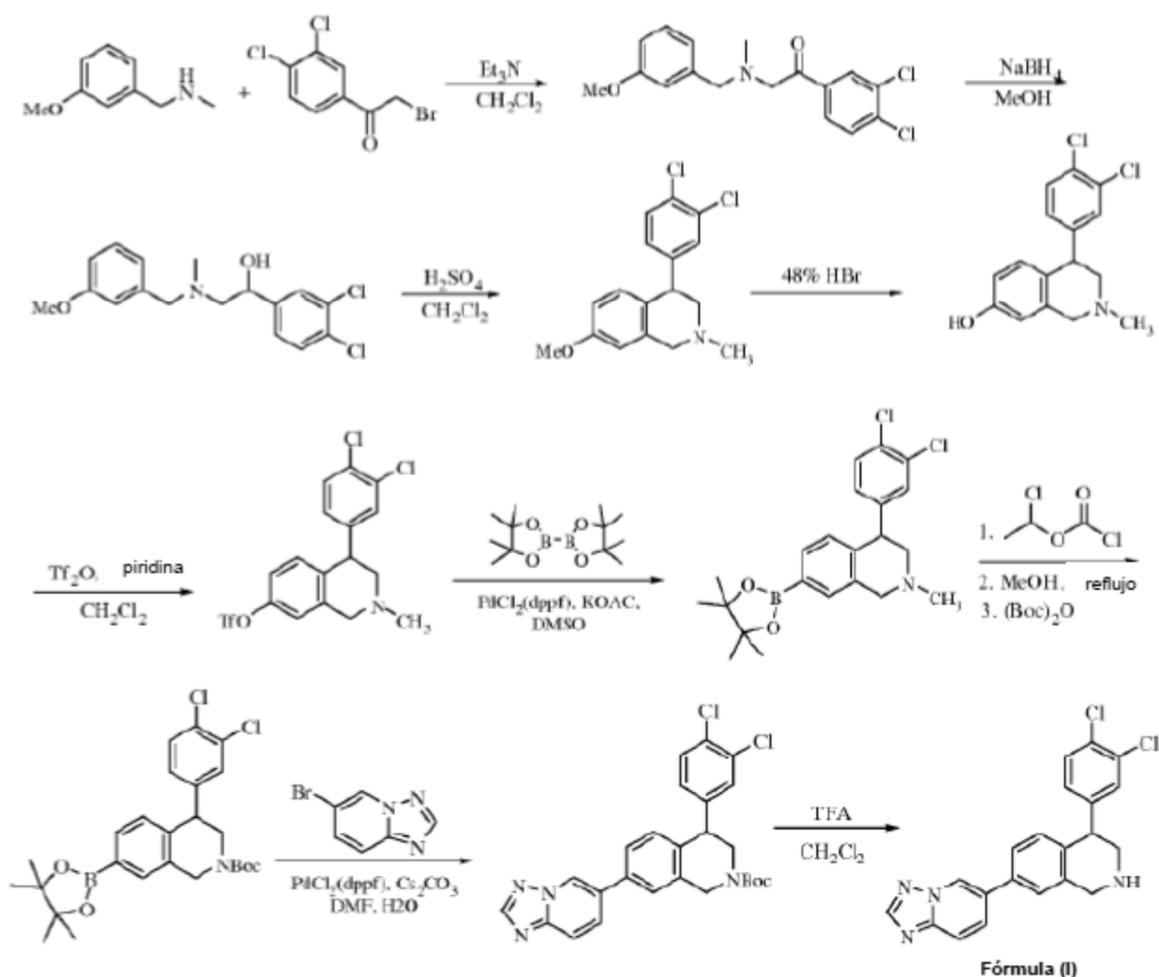
50 Los compuestos útiles de acuerdo con la invención pueden prepararse mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos, por los que se entiende los métodos usados hasta ahora o descritos en la literatura, por ejemplo, los descritos por Larock, Comprehensive Organic Transformations, Wiley-VCH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

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

En las reacciones descritas de aquí en adelante, puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo, grupos hidroxilo, amino, imino, tio, o carboxilo, donde estos son deseados en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Los grupos protectores convencionales pueden usarse de acuerdo con la práctica estándar (por ejemplo, Wuts y otros, *Protective Groups in Organic Chemistry* (4ta Edición), Wiley (2006), y McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press (1973).

Los nuevos inhibidores de recaptación de tetrahydroisoquinolina de la Fórmula (I) de esta invención pueden prepararse por la ruta de síntesis representada en el Esquema 1.

Esquema 1



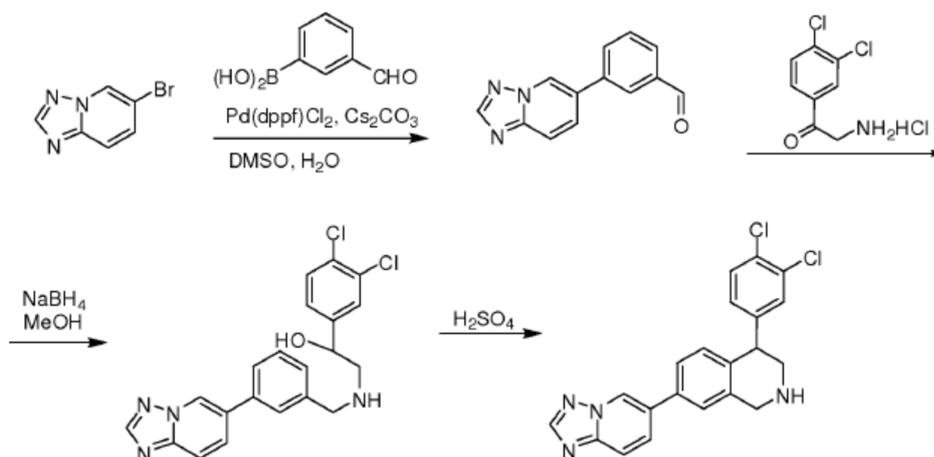
1-(3-Metoxifenil)-N-metilmetanamina reacciona con 3,4-diclorofenil bromuro en presencia de trietilamina para dar 1-(3,4-diclorofenil)-2-((3-metoxibencil)(metil)amino)etanona. La reducción de esta cetona por borohidruro de sodio produjo 1-(3,4-diclorofenil)-2-((3-metoxibencil)(metil)amino)etanol, que se somete a ciclación mediada por ácido para dar 4-(3,4-diclorofenil)-7-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina. Este derivado racémico de tetraisoquinolina se puede separar por HPLC quiral o cromatografía de fluido supercrítico (SFC) para dar los enantiómeros individuales. Alternativamente, la separación quiral puede lograrse mediante recristalización usando ácidos quirales tales como ácido di-p-toluoil-D-tartárico o ácido di-p-toluoil-L-tartárico.

La 4-(3,4-diclorofenil)-7-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina se convierte en el fenol correspondiente por el tratamiento con 48% de HBr bajo reflujo. El fenol resultante se convierte después en el triflato correspondiente que se transforma adicionalmente en el derivado de borato de pinacol 4-(3,4-diclorofenil)-2-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina correspondiente. La desmetilación con cloroformiato de 1-cloroetil seguida de la protección con Boc da *tert*-butil 4-(3,4-diclorofenil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihydroisoquinolina-2(1H)-carboxilato. La reacción de esta tetraisoquinolina protegida con Boc con 6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina bajo las condiciones de acoplamiento de Suzuki proporciona *tert*-butil 7-([1,2,4]triazolo[1,5-

a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato, que se desprotege después por TFA para dar 7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina de la Fórmula (I).

Una ruta sintética alternativa para preparar compuestos de Fórmula (I) en esta invención se representa en el Esquema 2.

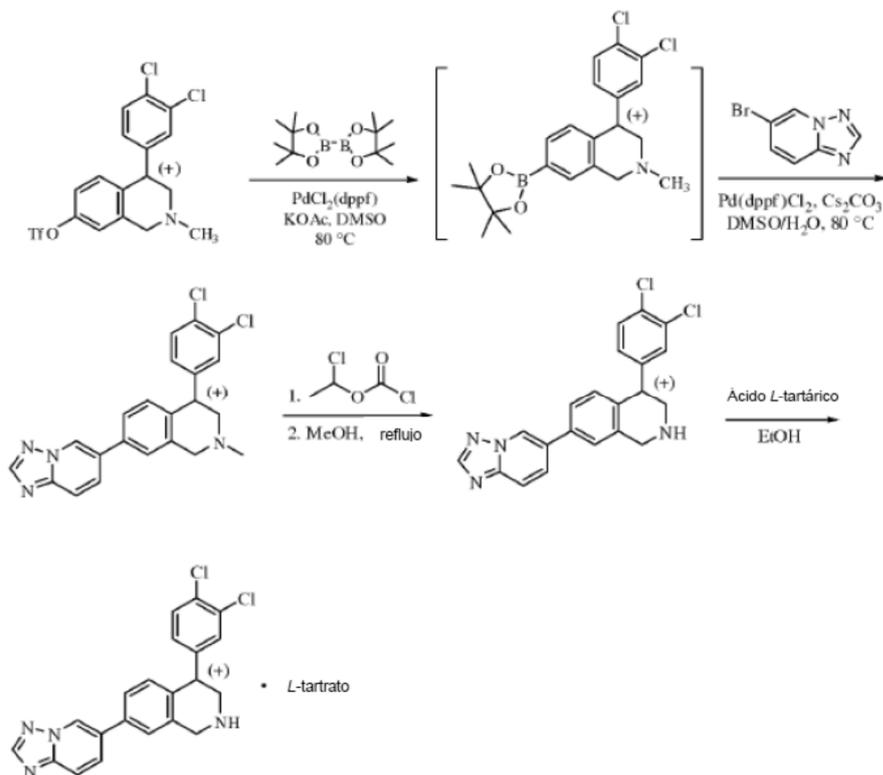
Esquema 2



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

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

Esquema 3



Los compuestos de la Fórmula (I) pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida (R) y (S) por cristalización con sales quirales como es bien conocido por una persona con experiencia en la técnica, o alternativamente, pueden aislarse a través de HPLC quiral empleando columnas quirales disponibles en el comercio.

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

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

Las formas cristalinas se pueden preparar por una variedad de métodos que incluyen, por ejemplo, cristalización o recristalización a partir de una mezcla de disolvente adecuada, sublimación, crecimiento a partir de una fusión, transformación del estado sólido a partir de otra fase, cristalización a partir de un fluido supercrítico, y rociado de chorro. Las técnicas para la cristalización o recristalización de formas cristalinas de una mezcla de disolventes incluyen, por ejemplo, evaporación del disolvente, disminución de la temperatura de la mezcla de disolventes, cristal de siembra de una mezcla de disolvente sobresaturada del compuesto y/o sal de este, cristal de siembra de una mezcla sobresaturada de disolvente del compuesto y/o sal, liofilización de la mezcla de disolvente, y adición de antidisolventes (contradisolventes) a la mezcla de disolvente. Las técnicas de cristalización de alto rendimiento se pueden emplear para preparar formas cristalinas que incluyen polimorfos. Los cristales de fármacos, incluyendo polimorfos, métodos de preparación y caracterización de cristales de fármacos se discuten en Bryn y otros, *Solid-State Chemistry of Drugs*, 2da Edición, SSCI, West Lafayette, Indiana (1999).

Para las técnicas de cristalización que emplean disolvente, la elección del disolvente o disolventes depende típicamente de uno o más factores, tales como la solubilidad del compuesto, la técnica de cristalización y la presión de vapor del disolvente, o la capacidad de proporcionar una forma cristalina sustancialmente pura. Pueden emplearse combinaciones de disolventes, por ejemplo, el compuesto puede solubilizarse en un primer disolvente para proporcionar una solución, seguido de la adición de un antidisolvente para disminuir la solubilidad del compuesto en la solución y para proporcionar la formación de cristales. Un antidisolvente es un disolvente en cual el compuesto tiene baja solubilidad.

En un método para preparar cristales, se suspende y/o se agita un compuesto en un disolvente adecuado para proporcionar una suspensión espesa, que se puede calentar para promover la disolución completa o parcial. El término "suspensión acuosa", como se usa en la presente descripción, significa una solución saturada del compuesto, que puede contener una cantidad adicional del compuesto para proporcionar una mezcla heterogénea del compuesto y un disolvente a una temperatura dada.

Los cristales semilla se pueden añadir a cualquier mezcla de cristalización para promover la cristalización. La siembra se puede emplear para controlar el crecimiento de un polimorfo particular o para controlar la distribución del tamaño de partícula del producto cristalino y/o proporcionar una forma cristalina sustancialmente pura. Por consiguiente, el cálculo de la cantidad de semillas necesarias depende del tamaño de la semilla disponible y el tamaño deseado de una partícula producto media como se describe, por ejemplo, en Mullin y otros, "Programmed Cooling of Batch Crystallizers," *Chemical Engineering Science*, 26:369-377 (1971). Generalmente, las semillas de pequeño tamaño son necesarias para controlar efectivamente el crecimiento de cristales en el lote. Las semillas de pequeño tamaño pueden generarse por tamizado, molienda, o micronización de cristales grandes, o por microcristalización de soluciones. Se debe tener cuidado de que la molturación o micronización de cristales no produzca ningún cambio en la cristalinidad de la forma de cristal deseada (es decir, cambie a amorfo o a otro polimorfo).

Una mezcla de cristalización enfriada se puede filtrar a vacío, y los sólidos aislados se pueden lavar con un disolvente adecuado, tal como un disolvente de recristalización en frío, y se pueden secar bajo una purga de nitrógeno para proporcionar la forma cristalina deseada. Los sólidos aislados se pueden analizar mediante una técnica espectroscópica o analítica adecuada, tal como resonancia magnética nuclear en estado sólido, difracción de rayos X en polvo, o similares, para asegurar la formación de la forma cristalina preferida del producto. La forma cristalina resultante se produce típicamente en una cantidad mayor que aproximadamente 70 por ciento en peso de rendimiento aislado, preferentemente mayor que 90 por ciento en peso de rendimiento aislado, basado en el peso del compuesto

originalmente empleado en el procedimiento de cristalización. El producto se puede moler conjuntamente o pasar a través de una malla de malla para extraer el producto, si es necesario.

5 Se pueden preparar formas cristalinas, por ejemplo, directamente del medio de reacción del proceso para preparar un compuesto de la Fórmula (I). Esto se puede lograr, por ejemplo, empleando en la etapa de proceso final un disolvente o una mezcla de disolventes a partir de los cuales puede cristalizarse la Forma SA-1 o la Forma N-2. Alternativamente, las formas cristalinas se pueden obtener por destilación o técnicas de adición de disolvente. Los disolventes adecuados para este fin incluyen, por ejemplo, disolventes no polares y disolventes polares, que incluyen disolventes polares próticos tales como alcoholes, y disolventes polares apróticos tales como cetonas, cuyos detalles y selección son conocidos por los expertos en la técnica.

15 La presencia de más de un polimorfo en una muestra puede determinarse mediante técnicas tales como difracción de rayos X de polvo (PXRD) o espectroscopía de resonancia magnética nuclear en estado sólido (SSNMR). Por ejemplo, la presencia de picos adicionales en un patrón de PXRD medido experimentalmente cuando se compara con un patrón de PXRD simulado puede indicar más de un polimorfo en la muestra. El PXRD simulado se puede calcular a partir de datos de rayos X de cristal único (ver Smith, "A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns," Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196 (abril 1963)). En un aspecto, la Forma SA-1 o Forma N-2 tiene una homogeneidad de fase indicada por menos de 5 por ciento, preferentemente menos de 2 por ciento y más preferentemente menos de 1 por ciento del área de pico total en el patrón de PXRD medido experimentalmente que surge de los picos extra que están ausentes de un patrón de PXRD simulado.

25 Preferentemente, la técnica de cristalización proporciona un producto que comprende la Forma SA-1 sustancialmente pura o la Forma N-2. El material cristalizado comprende preferentemente al menos 95% en peso de Forma SA-1/Forma N-1, basado en el peso del compuesto de la Fórmula (I) en la composición. El material restante puede comprender otra(s) forma(s) del compuesto y/o impurezas de reacción y/o impurezas del procesamiento que surgen de su preparación. La presencia de impurezas de reacción y/o de impurezas del procesamiento se puede determinar mediante técnicas analíticas conocidas en la técnica, tales como, por ejemplo, cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas o espectroscopía infrarroja.

30 La forma SA-1 y la forma N-1 pueden caracterizarse usando diversas técnicas, que son bien conocidas por los expertos en la técnica. Los ejemplos de métodos de caracterización incluyen, pero no se limitan a, difracción de rayos X de un solo cristal, difracción de rayos X de polvo (PXRD), patrones simulados de rayos X de polvo (Yin y otros, American Pharmaceutical Review, 6(2):80 (2003)), calorimetría de barrido diferencial (DSC), estado sólido <sup>13</sup>C NMR (Earl y otros, J. Magn. Reson., 48:35-54 (1982)), espectroscopía de Raman, espectroscopía infrarroja, isothermas de sorción de humedad, análisis termogravimétrico (TGA) y técnicas de etapa en caliente.

35 Las formas se pueden caracterizar y distinguir usando difracción de rayos X de cristal único, que se basa en mediciones de celdas unitarias de un solo cristal de la Forma SA-1 o Forma N-2. Una descripción detallada de las celdas unitarias se proporciona en Stout y otros, X-Ray Structure Determination: A Practical Guide, Macmillan Co., Nueva York (1968), Capítulo 3. Alternativamente, la disposición única de los átomos en relación espacial dentro de la red cristalina se puede caracterizar de acuerdo con las coordenadas atómicas fraccionarias observadas. Otro medio de caracterizar la estructura cristalina es mediante análisis de difracción de rayos X en polvo en el que se compara el perfil de difracción con un perfil simulado que representa material en polvo puro, ambos ejecutados a la misma temperatura analítica y las mediciones de la forma del sujeto caracterizadas como una serie de 2θ valores.

45 Un experto en la técnica apreciará que se puede obtener un patrón de difracción de rayos X con una medición de error que depende de las condiciones de medición empleadas. En particular, se conoce generalmente que las intensidades en un patrón de difracción de rayos X en polvo pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición empleadas. Se debe entender, además, que las intensidades relativas también pueden variar dependiendo de las condiciones experimentales, y, en consecuencia, el orden exacto de intensidad no debe tenerse en cuenta. Además, un error de medición del ángulo de difracción para un patrón de difracción de rayos X convencional es típicamente aproximadamente 5 por ciento o menos, y debe tener en cuenta que tal grado de error de medición pertenece a los ángulos de difracción mencionados anteriormente. En consecuencia, debe entenderse que las formas cristalinas de la presente descripción no se limitan a las formas cristalinas que proporcionan patrones de difracción de rayos X completamente idénticos a los patrones de difracción de rayos X representados en las Figuras adjuntas descritas en la presente descripción. Cualquier forma cristalina que proporcione un patrón de difracción de rayos X, y un termograma de DSC sustancialmente idéntico a los revelados en las Figuras adjuntas caen dentro del alcance de la presente descripción. La capacidad para determinar identidades sustanciales de los patrones de difracción de rayos X está dentro del alcance de un experto en la técnica.

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

65 Los kits que tienen una pluralidad de ingredientes activos (con o sin portador) pueden utilizarse eficazmente para llevar a cabo las nuevas terapias de combinación de la invención.

Una nueva composición farmacéutica puede ser eficaz, en y por sí misma, para la utilización en una terapia de combinación beneficiosa porque incluye una pluralidad de ingredientes activos que pueden utilizarse de acuerdo con la invención.

5

Los kits o paquetes individuales que combinan dos o más ingredientes activos pueden ser útiles para tratar la enfermedad. Un kit puede proporcionar (solo o en combinación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable) los compuestos de la Fórmula (I) como se describe en la presente descripción y el ingrediente activo adicional (solo o en combinación con el diluyente o portador) seleccionado de un antagonista del receptor de serotonina 1A, un antagonista selectivo del receptor de neurocinina-1, y un precursor de norepinefrina.

10

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

15

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

20

25

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

30

35

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

40

45

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

50

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

55

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

60

65

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

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

Las concentraciones o dosis a las cuales un compuesto de prueba inhibe la recaptación de norepinefrina, dopamina, y serotonina sinápticas se determina fácilmente por el uso de técnicas y ensayos estándares bien conocidos y apreciados por el experto en la técnica. Por ejemplo, el grado de inhibición a una dosis particular en ratas puede determinarse por el método de Dudley, *J Pharmacol Exp Ther*, 217:834-840 (1981).

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

Los compuestos de esta invención proporcionan un índice terapéutico particularmente beneficioso con relación a otros compuestos para el tratamiento de trastornos similares. Sin pretender estar limitado por la teoría, se cree que esto se debe, al menos en parte, a que algunos de los compuestos tienen afinidades de unión superiores para uno o dos de los transportadores de neurotransmisores, por ejemplo, selectividad hacia la proteína transportadora de norepinefrina ("SERT") sobre los transportadores para otros neuroquímicos, por ejemplo, proteína transportadora de la dopamina ("DAT") y proteína transportadora de serotonina ("NET").

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

Como consecuencia, la diferencia en la selectividad del compuesto por las proteínas se indica por un  $IC_{50}/K_i$  inferior para la proteína para la cual el compuesto es más selectivo, y un  $IC_{50}/K_i$  superior para la proteína para la cual el compuesto es menos selectivo. Por lo tanto, cuanto mayor sea la relación en los valores  $IC_{50}/K_i$  de un compuesto para la proteína A sobre la proteína B, mayor es la selectividad de los compuestos para la última sobre la primera (la primera tiene un  $IC_{50}/K_i$  más alto y este último un  $IC_{50}/K_i$  más bajo para ese compuesto).

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

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

En consecuencia, la diferencia en la selectividad del compuesto *en vivo* para la proteína se indica por un mayor valor de ocupación porcentual (o por ciento de inhibición del compuesto ligado [<sup>3</sup>H] usado en la sección de Ejemplos) en la proteína transportadora para la cual el compuesto es más selectivo, y una menor ocupación porcentual (o porcentaje de inhibición del compuesto ligado [<sup>3</sup>H] usado en la sección de Ejemplos) para la proteína para la cual el compuesto es menos selectivo.

Los compuestos de la presente invención, cuando se administran a una dosis farmacéuticamente factible a través de medios tales como, pero sin limitarse a, oral, intravenoso, subcutáneo, intraperitoneal e intramuscular, tienen valores de porcentaje de ocupación estadísticamente significativos en uno, dos o todos los transportadores de amina biogénicos NET, DAT o SERT.

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

### Ejemplos

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

Etapa A: A una solución de 3-metoxibenzaldehído (180 g, 1.32 mol) en metanol (1 l) se añadió una solución acuosa al 40% de metilamina (113 ml, 1.31 mol) seguido de 1 hora de agitación a 0 °C. Se añadió borohidruro sódico (75 g, 1.98 mol) en porciones a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La solución se concentró hasta un volumen más pequeño, después se diluyó con agua (200 ml) y la solución resultante se extrajo con cloruro de metileno (3 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar la *N*-metilbencilamina cruda (220 g, cuantitativo) como un aceite claro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 7.23 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.92-6.88 (m, 2H), 6.81-6.78 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.07 (amplio s, 1H).

Etapa B: A una solución de la amina anterior (6.2 g, 41.00 mmol) de la Etapa A en cloruro de metileno (100 ml) se añadió bromuro de 3,4-diclorofenacilo (10.0 g, 37.3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C por 1 hora antes de la adición de trietilamina (5.20 ml, 37.31 mmol), seguido por agitación de 1 hora a 0°C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y luego la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno adicional (3 x 75 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 1-(3,4-diclorofenil)-2-((3-metoxibencil)(metil)amino)etanona (15,08 g) como un aceite amarillo claro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.5; 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.0; 2.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.33 (s, 3H).

Etapa C: A una solución de la cetona (~37 mmol) de la Etapa B en metanol (150 ml), se añadió borohidruro de sodio (2.11 g, 55.79 mmol) en porciones a 0°C. La mezcla de reacción se agitó primero durante 2 horas, luego se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida para proporcionar el alcohol crudo (14.14 g) como un aceite amarillo, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.0; 2.0 Hz, 1H), 6.90-6.81 (m, 3H), 4.70-4.65 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.54-2.49 (m, 2H), 2.32 (s, 3H).

Etapa D: A una solución del alcohol (~37 mmol) de la Etapa C en cloruro de metileno (200 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (12 ml, 235 mol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 28 horas. La reacción se apagó al añadir una solución de NaOH 6N hasta pH 9. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno adicional (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3x), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía rápida (1:1:1: a 1:1:2 de diclorometano/hexanos/acetato de etilo) para proporcionar 4-(3,4-diclorofenil)-7-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (7.0 g, 59% en 3 etapas) como un aceite amarillo claro: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.5; 2.0 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 8.5; 3.0 hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.16-4.11 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67-3.59 (m, 2H), 2.92 (dd, *J* = 11.5; 5.5 Hz, 1H), 2.55 (dd, *J* = 11.5; 7.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H). El isómero 5-metoxi no deseado se aisló también (1.20 g, 10% durante 3 etapas).

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

5 Etapa F: Una solución de (+)-4-(3,4-diclorofenil)-7-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (3.68 g, 11.42 mmol) en una mezcla de ácido acético (20 ml) y solución de ácido bromhídrico acuoso al 48% (50 ml) se sometió a reflujo por 8 horas. La mezcla de reacción enfriada con hielo se basificó con una solución concentrada acuosa de hidróxido sódico y una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico hasta alcanzar un pH de aproximadamente 8-9 y se extrajo con diclorometano (3x). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron *al vacío* para proporcionar el alcohol crudo (2.6 g) como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.0; 2.0 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.49 (amplio s, 1H), 4.15-4.10 (m, 1H), 3.60 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 2.96 (dd, *J* = 11.5; 5.7 Hz, 1H), 2.52 (dd, *J* = 11.5, 8.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H).

10 Etapa G: A una solución del fenol de la Etapa F anterior (2.1 g, 6.81 mmol) y piridina (0.72 ml, 8.85 mmol) en diclorometano (60 ml) se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (1.37 ml, 8.14 mmol) a -78 °C. La reacción se dejó calentar hasta a 0°C y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron para proporcionar el triflato crudo como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.03-6.98 (m, 3H), 6.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.96 (dd, *J* = 11.7; 5.5 Hz, 1H), 2.60 (dd, *J* = 11.7, 7.5 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H).

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

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

40 Etapa J: Una solución del producto de la Etapa I (~6.2 mmol), (Boc)<sub>2</sub>O (3.60 g, 16.4 mmol), trietilamina (1.5 ml, 10.7 mmol) y DMAP (0.26 g, 2.20 mmol) en diclorometano (120 ml) se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 ml), luego, la fase acuosa se extrajo con diclorometano adicional (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. Una purificación por cromatografía rápida de columna (eluyente, 47.5:47.5:5 a 1:1:1 diclorometano/hexanos/acetato de etilo) dio la tetrahidroisoquinolina boc-prottegida (1.82 g, 58% durante 3 etapas) como una espuma blanca. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.97-6.93 and 6.83-6.78 (m, 1H), 5.01-4.95 and 4.48-4.43 (m, 1H), 4.56-4.52 (m, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.83-3.44 (m, 2H), 1.43 and 1.26 (2s, 9H), 1.33 (s, 12H).

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

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

65

5 Etapa M: A una solución del producto (0.59 g, 1.49 mmol) de la Etapa B en etanol se añadió ácido L-tartárico (0.22 g, 1.49 mmol). La suspensión se filtró. La torta se enjuagó con etanol y se secó para dar 7-([1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, sal de L-tartrato (0.49 g, 59%, AUC HPLC >99%) como un sólido blanco. [ $\alpha$ ]<sup>25</sup><sub>D</sub> +9.0° (c 0.11, metanol). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  9.09 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.02 (dd, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.65-4.57 (m, 2H), 4.52 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.79 (dd, *J* = 12.5, 6.0 Hz, 1H), 3.44 (t, *J* = 12.5 Hz, 1H). ESI MS *m/z* 395 [M+H]<sup>+</sup>. Anal. Calcd. para C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>•C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>6</sub>•0.5H<sub>2</sub>O: C, 54.16; H, 4.18; N, 10.11. Encontrado: C, 54.07; H 3.92; N, 9.97.

10 El L-tartrato de la (-)-7-([1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se preparó usando (-)-4-(3,4-diclorofenil)-7-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina siguiendo etapas similares a las descritas para la síntesis de la (+)-7-([1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, sal de L-tartrato ([ $\alpha$ ]<sup>24</sup><sub>D</sub>-6.0° (c 0.10, metanol)).

15 Ejemplo 2- Síntesis alternativa del Ejemplo 1

20 Etapa A: A una solución del triflato (9.5 g, 21.6 mmol) de la Etapa G en el Ejemplo 1 y bis(pinacolato)diboro (6.6 g, 25.9 mmol) en sulfóxido de dimetilo (200 ml) se añadió acetato potásico (6.4 g, 64.8 mmol). La solución se desgasificó con argón por 5 minutos y después se añadió dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (1.6 g, 2.2 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón por 5 minutos, se calentó a 80 °C por 1 hora, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. A esta solución se añadieron 6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridina (4.8 g, 23.8 mmol) y una solución acuosa de carbonato de cesio (21.1 g, 64.8 mmol en 87 ml de agua). La solución resultante se desgasificó con argón y después se le añadió dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0.8 g, 1.1 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón y se calentó a 80 °C por 1 hora. Un aceite oscuro pegajoso se formó durante la reacción. La solución de sobrenadante oscura se vertió, se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo (3x), la cual se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El aceite restante se disolvió en diclorometano y la solución resultante se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró al vacío. El producto crudo combinado se purificó mediante cromatografía en columna rápida (100% acetato de etilo a 92:7.2:0.8 de acetato de etilo/metanol/hidróxido de amonio) para dar 7-([1,2,4] triazolo[1,5- $\alpha$ ] piridina-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (7.7 g, 87%, AUC HPLC 97.6%) como una espuma marrón: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.77 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 4H), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.26 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.75 (app s, 2H), 3.01 (dd, *J* = 11.5, 5.5 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 11.5, 6.5 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H).

35 Etapa B: A una solución de la 7-([1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (7.2 g, 17.6 mmol) de la Etapa A anterior en 1,2-dicloroetano (180 ml) a 0 °C se añadió una esponja de protones (3.8 g, 17.6 mmol), seguido por la adición de clorofornato de 1-cloroetilo (2.3 ml, 21.1 mmol). Después de la adición, la solución de la reacción se agitó a 0 °C por 20 minutos y a temperatura ambiente por 14 horas. A la solución de la reacción se añadió clorofornato de 1-cloroetilo (0.5 ml, 4.6 mmol) adicional. La solución de la reacción se agitó por otras 3 horas y después se enfrió hasta 0 °C, se lavó con ácido clorhídrico acuoso (1N). El precipitado se formó durante lavado con ácido. El extracto orgánico se separó, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía rápida de columna (diclorometano a 95:4.5:0.5 diclorometano/metanol/hidróxido de amonio) para dar dos lotes de productos intermedios de carbamato purificados parcialmente, los cuales se disolvieron en metanol y se sometieron a reflujo por 1 hora. Las soluciones de reacción se concentraron al vacío y el producto crudo obtenido se purificó mediante una combinación de cromatografía rápida en columna (acetato de etilo a 88:10.2:0.8 acetato de etilo/metanol/hidróxido de amonio) y cromatografía en capa fina preparativa (acetato de etilo/metanol/hidróxido de amonio 90:9:1) para dar la des-metil tetrahidroisoquinolina deseada (3.8 g, 54%; AUC HPLC 98.7%) como una espuma rosa claro: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.78-8.77 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.83 (dd, *J* = 9.5, 1.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 3H), 7.05-7.00 (m, 2H), 4.24 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 4.13-4.11 (m, 1H), 3.44 (dd, *J* = 12.5, 5.0 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 13.0, 6.0 Hz, 1H).

50 Etapa C: A una solución de desmetil tetrahidroisoquinolina (3.75 g, 9.48 mmol) de la Etapa B anterior en etanol (80 ml) se añadió carbón activado (3.0 g) y se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. El carbón se eliminó por filtración y el filtrado obtenido se concentró al vacío. El aceite resultante se disolvió en etanol (60 ml) y se añadió una solución de ácido L-tartárico (1.44 g, 9.5 mmol) en etanol (20 ml). Después de lo cual un precipitado blanco se formó inmediatamente. La lechada se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos y se filtró. La torta obtenida se agitó en etanol caliente (70 °C) por 3 horas y se filtró. La torta obtenida se secó al vacío a 50-60 °C 40 horas para dar el L-tartrato de (+)-7-([1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (3.7 g, 73%; AUC HPLC 99.4% a 250 nm) como un sólido blanquecino [ $\alpha$ ]<sup>23</sup><sub>D</sub> +16.8° (c 0.13, metanol): <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  9.09 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.02 (dd, *J* = 9.0; 2.0 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.0; 2.0 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.65-4.57 (m, 2H), 4.52 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.79 (dd, *J* = 12.5; 6.0 Hz, 1H), 3.44 (t, *J* = 12.5 Hz, 1H). ESI MS *m/z* 395 [M+H]<sup>+</sup> Anal. Calcd. para C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>•C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>6</sub>•0.5H<sub>2</sub>O: C, 54.16; H, 4.18; N, 10.11. Encontrado: C, 53.96; H 3.98; N, 9.94.

60 Ejemplo 3 - Síntesis alternativa del Ejemplo 1 (hidrocloruro)

65

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

10 Etapa B: N-(5-bromopiridin-2-il)-N'-hidroxiformimidamida se disolvió en THF (1 l). A la solución a 10 °C se añadió anhídrido trifluoroacético (106 ml, 751 mmol) lentamente para controlar la temperatura de reacción por debajo de 20 °C. Después de completar la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después que la reacción se terminó, esta se inactivó con solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuosa para ajustar a pH >7. El solvente orgánico se eliminó a presión reducida, y el producto se extrajo después con DCM (4 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron hasta secarse. El residuo se agitó en éter de etilo (100 ml) y el producto 6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina se recogió por filtración como un sólido blanquecino (50 g, 58% de rendimiento).

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

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

35 A una solución del producto intermedio (36 g, 88 mmol) en EtOH (500 ml) se añadió HCl 12 N (75 ml, 0.9 mol). La mezcla se agitó a 76 °C durante la noche, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. El producto hidrocloreto de 2-amino-1-(3,4-diclorofenil)etanona se obtuvo como un sólido cristalino por filtración (20,2 g, 95% de rendimiento): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 4.62 (s, 2 H), 7.79 - 7.94 (m, 1 H), 7.98 (dd, J=8.56, 2.01 Hz, 1 H), 8.26 (d, J=2.01 Hz, 1 H), 8.48 (s, 3 H).

40 Etapa E: A una solución de hidrocloreto de 2-amino-1-(3,4-diclorofenil)etanona (50 g, 208 mmol) en MeOH (200 ml) se añadió borohidruro sódico (7.86 g, 208 mmol) a 0 °C lentamente. La HPLC indicó una conversión del 100% después de 10 minutos. Se añadió a la solución anterior una solución de 3-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)benzaldehído (46,4 g, 208 mmol) en DCM/MeOH (180 ml/50 ml) en una porción a temperatura ambiente. La solución mezclada se agitó a temperatura ambiente por 2 h, después se añadió borohidruro sódico (7.86 g, 208 mmol). La HPLC indicó una conversión del 100% después de 10 minutos. La mayor parte del disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en DCM/NH<sub>4</sub>OH (4N) (1 l/1 l). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró hasta ~250 ml. El producto 2-(3-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)bencilamino)-1-(3,4-diclorofenil)etanol en solución de DCM se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (área de HPLC 92%): m/z =413.1 [M+1]; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2.72 (dd, J=12.21, 8.69 Hz, 1 H), 2.96 (dd, J=12.34, 3.53 Hz, 1 H), 3.85 - 3.98 (m, 2 H), 4.69 (dd, J=8.56, 3.53 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J=8.31, 1.76 Hz, 1 H), 7.34-7.42 (m, 2 H), 7.43-7.56 (m, 4 H), 7.72-7.88 (m, 2 H), 8.36 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H).

55 Etapa F: Una solución de ácido sulfúrico concentrado (500 g, 5.0 mol) en un matraz de fondo redondo de 3 l se enfrió hasta 0 °C con un baño de hielo. Al matraz se añadió gota a gota una solución de 2-(3-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)bencilamino)-1-(3,4-diclorofenil)etanol (79 g, 0.191 mol) en DCM (250 ml). La adición se terminó en 30 min y la temperatura de la reacción se controló en el intervalo de 10-20 °C. DCM fue arrastrado con gas nitrógeno durante la adición. La evaporación del DCM ayudo a disminuir la temperatura de la reacción. La solución de la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La HPLC indicó que no quedaba material de partida. La relación área HPLC del 7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 5-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina fue 75:25. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió isopropanol (2 l) a la solución lentamente, manteniendo la temperatura < 0 °C. El sólido (isómero deseado 92% de pureza) se obtuvo por filtración. El sólido se disolvió después en AcOEt (1l) y el pH se ajustó a 10 con NH<sub>4</sub>OH. La capa de agua se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se disolvió en EtOH (250 ml) y después se añadió 1.1 eq de ácido metanosulfónico (20.20 g, 0.21 mol) y la solución se agitó durante la noche. El precipitado resultante de la sal del ácido metanosulfónico (98% de pureza) se filtró. Este se disolvió en agua y el pH se ajustó con NH<sub>4</sub>OH a 10, después se extrajo con AcOEt dos veces. Los extractos combinados se lavaron con agua y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de eliminar el solvente, 7-

([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se obtuvo 7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en un estado amorfo (40.8g, 54% de rendimiento): m/z = 395.0 [M+1]; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 3.05 (dd, J=12.00, 8.00 Hz, 1 H), 3.40 (dd, J=12.00, 4.00 Hz, 1 H), 4.05-4.25 (m, 3 H), 6.96 (m, 2 H), 7.25-7.35 (m, 4 H), 7.70-7.80 (m, 2 H), 8.32 (s, 1H), 8.74(s, 1 H).

5

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

10

15

Etapa H: La separación de SFC quiral en una columna Chiralpak AS-H (3x25cm, 5µm; eluyente: CO<sub>2</sub>/(MeOH/TEA=100/0.2(v/v))= 75/25; 220 nm) produjo (+)-terc-butil 7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato (99.7% ee).

20

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

25

Ejemplo 4 - Ensayo primario de unión

#### Preparación de membranas

30

Las células HEK-293 recombinantes que expresan ya sea las proteínas hSERT, hDAT, o hNET se cosecharon a partir de frascos T-175 como sigue. El medio se eliminó de los matraces y las células se enjuagaron con HBSS sin Ca y sin Mg. Las células se incubaron después por 5-10 minutos en 10 mM Tris-Cl, pH 7.5, 5 mM EDTA antes las células se levantaron con una combinación de pipeteado y raspado, según sea necesario. La suspensión celular se recogió en botellas de centrifuga y homogeneizó por 30 segundos con un homogenizador Polytron. La suspensión se centrifugó durante 30 minutos a 32,000 xg, 4°C. El sobrenadante se decantó y el sedimento se resuspendió y se homogeneizó en Tris-Cl 50 mM, pH 7,5, EDTA 1 mM durante 10 segundos. La suspensión se centrifugó de nuevo durante 30 minutos a 32,000 xg, 4°C. El sobrenadante se decantó y el sedimento se resuspendió en Tris-Cl 50 mM, pH 7.5, EDTA 1 mM y se homogeneizó brevemente. Se realizó un ensayo de Bradford (Bio-rad) y la preparación de la membrana se diluyó a 2 mg/ml con Tris-Cl 50 mM, pH 7.5, EDTA 1 mM. Se prepararon las alícuotas, y después se congelaron y se almacenaron a -80°C.

35

40

#### Ensayo de unión a radioligando SERT

45

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

50

55

#### Ensayo de unión a radioligando DAT

60

Los compuestos se disolvieron en 100% DMSO a una concentración 100 veces la concentración de ensayo más alta deseada, diluida en serie 1:3 en 100% DMSO, y 0.4 µl/pocillo de cada solución se dispensó en una placa de polipropileno Nunc, de 384-pocillos y fondo redondo. Se define 100% de inhibición con 0.4 µl/pocillo de 1 mM GBR-12935 disuelto en DMSO. 20 ul/pocillo de una preparación de membrana 2x (12.5 µg/ml en 30 mM tampón de fosfato sódico, pH 7.9 a 4°C) y 20 µl/pocillo de una solución de radioligando 2x (250 pM [<sup>125</sup>I]RTI-55 en 30 mM de tampón de fosfato sódico, pH 7.9 a 4°C) se añadieron al pocillo y la reacción se incubó por 1 hora a temperatura ambiente. Los contenidos de la placa de ensayo se transfirieron después a una placa de filtro GF/B Multiscreen<sub>HTS</sub> de Millipore que se pretrató con 0.5% PEI durante al menos una hora. La placa se filtró al vacío y se lavó con 7 lavados de 100 µl/pocillo 50

65

mM Tris-Cl, pH 7.5, 120 mM NaCl, 5 mM KCl enfriado a 4°C. La filtración y el lavado se completaron en menos de 90 segundos. Las placas se secaron durante la noche, añadieron 12 µl/pocillo de fluido de escintilación MicroScint, y las placas se contaron en un Trilux.

5 *NET Ensayo de unión a radioligando*

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

20 *Análisis de Datos*

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

Ejemplo 5 - Ensayo de ocupación

30 El procedimiento general para la recolección del tejido del cerebro y evaluación de ocupación del transportador se describe brevemente como sigue. Los ratones se sacrificaron por asfixia en CO<sub>2</sub>, las ratas por decapitación y perros mediante inyección IV de la solución de eutanasia. Para ratones y ratas, después se eliminaron los cerebros del cráneo, el tejido de prosencéfalo (eliminación del tronco cerebral y cerebelo) se usó para la evaluación de ocupación de SERT, NET, y DAT. En los perros, el cuerpo estriado se disecó para la ocupación de DAT y el tejido del cerebro restante (sin el cuerpo estriado, tronco cerebral, y cerebelo) se usó para la evaluación de ocupación de SERT y NET. Los tejidos cerebrales se congelaron en isopentano frío y se almacenaron a -80 °C hasta la homogeneización.

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

40 El día de la unión *ex vivo* para la evaluación de ocupación, las alícuotas de muestras congeladas se descongelaron y se homogeneizaron con aguja, y 100 µg del tejido se incubó para la unión de SERT, NET, y DAT bajo condiciones de ensayo resumidas en la Tabla 1. Después de la incubación, las reacciones se terminaron por la adición de tampón de ensayo enfriado con hielo y filtración rápida a través de un colector de células Brandel usando 196 filtros-FPXL. Los filtros se lavaron dos veces con tampón de incubación enfriado con hielo, se perforaron en una placa clara antes de la adición de 200µl de fluido de escintilación por pocillo. El radioligando se midió mediante el uso de un contador de centelleo líquido Wallac Microbeta.

50 Tabla 1. *Condiciones del ensayo de unión Ex Vivo* para la ocupación del transportador de serotonina, Norepinefrina y Dopamina.

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

La unión específica se calculó sustrayendo el valor de la unión no específica de la de la unión total en cada muestra. El porcentaje de ocupación se calculó como (unión 1- específica en fármaco tratado/unión específica en vehículo tratado) x 100%. Para la estimación de la ocupación de CE<sub>50</sub> (concentración plasmática total de compuesto que produce 50% de ocupación) *en vivo*, los gráficos de los valores de ocupación versus las concentraciones en plasma se ajustaron a un modelo de unión de un sitio usando regresión no lineal de acuerdo con la siguiente ecuación: % de ocupación = E<sub>max</sub> \* C/(CE<sub>50</sub>+C) donde E<sub>max</sub> es la unión específica máxima, C es la concentración del fármaco y EC<sub>50</sub> es la concentración plasmática total requerida para una ocupación del sitio de unión del 50%. La regresión no lineal se realizó usando GraphPad Prism versión 3.00 (GraphPad Software, San Diego, Calif.).

Los resultados se muestran en la Tabla 2, más abajo:

Tabla 2. IC<sub>50</sub> y datos de ocupación

Ejemplo	SERT IC50 (nM)	DAT IC50 (nM)	NET IC50 (nM)	% de Ocupación de SERT	% de Ocupación de DAT	% de Ocupación de NET	Dosis_ mg/kg	punto de tiempo (hora)
1 (+)- enantiómero	1.8	30.8	26.0	75	26	11	1	3
1 (-)- enantiómero	4.2	104.6	4.8	41	30	33	1	3

#### Ejemplo 6 - Ensayos de comportamiento *in vivo*

##### *Para todas las pruebas*

Todos los animales se mantuvieron de acuerdo con las directrices del Comité de animales de la Compañía de Bristol-Myers Squibb y la Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio, Instituto de Recursos para animales de laboratorio, 1996. Los protocolos de investigación se aprobaron por el Comité institucional de cuidado y uso de animales de la Compañía Bristol-Myers Squibb.

##### *Ensayo de suspensión por la cola de ratón*

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

La dosis mínima eficaz del (+)-enantiómero del Ejemplo 1 en el estudio de la suspensión por la cola del ratón fue 10 mg/kg.

##### *Ensayo de nado forzado en rata*

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

*Actividad locomotora de rata y ratón*

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

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

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

Ejemplo 8 - Preparación de cristales simples de (S)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina monohidrocloreto monoisopropanolato monohidrato (sal de HCl; Forma SA-1)

(S)-7-([1,2,4] triazolo[1,5-a] piridin-6-il)-4- (3,4-diclorofenil) -1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina sal de mono-HCl (20 mg) se disolvió en isopropanol (10 ml) bajo calentamiento en un frasco. Después, se añadió agua destilada (2ml) a la solución clara anterior. La solución resultante se tapó y se colocó a temperatura ambiente. Los cristales de aguja largos de sal de monohidrato de (S)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina mono-HCl monoisopropanolato se obtuvieron después de una evaporación lenta en el aire en unos días. Los cristales de tipo aguja se separaron del licor madre por filtración y la torta húmeda se secó en un horno durante 16 horas bajo la condición de 45 °C y 100 mm de Hg.

Ejemplo 9 - Preparación de cristales simples de (S)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina monohidrocloreto (sal de HCl; Forma N-2)

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

Ejemplo 10 - Análisis del cristal simple por cristalografía de rayos-X

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

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

Los datos del cristal de la forma salina de L- tartrato se muestran en la Tabla 3 y las coordenadas atómicas fraccionarias se enumeran en la Tabla 4. Los datos del cristal de la Forma SA-1 se muestran en la Tabla 5 y las coordenadas

atómicas fraccionarias se enumeran en la Tabla 6. Los datos del cristal de la Forma N-2 se muestran en la Tabla 7 y las coordenadas atómicas fraccionarias se enumeran en la Tabla 8. El experto en la técnica debe entender que son posibles pequeñas variaciones en las coordenadas y se consideran dentro del alcance de la presente descripción.

5 Tabla 3. Datos del cristal de la Forma L-tartrato

	Fórmula empírica	C40 H40 C12 N8 O8
10	Peso fórmula	831.70
	Temperatura	225(1) K
	Longitud de onda	1.54178 Å
15	Sistema del cristal, grupo espacial	Ortorrómbico, C222 <sub>1</sub>
	Dimensiones de la celda unitaria	a = 7.6264(10) Å alfa = 90 grados
		b = 38.942(5) Å beta = 90 grados.
		c = 24.449(3) Å gamma = 90 grados.
20	Volumen	7261.1(16) Å <sup>3</sup>
	Z, densidad Calculada	8, 1.522 Mg/m <sup>3</sup>
	Coefficiente de absorción	2.195 mm <sup>-1</sup>
25	F(000)	3472
	Intervalo theta para la recolección de datos	2.27 a 66.20 grados
	índices limitantes	-8<=h<=8, -45<=k<=42, -22<=l<=28
30	Reflexiones recogidas / única	24815 / 6156 [R(int) = 0.1027]
	Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F <sup>2</sup>
	Datos / limitaciones / parámetros	6156 / 2 / 323
35	Bondad del ajuste en F <sup>2</sup>	2.340
	Índice R final [ $\sum  F_o - F_c  / \sum F_o$ ]	R1 = 0.2345, wR2 = 0.4418
	Índice R (todos los datos)	R1 = 0.3127, wR2 = 0.4595
40	Parámetros de estructura absoluta	0.00(11)
	Coefficiente de Extinción	0.0075(9)
	Dif. pico y hueco mayor	0.991 y -0.773 e. Å <sup>-3</sup>

45 Tabla 4. Coordenadas atómicas de la Forma L-tartrato

Coordenadas atómicas (x 10 <sup>4</sup> ) y parámetros de desplazamiento equivalente isotrópico (Å <sup>2</sup> x 10 <sup>3</sup> ) de la Forma L-tartrato. U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor U <sub>ij</sub> ortogonalizado.					
	x	y	z	U(eq)	
50					
	Cl(1)	8174(9)	94(1)	4057(2)	171(2)
	Cl(2')	5256(12)	-323(2)	4561(3)	137(3)
55					
	Cl(2)	11696(16)	-83(2)	4303(4)	201(6)
	C(1)	8480(30)	-296(3)	4374(6)	109(5)
	C(2)	10110(40)	-377(4)	4452(8)	149(8)
60					
	C(3)	10610(20)	-698(5)	4682(7)	136(6)
	C(4)	9280(20)	-919(2)	4902(4)	78(3)
	C(5)	7540(20)	-803(3)	4839(5)	107(4)
65					
	C(6)	7210(20)	-477(3)	4556(5)	109(5)

ES 2 662 072 T3

C(7)	9651(19)	-1252(2)	5194(5)	97(4)
C(8)	8790(20)	-1532(3)	4886(5)	122(5)
C(9)	7840(20)	-1835(2)	5751(6)	111(5)
C(10)	8275(16)	-1504(3)	6055(6)	87(3)
C(11)	9041(16)	-1238(2)	5781(5)	83(3)
C(12)	9409(14)	-941(2)	6125(5)	71(3)
C(13)	8887(15)	-937(3)	6658(6)	82(3)
C(14)	8050(16)	-1194(3)	6915(5)	75(3)
C(15)	7808(18)	-1500(2)	6586(6)	90(4)
C(16)	7563(15)	-1182(2)	7472(6)	79(3)
C(17)	6993(17)	-875(4)	7699(6)	96(4)
C(18)	6487(18)	-1113(4)	8577(8)	100(4)
C(19)	7058(19)	-1442(5)	8390(5)	112(5)
C(20)	7492(19)	-1472(3)	7861(7)	118(5)
C(21)	5610(30)	-748(9)	8994(6)	194(13)
C(22)	7820(20)	-2663(4)	4481(6)	124(4)
O(3)	10030(30)	-2275(4)	4338(6)	225(7)
C(23)	9000(20)	-2557(4)	4090(6)	119(4)
O(2)	7170(20)	-2487(3)	4903(5)	170(4)
O(1)	7230(20)	-2972(3)	4484(5)	186(5)
N(1)	8830(20)	-1870(2)	5245(6)	138(5)
N(2)	6491(14)	-849(3)	8247(6)	109(4)
N(3)	5890(20)	-1046(4)	9099(9)	150(7)
N(4)	5882(18)	-566(3)	8552(6)	119(4)
O(8)	-840(20)	53(4)	2431(8)	235(7)
O(1W)	9327(17)	-3528(3)	4909(5)	175(4)
C(74)	450(50)	-1233(9)	3340(13)	272(14)
O(9)	-2350(140)	-964(16)	3320(30)	630(40)
O(4)	7600(60)	-2153(9)	3690(14)	400(15)
O(6)	10620(40)	-2645(6)	3106(9)	291(9)
C(72)	-2920(80)	-1321(14)	3380(20)	400(30)
O(7)	-160(50)	-761(8)	3131(12)	351(13)
C(70)	-300(120)	-361(12)	2710(20)	420(30)
C(25)	9840(80)	-2305(16)	3320(20)	440(30)
O(5)	8080(40)	-2558(7)	2969(9)	312(11)
C(24)	8360(40)	-2552(8)	3522(10)	241(11)
H(3A)	11778	-764	4690	164
H(5A)	6612	-931	4976	128
H(7A)	10920	-1291	5191	116
H(8A)	9408	-1570	4544	146

5	H(8B)	7592	-1469	4803	146
	H(9A)	8097	-2030	5986	133
	H(9B)	6598	-1839	5669	133
	H(12A)	10003	-753	5980	85
10	H(13A)	9130	-740	6861	99
	H(15A)	7325	-1695	6744	108
	H(17A)	6943	-680	7479	115
15	H(19A)	7126	-1628	8627	134
	H(20A)	7766	-1689	7730	142
	H(21A)	5111	-624	9280	233
20	H(1A)	8376	-2045	5049	166
	H(1B)	9947	-1923	5325	166

25 Tabla 5. Datos del cristal de la sal de HCl: Forma SA-1

	Fórmula empírica	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
	Peso fórmula	508.84
30	Temperatura	298(2) K
	Longitud de onda	1.54178 Å
	Sistema del cristal, grupo espacial	Monoclínico, P2 <sub>1</sub>
35	Dimensiones de la celda unitaria	a = 11.0668(9) Å alfa = 90 grados
		b = 7.3750(6) Å beta = 100.594(7) grados
		c = 15.3927(14) Å gamma = 90 grados
40	Volumen	1234.90(18) Å <sup>3</sup>
	Z, densidad Calculada	2, 1.363 Mg/m <sup>3</sup>
	Coefficiente de absorción	3.595 mm <sup>-1</sup>
45	F(000)	530
	Intervalo theta para la recolección de datos	4.06 a 61.98 grados
	índices limitantes	-12<=h<=12, -7<=k<=6, -17<=l<=15
50	Reflexiones recogidas / única	3911 / 2687 [R(int) = 0.0253]
	Completamiento a theta = 61.98	89.5 %
	Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F <sup>2</sup>
55	Datos / limitaciones / parámetros	2687 / 1 / 306
	Bondad del ajuste en F <sup>2</sup>	1.035
	Índice R final [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0382, wR2 = 0.0994
	Índice R (todos los datos)	R1 = 0.0423, wR2 = 0.1027
60	Parámetros de estructura absoluta	0.02(2)
	Dif. pico y hueco mayor	0.270 y -0.201 e. Å <sup>-3</sup>

65

Tabla 6. Coordenadas atómicas de la sal de HCl: Forma SA-1

Las coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente $\text{\AA}^2 \times 10^3$ de la Forma SA-1. U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor Uij ortogonalizado.				
	x	y	z	U(eq)
Cl	12265(1)	6142(1)	1683(1)	49(1)
Cl(1)	7875(1)	12955(2)	4765(1)	82(1)
Cl(2)	8143(1)	9869(2)	6212(1)	87(1)
N(1)	2603(2)	8917(4)	-585(2)	34(1)
N(2)	10328(2)	9284(4)	1422(2)	39(1)
C(3)	7992(3)	8350(5)	1854(2)	31(1)
C(4)	6974(3)	8951(5)	360(2)	32(1)
N(5)	1421(3)	9376(5)	-494(2)	47(1)
C(6)	5842(3)	8414(5)	549(2)	32(1)
C(7)	4724(3)	8458(5)	-145(2)	32(1)
C(8)	8036(3)	8902(5)	998(2)	31(1)
C(9)	3613(3)	8927(5)	63(2)	36(1)
C(10)	9143(3)	8296(5)	2564(2)	35(1)
N(11)	1476(3)	8685(5)	-1929(2)	51(1)
C(12)	5807(3)	7820(6)	1405(2)	37(1)
C(13)	8878(3)	8695(5)	3475(2)	37(1)
C(14)	6859(3)	7787(6)	2035(2)	38(1)
C(15)	4772(3)	8039(5)	-1033(2)	41(1)
C(16)	10107(3)	9607(5)	2333(2)	38(1)
C(17)	2614(3)	8532(5)	-1448(3)	39(1)
C(18)	9221(3)	9458(6)	715(2)	42(1)
C(19)	8304(4)	10787(6)	4526(3)	47(1)
C(20)	8550(3)	10430(5)	3699(3)	42(1)
C(21)	3747(4)	8064(6)	-1674(2)	46(1)
C(22)	821(3)	9193(6)	-1314(3)	50(1)
C(23)	8957(4)	7332(6)	4108(3)	48(1)
C(24)	8714(4)	7701(7)	4937(3)	55(1)
C(25)	8399(4)	9426(8)	5162(3)	58(1)
OW1	12197(4)	11835(6)	1559(3)	63(1)
O(01)	13401(5)	9513(6)	2783(4)	138(2)
C(01)	14893(7)	7959(17)	3801(5)	166(5)
C(02)	14430(8)	9598(14)	3370(6)	139(3)
C(03)	14517(9)	11360(20)	3818(8)	221(8)
H(2A)	10639	8162	1397	46
H(2B)	10900	10076	1311	46
H(4A)	7017	9351	-207	38

5	H(9A)	3554	9248	638	43
	H(10A)	9484	7068	2573	42
	H(12A)	5066	7445	1549	44
	H(14A)	6817	7377	2600	46
10	H(15A)	5524	7738	-1183	49
	H(16A)	9829	10844	2381	45
	H(16B)	10871	9453	2750	45
15	H(18A)	9335	8717	216	50
	H(18B)	9148	10709	518	50
	H(20A)	8495	11359	3285	50
20	H(21A)	3795	7776	-2255	55
	H(22A)	-20	9407	-1461	60
	H(23A)	9175	6163	3970	58
25	H(24A)	8763	6773	5351	66
	HW1	12650(50)	11440(80)	1990(40)	67(19)
	HW2	12190(50)	12930(110)	1710(40)	90(20)
30	H(01D)	13362	8533	2528	207
	H(01A)	14782	6981	3382	249
	H(01B)	14456	7696	4270	249
	H(01C)	15752	8098	4041	249
35	H(02A)	15024	9777	2977	167
	H(03A)	14198	12289	3401	331
	H(03B)	15361	11617	4062	331
40	H(03C)	14047	11331	4284	331

Tabla 7. Datos del cristal de la sal de HCl: Forma N-2

45	Fórmula empírica	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>4</sub>
	Peso fórmula	431.74
	Temperatura	298(2) K
50	Longitud de onda	1.54178 Å
	Sistema del cristal, grupo espacial	Ortorrómbico, P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
	Dimensiones de la celda unitaria	a = 7.1183(2) Å alfa = 90 grados.
55		b = 21.2160(7) Å beta = 90 grados
		c = 26.3602(9) Å gamma = 90 grados
	Volumen	3981.0(2) Å <sup>3</sup>
60	Z, densidad Calculada	8, 1.441 Mg/m <sup>3</sup>
	Coefficiente de absorción	4.283 mm <sup>-1</sup>

65

	F(000)	1776
	Tamaño del cristal	0.16 x 0.07 x 0.06 mm
5	Intervalo theta para la recolección de datos	2.67 a 44.53 grados
	índices limitantes	-6<=h<=5, -19<=k<=18, -23<=l<=23
	Reflexiones recogidas / única	9626 / 2985 [R(int) = 0.0700]
10	Completamiento a theta = 44.53	95.3 %
	Datos / limitaciones / parámetros	2985 / 0 / 505
	Bondad del ajuste en F <sup>2</sup>	1.031
15	Índice R final [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0580, wR2 = 0.1446
	Índice R (todos los datos)	R1 = 0.0780, wR2 = 0.1669
	Parámetros de estructura absoluta	0.10(4)
20	Dif. pico y hueco mayor	0.260 y -0.278 e. Å <sup>-3</sup>

Tabla 8. Coordenadas atómicas de la sal de HCl: Forma N-2

25	Las coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) de la Forma N-2. U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor Uij ortogonalizado.				
		x	y	z	U(eq)
	Cl(1)	4498(5)	2054(2)	5726(1)	84(1)
30	Cl(2)	8606(6)	2604(2)	5897(1)	98(1)
	Cl(3)	13423(5)	8143(1)	1794(1)	75(1)
	Cl(4)	9097(4)	8448(1)	1988(1)	73(1)
35	Cl(5)	-2074(4)	5119(1)	4228(1)	71(1)
	Cl(6)	3031(4)	5078(1)	2983(1)	66(1)
	N(1)	2223(11)	4893(4)	4125(3)	52(2)
40	N(2)	61(15)	7409(6)	6214(5)	64(3)
	N(3)	-573(13)	7985(6)	6078(5)	65(3)
	N(4)	-306(16)	7936(6)	6927(5)	75(4)
45	N(5)	7228(10)	5382(4)	3091(3)	47(2)
	N(6)	9780(14)	2724(5)	1073(5)	56(3)
	N(7)	10462(14)	2158(6)	1235(4)	62(3)
50	N(8)	10074(16)	2166(6)	367(4)	70(3)
	C(1)	3750(20)	3157(6)	5294(4)	67(4)
	C(2)	5220(20)	2801(5)	5526(4)	62(4)
55	C(3)	6990(20)	3065(8)	5577(5)	75(4)
	C(4)	7330(20)	3646(7)	5390(5)	75(5)
	C(5)	5980(20)	3987(6)	5149(5)	67(4)
	C(6)	4180(20)	3750(6)	5092(4)	57(4)
60	C(7)	2634(17)	4168(5)	4848(4)	53(3)
	C(8)	3267(15)	4321(5)	4307(4)	54(3)
65	C(9)	2762(18)	5465(5)	4424(5)	63(4)

ES 2 662 072 T3

C(10)	2298(13)	5348(6)	4977(5)	44(3)
C(11)	2294(14)	4749(5)	5175(5)	42(3)
C(12)	1796(17)	4667(5)	5682(5)	57(3)
C(13)	1424(16)	5177(6)	5975(5)	57(3)
C(14)	1510(15)	5791(5)	5785(5)	45(3)
C(15)	1928(14)	5865(5)	5284(5)	44(3)
C(16)	1095(14)	6353(6)	6107(5)	44(3)
C(17)	466(16)	6920(7)	5908(5)	52(3)
C(18)	-747(19)	8258(7)	6533(8)	79(5)
C(19)	230(20)	7382(8)	6719(8)	79(4)
C(20)	856(16)	6812(7)	6955(5)	61(3)
C(21)	1241(15)	6307(6)	6639(6)	58(4)
C(31)	11260(20)	6456(5)	2095(5)	68(4)
C(32)	12471(16)	6939(6)	1978(4)	63(4)
C(33)	11878(19)	7564(6)	1953(4)	61(3)
C(34)	9939(18)	7684(5)	2033(4)	55(3)
C(35)	8744(17)	7205(5)	2162(4)	51(3)
C(36)	9370(18)	6600(5)	2199(4)	52(3)
C(37)	8002(17)	6074(5)	2356(4)	49(3)
C(38)	8399(14)	5938(5)	2920(4)	51(3)
C(39)	7870(18)	4792(5)	2834(5)	60(4)
C(40)	8081(17)	4873(6)	2263(5)	53(3)
C(41)	8178(17)	5465(5)	2060(5)	52(3)
C(42)	8419(18)	5507(5)	1536(6)	66(4)
C(43)	8611(16)	4964(7)	1238(4)	59(3)
C(44)	8532(16)	4370(6)	1459(5)	54(3)
C(45)	8220(17)	4337(5)	1978(5)	57(3)
C(46)	8796(17)	3796(6)	1143(5)	54(3)
C(47)	9454(16)	3252(7)	1367(5)	56(3)
C(48)	10601(16)	1851(6)	794(7)	67(4)
C(49)	9511(17)	2725(6)	563(7)	55(4)
C(50)	8909(16)	3292(7)	321(5)	62(4)
C(51)	8534(16)	3805(6)	614(6)	53(3)
H(1A)	2481	4958	3795	62
H(1C)	979	4827	4155	62
H(5A)	7327	5336	3429	56
H(5C)	6012	5453	3016	56
H(1B)	2535	2999	5277	81
H(4B)	8526	3818	5427	90

5	H(5B)	6262	4384	5021	80
	H(7B)	1466	3924	4831	63
	H(8B)	4609	4401	4302	65
	H(8C)	3009	3966	4086	65
10	H(9A)	2075	5829	4301	76
	H(9B)	4095	5547	4386	76
	H(12A)	1718	4264	5818	68
15	H(13A)	1102	5116	6313	69
	H(15A)	1967	6267	5145	52
	H(17A)	322	6962	5559	62
	H(18A)	-1175	8671	6562	94
20	H(20A)	998	6783	7305	73
	H(21A)	1607	5926	6783	70
	H(31A)	11679	6042	2104	81
25	H(32A)	13726	6845	1914	76
	H(35A)	7486	7294	2226	62
	H(37A)	6713	6232	2322	59
30	H(38A)	9722	5846	2967	61
	H(38B)	8090	6306	3123	61
	H(39A)	6970	4458	2901	71
35	H(39B)	9067	4664	2976	71
	H(42A)	8454	5901	1382	79
	H(43A)	8793	5002	890	71
40	H(45A)	8104	3945	2133	69
	H(47A)	9678	3241	1714	67
	H(48A)	11041	1439	779	80
45	H(50A)	8777	3311	-30	74
	H(51A)	8094	4171	460	63

50 Ejemplo 11 - Difracción de rayos-x de polvo de la Formas SA-1 y N-2

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

60 La Tabla 9 enumera los picos PXRD característicos que describen la Forma SA-1 ((S)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina monohidrocloruro monoisopropanolato monohidrato) y la Forma N-2((S)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina monohidrocloruro). Particularmente, la Tabla 9 muestra las posiciones de los picos de difracción característicos (grados  $20 \pm 0.1$ ) a temperatura ambiente, basados en un patrón de alta calidad recogido con un difractor (cuK $\alpha$ ) con un capilar giratorio con  $2\theta$  calibrado con una norma NIST u otro estándar adecuado.

Tabla 9

	Forma SA-1	Forma N-2
5	5.8	8.3
	8.1	8.9
	9.1	10.9
10	10.8	14.2
	11.7	14.7
	13.0	16.7
15	13.3	17.3
	14.5	18.0
	15.1	18.4
20	15.4	18.8
	16.2	20.2
	16.8	21.9

25

Ejemplo 12 - Calorimetría diferencial de barrido para la Forma SA-1

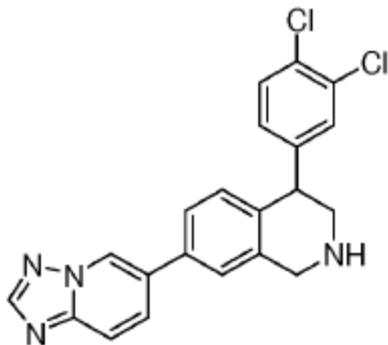
30 Los experimentos de calorimetría diferencial de barrido (DSC) se realizaron con un equipo TA Instruments™ modelo Q1000 o 2920. La muestra (aproximadamente 2-6 mg) se pesó en una cacerola de aluminio herméticamente sellada y agujereada y se registró con precisión en una centésima de miligramo, y se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

35 Ejemplo 13 - Análisis termogravimétrico de la Forma SA-1

Los resultados se muestran en la Figura 3.

## Reivindicaciones

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto está en la configuración S.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto está en la configuración R.
4. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este para usar en el tratamiento de trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), deterioro cognitivo, trastornos de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada (GAD), trastorno de pánico, trastorno bipolar o depresión maniaca o trastorno maniaco-depresivo, trastorno obsesivo compulsivo (OCD), trastorno de estrés post-traumático (PTSD), trastorno de estrés agudo, fobia social, fobias simples, trastorno disfórico pre-menstrual (PMDD), trastorno de ansiedad social (SAD), trastorno depresivo mayor (MDD), depresión postnatal, distimia, depresión asociada con la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, o psicosis, parálisis supranuclear, trastornos de la alimentación, obesidad, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno por ingesta compulsiva, diabetes, enfermedades isquémicas, dolor, trastornos de abuso de sustancias, dependencias químicas, adicción a la nicotina, adicción a la cocaína, adicción a anfetaminas, adicción al alcohol, síndrome de Lesch-Nyhan, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Parkinson, síndrome de fase lútea tardía o narcolepsia, síntomas psiquiátricos, sensibilidad al rechazo, trastornos del movimiento, síndrome extrapiramidal, trastornos de tics, síndrome de piernas inquietas (RLS), discinesia tardía, parálisis supranuclear, trastorno relacionado con el sueño y la alimentación (SRED), síndrome de comedor nocturno (NES), incontinencia urinaria por esfuerzo (SUI), migraña, dolor neuropático, neuropatía diabética, dolor de espalda baja, síndrome de fibromialgia (FS), dolor de la osteoartritis, dolor de la artritis, síndrome de fatiga crónica (CFS), disfunción sexual, eyaculación precoz, impotencia masculina, trastornos de termorregulación (por ejemplo, sofocos asociados con la menopausia), o síndrome del intestino irritable (IBS).
6. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 5, donde dicho tratamiento comprende, además, administrar un antagonista del receptor de serotonina 1A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 6, donde el antagonista del receptor de serotonina 1A se selecciona del grupo que consiste en N-(t-butil)-3-[a-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]-2 fenilpropanamida y espiperona.
8. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 5, dicho tratamiento comprende, además, administrar un precursor de norepinefrina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionada del grupo que consiste en L-tirosina y L-fenilalanina.
9. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 5, en donde el compuesto está en la configuración S.
10. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 5, en donde el compuesto está en la configuración R.

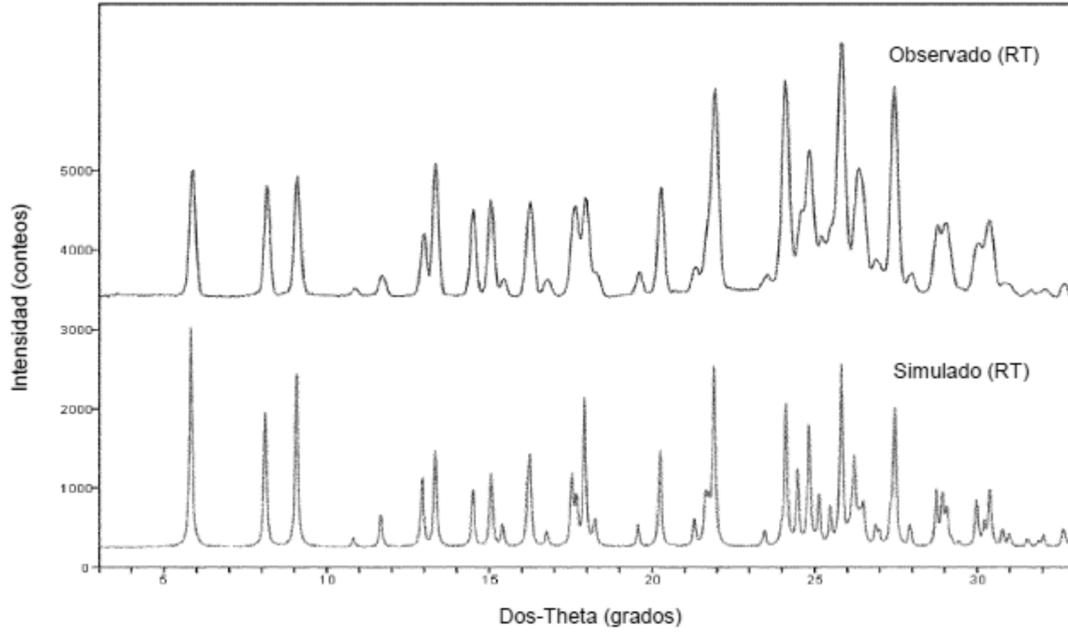


FIGURA 1

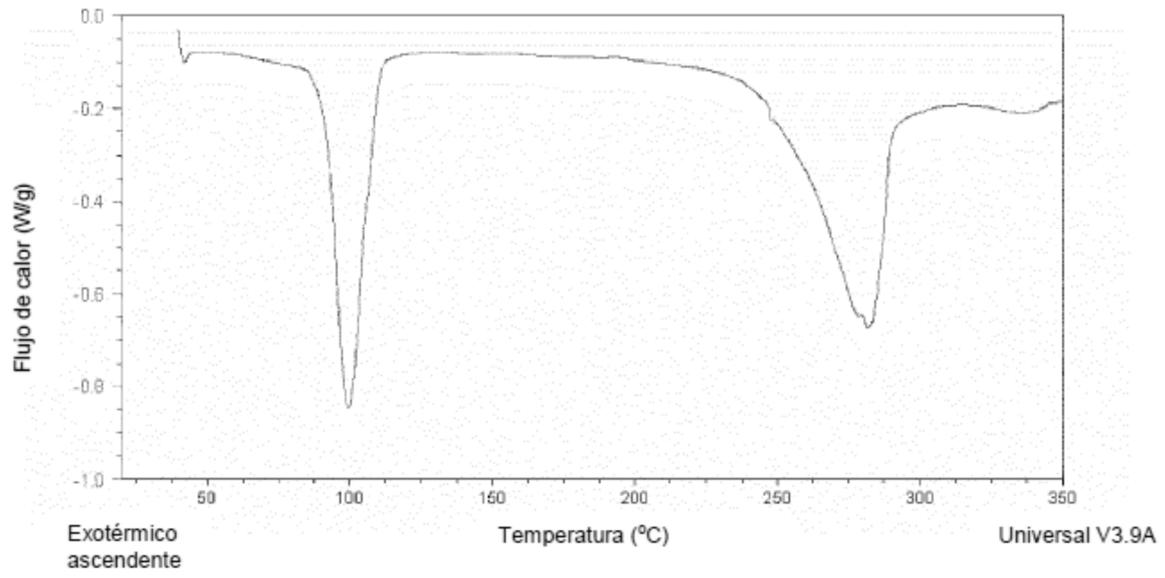


FIGURA 2

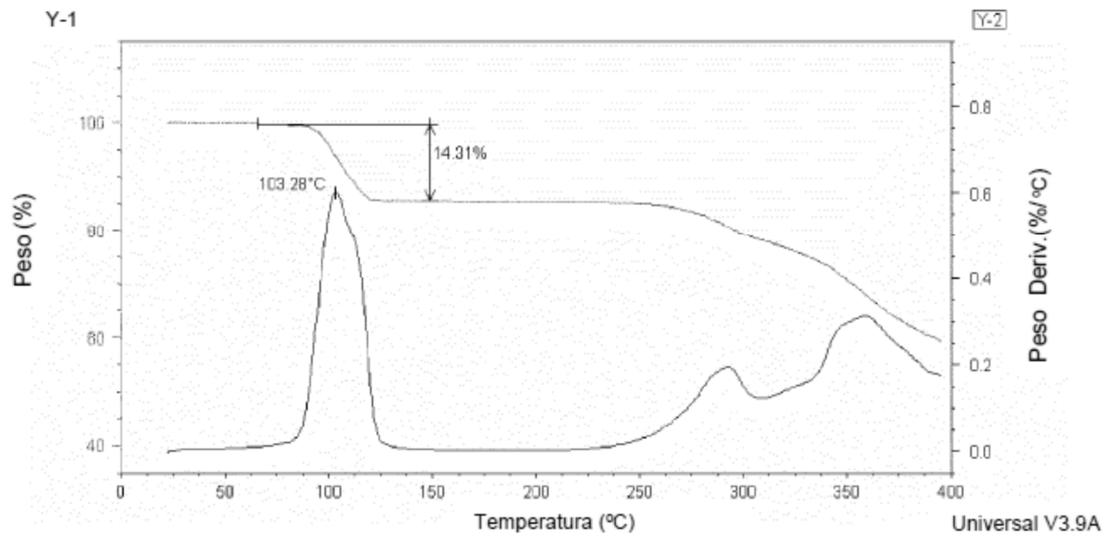


FIGURA 3