Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** 00-49344

54. **TITULO** NUEVOS COMPUESTOS

NUEVO TITULO : COMPUESTOS DE CARBOXAMIDA CON ACTIVIDAD ANTICONVULSIVANTE Y SU PREPARACION (FOLIO 81)

CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 31/47 // 31/165 // 31/33

71. **SOLICITANTE** SMITHKLINE BEECHAM p.l.c.

DOMICILIO BRENTFORD , MIDDLESEX, INGLATERRA

74. **APODERADO** GERMAN CASTILLO GRAU

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.** 30-06-2000

(FORMA P 10)

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

00 49344

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 00049344 00000000 Folios: 53
Fecha (AMD): 2000-06-30 15:50:46
Tramite : 092 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: SMITHKLINE BEECHAM p.l.c.

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica): GERMAN CASTILLO GRAU

País de Domicilio: INGLATERRA

Departamento o Estado: MIDDLESEX

Dirección:

Ciudad: BRENTFORD Teléfono:

(74) DATOS DEL APODERADO PODER No. 15.346

Nombre: GERMAN CASTILLO GRAU

Dirección y Domicilio: Carrera 13 No.37-43, Piso 12

Ciudad: Santafé de Bogotá Teléfono: 285-74-60

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es): John David HARLING
Mervyn THOMPSON

Identificación:

Dirección: Harlow, Essex, Inglaterra
Harlow, Essex, Inglaterra

Ciudad: Teléfono:

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: NUEVOS COMPUESTOS

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☐

(33) País INGLATERRA (32) Fecha Julio 2 de 1999 (31) No. Solicitud 9915589.7

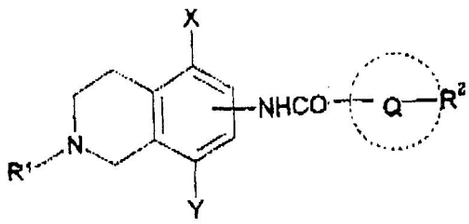
Fuente: Convención de Paris

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente soficitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 31/47 // 31/165 // 31/33

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Compuestos de fórmula (I):



(I)

en la que:

Q es un anillo de arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico;

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	X
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC	X
Recibo de la tasa respectiva	X
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	
Traducción oficial	
Si se reivindica prioridad Unionista:	X
Copia certificada de la primera solicitud:	
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	X
Capítulo descriptivo	X
Dibujos, planos necesarios	X
Capítulo reivindicatorio	X
Tarjeta archivo propietarios según formato	X
Tarjeta archivo temático según formato	X
Extracto para publicación según formato	X
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	
Otros Documentos	

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE GERMAN CASTILLO GRAU CC. 17'017.671 Btá T.P.No. 2978

R^1 es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno o hasta tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, NO_2, CN, N_3, CF_3-O-, CF_3-S, CF_3SO_2-, CF_3CO-, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{1-6}, alquinilo C_{1-6}, perfluoroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquil C_{3-6}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-6}-O-, alquil C_{1-6}-CO-, ciclcalquil C_{3-6}-O-, cicloalquil C_{3-6}-CO-, cicloalquil C_{3-6}-alquil C_{1-4}-O-, cicloalquil C_{3-6}-alquil C_{1-4}-CO-, fenilo, fenoxi, benciloxi, benzoilo, fenil-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-6}-S-, alquil C_{1-6}-SO_2-, (alquil C_{1-4})$_2$-NSO_2-, (alquil C_{1-4})-$NHSO_2$-, (alquil C_{1-})$_2$-NCO-, (alquil C_{1-4})-NHCO- ó $CONH_2$, o -NR^3R^4 en donde **R^3** es hidrógeno o alquilo C_{1-4}, y **R^4** es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, formilo, -CO_2-alquilo C_{1-4} o -CO-alquilo C_{1-4}, o dos grupos **R^2** juntos forman un anillo carbocíclico que es saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con -OH u =O;

X es halógeno, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} o perfluoroalquilo C_{1-6}, e

Y es hidrógeno, halógeno, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} o perfluoroalquilo C_{1-6},

pero excluyendo los compuestos N-(5-yodo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-4-azidobenzamida y N-(5-yodo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-benzoil-2-metoxibenzamida;

y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables poseen actividad anticonvulsionante y son útiles en el tratamiento de diversos trastornos.

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00049344 00000000 Folios: 53
Fecha (AMD): 2000-06-30 15:50:46
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

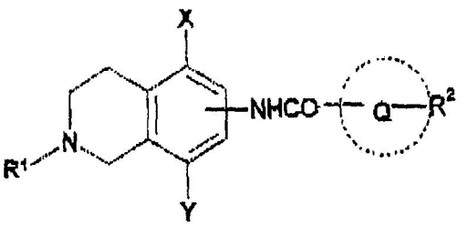
NUEVOS COMPUESTOS

Esta invención se refiere a nuevos compuestos, a procedimientos para su preparación, y a su uso como agentes terapéuticos.

El documento de la técnica anterior Patente de los Estados Unidos 4.022.900 (Marion Laboratories Inc.) describe benzamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas que tienen propiedades anti-hipertensivas. Los documentos de la técnica anterior Solicitudes de Patente Internacional con los Números de Publicación WO 97/48683, WO 984/41507, WO 98/41508, WO 97/48683, WO 99/21836 y WO 99/31068 (SmithKline Beecham) describen derivados de isoquinolinil-benzamida y su uso como anticonvulsionantes.

Ahora se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos de carboxamida de fórmula (I) siguiente poseen actividad anticonvulsionante y, por lo tanto, se cree que serán útiles en el tratamiento y/o la prevención de ansiedad, manía, depresión, ataques de pánico y/o agresividad, trastornos asociados con una hemorragia subaracnoidea o un choque neural, los efectos asociados con el abandono de drogas tales como cocaína, nicotina, alcohol y benzodiazepinas, trastornos tratables y/o prevenibles con agentes anticonvulsivos, tales como epilepsia incluyendo la epilepsia post-traumática, enfermedad de Parkinson, psicosis, migraña, isquemia cerebral, enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades degenerativas tales como corea de Huntingdon, esquizofrenia, trastornos obsesivos y compulsivos (OCD), déficits neurológicos asociados con el SIDA, trastornos del sueño (incluyendo los trastornos del ritmo circadiano, insomnio y narcolepsia), tics (p.ej., síndrome de Giles de la Tourette), lesiones cerebrales traumáticas, tinnitus, neuralgia, especialmente neuralgia trigeminal, dolor neuropático, dolor dental, dolor de cáncer, actividad neuronal inapropiada que da como resultado neurodistesias en enfermedades tales como diabetes, esclerosis múltiple (MS) y enfermedad de las neuronas motoras, ataxias, rigidez muscular (espasticidad), disfunción de la articulación temporomandibular, y esclerosis lateral amiotrófica (ALS).

Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



(I)

en la que:

Q es un anillo de arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico;

$\mathbf{R^1}$ es hidrógeno;

$\mathbf{R^2}$ es hidrógeno o hasta tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, NO_2, CN, N_3, CF_3-O-, CF_3-S, CF_3SO_2-, CF_3CO-, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{1-6}, alquinilo C_{1-6}, perfluoroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquil C_{3-6}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-6}-O-, alquil C_{1-6}-CO-, cicloalquil C_{3-6}-O-, cicloalquil C_{3-6}-CO-, cicloalquil C_{3-6}-alquil C_{1-4}-O-, cicloalquil C_{3-6}-alquil C_{1-4}-CO-, fenilo, fenoxi, benciloxi, benzoílo, fenil-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-6}-S-, alquil C_{1-6}-SO_2-, (alquil C_{1-4})$_2$-NSO_2-, (alquil C_{1-4})-$NHSO_2$-, (alquil C_{1-4})$_2$-NCO-, (alquil C_{1-4})-NHCO- ó $CONH_2$, o -NR^3R^4 en donde $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno o alquilo C_{1-4}, y $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, formilo, -CO_2-alquilo C_{1-4} o -CO-alquilo C_{1-4}, o dos grupos $\mathbf{R^2}$ juntos forman un anillo carbocíclico que es saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con -OH u =O;

X es halógeno, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} o perfluoroalquilo C_{1-6}, e

Y es hidrógeno, halógeno, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} o perfluoroalquilo C_{1-6};

con la condición de que los siguientes compuestos quedan excluidos:

N-(5-yodo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-4-azidobenzamida; y

N-(5-yodo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-benzoil-2-metoxibenzamida.

Los compuestos de esta invención son típicamente (tetrahidroisoquinolin-7-il)-carboxamidas.

El sistema de anillos **Q** es típicamente fenilo no sustituido o sustituido o tiofenilo no sustituido o sustituido. Cuando dos grupos $\mathbf{R^2}$ forman un anillo carbocíclico, éste es típicamente un anillo de 5 a 7 miembros, y **Q** puede ser un sistema de anillos de naftaleno, indano o indanona.

ciclopropilmetoxi, fenoxi, benciloxi, amino, acetilamino, nitro, azido, ciano, bromo, cloro, fluoro, yodo, acetilo, pivaloílo, iso-butiroílo, benzoílo, yodobenzoílo, trifluoro-metilo, perfluoroetilo, trifluorometoxi, trifluoroacetilo, metanosulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, dimetilsulfamoílo, o dos grupos $\mathbf{R^2}$ forman un anillo de benceno, ciclopentano o ciclopentanona;

X es cloro, bromo, yodo, fluoro, perfluoroalquilo C_{1-6}; e

Y es hidrógeno, halógeno, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} o perfluoroalquilo C_{1-6}.

Un grupo preferido de compuestos de fórmula (I) comprende aquéllos en los que:

$\mathbf{R^1}$ es hidrógeno;

$\mathbf{R^2}$ es hidrógeno o uno o más de los siguientes grupos:
metilo, etilo, iso-propilo, n-butilo, t-butilo, fenilo, metoxi, etoxi, iso-propoxi, fenoxi, acetoxi, nitro, ciano, bromo, cloro, fluoro, yodo, acetilo, pivaloílo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, azido, trifluorometoxi;

X es yodo, cloro, bromo o trifluorometilo; e

Y es hidrógeno, cloro, bromo, yodo o trifluorometilo.

Los siguientes compuestos son ejemplos de compuestos de fórmula (I), pero no limitan la invención de ninguna manera:

N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-clorotiofeno-2-carboxamida;

N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-cloro-4-etoxi-benzamida;

N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-ciano-4-iso-propil-benzamida;

N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-4-metoxi-3-trifluorometil-benzamida;

N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-ciano-4-metoxibenzamida;

N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-cloro-4-metoxibenzamida;

N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-bromo-4-etoxibenzamida;

N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-acetil-4-iso-propoxibenzamida;

N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-acetil-4-etilbenzamida;

N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-bromo-4-etilbenzamida;

N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-cloro-4-iso-propoxibenzamida;

N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-4-etoxi-3-trifluorometil-benzamida;

N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-ciano-4-etoxi-benzamida;

N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-acetil-4-etoxi-benzamida;

N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-4-etil-3-trifluorometil-benzamida;
N-(5,8-Dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-4-metoxi-3-trifluorometilbenzamida;
N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-bromo-4-metoxibenzamida;
N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida;
N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-bromo-4-iso-propoxibenzamida;
N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-4-metoxi-3-pentafluoroetil-benzamida;
N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-4-iso-propoxi-3-trifluorometil-benzamida;
N-(5-Bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-bromo-4-metoxibenzamida;
N-(5-Bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-4-metoxi-3-trifluorometil-benzamida;
N-(5-Bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-4-etoxi-3-trifluorometil-benzamida;
N-(5-Bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-ciano-4-etoxibenzamida;
N-(5-Bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-acetil-4-etoxibenzamida;
N-(5-Bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-acetil-4-iso-propoxibenzamida;
N-(5-Bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-cloro-4-etoxibenzamida;
N-(5-Bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-bromo-4-etoxibenzamida;
N-(5-Bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-ciano-4-iso-propilbenzamida;
N-(5-Trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-cloro-4-etoxibenzamida;
N-(5-Trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-4-metoxi-3-trifluorometilbenzamida;
N-(5-Trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-fluoro-4-metoxi-benzamida;
N-(5,8-Dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-cloro-4-etoxibenzamida;
N-(5,8-Dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-bromo-4-etoxibenzamida;
N-(5,8-Dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-ciano-4-etoxibenzamida;
N-(5,8-Dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-acetil-4-etoxibenzamida;
N-(5,8-Dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida;
N-(5,8-Dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-bromo-4-metoxibenzamida;
N-(5,8-Dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-acetil-4-iso-propoxibenzamida;
N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-ciano-4-iso-propoxibenzamida.

Cuando se sintetizan estos compuestos suelen estar en forma de sal tal como el hidrocloruro o el trifluoroacetato, y tales sales también forman parte de esta invención. Tales sales se pueden utilizar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. Los compuestos y sus sales pueden obtenerse como solvatos tales como hidratos, y éstos también forman parte de esta invención.

Los compuestos anteriores y sus sales farmacéuticamente aceptables, especialmente el hidrocloruro, y los solvatos farmacéuticamente aceptables, especialmente los hidratos, forman un aspecto preferido de la presente invención.

La administración de tales compuestos a un animal mamífero puede hacerse por medio de administración oral, parenteral, sublingual, nasal, rectal, tópica o transdérmica.

Una cantidad eficaz para tratar los trastornos descritos aquí anteriormente depende de los factores habituales tales como la naturaleza e intensidad de los trastornos que se tratan y el peso del mamífero. Sin embargo, una dosis unitaria normalmente contendría de 1 a 1.000 mg, adecuadamente 1 a 500 mg, por ejemplo una cantidad en el intervalo de 2 a 400 mg tal como 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 200, 300 y 400 mg del compuesto activo. Las dosis unitarias se administrarán normalmente una o más veces al día, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 veces al día, más habitualmente 1 a 4 veces al día, de manera que la dosis diaria total está normalmente en el intervalo, para un adulto de 70 kg, de 1 a 1.000 mg, por ejemplo 1 a 500 mg, es decir en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 15 mg/kg/día, más habitualmente 0,1 a 6 mg/kg/día, por ejemplo 1 a 6 mg/kg/día.

Es muy preferido que el compuesto de fórmula (I) sea administrado en forma de una composición de dosis unitaria, tal como una composición de dosis unitaria oral, incluyendo sublingual, rectal, tópica o parenteral (especialmente intravenosa).

Tales composiciones se preparan por mezcla y se destinan adecuadamente a administración oral o parenteral, y como tales pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, gránulos, pastillas para chupar, polvos reconstituibles, soluciones o suspensiones inyectables e infundibles o supositorios. Se prefieren las composiciones administrables oralmente, en particular composiciones orales que tengan forma, ya que son más convenientes para uso general.

Los comprimidos y las cápsulas para administración oral suelen presentarse en dosis unitarias, y contienen excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, cargas, diluyentes, agentes de prensado, lubricantes, disgregantes, colorantes, aromatizantes y agentes humectantes. Los comprimidos se pueden revestir de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica. Las cargas adecuadas para su uso incluyen celulosa, manitol, lactosa y otros agentes similares. Los disgregantes adecuados incluyen almidón polivinil-pirrolidona y derivados de almidón tales como glicolato de almidón sódico. Los lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio. Los agentes humectantes farmacéuticamente

aceptables y adecuados incluyen lauril-sulfato sódico.

Estas composiciones orales sólidas se pueden preparar por métodos convencionales de mezcla, relleno, prensado o similares. Se pueden utilizar repetidas operaciones de mezcla para distribuir el agente activo uniformemente en las composiciones que emplean grandes cantidades de cargas. Tales operaciones son, por supuesto, convencionales en la técnica.

Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleosos o se pueden presentar como un producto seco para reconstituirlo con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales como agentes suspendedores, por ejemplo sorbitol, jarabe, metil-celulosa, gelatina, hidroxietil-celulosa, carboximetil-celulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas, agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitán o acacia; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos tales como ésteres de glicerina, propilen-glicol o alcohol etílico; agentes de conservación, por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico, y si se desea, agentes aromatizantes o colorantes convencionales. Las formulaciones orales también incluyen formulaciones de liberación sostenida convencionales, tales como comprimidos o gránulos que tienen un revestimiento entérico.

Para la administración parenteral, se preparan formas en dosis unitarias fluidas que contienen el compuesto y un vehículo estéril. El compuesto, dependiendo del vehículo y la concentración, o bien puede suspenderse o disolverse. Las soluciones parenterales se preparan normalmente disolviendo el compuesto en un vehículo y esterilizando la solución por filtración antes de introducirla en un vial o ampolla adecuado y sellarlo. Ventajosamente, en el vehículo se disuelven también coadyuvantes tales como un anestésico local, agentes de conservación y agentes tampón. Para intensificar la estabilidad, la composición se puede congelar después de introducirla en el vial y el agua puede separarse a vacío.

Las suspensiones parenterales se preparan esencialmente de la misma manera excepto que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverse y se esteriliza por exposición a óxido de etileno antes de suspenderse en un vehículo estéril. Ventajosamente, se incluye un tensioactivo o agente humectante en la composición para facilitar la

distribución uniforme del compuesto de la invención.

Como es práctica habitual, las composiciones suelen ir acompañadas por unas instrucciones escritas o impresas para uso en el tratamiento médico correspondiente.

Por lo tanto, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica para uso en el tratamiento y/o la profilaxis de ansiedad, manía, depresión, ataques de pánico y/o agresividad, trastornos asociados con una hemorragia subaracnoidea o un choque neural, los efectos asociados con el abandono de drogas tales como cocaína, nicotina, alcohol y benzodiazepinas, trastornos tratables y/o prevenibles con agentes anticonvulsivos, tales como epilepsia incluyendo la epilepsia post-traumática, enfermedad de Parkinson, psicosis, migraña, isquemia cerebral, enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades degenerativas tales como corea de Huntingdon, esquizofrenia, trastornos obsesivos y compulsivos (OCD), déficits neurológicos asociados con el SIDA, trastornos del sueño (incluyendo los trastornos de los ritmos circadianos, insomnio y narcolepsia), tics (p.ej., síndrome de Giles de la Tourette), lesiones cerebrales traumáticas, tinnitus, neuralgia, especialmente neuralgia trigeminal, dolor neuropático, dolor dental, dolor de cáncer, actividad neuronal inapropiada que da como resultado neurodistesias en enfermedades tales como diabetes, esclerosis múltiple (MS) y enfermedad de las neuronas motoras, ataxias, rigidez muscular (espasticidad), disfunción de la articulación temporomandibular, y esclerosis lateral amiotrófica (ALS), que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona un método de tratamiento y/o profilaxis de ansiedad, manía, depresión, ataques de pánico y/o agresividad, trastornos asociados con una hemorragia subaracnoidea o un choque neural, los efectos asociados con el abandono de drogas tales como cocaína, nicotina, alcohol y benzodiazepinas, trastornos tratables y/o prevenibles con agentes anticonvulsivos, tales como epilepsia incluyendo la epilepsia post-traumática, enfermedad de Parkinson, psicosis, migraña, isquemia cerebral, enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades degenerativas tales como corea de Huntingdon, esquizofrenia, trastornos obsesivos y compulsivos (OCD), déficits neurológicos asociados con el SIDA, trastornos del sueño (incluyendo los trastornos de los ritmos circadianos, insomnio y narcolepsia), tics (p.ej., síndrome de Giles de la Tourette), lesiones cerebrales traumáticas, tinnitus, neuralgia, especialmente neuralgia trigeminal, dolor

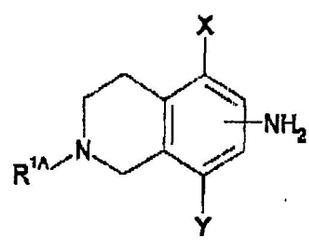
neuropático, dolor dental, dolor de cáncer, actividad neuronal inapropiada que da como resultado neurodistesias en enfermedades tales como diabetes, esclerosis múltiple (MS) y enfermedad de las neuronas motoras, ataxias, rigidez muscular (espasticidad), disfunción de la articulación temporomandibular, y esclerosis lateral amiotrófica (ALS), que comprende administrar al paciente que lo necesita una cantidad eficaz o profiláctica de un compuesto de fórmula (I) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de ansiedad, manía, depresión, ataques de pánico y/o agresividad, trastornos asociados con una hemorragia subaracnoidea o un choque neural, los efectos asociados con el abandono de drogas tales como cocaína, nicotina, alcohol y benzodiazepinas, trastornos tratables y/o prevenibles con agentes anticonvulsivos, tales como epilepsia incluyendo la epilepsia post-traumática, enfermedad de Parkinson, psicosis, migraña, isquemia cerebral, enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades degenerativas tales como corea de Huntingdon, esquizofrenia, trastornos obsesivos y compulsivos (OCD), déficits neurológicos asociados con el SIDA, trastornos del sueño (incluyendo los trastornos de los ritmos circadianos, insomnio y narcolepsia), tics (p.ej., síndrome de Giles de la Tourette), lesiones cerebrales traumáticas, tinnitus, neuralgia, especialmente neuralgia trigeminal, dolor neuropático, dolor dental, dolor de cáncer, actividad neuronal inapropiada que da como resultado neurodistesias en enfermedades tales como diabetes, esclerosis múltiple (MS) y enfermedad de las neuronas motoras, ataxias, rigidez muscular (espasticidad), disfunción de la articulación temporomandibular, y esclerosis lateral amiotrófica (ALS).

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como un agente terapéutico, en particular para el tratamiento y/o la profilaxis de ansiedad, manía, depresión, ataques de pánico y/o agresividad, trastornos asociados con una hemorragia subaracnoidea o un choque neural, los efectos asociados con el abandono de drogas tales como cocaína, nicotina, alcohol y benzodiazepinas, trastornos tratables y/o prevenibles con agentes anticonvulsivos, tales como epilepsia incluyendo la epilepsia post-traumática, enfermedad de Parkinson, psicosis, migraña, isquemia cerebral, enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades degenerativas tales como corea de Huntingdon, esquizofrenia, trastornos

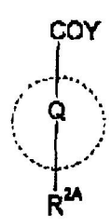
obsesivos y compulsivos (OCD), déficits neurológicos asociados con el SIDA, trastornos del sueño (incluyendo los trastornos de los ritmos circadianos, insomnio y narcolepsia), tics (p.ej., síndrome de Giles de la Tourette), lesiones cerebrales traumáticas, tinnitus, neuralgia, especialmente neuralgia trigeminal, dolor neuropático, dolor dental, dolor de cáncer, actividad neuronal inapropiada que da como resultado neurodistesias en enfermedades tales como diabetes, esclerosis múltiple (MS) y enfermedad de las neuronas motoras, ataxias, rigidez muscular (espasticidad), disfunción de la articulación temporomandibular, y esclerosis lateral amiotrófica (ALS).

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) como se ha definido aquí anteriormente, cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

en la que $\mathbf{R^{1A}}$ es $\mathbf{R^1}$ o preferiblemente un grupo convertible en $\mathbf{R^1}$, y $\mathbf{R^1}$, **X** e **Y** son como se han definido aquí anteriormente, con un compuesto de fórmula (III)



(III)

en la que **Q** es como se ha definido aquí anteriormente;

Y es un grupo saliente tal como Cl u OH; y

R^{2A} representa hidrógeno o hasta tres sustituyentes como se han definido aquí anteriormente para R^2 en donde los grupos R^{2A} independientemente pueden ser grupos R^2 o grupos convertibles en R^2; y cuando se requiera convertir un grupo R^{1A} o R^{2A} en un grupo R^1 o R^2 respectivamente;

convertir un grupo R^1 o R^2 en otro grupo R^1 o R^2;

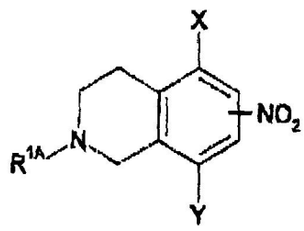
convertir un producto en forma de sal en la base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, o convertir el producto en forma de base libre en una sal farmacéuticamente aceptable.

La reacción de un compuesto de fórmula (III) que un cloruro de ácido (Y = Cl) conducirá directamente a la sal de hidrocloruro. Los disolventes adecuados incluyen acetato de etilo o diclorometano, opcionalmente en presencia de una base tal como trietilamina. Cuando el compuesto de fórmula (III) es un ácido aromático (Y = OH), se pueden utilizar condiciones convencionales para la condensación de tales ácidos con aminas, por ejemplo la reacción de los componentes en una mezcla de (dimetilamino-propil)-etil-carbodiimida/hidroxibenzotriazol en un disolvente adecuado tal como dimetil-formamida.

Las conversiones de un grupo R^{1A} o R^{2A} en un grupo R^1 o R^2 típicamente se efectúan cuando se necesita un grupo protector durante la reacción de acoplamiento anterior o durante la preparación de los agentes reaccionantes por los procedimientos que se describen más adelante. La interconversión de un grupo R^1 o R^2 en otro se efectúa típicamente cuando se utiliza un compuesto de fórmula (I) como precursor inmediato de otro compuesto de fórmula (I) o cuando es más fácil introducir un sustituyente más complejo o reactivo al final de una secuencia sintética.

El compuesto de fórmula (II), en la que R^{1A} es hidrógeno o trifluoroacetilo y X e Y son ambos cloro se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (II) en la que R^{1A} es hidrógeno o trifluoroacetilo, X es cloro e Y es hidrógeno, por reacción con N-cloromorfolina en ácido acético glacial.

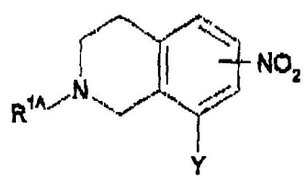
El compuesto de fórmula (II) en la que R^{1A} es hidrógeno o trifluoroacetilo, X es cloro e Y es hidrógeno se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (IV) en la que R^{1A} es hidrógeno o trifluoroacetilo, X es cloro e Y es hidrógeno, por reducción con un cloruro de estaño (II) en ácido clorhídrico concentrado.



(IV)

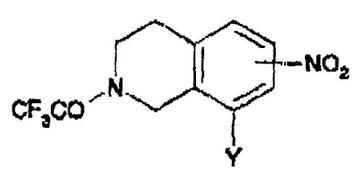
El compuesto de fórmula (IV) en la que $\mathbf{R^{1A}}$ es hidrógeno o trifluoroacetilo, **X** es cloro e **Y** es hidrógeno se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (IV) en la que **X** es yodo e **Y** es hidrógeno, por aplicación de calor en presencia de cloruro de cobre (I) en una atmósfera inerte.

El compuesto de fórmula (IV) en la que $\mathbf{R^{1A}}$ es hidrógeno o trifluoroacetilo, **X** es yodo e **Y** es hidrógeno se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (V) en la que $\mathbf{R^{1A}}$ es hidrógeno o trifluoroacetilo e **Y** es hidrógeno por reacción con N-yodosuccinimida en ácido tríflico de acuerdo con el procedimiento de G.A. Olah *y col.*, J. Org. Chem., 1993, 58, 3194.



(V)

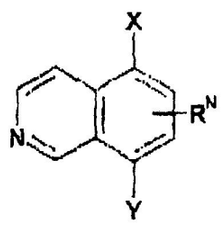
El compuesto de fórmula (V) en la que $\mathbf{R^{1A}}$ es hidrógeno e **Y** es hidrógeno se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (VI) en la que **Y** es hidrógeno por hidrólisis con carbonato de potasio en metanol.



(VI)

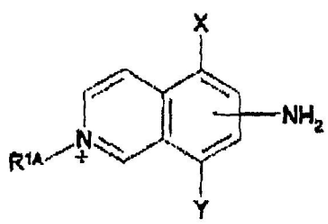
El compuesto de fórmula (VI) en la que **Y** es hidrógeno se puede preparar por reacción de N-(nitrofenil)etil-trifluoroacetamida y paraformaldehído en condiciones ácidas utilizando el procedimiento de Stokker, Tet. Lett., 1996, 37, 5453. Las N-(nitrofenil)etil-trifluoroacetamidas se pueden preparar a partir de materiales fácilmente asequibles por reacción de anhidrido trifluoroacético con lutidina e hidrocloruro de nitrofenetilamina, como se ilustra en las Descripciones siguientes.

Los compuestos de fórmula (II) también se pueden preparar a partir de la correspondiente aminoisoquinolina (o su nitro-análogo) de fórmula (VII)



(VII)

en la que $\mathbf{R^N}$ es NH_2 o NO_2 y **X** e **Y** son como se han definido aquí anteriormente, por reacción con un compuesto $R^{1A}Z$ donde **Z** es un grupo saliente tal como halógeno, especialmente yodo o tosilato y $\mathbf{R^{1A}}$ es bencilo o 4-metoxibencilo para obtener un intermedio de fórmula (VIII)



(VIII)

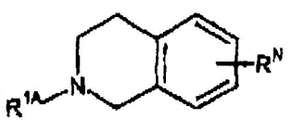
que se puede reducir, por ejemplo utilizando borohidruro de sodio, o hidrogenar, por ejemplo utilizando hidrógeno y un catalizador de paladio/carbono activado, para obtener una tetrahidroisoquinolina de fórmula (II). Cuando el compuesto de fórmula (VIII) se sustituye

por una nitroisoquinolina, el grupo nitro se convierte en un grupo amino en la etapa de hidrogenación.

Cuando el R^1 buscado es hidrógeno, el átomo de nitrógeno de la molécula de tetrahidroisoquinolina o isoquinolina se protege preferiblemente de manera convencional, antes de la etapa de acoplamiento que produce la carboxamida de fórmula (I), por ejemplo con terc-butoxicarbonilo, trifluoroacetilo o bencilo. El compuesto se puede desproteger en condiciones clásicas, por ejemplo utilizando ácido trifluoroacético/cloruro de metileno o carbonato de potasio en metanol acuoso, o hidrogenólisis catalítica.

Las amino/nitro-isoquinolinas de fórmula (VIII) y los reactivos utilizados están disponibles en el mercado, o se pueden preparar a partir de materiales disponibles en el mercado utilizando procedimientos convencionales descritos en la bibliografía.

Los sustituyentes **X** e **Y** se pueden introducir durante cualquiera de los procedimientos anteriores, por ejemplo por sustitución convencional del anillo aromático de los compuestos de fórmula (IV), (V) u (VIII) o pueden estar presentes en materiales de partida disponibles en el mercado utilizables en los procedimientos descritos anteriormente. Lo más adecuadamente, los sustituyentes **X** e **Y** se introducen en un compuesto de fórmula (IX)



(IX)

en la que R^N y R^{1A} son como se han definido aquí anteriormente. Por ejemplo, **X** como halógeno puede incorporarse por reacción con una halosuccinimida, o **X** = CF_3 puede introducirse por desplazamiento de yodo con trifluoroacetato de cobre (I) como se ilustra en las descripciones siguientes.

Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar por sustitución adicional de derivados de ácido benzoico o ácido tiofenocarboxílico disponibles en el mercado utilizando procedimientos convencionales, o por oxidación de los correspondientes alcoholes bencílicos sustituidos. Alternativamente, los ácidos benzoicos se pueden preparar a partir

de los correspondientes fenoles sustituidos, por ejemplo, por formación del acetato, conversión en una acetofenona y después en el ácido deseado. Se documentan ejemplos de estos procedimientos en los documentos WO 98/41507 y WO 98/41508.

Cuando los intermedios descritos anteriormente son compuestos nuevos, también forman parte de esta invención.

La preparación de los compuestos de esta invención se ilustra además con las siguientes Descripciones y Ejemplos, que no limitan la invención en absoluto.

Descripción 1

N-2-(4-Nitrofenil)etil-1-trifluoroacetamida

Se añadió gota a gota una solución de anhídrido trifluoroacético (10,6 ml) en diclorometano (100 ml) a una solución agitada de 2,6-lutidina (17,44 ml) e hidrocloruro de 4-nitrofenetilamina (15,2 g; 75 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante una noche en argón y después se lavó con ácido cítrico diluido (x 2), salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. El material en la fase orgánica dio el compuesto del título D1 como un sólido amarillo pálido (19,04 g).

Descripción 2

7-Nitro-1,2,3,4-tetrahidro-2-trifluoroacetil-isoquinolina

Se agitaron a 25°C durante 20 h el producto de la Descripción 1 (2,26 g, 9,15 mmol) y paraformaldehído (0,45 g, 14,4 mmol) en ácido acético (10 ml) y H_2SO_4 concentrado (15 ml) de acuerdo con el procedimiento de G.E. Stokker, Tet. Lett., 1996, 37, 5453. El tratamiento posterior dio el compuesto del título D2 como un sólido blanco (2,17 g).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3,10 (2H, m), 3,92 (2H, m), 4,85 + 4,92 (2H, 2xs), 7,38 (1H, t), 8,10 (2H, m); m/z (EI): 274 (M^+).

Descripción 3

7-Nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

El producto de la Descripción 2 (17,22 g, 63 mmol) se hidrolizó a temperatura ambiente utilizando una solución de carbonato de potasio (46,6 g) en metanol acuoso al 10% (660 ml). El tratamiento posterior con diclorometano dio el compuesto del título (11

g).

Descripción 4

5-Yodo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se agitaron a 25°C durante una noche el producto de la Descripción 3 (750 mg, 3,9 mmol) y N-yodosuccinimida (1,13 g) en ácido tríflico (5 ml), de acuerdo con el procedimiento de G.A. Olah *y col.*, J. Org. Chem., 1993, 58, 3194. La mezcla se vertió cuidadosamente en $NaHCO_3$ saturado y después se extrajo en éter (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con tiosulfato de sodio acuoso, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a vacío para dar un residuo. La cromatografía sobre Kieselgel 60 en metanol al 2% en diclorometano dio el compuesto del título (650 mg).

Descripción 5

7-Amino-5-yodo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Una solución del producto de la Descripción 4 (650 mg, 2,14 mmol) en etanol (20 ml) a 50°C se trató con una solución de cloruro de estaño(II) (1,42 g) en HCl concentrado (3 ml). La solución amarilla resultante se alcalinizó con hidróxido de sodio acuoso al 10% y el producto se extrajo en diclorometano. La cromatografía instantánea sobre Kieselgel 60 (5% de metanol-diclorometano) dio el compuesto del título (428 mg; 73%).

Descripción 6

5-Yodo-7-nitro-2-trifluoroacetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la Descripción 2 utilizando un procedimiento similar al de la Descripción 4.

m/z (API^+): 401 (MH^+; 45%).

Descripción 7

5-Cloro-7-nitro-2-trifluoroacetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

El producto de la Descripción 6 (810 mg) en DMF seca (15 ml) se trató con cloruro de cobre (I) (605 mg) y se calentó a 125°C en argón durante 18 h. Después de enfriar, la mezcla se concentró a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó luego con agua (x 3), tiosulfato de sodio acuoso, salmuera y se

secó ($MgSO_4$). La evaporación a vacío dio el compuesto del título como una goma roja (519 mg).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3,09 (2H, m), 3,96 (2H, m), 4,85, 4,92 (2H, 2s, rotámeros), 7,99 (1H, m), 8,20 (1H, m).

Descripción 8

7-Amino-5-cloro-2-trifluoroacetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Una solución del producto de la Descripción 7 (2,14 mmol) en etanol (20 ml) a 50°C se trató con una solución de cloruro de estaño (II) (1,42 g) en HCl concentrado (3 ml). La solución amarilla resultante se alcalinizó con hidróxido de sodio acuoso al 10% y el producto se extrajo en diclorometano. La cromatografía instantánea sobre Kieselgel 60 (5% de metanol-diclorometano) dio el compuesto del título.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 2,84 (2H, m), 3,67 (2H, s ancho), 3,83 (2H, m), 4,61, 4,67 (2H, 2s, rotámeros), 6,33 (1H, m), 6,65 (1H, m).

Descripción 9

7-Amino-5,8-dicloro-2-trifluoroacetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

La cloración del producto de la Descripción 8 (150 mg, 0,54 mmol) con N-cloromorfolina (100 mg, 0,89 mmol) en ácido acético glacial (6 ml) durante 30 min a 25°C seguida de tratamiento básico similar al de la Descripción 8 dio el compuesto del título (70 mg).

m/z (API$^+$): 315, 313 (MH^+; 50% del modelo isotópico esperado)

Descripción 10

7-Amino-5-bromo-2-trifluoroacetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la Descripción 6 y bromuro de cobre (II) utilizando un método similar al de la Descripción 7 seguido por reducción con cloruro de estaño (II) de acuerdo con el procedimiento utilizado en la Descripción 8.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 2,86 (2H, m), 3,68 (2H, s ancho), 3,85 (2H, m), 4,62, 4,69 (2H, 2s, rotámeros), 6,39 (1H, m), 6,85 (1H, m).

Descripción 11

7-Amino-5-trifluorometil-2-trifluoroacetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la Descripción 6 y trifluoroacetato de potasio utilizando un método similar al de la Preparación 6 seguido por hidrogenación utilizando paladio al 10% sobre carbono (100 mg) en etanol a presión atmosférica durante una noche. El catalizador se separó por filtración a través de un lecho de Kieselguhr y la evaporación a vacío para dar el compuesto del título.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 2,98 (2H, m ancho), 3,82 (4H, m), 4,67, 4,72 (2H, 2s, rotámeros), 6,60 (1H, m), 6,88 (1H, m).

Preparación 1

Fenoxiacetato de 4-terc-butilo

Una mezcla de 3-terc-butilfenol (25,25 g, 0,1680 mol), anhídrido acético (34,31 g, 0,336 mol) y acetato de sodio (13,78 g, 0,1680 mol) se calentó a 100°C durante 2 h. Al enfriar, la mezcla se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto acetato como un aceite (33,33 g).

Preparación 2

4-terc-Butil-2-hidroxi-acetofenona

Una mezcla del acetato de la Preparación 1 (33,23 g, 0,173 mol) y $AlCl_3$ (25,61 g, 0,192 mol) se puso en un baño de aceite precalentado a 120°C y se agitó mecánicamente. Después, la temperatura del baño de aceite se elevó a 165°C y se mantuvo durante 45 min antes de dejar que se enfriara a 120°C. Luego se añadió agua gota a gota a la mezcla de reacción (4 x 250 ml) para destilar con vapor de agua el producto (temperatura del baño 190-200°C). El destilado se extrajo con éter y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío para proporcionar 4-terc-butil-2-hidroxi-acetofenona como un aceite (18,05 g).

Preparación 3

4-terc-Butil-2-metoxi-acetofenona

Una suspensión de 4-terc-butil-2-hidroxi-acetofenona (12,65 g), carbonato de

potasio (13,14 g) y sulfato de dimetilo (8,99 ml) en acetona (200 ml) se mantuvo a reflujo durante 48 h. Después de enfriar, se filtró la mezcla. Luego se evaporó el disolvente a vacío y el residuo se recogió en diclorometano y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar un aceite amarillo (12,05 g).

Preparación 4

Ácido 4-terc-butil-2-metoxibenzoico

La acetofenona de la Preparación 3 (11,0 g, 53 mmol) se añadió a una solución de hidróxido de sodio (28,68 g), hipoclorito de sodio (182 ml, 12% p/p) y agua (70 ml) a 80°C con agitación. Después de calentar durante 1,25 h, la mezcla se enfrió a 0°C y se añadió una solución de metabisulfito de sodio (41,1 g) en agua (170 ml). La mezcla se agitó durante 15 min y luego se aciduló (pH 1) con HCl concentrado (45 ml). El tratamiento posterior con acetato de etilo dio el compuesto del título como un sólido blanco (8,9 g).

^{1}H NMR (DMSO-d^6) δ: 1,30 (9H, s), 3,85 (3H, s), 6,96-7,12 (2H, m), 7,60 (1H, d), 12,30-12,60 (1H, s ancho).

Preparación 5

Ácido 5-bromo-2,4-dimetoxibenzoico

A una solución de ácido 2,4-dimetoxibenzoico (4,0 g, 0,022 mol) en cloroformo (60 ml) se añadió bromo (1,13 ml, 0,022 mol) en cloroformo (20 ml) gota a gota. Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente el precipitado se separó por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2,87 g).

Preparación 6

Ácido 2,4-dimetoxi-5-trifluorometilbenzoico

Una mezcla de éster metílico de ácido 5-bromo-2,4-dimetoxibenzoico (1,5 g, 5,4 mmol) en DMF (25 ml) y tolueno (8 ml) en argón se trató con trifluoroacetato de potasio (1,53 g, 10,1 mmol) y yoduro de cobre (I) (2,1 g, 10,9 mmol). La mezcla se calentó a 170°C con separación de agua (Dean/Stark), y después a 155°C durante una noche; luego se dejó enfriar, se vertió en éter y agua y se filtró a través de Kieselguhr. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para dar un sólido pardo. La cromatografía sobre

Kieselgel 60 con éter/éter de petróleo 1:1 dio un sólido blanco (1,03 g) que se hidrolizó en metanol:NaOH acuoso 1:1 (50 ml) a 50°C. El tratamiento posterior dio el compuesto del título como un sólido blanco (1 g).

Preparación 7

Ácido 3-bromo-4-etoxibenzoico

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-etoxibenzoico de manera similar a la de la Preparación 5.

^{1}H NMR (DMSO-D_6) δ: 1,45 (3H, t, J = 7 Hz), 4,26 (2H, q, J = 7 Hz), 7,26 (1H, d, J = 9 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 2, 9 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2 Hz).

Preparación 8

Ácido 4-metoxi-3-trifluorometilbenzoico

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 3-bromo-4-metoxibenzoico y trifluoroacetato de potasio de manera similar a la de la Preparación 6.

^{1}H NMR (DMSO-D_6) δ: 3,78 (3H, s), 7,18 (1H, d, J = 9 Hz), 7,90 (1H, d, J = 2 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 2, 9 Hz), 12,70-13,10 (1H, ancho, intercambiable).

Preparación 9

Cloruro de 4-metoxi-3-trifluorometilbenzoílo

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-metoxi-3-trifluorometilbenzoico con cloruro de oxalilo y DMF en cloroformo a temperatura ambiente [D. Levin, Chem. Br., 1977, 20] seguido por evaporación a vacío.

Preparación 10

Ácido 3-bromo-4-etilbenzoico

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-etilbenzoico.

^{1}H NMR (DMSO-D_6) δ: 1,20 (3H, t, J = 7 Hz), 2,78 (2H, q, J = 7 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 2, 8 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8 Hz).

Preparación 11

Ácido 4-iso-propil-3-trifluorometilbenzoico

Preparado como se describe en la Preparación 6 a partir de 3-bromo-4-iso-propilbenzoato de metilo y aislado como un sólido blanco.

m/z (API): 231,1 [M-H].

Preparación 12

Ácido 3-ciano-4-iso-propilbenzoico

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-iso-propilbenzoico de manera similar a la descrita en el Procedimiento 1.

Preparación 13

3-Bromo-4-iso-propoxibenzoato de metilo

Se trató 3-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo (2,5 g, 10,8 mmol) en DMF (35 ml) con carbonato de potasio (3,0 g, 21,6 mmol), 2-yodopropano (2,76 g, 21,6 mmol) y después se agitó a 25°C durante 48 h. El tratamiento posterior con acetato de etilo dio el compuesto del título (3,0 g).

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,41 (6H, d, J = 7 Hz), 3,89 (3H, s), 4,66 (1H, m), 6,90 (1H, d, J = 8 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 8,22 (1H, d, J = 2 Hz).

Preparación 14

3-Ciano-4-iso-propoxibenzoato de metilo

Se calentaron 3-bromo-4-iso-propoxibenzoato de metilo (2,0 g, 7,3 mmol) y cianuro de cobre (I) en N-metil-pirrolidona (50 ml) a reflujo vigoroso durante 4 h. El tratamiento posterior con acetato de etilo dio el compuesto del título (1,0 g).

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ:1,56 (6H, d, J = 7 Hz), 4,05 (3H, s), 4,88 (1H, m), 7,13 (1H, d, J = 8 Hz), 8,31 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 8,38 (1H, d, J = 2 Hz).

Preparación 15

Ácido 3-ciano-4-iso-propoxibenzoico

La saponificación de **P14** dio el ácido como un sólido blanquecino.

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,35 (6H, d, J = 7 Hz), 4,67 (1H, m), 6,90 (1H, d, J = 8

Hz), 8,11 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2 Hz).

Preparación 16

3-Acetil-4-iso-propoxibenzoato de iso-propilo

El bromo-éster (2,5 g, 8,3 mmol) en dioxano seco (30 ml) se trató con (1-etoxivinil)-tributil-estaño (3,58 g, 9,9 mmol) seguido por tetraquis-trifenilfosfina-paladio(0) ((0,48 g, 0,4 mmol) y se calentó a 100°C durante 18 h. Después de enfriar, la mezcla se aciduló y el tratamiento acuoso y la extracción en acetato de etilo dieron un aceite coloreado (5,6 g). La cromatografía instantánea sobre Kieselgel 60 [hexano a 20% de EtOAc/hexano] dio el compuesto del título como un aceite amarillo (2,3 g).

m/z (API^+): 265,2 (MH^+, 90%).

Preparación 17

Ácido 3-acetil-4-iso-propoxibenzoico

La saponificación del éster **P16** (2,3 g) dio el compuesto del título como un sólido blanco (1,3 g).

^1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,48 (6H, d, J = 7 Hz), 2,63 (3H, s), 4,80 (1H, m), 7,00 (1H, d, J = 8 Hz), 8,17 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2 Hz).

Preparación 18

3-Ciano-4-etoxibenzoato de metilo

^1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,53 (3H, d, J = 7 Hz), 3,91 (3H, s), 4,25 (2H, q, J = 7 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8 Hz), 8,25 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 8,32 (1H, d, J = 2 Hz).

Preparación 19

Ácido 3-acetil-4-etoxibenzoico

Preparado de manera similar a la descrita para las Preparaciones 16 y 17.

^1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,53 (3H, t, J = 7 Hz), 2,65 (3H, s), 4,23 (2H, q, J = 7 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8 Hz), 8,19 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 8,48 (1H, d, J = 2 Hz).

Preparación 20

Ácido 3-cloro-4-etoxibenzoico

^{1}H NMR (DMSO-D_6) δ: 1,39 (3H, t, J = 7 Hz), 4,20 (2H, q, J = 7 Hz), 7,22 (1H, d, J = 7 Hz), 7,87 (2H, m).

Procedimiento 1a

2-Metoxi-5-ciano-4-iso-propilbenzoato de metilo

Se añadió cianuro de cobre (I) (550 mg, 6 mmol) a una solución de 2-metoxi-5-bromo-4-iso-propilbenzoato de metilo (861 mg) en N-metil-2-pirrolidinona (30 ml). La mezcla se agitó en argón y se mantuvo a reflujo durante 4 h. La mezcla se enfrió, se vertió en hielo en exceso/agua y acetato de etilo y se filtró. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera y se secó ($MgSO_4$). La evaporación dio un sólido pardo bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/n-hexano (1:4). El producto se obtuvo como un sólido blanco (523 mg).

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,33 (6H, d, J = 7 Hz), 3,38 (1H, sep, J = 7 Hz), 3,89 (3H, s), 3,98 (3H, s), 6,91 (1H, s), 8,08 (1H, s); m/z (API$^+$): 234 (MH^+, 30%).

Procedimiento 1b

Ácido 2-metoxi-5-ciano-4-iso-propilbenzoico

Se añadió NaOH 2 N (1,25 ml) a una solución del éster metílico **P1a** (490 mg) en metanol (10 ml). La solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después la solución se diluyó con agua, se concentró a vacío y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se aciduló luego con HCl 2 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a sequedad dando el producto como un sólido blanco (418 mg).

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,35 (6H, d, J = 7 Hz), 3,43 (1H, sep, J = 7 Hz), 4,14 (3H, s), 7,00 (1H, s), 8,41 (1H, s); m/z (API$^+$): 220 (MH^+, 100%).

Procedimiento 2

N-(5-Cloro-2-trifluoroacetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-clorotiofen-2-carboxamida

Una mezcla de ácido 5-cloro-2-tenoico (90 mg, 0,55 mmol) y cloruro de oxalilo (0,05 ml, 0,6 mmol) en diclorometano (2 ml) se trató con 2 gotas de DMF y se agitó a 25°C durante 30 min. La evaporación a vacío dio un sólido que se añadió a una solución de **D8**

(155 mg, 0,55 mmol) en diclorometano (10 ml) que contenía trietilamina (0,1 ml). Después de 20 h a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con HCl 1 N (100 ml), agua (100 ml), salmuera (50 ml) y se secó ($MgSO_4$). La evaporación a vacío dio el compuesto del título como un sólido blanco (148 mg).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 2,96 (2H, m), 3,88 (2H, m), 4,73, 4,77 (2H, 2s, rotámeros), 6,95 (1H, d, J = 5 Hz), 7,20-7,60 (3H, m), 7,70 (1H, ancho); m/z (API$^+$): 424,8, 422,9 (MH^+; 100%).

Ejemplo 1

N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-clorotiofen-2-carboxamida

Una suspensión del compuesto del Procedimiento 2 (148 mg, 0,35 mmol) y carbonato de potasio (800 mg, 5,8 mmol) en metanol acuoso al 20% (50 ml) se agitó a 25°C durante 18 h. Un tratamiento posterior similar al de la Descripción 3 dio el compuesto del título como un sólido blanco (68 mg).

^{1}H NMR (d^6DMSO) δ: 2,57 (2H, t), 2,97 (2H, t), 3,81 (2H, s), 7,28 (1H, d, J = 5 Hz), 7,35 (1H, d, J = 2 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2 Hz), 7,89 (1H, d, J = 5 Hz), 10,31 (1H, s); m/z (API$^+$): 329,1, 327,1 [MH^+; 30%).

Los siguientes Ejemplos se prepararon utilizando los métodos previamente descritos en las Descripciones, Preparaciones, Procedimientos y Ejemplo 1.

Ejemplo 2

N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-cloro-4-etoxi-benzamida

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,51 (3H, t, J = 7 Hz), 2,73 (2H, t, J = 7 Hz), 3,16 (2H, t, J = 7 Hz), 3,97 (2H, s), 4,17 (2H, q, J = 7 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8 Hz), 7,50 (1H, d, J = 1 Hz), 774 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 7,82 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 1 Hz); m/z (API$^+$): 365 (MH^+).

Ejemplo 3

N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-ciano-4-iso-propil-benzamida

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,31 (6H, d, J = 7 Hz), 2,74 (2H, t, J = 7 Hz), 3,16 (2H, t, J = 7 Hz), 3,44 (1H, m), 3,88 (2H, s), 7,29 (1H, d, J = 1 Hz), 7,51 (2H, m), 7,87 (1H, s), 8,04 (1H, dd, J = 7, 1 Hz), 8,10 (1H, d, J = 1 Hz); m/z (API$^+$): 328 (MH^+).

Ejemplo 4

N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-4-metoxi-3-trifluorometil-benzamida

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,71-2,76 (2H, m), 3,14-3,19 (2H, m), 3,98 (*aprox.* 5H, s), 7,09 (1H, d, J = 9 Hz), 7,29 (*aprox.* 1H, s ancho), 7,50 (1H, d, J = 2 Hz), 7,80 (1H, ancho), 8,05-8,07 (2H, m); m/z (API^+): 385 (MH^+).

Ejemplo 5

N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-ciano-4-metoxibenzamida

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$-d_4 MeOH) δ: *entre otros* 2,76-2,81 (2H, m), 3,13-3,18 (2H, m), 3,97 (2H, s), 4,03 (3H, s), 7,14 (1H, d, J = 8 Hz), 7,34 (1H, s), 7,43 (1H, m), 7,64 (1H, s) 8,19-8,23 (2H, m); m/z (API^+): 342 (MH^+).

Ejemplo 6

N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-cloro-4-metoxibenzamida

^{1}H NMR (250 MHz,d_4 MeOH) δ: *entre otros* 2,69-2,74 (2H, m), 3,03-3,08 (2H, m), 3,88 (2H, s), 3,91 (3H, s), 7,14 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,28 (1H, d, J = 2 Hz), 7,63 (1H, d, J = 2 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7,93 (1H, d, J = 2 Hz); m/z (API^+) 353,153 (MH^+).

Ejemplo 7

N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-bromo-4-etoxibenzamida

^{1}H NMR (250 MHz, d_4 MeOH) δ: 1,34 (3H, t, J = 7 Hz), 2,61-2,66 (2H, m), 2,96-3,00 (2H, m), 3,80 (2H, s), 4,06 (2H, q, J = 7 Hz), 6,98 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,21 (1H, s ancho), 7,55 (1H, d, J = 2 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 8,01 (1H, d, J = 2 Hz); m/z (API^+) 409, 411 (MH^+).

Ejemplo 8

N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-acetil-4-iso-propoxibenzamida

^{1}H NMR (250 MHz, d_4 MeOH) δ: 1,16 (6H, d, J = 6 Hz), 2,35 (3H, s), 2,46-2,51 (2H, m), 2,81-2,86 (2H, m), 3,66 (2H, s), 6,96 (1H, d, J = 8,5 Hz),7,06 (1H, d, J = 2 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 8,5, 2 Hz), 7,95 (1H, d, J = 2 Hz); m/z (API^+); 387 (MH^+).

Ejemplo 9

N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-acetil-4-etilbenzamida

^{1}H NMR (250 MHz, d_4 MeOH) δ: 1,03 (3H, t, J = 7 Hz), 2,45 (3H, s), 2,57 (2H, m), 2,92 (2H, m), 3,75 (2H, s), 7,17 (1H, d, J = 2 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,51 (1H, d, J = 2 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 8,5, 2 Hz), 8,07 (1H, d, J = 2 Hz); m/z (API$^+$): 357 (MH^+).

Ejemplo 10

N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-bromo-4-etilbenzamida

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1,26 (3H, t), 2,77 (4H, m), 3,17 (2H, t), 3,98 (2H, s), 7,28 (1H, d), 7,34 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 7,81 (1H, s), 8,01 (1H, d); m/z (API+): 393,1 (M^+; 95%).

Ejemplo 11

N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-cloro-4-iso-propoxibenzamida

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1,42 (6H, d), 2,74 (2H, t), 3,17 (2H, t), 3,99 (2H, s), 4,67 (1H, m), 6,99 (1H, d), 7,28 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,69 (1H, s), 7,74 (1H, dd), 7,87 (1H, d); m/z (API+): 379,2 (MH^+; 100%).

Ejemplo 12

N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-4-etoxi-3-trifluorometil-benzamida

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1,49 (3H, t), 2,74 (2H, t), 3,17 (2H, t), 4,00 (2H, s), 4,21 (2H, q), 7,07 (1H, d), 7,29 (1H, d), 7,51 (1H, d), 7,69 (1H, s), 8,03 (2H, m); m/z (API+): 399,1 (MH^+; 100%).

Ejemplo 13

N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-ciano-4-etoxi-benzamida

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,53 (3H, t), 2,75 (2H, t), 3,17 (2H, t), 4,00 (2H, s), 4,24 (2H, q), 7,06 (1H, d), 7,27 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,66 (1H, s), 8,07 (2H, m); m/z (API+): 356,2 (MH^+; 100%).

Ejemplo 14

N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-acetil-4-etoxi-benzamida

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1,54 (3H, t), 2,68 (3H, s), 2,74 (2H, t), 3,17 (2H, t), 4,00 (2H, s), 4,24 (2H, q), 7,07 (1H, d), 7,29 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,91 (1H, s), 8,14 (1H, dd), 8,18 (1H, d); m/z (API+): 373,3 (MH^+; 100%).

Ejemplo 15

N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-4-etil-3-trifluorometil-benzamida

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1,29 (3H, t), 2,75 (2H, t), 2,90 (2H, q), 3,18 (2H, t), 4,00 (2H, s), 7,31 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,78 (1H, s), 7,97 (1H, dd), 8,08 (1H, d); m/z (API+); 383,2 (MH^+; 100%).

Ejemplo 16

N-(5,8-Dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-4-metoxi-3-trifluorometilbenzamida

^{1}H NMR (d^6DMSO) δ: 2,46 (2H, t), 2, 78 (2H, t), 3,66 (2H, s), 3,82 (3H, s), 7,27 (1H, d, J = 8 Hz), 7,38 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 1 Hz), 8,10 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 10,07 (1H, s); m/z (API^+): 420,9, 419,0 (MH^+, 100% del modelo isotópico esperado).

Ejemplo 17

N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-bromo-4-metoxibenzamida

^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 2,68 (2H, m), 3,01 (2H, m), 3,84 (2H, s), 3,86 (3H, s), 7,06 (1H, d, J = 8 Hz), 7,29 (1H, d, J = 1 Hz), 7,59 (1H, d, J = 1 Hz), 7,84 (dd, J = 8, 2 Hz), 8,05 (1H, d, J = 2 Hz); m/z (API+); 396,9 (MH^+; 90%), 395,0 (MH^+; 60%).

Ejemplo 18

N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida

^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 2,67 (2H, t, J = 7 Hz), 3,01 (2H, t, J = 7 Hz), 3,81 (2H, s), 3,85 (3H, s), 7,11 (1H, t, J = 10 Hz), 7,23 (1H, d, J = 1 Hz), 7,58-7,63 (2H, m), 7,67 (1H, dd, J = 8, 2 Hz); m/z (API+); 335 (MH^+; 100%).

Ejemplo 19

N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-bromo-4-iso-propoxibenzamida

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1,42 (6H, d, J = 7 Hz), 2,73 (2H, t, J = 7 Hz), 3,16 (2H, t, J = 7 Hz), 3,97 (2H, s), 4,66 (2H, m), 6,94 (1H, d, J = 8 Hz), 7,28 (1H, d, J = 2 Hz), 7,49 (1H, d, J = 2 Hz), 7,74 (1H, s), 7,80 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2 Hz); m/z (API); 424,9, 423,0 (MH^+; 100%).

Ejemplo 20

N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-4-metoxi-3-pentafluoroetil-benzamida

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,73 (2H, t), 3,16 (2H, t), 3,95 (3H, s), 3,98 (2H, s), 7,1 (1H, d), 7,29 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,81 (1H, s), 8,01 (1H, d), 8,07 (1H, d); m/z (API^+): 435 $(M+H)^+$.

Ejemplo 21

N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-4-iso-propoxi-3-trifluorometil-benzamida

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,40 (6H, d, J = 6 Hz), 2,71 (2H, t), 3,14 (2H, t),4,10 (2H, s), 4,72 (1H, m), 7,04 (1H, d), 7,47 (1H, d), 8,02 (3H, m); m/z (API^+): 413 (MH^+; 90%).

Ejemplo 22

N-(5-Bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-bromo-4-metoxibenzamida

^{1}H NMR (250 MHz, d_6 DMSO) δ: 2,56 (2H, t), 2,98 (2H, t), 3,83 (2H, s), 3,94 (3H, s), 7,26 (1H, d), 7,49 (1H, s), 7,93 (1H, s), 8,01 (1H, d), 8,23 (1H, d), 10,19 (1H, s); m/z (API^+); 440,8 (MH^+ 100%).

Ejemplo 23

N-(5-Bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-4-metoxi-3-trifluorometil-benzamida

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,73 (2H, t), 3,19 (2H, t), 3,99 (*aprox.* 5H, s), 7,08 (1H, d, J = 9 Hz), 7,35 (1H, d), 7,70 (1H, d, J = 2 Hz), 7,90 (1H, s), 8,07 (2H, m); m/z (API^+): 428,2 (MH^+).

Ejemplo 24

N-(5-Bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-4-etoxi-3-trifluorometil-benzamida

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1,49 (3H, t), 2,73 (2H, t), 3,19 (2H, t), 3,98 (2H, s), 4,20 (2H, q), 7,05 (1H, d), 7,33 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,91 (1H, s), 8,03 (2H, m); m/z (API+); 443 (MH^+; 100%).

Ejemplo 25

N-(5-Bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-ciano-4-etoxibenzamida

^{1}H NMR (250 MHz, d_6 DMSO) δ: 1,46 (3H, t), 2,63 (2H, t), 3,06 (2H, t), 3,91 (2H, s), 4,36 (2H, q), 7,45 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,97 (1H, d), 8,29 (1H, dd), 8,41 (1H, d), 10,29 (1H, s); m/z (API+): 400 (MH^+; 100%).

Ejemplo 26

N-(5-Bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-acetil-4-etoxibenzamida

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1,54 (3H, t), 2,67 (3H, s), 2,70 (2H, t), 3,16 (2H, t), 3,98 (2H, s), 4,23 (2H, q), 7,07 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,72 (1H, d), 8,02 (1H, s), 8,13 (1H, dd), 8,19 (1H, d); m/z (API+): 417 (MH^+; 100%).

Ejemplo 27

N-(5-Bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-acetil-4-iso-propoxibenzamida

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,46 (6H, d, J = 6 Hz), 2,66 (3H, s), 2,71 (2H, t), 3,16 (2H, t), 3,99 (2H, s), 4,81 (1H, m), 7,07 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,35 (1H, d, J = 2 Hz), 7,72 (1H, d, J = 2 Hz), 7,90 (1H, s), 8,12 (1H, dd, J = 8,5, 2 Hz), 8,16 (1H, d, J = 2 Hz); m/z (API^+): 431 (MH^+).

Ejemplo 28

N-(5-Bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-cloro-4-etoxibenzamida

^{1}H NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,51 (3H, t, J = 7 Hz), 2,71 (2H, t, J = 7 Hz), 3,16 (2H, t, J = 7 Hz), 3,98 (2H, s), 4,18 (2H, q, J = 7 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8 Hz), 7,35 (1H, d, J = 1 Hz), 7,66 (1H, d), 7,70 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,87 (1H, d, J = 1 Hz); m/z (API^+): 409 (MH^+).

Ejemplo 29

N-(5-Bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-bromo-4-etoxibenzamida

^{1}H NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,52 (3H, t, J = 7 Hz), 2,71 (2H, t, J = 7 Hz), 3,17 (2H, t, J = 7 Hz), 3,98 (2H, s), 4,18 (2H, q, J = 7 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8 Hz), 7,35 (1H, d, J = 1 Hz), 7,66 (1H, d), 7,71 (1H, s), 7,79 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 8,04 (1H, d, J = 1 Hz); m/z (API$^+$): 44,9 (MH^+ 100%).

Ejemplo 30

N-(5-Bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-ciano-4-iso-propilbenzamida

^{1}H NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.35 (6H, d, J = 7 Hz), 2,73 (2H, t, J = 7 Hz), 3,18 (2H, t, J = 7 Hz), 3,44 (1H, m), 3,99 (2H, s), 7,35 (1H, d, J = 1 Hz), 7,53 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,95 (1H, s), 8,05 (1H, dd, J = 7, 1 Hz), 8,11 (1H, d, J = 1 Hz); m/z (API$^+$): 398 (MH^+).

Ejemplo 31

N-(5-Trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-cloro-4-etoxibenzamida

^{1}H NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,52 (3H, t, J = 7 Hz), 2,91 (2H, m), 3,14 (2H, m), 4,07 (2H, s), 4,17 (2H, q, J = 7 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8 Hz), 7,59 (1H, d, J = 1 Hz), 7,66 (1H, d), 7,79 (2H, m), 7,88 (1H,d, J = 1 Hz); m/z (API$^+$): 399 (MH^+ 90%).

Ejemplo 32

N-(5-Trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-4-metoxi-3-trifluorometilbenzamida

^{1}H NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,88 (2H, m), 3,10 (2H, m), 3,98 (3H, s), 4,05 (2H, m), 7,07 (1H, m), 7,61 (2H, m), 8,01 (1H, m), 8,08 (2H, m); m/z (API$^+$): 419 (MH^+ 85%).

Ejemplo 33

N-(5-Trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-fluoro-4-metoxi-benzamida

^{1}H NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,91 (2H, m), 3,15 (2H, m), 3,97 (3H, s), 4,08 (2H, s), 7,03 (1H, t, J = 7 Hz), 7,61 (4H, m), 7,78 (1H, s ancho); m/z (API$^+$): 369 (MH^+ 85%).

Ejemplo 34

N-(5,8-Dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-cloro-4-etoxibenzamida

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1,52 (3H, t), 2,76 (2H, t), 3,14 (2H, t), 4,00 (2H, s), 4,20 (2H, q), 7,00 (1H, d), 7,78 (1H, dd), 7,93 (1H, d), 8,29 (1H, s), 8,51 (1H, s); m/z (API^+): 399,0 (M^+; 100%).

Ejemplo 35

N-(5,8-Dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-bromo-4-etoxibenzamida

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1,53 (3H, t), 2,78 (2H, t), 3,16 (2H, t), 4,05 (2H, s), 4,19 (2H, q), 6,97 (1H, d), 7,83 (1H, dd), 8,11 (1H, d), 8,28 (1H, s), 8,52 (1H, s); m/z (API^+): 445,0 (MH^+; 100%).

Ejemplo 36

N-(5,8-Dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-ciano-4-etoxibenzamida

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1,54 (3H, t), 2,77 (2H, t), 3,15 (2H, t), 4,05 (2H, s), 4,26 (2H, q), 7,09 (1H, d), 8,10 (2H, m), 8,27 (1H, s), 8,49 (1H, s); m/z (API^+): 390,1 (M+; 100%).

Ejemplo 37

N-(5,8-Dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-acetil-4-etoxibenzamida

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1,54 (3H, t), 2,68 (3H, s), 2,75 (2H, t), 3,14 (2H, t), 4,03 (2H, s), 4,25 (2H, q), 7,09 (1H, d), 8,12 (1H, dd), 8,25 (1H, d), 8,40 (1H, s), 8,48 (1H, s); m/z (API^+): 407,1 (M^+; 100%).

Ejemplo 38

N-(5,8-Dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 2,75 (2H, t), 3,14 (2H, t), 3,97 (3H, s), 4,02 (2H, s), 7,06 (1H, t), 7,66 (2H, m), 8,33 (1H, s), 8,50 (1H, s);m/z (API^+): 369,0 (M^+; 70%), 410,3 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 39

N-(5,8-Dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-bromo-4-metoxibenzamida

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 2,76 (2H, t), 3,14 (2H, t), 3,99 (3H, s), 4,03 (2H, s), 7,00 (1H, d),

7,86 (1H, dd), 8,11 (1H, d), 8,29 (1H, s), 8,51 (1H, s); m/z (API^+); 452,9 ($M+Na^+$; 100%).

Ejemplo 40

N-(5,8-Dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-acetil-4-iso-propoxibenzamida

^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 1,46 (6H, d, J = 6 Hz), 2,67 (3H, s), 2,75 (2H, t), 3,14 (2H, t), 4,03 (2H, s), 4,82 (1H, m), 7,09 (1H, d), 8,11 (1H, dd), 8,23 (1H, d), 8,40 (1H, s), 8,48 (1H, s); m/z (API^+): 421,0 (M^+; 100%).

Ejemplo 41

N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-ciano-4-iso-propoxibenzamida

m/z (API^+): 370,0 (MH^+; 100%, modelo isotópico esperado para M^+ $C_{20}H_{20}ClN_3O_2$).

DATOS FARMACOLÓGICOS

1. Método de ensayo de unión

La Patente WO 92/22293 (SmithKline Beecham) describe compuestos que tienen actividad anticonvulsionante, incluyendo entre otros el compuesto *trans*-(+)-6-acetil-4S-(4-fluorobenzoilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-3R-ol (denominado aquí en lo sucesivo Compuesto A). Se ha encontrado que los compuestos de la Patente WO 92/22293 se unen a un nuevo receptor obtenible a partir de tejido de prosencéfalo de rata, como se describe en la Patente WO 96/18650 (SmithKline Beecham). La afinidad de los compuestos de ensayo por el sitio del nuevo receptor se estima como sigue.

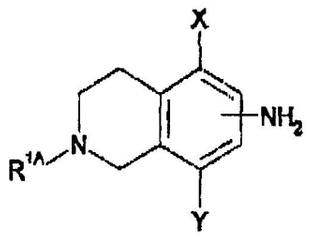
Método

Se obtiene tejido de prosencéfalo completo a partir de ratas. Primero el tejido se homogeneiza en tampón (habitualmente Tris/HCl 50 mM, pH 7,4). El tejido homogeneizado se lava por centrifugación y resuspensión en el mismo tampón y después se almacena a -70°C hasta ser utilizado.

Para llevar a cabo el ensayo de unión a un radioligando, partes alícuotas del tejido preparado como se ha indicado anteriormente (habitualmente a una concentración de 1-2 mg de proteína/ml) se mezclan con alícuotas de [3H]-Compuesto A disuelto en tampón. La concentración final de [3H]-Compuesto A en la mezcla es habitualmente 20 nM. La mezcla

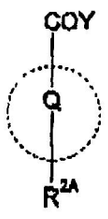
N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-bromo-4-metoxibenzamida;
N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida;
N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-bromo-4-iso-propoxibenzamida;
N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-4-metoxi-3-pentafluoroetil-benzamida;
N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-4-iso-propoxi-3-trifluorometil-benzamida;
N-(5-Bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-bromo-4-metoxibenzamida;
N-(5-Bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-4-metoxi-3-trifluorometil-benzamida;
N-(5-Bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-4-etoxi-3-trifluorometil-benzamida;
N-(5-Bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-ciano-4-etoxibenzamida;
N-(5-Bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-acetil-4-etoxibenzamida;
N-(5-Bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-acetil-4-iso-propoxibenzamida;
N-(5-Bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-cloro-4-etoxibenzamida;
N-(5-Bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-bromo-4-etoxibenzamida;
N-(5-Bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-ciano-4-iso-propilbenzamida;
N-(5-Trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-cloro-4-etoxibenzamida;
N-(5-Trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-4-metoxi-3-trifluorometilbenzamida;
N-(5-Trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-fluoro-4-metoxi-benzamida;
N-(5,8-Dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-cloro-4-etoxibenzamida;
N-(5,8-Dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-bromo-4-etoxibenzamida;
N-(5,8-Dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-ciano-4-etoxibenzamida;
N-(5,8-Dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-acetil-4-etoxibenzamida;
N-(5,8-Dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida;
N-(5,8-Dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-bromo-4-metoxibenzamida;
N-(5,8-Dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-acetil-4-iso-propoxibenzamida;
N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-ciano-4-iso-propoxibenzamida;
o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un procedimiento para la preparación de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

en la que R^{1A} es R^1 o preferiblemente un grupo convertible en R^1, y R^1, X e Y son como se han definido aquí anteriormente, con un compuesto de fórmula (III)



(III)

en la que Q es como se ha definido aquí anteriormente;

Y es un grupo saliente tal como Cl u OH; y

R^{2A} representa hidrógeno o hasta tres sustituyentes como se han definido aquí anteriormente para R^2 en donde los grupos R^{2A} independientemente pueden ser grupos R^2 o grupos convertibles en R^2; y cuando se requiera convertir un grupo R^{1A} o R^{2A} en un grupo R^1 o R^2 respectivamente;

convertir un grupo R^1 o R^2 en otro grupo R^1 o R^2;

convertir un producto en forma de sal en la base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, o convertir el producto en forma de base libre en una sal farmacéuticamente aceptable.

9. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento y/o la profilaxis de ansiedad, manía, depresión, ataques de pánico y/o agresividad, trastornos asociados con una hemorragia subaracnoidea o un choque neural, los efectos asociados con el abandono de drogas tales como cocaína, nicotina, alcohol y benzodiazepinas, trastornos tratables y/o

prevenibles con agentes anticonvulsivos, tales como epilepsia incluyendo la epilepsia post-traumática, enfermedad de Parkinson, psicosis, migraña, isquemia cerebral, enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades degenerativas tales como corea de Huntingdon, esquizofrenia, trastornos obsesivos y compulsivos (OCD), déficits neurológicos asociados con el SIDA, trastornos del sueño (incluyendo los trastornos de los ritmos circadianos, insomnio y narcolepsia), tics (p.ej., síndrome de Giles de la Tourette), lesiones cerebrales traumáticas, tinnitus, neuralgia, especialmente neuralgia trigeminal, dolor neuropático, dolor dental, dolor de cáncer, actividad neuronal inapropiada que da como resultado neurodistesias en enfermedades tales como diabetes, esclerosis múltiple (MS) y enfermedad de las neuronas motoras, ataxias, rigidez muscular (espasticidad), disfunción de la articulación temporomandibular, y esclerosis lateral amiotrófica (ALS), que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

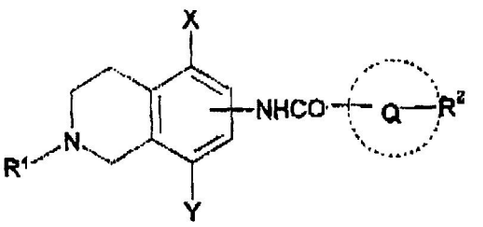
10. Un método de tratamiento y/o profilaxis de ansiedad, manía, depresión, ataques de pánico y/o agresividad, trastornos asociados con una hemorragia subaracnoidea o un choque neural, los efectos asociados con el abandono de drogas tales como cocaína, nicotina, alcohol y benzodiazepinas, trastornos tratables y/o prevenibles con agentes anticonvulsivos, tales como epilepsia incluyendo la epilepsia post-traumática, enfermedad de Parkinson, psicosis, migraña, isquemia cerebral, enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades degenerativas tales como corea de Huntingdon, esquizofrenia, trastornos obsesivos y compulsivos (OCD), déficits neurológicos asociados con el SIDA, trastornos del sueño (incluyendo los trastornos de los ritmos circadianos, insomnio y narcolepsia), tics (p.ej., síndrome de Giles de la Tourette), lesiones cerebrales traumáticas, tinnitus, neuralgia, especialmente neuralgia trigeminal, dolor neuropático, dolor dental, dolor de cáncer, actividad neuronal inapropiada que da como resultado neurodistesias en enfermedades tales como diabetes, esclerosis múltiple (MS) y enfermedad de las neuronas motoras, ataxias, rigidez muscular (espasticidad), disfunción de la articulación temporomandibular, y esclerosis lateral amiotrófica (ALS), que comprende administrar al paciente que lo necesita una cantidad eficaz o profiláctica de un compuesto de fórmula (I) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o

la profilaxis de ansiedad, manía, depresión, ataques de pánico y/o agresividad, trastornos asociados con una hemorragia subaracnoidea o un choque neural, los efectos asociados con el abandono de drogas tales como cocaína, nicotina, alcohol y benzodiazepinas, trastornos tratables y/o prevenibles con agentes anticonvulsivos, tales como epilepsia incluyendo la epilepsia post-traumática, enfermedad de Parkinson, psicosis, migraña, isquemia cerebral, enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades degenerativas tales como corea de Huntingdon, esquizofrenia, trastornos obsesivos y compulsivos (OCD), déficits neurológicos asociados con el SIDA, trastornos del sueño (incluyendo los trastornos de los ritmos circadianos, insomnio y narcolepsia), tics (p.ej., síndrome de Giles de la Tourette), lesiones cerebrales traumáticas, tinnitus, neuralgia, especialmente neuralgia trigeminal, dolor neuropático, dolor dental, dolor de cáncer, actividad neuronal inapropiada que da como resultado neurodistesias en enfermedades tales como diabetes, esclerosis múltiple (MS) y enfermedad de las neuronas motoras, ataxias, rigidez muscular (espasticidad), disfunción de la articulación temporomandibular, y esclerosis lateral amiotrófica (ALS).

RESUMEN

Compuestos de fórmula (I):



(I)

en la que:

Q es un anillo de arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico;

$\mathbf{R^1}$ es hidrógeno;

$\mathbf{R^2}$ es hidrógeno o hasta tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, NO_2, CN, N_3, CF_3-O-, CF_3-S, CF_3SO_2-, CF_3CO-, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{1-6}, alquinilo C_{1-6}, perfluoroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquil C_{3-6}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-6}-O-, alquil C_{1-6}-CO-, cicloalquil C_{3-6}-O-, cicloalquil C_{3-6}-CO-, cicloalquil C_{3-6}-alquil C_{1-4}-O-, cicloalquil C_{3-6}-alquil C_{1-4}-CO-, fenilo, fenoxi, benciloxi, benzoílo, fenil-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-6}-S-, alquil C_{1-6}-SO_2-, (alquil C_{1-4})$_2$-NSO_2-, (alquil C_{1-4})-$NHSO_2$-, (alquil C_{1-})$_2$-NCO-, (alquil C_{1-4})-NHCO- ó $CONH_2$, o $-NR^3R^4$ en donde $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno o alquilo C_{1-4}, y $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, formilo, -CO_2-alquilo C_{1-4} o -CO-alquilo C_{1-4}, o dos grupos $\mathbf{R^2}$ juntos forman un anillo carbocíclico que es saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con -OH u =O;

X es halógeno, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} o perfluoroalquilo C_{1-6}, e

Y es hidrógeno, halógeno, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} o perfluoroalquilo C_{1-6};

pero excluyendo los compuestos N-(5-yodo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-4-azidobenzamida y N-(5-yodo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-benzoil-2-metoxibenzamida;

y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables poseen actividad anticonvulsionante y son útiles en el tratamiento de diversos trastornos.

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) No. SOLICITUD:

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN:

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: 9915589.7

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: Julio 2,1999

(33) PAÍS: INGLATERRA

(51) INT. CL.:

(71) SOLICITANTE:
SMITHKLINE BEECHAM p.l.c.

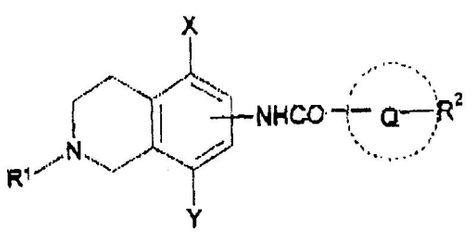
(72) INVENTOR/ES:
John David HARLING
Mervyn THOMPSON

(74) APODERADO:
GERMAN CASTILLO GRAU

(54) TÍTULO: NUEVOS COMPUESTOS

(57) RESUMEN:

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que:

Q es un anillo de arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico;

$\mathbf{R^1}$ es hidrógeno;

$\mathbf{R^2}$ es hidrógeno o hasta tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, NO_2, CN, N_3, CF_3-O-, CF_3-S, CF_3SO_2-, CF_3CO-, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{1-6}, alquinilo C_{1-6}, perfluoroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquil C_{3-6}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-6}-O-, alquil C_{1-6}-CO-, cicloalquil C_{3-6}-O-, cicloalquil C_{3-6}-CO-, cicloalquil C_{3-6}-alquil C_{1-4}-O-, cicloalquil C_{3-6}-alquil C_{1-4}-CO-, fenilo, fenoxi, benciloxi, benzoílo, fenil-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-6}-S-, alquil C_{1-6}-SO_2-, (alquil C_{1-4})$_2$-NSO_2-, (alquil C_{1-4})-$NHSO_2$-, (alquil C_{1-4})$_2$-NCO-, (alquil C_{1-4})-NHCO- ó $CONH_2$, o -NR^3R^4 en donde $\mathbf{R^3}$ es hidrógeno o

alquilo C_{1-4}, y $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, formilo, $-CO_2$-alquilo C_{1-4} o -CO-alquilo C_{1-4}, o dos grupos $\mathbf{R^2}$ juntos forman un anillo carbocíclico que es saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con -OH u =O;

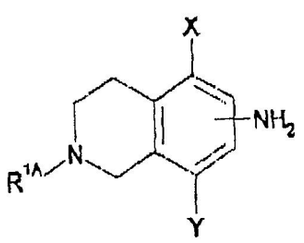
X es halógeno, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} o perfluoroalquilo C_{1-6}, e

Y es hidrógeno, halógeno, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} o perfluoroalquilo C_{1-6};

pero excluyendo los compuestos N-(5-yodo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-4-azidobenzamida y N-(5-yodo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-benzoil-2-metoxibenzamida;

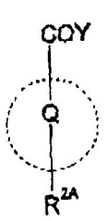
o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un procedimiento para la preparación de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

en la que $\mathbf{R^{1A}}$ es $\mathbf{R^1}$ o preferiblemente un grupo convertible en $\mathbf{R^1}$, y $\mathbf{R^1}$, **X** e **Y** son como se han definido aquí anteriormente, con un compuesto de fórmula (III)



(III)

en la que **Q** es como se ha definido aquí anteriormente;

Y es un grupo saliente tal como Cl u OH; y

$\mathbf{R^{2A}}$ representa hidrógeno o hasta tres sustituyentes como se han definido aquí anteriormente para $\mathbf{R^2}$ en donde los grupos $\mathbf{R^{2A}}$ independientemente pueden ser grupos $\mathbf{R^2}$ o grupos convertibles en $\mathbf{R^2}$; y cuando se requiera convertir un grupo $\mathbf{R^{1A}}$ o $\mathbf{R^{2A}}$ en un grupo $\mathbf{R^1}$ o $\mathbf{R^2}$ respectivamente;

convertir un grupo $\mathbf{R^1}$ o $\mathbf{R^2}$ en otro grupo $\mathbf{R^1}$ o $\mathbf{R^2}$;

convertir un producto en forma de sal en la base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, o convertir el producto en forma de base libre en una sal farmacéuticamente aceptable.

54
52

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00049344 00000000 Folios: 53
Fecha (AMD): 2000-06-30 15:50:46
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS MINIMOS PARA ADM

PATENTE DE INVENCIÓN [ ] **MODELO DE UTILIDAD [ ]**

- Nombre e identificación del Solicitante [ ]
- Nombre e identificación del Inventor [ ]
- Título o nombre de la Invención [ ]
- Descripción 5 [ ]
- Reivindicaciones 40 [ ]
- Resumen 43 [ ]
- Comprobante de Pago [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Nombre e identificación del peticionario [ ]
- Nombre e identificación del inventor o diseñador [ ]
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse [ ]
- Representación gráfica [ ]
- Comprobante de pago [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

_____.
Firma Responsable

Fecha:_____.

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-49344

Fecha: 4 de Julio del 2000.

Se certifica que:

Desde 3 de agosto de 1993,
del folio 77.223 al folio 77.227 del libro de Protocolo Nº 261 , obra el poder Nº 15.346 conferido por SMITHKLINE BEECHAM plc.

domiciliado(a) en Brentford, Middlesex. Inglaterra

al doctor GERMAN CASTILLO G. y/o ADRIANA CASTILLO GIBSONE y/o LUIS F. CASTILLO GIBSONE.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los mismos.

Facultad para desistir Si.

Revisado_____.

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

56

54

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

430.
2000/07/04

EXPEDIENTE 00-49344
Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [X] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [X] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI [x] **NO [ ]** **EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI [ ] **NO [X]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [ ] **NO [x]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [ ] **NO [X]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [ ] **NO [X]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 4 de Julio del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

55

formade.344

Folio 57

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

430
2000|08|10

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO 1284
EXPEDIENTE 00049.344
IPC A61K 31/47 // 31/165 // 31/33

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

SI [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI [X] NO [ ] Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI [ ] NO [X] Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).

SI [X] NO [ ] Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI [X] NO [ ] Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI [X] NO [ ] Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).

SI [X] NO [ ] Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [ ] NO [X] Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI [ ] NO [X] CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [X] NO [ ] ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,

Agosto 10 de 2000

EXAMINADOR TECNICO

202007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

56

Folio 58

372.
2000/08/10

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO	1284
EXPEDIENTE	00 049.344
IPC	A 61 K 31/47 // 31/165 // 31/33

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. El título debe mencionar el tipo químico que caracteriza a los nuevos compuestos inventados. Hacer la aclaración necesaria.

2. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Agosto 10 del 2000

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia