117

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00049344 00000006 Folios: 48
Fecha (AMD): 2006-02-09 14:37:45
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 11,131
FECHA : FEBRERO 9 DE 2006

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49953884	09/02/2006	2,427,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL : $	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

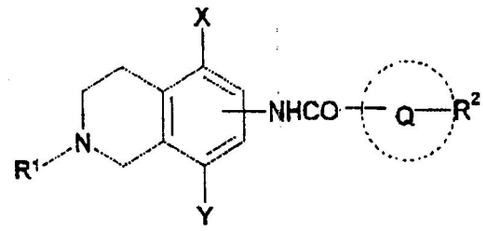
NUEVOS COMPUESTOS

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

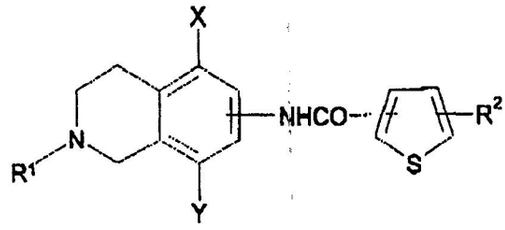
N-(5-yodo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-benzoil-2-metoxibenzamida.

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.

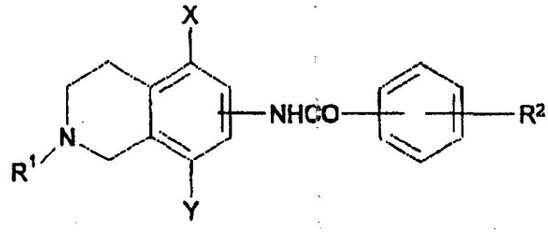
Los grupos alquilo de fórmula (I), incluyendo los grupos alquilo que son parte de otros restos tales como alcoxi o acilo, pueden ser de cadena lineal o ramificada. Los grupos fenilo en $\mathbf{R^2}$, incluyendo los grupos fenilo que forman parte de otros restos, pueden estar sustituidos independientemente con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} o alquil C_{1-6}-carbonilo. Los grupos cicloalquilo C_{3-6} adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los sustituyentes halo adecuados incluyen flúor, cloro, yodo y bromo.

Un grupo adecuado de compuestos de esta invención consiste en compuestos de fórmula (IA):



(IA)

otro grupo adecuado de compuestos consiste en compuestos de fórmula (IB):



(IB)

en la que $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, **X** e **Y** son como se han definido aquí anteriormente.

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

$\mathbf{R^1}$ es hidrógeno;

$\mathbf{R^2}$ es hidrógeno o uno o más de los siguientes grupos:

metilo, etilo, n-butilo, iso-propilo, t-butilo, fenilo, metoxi, etoxi, iso-propoxi, n-butoxi,

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 **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:

R^1 es hidrógeno;

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

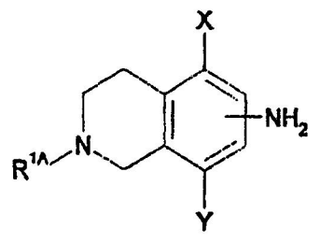
neuropático, dolor dental, dolor de cáncer, actividad neuronal inapropiada que da como resultado neurodistesias en enfermedades tales como diabetes, esclerosis múltiple (MS) y enfermedad de las neuronas motoras, ataxias, rigidez muscular (espasticidad), disfunción de la articulación temporomandibular, 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

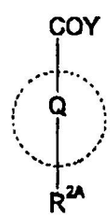
obsesivos y compulsivos (OCD), déficits neurológicos asociados con el SIDA, trastornos del sueño (incluyendo los trastornos de los ritmos circadianos, insomnio y narcolepsia), tics (p.ej., síndrome de Giles de la Tourette), lesiones cerebrales traumáticas, tinnitus, neuralgia, especialmente neuralgia 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;

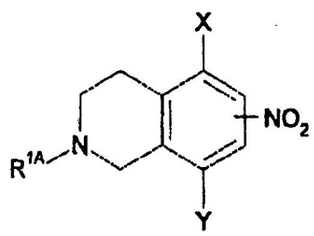
convertir un producto en forma de sal en la base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, o convertir el producto en forma de base libre en una sal farmacéuticamente aceptable.

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.

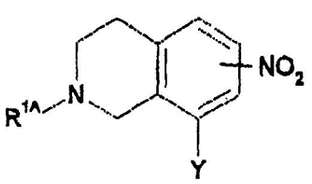
El compuesto de fórmula (II) en la que R^{1A} es hidrógeno o trifluoroacetilo, X es cloro e Y es hidrógeno se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (IV) en la que R^{1A} es hidrógeno o trifluoroacetilo, X es cloro e Y es hidrógeno, por reducción con un cloruro de estaño (II) en ácido clorhídrico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



(IV)

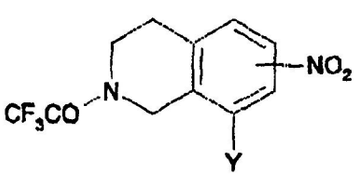
El compuesto de fórmula (IV) en la que $\mathbf{R^{1A}}$ es hidrógeno o trifluoroacetilo, **X** es cloro e **Y** es hidrógeno se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (IV) en la que **X** es yodo e **Y** es hidrógeno, por aplicación de calor en presencia de cloruro de cobre (I) en una atmósfera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

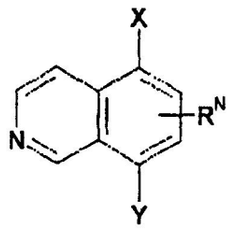
El compuesto de fórmula (V) en la que $\mathbf{R^{1A}}$ es hidrógeno e **Y** es hidrógeno se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (VI) en la que **Y** es hidrógeno por hidrólisis con carbonato de potasio en metanol.



(VI)

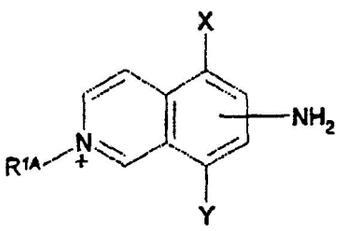
El compuesto de fórmula (VI) en la que **Y** es hidrógeno se puede preparar por reacción de N-(nitrofenil)etil-trifluoroacetamida y paraformaldehído en condiciones ácidas utilizando el procedimiento de Stokker, Tet. Lett., 1996, 37, 5453. Las N-(nitrofenil)etil-trifluoroacetamidas se pueden preparar a partir de materiales fácilmente asequibles por reacción de anhídrido 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)

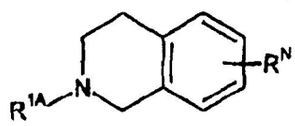
que se puede reducir, por ejemplo utilizando borohidruro de sodio, o hidrogenar, por ejemplo utilizando hidrógeno y un catalizador de paladio/carbono activado, para obtener una tetrahidroisoquinolina de fórmula (II). Cuando el compuesto de fórmula (VIII) se sustituye

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

Cuando el $\mathbf{R^1}$ 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 $\mathbf{R^N}$ y $\mathbf{R^{1A}}$ 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 (

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^{6}DMSO) 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

se incuba a temperatura ambiente durante 1 hora. El [3H]-Compuesto A unido al tejido se separa luego del [3H]-Compuesto A no unido por filtración a través de filtros de fibra de vidrio Whatman GF/B. Los filtros se lavan luego rápidamente con tampón enfriado con hielo. La cantidad de radiactividad unida al tejido capturada sobre los filtros se mide por adición de licor de centelleo de líquido a los filtros y seguidamente se realiza el recuento en un contador de centelleo de líquidos.

Con el fin de determinar la cantidad de unión "específica" de [3H]-Compuesto A, se llevan a cabo ensayos paralelos como los anteriores, en los que el [3H]-Compuesto A y el tejido se incuban juntos en presencia de Compuesto A sin marcar (habitualmente 3 μM). La cantidad de unión del [3H]-Compuesto A que queda en presencia de este compuesto no marcado se define como unión "no específica". Esta cantidad se resta de la cantidad total de unión de [3H]-Compuesto A (es decir la presente en ausencia de compuesto no marcado) para obtener la cantidad de unión "específica" de [3H]-Compuesto A al nuevo sitio.

La afinidad de la unión de los compuestos de ensayo con el nuevo sitio puede estimarse incubando juntos [3H]-Compuesto A y tejido en presencia de un intervalo de concentraciones del Compuesto A que va a ensayarse. La disminución en el nivel de unión específica de [3H]-Compuesto A como resultado de la competición por las concentraciones crecientes del compuesto gráficamente y se utiliza análisis de regresión no lineal de la curva resultante para proporcionar una estimación de la afinidad de los compuestos en términos del valor de pKi.

Resultados

Los compuestos de esta invención fueron activos (pKi >6) en este ensayo. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 1, 10-12, 15 y 38 dieron valores de pKi mayores que 7 y los de los Ejemplos 2-9, 13, 14, 16, 22-37 y 39-41 dieron valores mayores que 8.

2. Ensayo MEST

El ensayo del umbral máximo de convulsiones provocadas por electrochoque (MEST) en roedores es particularmente sensible para detectar propiedades anticonvulsivas[1] potenciales. En este modelo, los agentes anticonvulsionantes elevan el umbral de convulsiones inducidas eléctricamente mientras que los proconvulsionantes disminuyen el umbral de las convulsiones.

Método para modelo de ratones

Se asignan aleatoriamente ratones (machos intactos, Charles River, raza U.K. CD-1, 25-30 g) a grupos de 10-20 y se dosifican oral o intraperitonalmente a un volumen de dosis de 10 ml/kg con diversas dosis de compuesto (0,3-300 mg/kg) o vehículo. Después los ratones se someten, 30 o 60 minutos después de la dosis, a un solo electrochoque (0,1 segundos, 50 Hz, forma de onda sencida) administrado vía electrodos corneales. La corriente media y la desviación típica requeridas para inducir una convulsión tónica en el 50% (CC_{50}) de los ratones en un grupo particular de tratamiento se determina por el método "arriba y abajo" de Dixon y Mood (1948)[2]. Se hacen comparaciones estadísticas entre los grupos tratados con vehículo y tratados con fármaco utilizando el método de Litchfield y Wilcoxon (1949)[3].

En animales testigo la CC_{50} es habitualmente 14-18 mA. Por lo tanto el primer animal del grupo testigo se somete a una corriente de 16 mA. Si no se produce una convulsión tónica, la corriente se eleva para el ratón subsiguiente. Si ocurre una convulsión tónica, entonces la corriente se disminuye y así hasta que todos los animales del grupo hayan sido ensayados.

Se llevan a cabo estudios utilizando un generador de choque por corriente constante de Hugo Sachs Electronik con control totalmente variable del nivel de choque de 0 a 300 mA y se utilizan normalmente escalones de 2 mA.

Resultados

Los compuestos de esta invención dosificados a 10 mg/kg por la ruta oral como una suspensión en metil-celulosa y ensayados una hora después de la dosificación mostraron un incremento en el umbral de las convulsiones.

Método para modelo de rata

El umbral de las convulsiones por electrochoque máximo (extensión tónica de las patas traseras) en ratas machos (Sprague Dawley, 80-150 g, 6 semanas de edad) se determinó empleando un estimulador de Hugo Sachs Electronik que descargó una corriente constante (de 0,3 segundos de duración; 1-300 mA en escalones de 5 a 20 mA). El procedimiento es similar al descrito anteriormente para ratones y todos los detalles son como los publicó Upton y col., 4.

Se calcula el incremento o la disminución porcentuales en CC_{50} para cada grupo comparado con el testigo. Los fármacos se suspenden en metil-celulosa al 1%.

Resultados

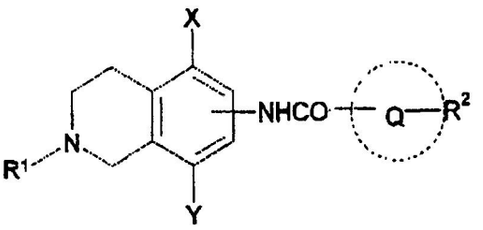
A una dosificación de 2 mg/kg p.o. en 2 h, los compuestos de los Ejemplos 2, 3, 5, 7 y 8 dieron incrementos significativos de 390, 140, 210, 410 y 114%, respectivamente.

Referencias

1. Loscher, W. y Schmidt, D. (1988). Epilepsy Res., **2**, 145-181
2. Dixon, W.J. y Mood, A.M. (1948). J. Amer. Stat. Assn., **43**, 109-126
3. Litchfield, J.T. y Wilcoxon, F. (1949). J. Pharmacol, exp. Ther., **96**, 99-113
4. N.Upton, T.P.Blackburn, C.A.Campbell, D.Cooper, M.L.Evans, H.J.Herdon, P.D.King, A.M.Ray, T.O.Stean, W.N.Chan, J.M.Evans y M.Thompson. (1997). B.J. Pharmacol, **121**, 1679-1686

REIVINDICACIONES

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

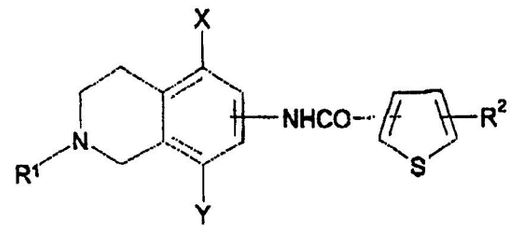
Y es hidrógeno, halógeno, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} o perfluoroalquilo C_{1-6};

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.

2. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que es una (tetrahidroisoquinolin-7-il)-carboxamida.

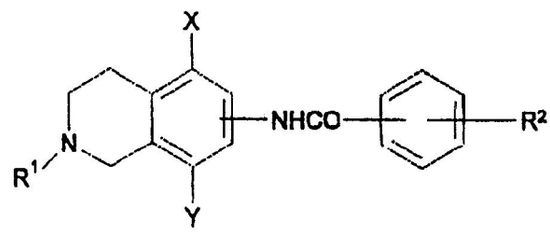
3. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (IA):



(IA)

en la que **R^1**, **R^2**, **X** e **Y** son como se han definido aquí anteriormente.

4. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (IB):



(IB)

en la que **R^1**, **R^2**, **X** e **Y** son como se han definido aquí anteriormente.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que

R^1 es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno o uno o más de los siguientes grupos:

metilo, etilo, n-butilo, iso-propilo, t-butilo, fenilo, metoxi, etoxi, iso-propoxi, n-butoxi, 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}.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el 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.

7. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que es:

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;

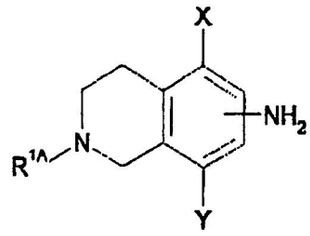
N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-acetil-4-etoxi-benzamida;

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;

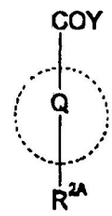
N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-bromo-4-metoxibenzamida;
N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida;
N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-bromo-4-iso-propoxibenzamida;
N-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-4-metoxi-3-pentafluoroetil-benzamida;
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;
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.

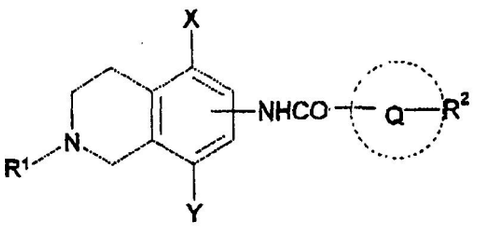
10. Compuesto de fórmula (I) o sal o solvato farmaceuticamente aceptables para administrar en cantidad eficaz o profilactica a pacientes afectados de ansiedad, manía, depresión, ataques de pánico y/o agresividad, trastornos asociados con una hemorragia subaracnoidea o un choque neural, los efectos asociados con el abandono de drogas tales como la cocaína, nicotina, alcohol y benzodiazepinas, trastornos tratables y/o prevenibles con agentes anticonvulsionantes, 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 múltipla (MS) y enfermedad de las neuronas motoras, ataxias, rigidez muscular (espasticidad), disfunción de la articulación temporomandibular, y esclerosis lateral amiotrófica (ALS).

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.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

EXTRACTO PARA LA PUBLICACION

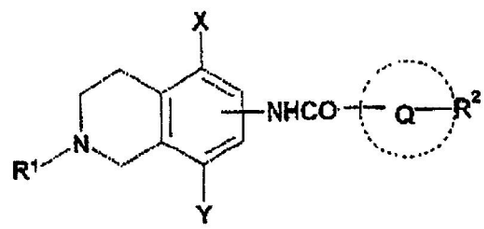
SOLICITUD DE PATENTE

.(21).	No. SOLICITUD	.(51)	INT.CL:
.(22)	FECHA DE PRESENTACION	.(71)	SOLICITANTE: SMITHKLINE BEECHAM p.l.c.
.(30)	PRIORIDAD		
.(31)	No. DE SOLICITUD	.(72)	INVENTORES:
.(32)	FECHA DE PRESENTACION		
.(33)	PAIS	.(74)	APODERADO: GERMAN CASTILLO GRAU

.(54) TITULO: NUEVOS COMPUESTOS

.(57) RESUMEN

Compuestos de fórmula (I):



(I)

en la que:

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

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-, 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.

164
177

375
2006/05/25

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020/
Bogotá, D.C.,

Doctor
Germán Castillo Grau **Oficio Nº** 5552
Apoderado

REFERENCIA	**Radicación**	**00 49344**
	Trámite	**002**
	Evento	**001**
	Actuación	**430**
	Folios	**002**

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención Nº 00 49344, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

Documentos estudiados:

. Descripción: folios 5-28
. Ejemplos: folios 28-39
. Capítulo reivindicatorio estudiado: folios 120-121
. Se revindica prioridad, presentada en Gran Bretaña el 02.07.99, bajo los números 9915589
. Respecto a la solicitud divisional presentada el 09.02.06 (folios122-171), ésta no puede ser aceptada, debido a que reivindica *exactamente la misma materia* que la de la presente solicitud, la cual ya fue debidamente evaluada en el primer examen de fondo y, además, nunca recibió objeciones a la unidad de invención, por lo tanto no se ve una razón técnica aceptable para aceptar una solicitud divisional que es exactamente igual a aquella de la cual es origen.

Objeto de la invención

Según las reivindicaciones 1 a 2 de la presente solicitud, se refiere al compuesto N-(5,8-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-acetil-4-iso-propoxibenzamida, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, su procedimiento de preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen. El compuesto posee actividad anticonvulsivante.

165

Clasificación internacional de patentes A 61 K 31/47

Claridad de la solicitud

El art. 30 de la Decisión 486 contempla que *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*

Teniendo en cuenta lo anterior, el compuesto que se pretende proteger se encuentra mal escrito, ya que el término "propxibezamida" no existe

Se le pide al solicitante hacer las aclaraciones y correcciones del caso.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2,literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única Nº 10 de 2001

Doris Polo Córdoba
Jefe de la División de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 25 MAYO 2006

CONCEPTO TÉCNICO Número 0776	**EXAMINADOR TÉCNICO** Código 202024