

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-157968- -00000-0000

Fecha: 2011-11-18 17:06:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 83

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. **EXPEDIENTE No.** _____

7-([1,2,4]TRIAZOLO[1,5-A]PIRIDIN-6-IL)-4-(3,4-DICLOROFENIL)-1,2,3,4-

54. **TITULO** TETRAHIDROISOQUINOLINA Y USO DEL MISMO

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** _____

ALBANY MOLECULAR RESERCH, INC.

71. **SOLICITANTE** _____

ALBANY, NY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

DOMICILIO _____

74. **APODERADO** JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. **BOGOTÁ, D.C.** _____

AS: 118.750

PETITORIO

**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-157968- -00000-0000

5n

Fecha: 2011-11-18 17:06:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 83**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE**
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTENombre: **ALBANY MOLECULAR RESERCH, INC.**

Dirección: 26 Corporate Circle, Albany, NY 12203, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América.

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

3

REPRESENTANTE O APODERADONombre: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**

Dirección: Calle 70 A #4-41, Bogotá, Colombia.

Teléfono: 744-2200

Fax: 742-2200

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

80.410.337 TP 57492

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sirvase indicar el número de radicación (del poder). _____

4

INVENTOR (ES)
(72)Nombre: **LIU, Shuang; MOLINO, Bruce, F.; NACRO, Kassoum**

Dirección: 302 Polsinelli Drive, Schenectady, NY 12033, Estados Unidos de América; 14 Cygnet Circle, Slingerlands, NY 12159, Estados Unidos de América; 37 West Colleen Drive, Albany, NY 12205, Estados Unidos de América; respectivamente.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América; respectivamente.

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/US2010/034379

Fecha

11.05.2010

Publicación Internacional No

WO 2010/132442

A1

Fecha

18.11.2010

6 Título (54):7-([1,2,4]TRIAZOLO[1,5-A]PIRIDIN-6-IL)-4-(3,4-DICLOROFENIL)-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINA Y USO DEL MISMO**7 Clasificación Internacional (51):** _____**8 Prioridad**

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒NO ☐

US

12.05.2009

61/177,474

9 Comprobante de pago No.11-100384, 11-87860, 11-87856, 11-87851, 11-73839**Fecha** 18-11-2011

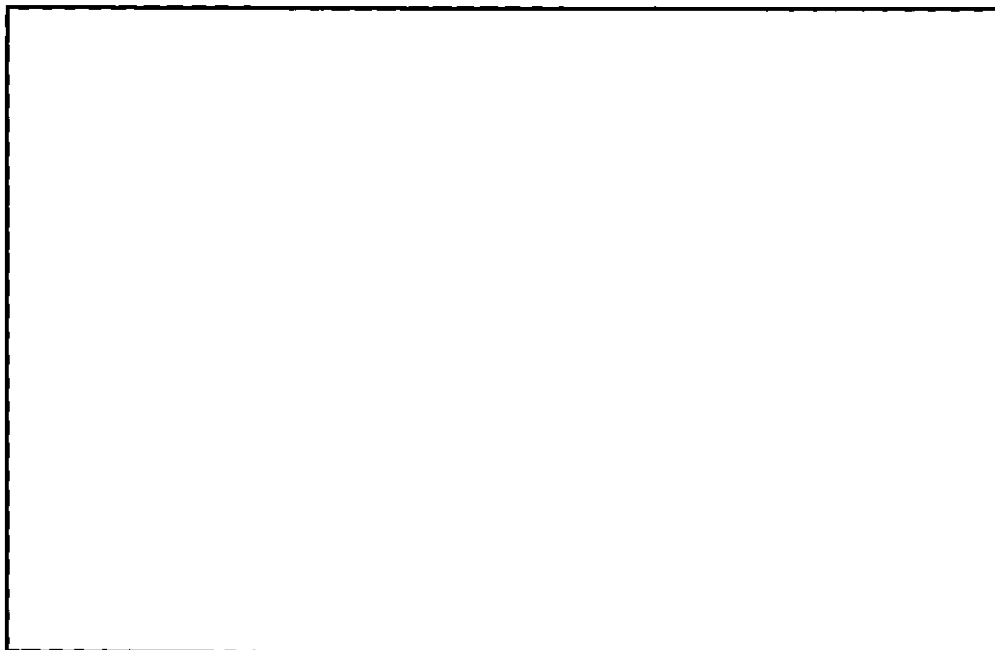
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$ 571.000
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de la persona jurídica peticionaria, en cuanto no esté inscrita en alguna Cámara de Comercio Colombiana.
- ☐ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia autenticada.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Fotocopia autenticada.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al español (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción de examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional bajo el Art. 19.
- ☒ Otros: Comprobante(s) de pago de la tasa por concepto de reivindicaciones adicionales \$ 972.000 (36*\$27.000).

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:

C.C. 80.410.337 de Usaquén TP 57492 del C.S.J.

As. 118.750³

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 100384

Bogotá D.C., Octubre 12 de 2011 - 16:59:20

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391971720	11/10/2011	26.235.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	7 TRAMITES DE SOL. DE DISENOS INDUSTRIALES	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00
=====				

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-157968- -00000-0000

Fecha: 2011-11-18 17:06:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 83

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870264 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 8513240

, Octubre 12 de 2011 - 16:59:23

AS. 118.770⁴

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

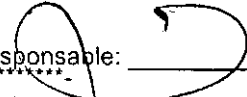
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0087860
		Bogotá D.C., Septiembre 07 de 2011 - 17:00:11

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A. NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411762621	07/09/2011	31.119.100.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO Vr. CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	540.000.00 540.000.00
			\$540.000.00
=====			

SON: **QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-157968- -00000-0000
Fecha: 2011-11-18 17:06:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 83

As. 118.750 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

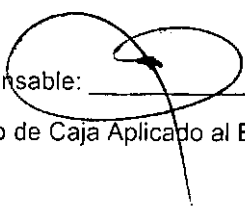
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0087856
		Bogotá D.C., Septiembre 07 de 2011 - 17:00:11

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A. NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411762621	07/09/2011	31.119.100.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	
			Vr. UNDITARIO Vr. CONCEPTO
			270.000.00 270.000.00
			\$270.000.00
			=====

SON: **DOSCIENTOS SETENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-157968- -00000-0000
Fecha: 2011-11-18 17:06:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 83

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0087851

Bogotá D.C., Septiembre 07 de 2011 - 17:00:11

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

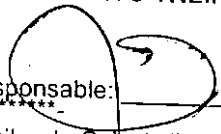
*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411762621	07/09/2011	31.119.100.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	135.000.00	135.000.00
				\$135.000.00

SON: **CIENTO TREINTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-157968-00000-0000
Fecha: 2011-11-18 17:06:48
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION
Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 83

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Septiembre 7 de 2011 - 17:00:20

AS. 118.750

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0073839
		Bogotá D.C., Agosto 01 de 2011 - 16:58:42

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.	NI 860.047.372
-------------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	456017306	01/08/2011	29.779.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-157968- -00000-0000
Fecha: 2011-11-18 17:06:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 83

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
18 November 2010 (18.11.2010)(10) International Publication Number
WO 2010/132442 A1

PCT

- (51) International Patent Classification:
A01N 43/60 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2010/034379
- (22) International Filing Date:
11 May 2010 (11.05.2010)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/177,474 12 May 2009 (12.05.2009) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): ALBANY MOLECULAR RESEARCH, INC. [US/US]; 26 Corporate Circle, Albany, NY 12203 (US).
- (72) Inventors: LIU, Shuang; 302 Polsinelli Drive, Schenectady, NY 12033 (US). MOLINO, Bruce, F.; 14 Cygnet Circle, Slingerlands, NY 12159 (US). NACRO, Kassoum; 37 West Colleen Drive, Albany, NY 12205 (US).
- (74) Agents: EVANS, Georgia et al.; Nixon Peabody LLP - Patent Group, 1100 Clinton Square, Rochester, NY 14604-1792 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report (Art. 21(3))



WO 2010/132442 A1

(54) Title: 7-([1,2,4]TRIAZOLO[1,5,-A]PYRIDIN-6-YL)-4-(3,4-DICHLOROPHENYL)-1,2,3,4-TETRAHYDROISOQUINOLINE AND USE THEREOF

(57) Abstract: Novel [1,2,4]triazolo[1,5- α]pyridinyl-6-yl-substituted tetrahydroisoquinolines are described in the present invention. These compounds and crystalline forms SA-I and N-2 are used in the treatment of various neurological and physiological disorders. Methods of making these compounds and crystalline forms SA-I and N-2 are also described in the present invention.

7-([1,2,4]TRIAZOLO[1,5-A]PIRIDIN-6-IL)-4-(3,4-DICLOROFENIL)-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINA Y USO DEL MISMO

La presente solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de patente estadounidense N° de serie 61/177,474, presentada el 12 de mayo de 2009, que se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos, formas cristalinas, composiciones y métodos para el tratamiento de diversos trastornos neurológicos y psicológicos y al uso de los compuestos y formas cristalinas en terapia de combinación. En particular, la presente invención se refiere a dichos compuestos, formas cristalinas, composiciones y métodos, donde los compuestos son derivados novedosos de tetrahidroisoquinolina sustituidos con [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinil-6-ilo. También se describen en la presente invención métodos para realizar dichos compuestos y formas cristalinas SA-1 y N-2.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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

A partir de la introducción de antidepresivos tricíclicos (TCA) hace casi 50 años atrás, los inhibidores de la recaptación de monoamina con perfiles de seguridad mejorados en gran medida han enriquecido significativamente el tratamiento de la depresión. A pesar de que los TCA son antidepresivos muy eficaces, son comunes los efectos secundarios cardiovasculares, anticolinérgicos y sedantes debido a la interacción del TCA con receptores muscarínicos,

histamínicos y adrenérgicos. La revolucionaria introducción de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) en la década de 1980 permitió que se tratara a una población más grande de pacientes debido al perfil de seguridad altamente mejorado. En el transcurso de las décadas pasadas, los inhibidores que bloquean de manera selectiva la recaptación de NE o DA, o dos de los tres neurotransmisores simultáneamente, se han vuelto disponibles para el tratamiento de trastornos del SNC que incluyen depresión, ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo (OCD), trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), dolor e incontinencia urinaria. Dos recientes análisis representativos (Liu and Molino, *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 42:13 (2007); Walter, *Drug Dev. Res.*, 65:97 (2005)) acerca de los inhibidores de la recaptación de monoamina resumieron la historia y reciente desarrollo en el área de los inhibidores de la recaptación de monoamina.

Actualmente, el principal esfuerzo en el campo de los inhibidores de la recaptación de monoamina se centra en mejorar la eficacia de los antidepresivos debido a que 30-40% de los pacientes no responden al tratamiento con antidepresivos actuales disponibles. Un mayor objetivo adicional es mejorar la aparición de los efectos. Los antidepresivos actuales típicamente requieren 2-6 semanas de tratamiento antes de que se note la eficacia clínica. Las pruebas clínicas que exploran las estrategias de intensificación, en las que un inhibidor de la recaptación de DA a un inhibidor de la recaptación de NE/DA dual se combina con un SSRI, dieron como resultado una mejor eficacia en pacientes depresivos resistentes al tratamiento con un SSRI solamente (Patkar et. al, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 26:653 (2006); Zisook et al, *Biol. Psychiat.*, 59:203 (2006)). Los mejores resultados de las pruebas clínicas tales como estas sirven para justificar el enfoque considerable en el desarrollo de inhibidores que bloquean simultáneamente la recaptación de 5-HT, NE y DA. Debido a la continua necesidad de mejores fármacos para tratar la depresión y las oportunidades de nuevas indicaciones clínicas, los esfuerzos por descubrir inhibidores novedosos de la recaptación de monoamina son incesantes.

Se sabe que el metilfenidato, actualmente usado para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad, es selectivo para la inhibición de la DAT. Asimismo, la patente estadounidense N° 5,444,070 describe inhibidores selectivos de la recaptación de dopamina como tratamientos para la

enfermedad de Parkinson, adicción a las drogas o abuso de las mismas incluyendo cocaína y anfetaminas.

También se han descrito inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina (NARI). La patente estadounidense N° 6,352,986 describe métodos para tratar el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), trastornos adictivos y trastornos por el uso de sustancias psicoactivas con Reboxetina. Además, actualmente se comercializa la Atomoxetina (STRATTERA®) como un inhibidor selectivo de la recaptación de NET para ADHD.

Se ha demostrado que el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) es eficaz en el tratamiento de trastornos depresivos. La sertralina, citalopram, escitalopram, paroxetina, fluoxetina y fluvoxamina son conocidos ejemplos de SSRI usados para tratar trastornos tales como la depresión, trastorno obsesivo-compulsivo y ataques de pánico. Hay diversas dificultades ya conocidas con la clase de terapéuticos SSRI, que incluyen la lenta aparición de los efectos, efectos secundarios no deseados y la existencia de un importante subconjunto de la población que no responde a la terapia con SSRI. El reciente esfuerzo en el desarrollo clínico de nuevos SSRI se ha enfocado en el tratamiento de la eyaculación precoz (PE) mediante el aprovechamiento de los efectos secundarios de SSRI que retardan la eyaculación. Aunque se han recetado SSRI de manera extraoficial para tratar esta afección, se podría preferir un SSRI con rápida aparición de los efectos y rápida eliminación para el tratamiento solicitado de PE. Se reportó que la dapoxetina (LY210448, 6), un SSRI estructuralmente relacionado con la fluoxetina con una semivida más corta, era un tratamiento eficaz y generalmente bien tolerado para hombres con PE moderada a grave en pruebas clínicas (Feret, *Formulary*, 40:227 (2005); Pryor et al, *Lancet*, 368:929 (2006)).

Los inhibidores selectivos de la recaptación de DAT, NET y SERT se pueden también coadministrar entre sí o con otras drogas. La patente estadounidense N° 5,532,244 describe el uso de los inhibidores de la recaptación de serotonina en combinación con un antagonista de serotonina 1A para el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo, depresión y obesidad. El uso de un inhibidor de la recaptación de serotonina o norepinefrina en combinación con un antagonista del receptor de la neuroquinina-1 se describió en la patente estadounidense N° 6,121,261 para el tratamiento de ADHD. La patente

estadounidense N° 4,843,071 describe el uso de un inhibidor de la recaptación de norepinefrina en combinación con un precursor de norepinefrina en el tratamiento de la obesidad, abuso de drogas o narcolepsia. La patente estadounidense N° 6,596,741 describe el uso de un inhibidor de NE, DA o 5-HT con un antagonista del receptor de la neuroquinina-1 o un antagonista de la serotonina-1A para el tratamiento de una amplia variedad de afecciones.

También es ventajoso el uso de compuestos que inhiben uno o más de los neurotransmisores al mismo tiempo. Las calidades de antidepresivo del inhibidor dual de la recaptación de NET y SERT duloxetine se describe en la patente europea N° EP 273658. La venlafaxina se describe en la patente estadounidense N° 4,535,186 como inhibidor de la recaptación de NE y 5-HT para el tratamiento de trastornos depresivos. La patente estadounidense N° 6,635,675 describe el uso del inhibidor de la recaptación de NE y 5-HT milnaciprán para el tratamiento del síndrome de fatiga crónica y el síndrome de fibromialgia. Además, los inhibidores duales de la recaptación de NE y 5-HT también se describen en la patente estadounidense N° 6,136,083 para el tratamiento de la depresión. También se reconoce que los compuestos que inhiben la recaptación de NE, DA y 5-HT en proporciones que varían no mencionados específicamente en la presente también serían ventajosos.

La venlafaxina, siendo el primer fármaco SNRI aprobado, se convirtió en una de las opciones de primera línea para tratar el trastorno depresivo y de ansiedad. La desvenlafaxina, un metabolito activo, se encuentra también en desarrollo clínico para el tratamiento de trastornos depresivos mayores. Los estudios preclínicos también indican que la desvenlafaxina puede ser eficaz para aliviar los síntomas vasomotores asociados con la menopausia (por ej., sofocos y sudoración nocturna) (Sorbera, et al, *Drugs of Future.*, 31:304 (2006); Albertazzi, *J. Br. Menopause Soc.*, 12:7 (2006)). Se reporta que la desvenlafaxina está en desarrollo clínico para el tratamiento de la fibromialgia y dolor neuropático, así como también síntomas vasomotores asociados con la menopausia.

Además de tratar el trastorno depresivo mayor, la duloxetine se aprobó como el primer agente para el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa en Estados Unidos. También se ha usado para la incontinencia urinaria por estrés en mujeres en Europa. En 2007, la duloxetine se aprobó para el tratamiento del

trastorno de ansiedad generalizada en Estados Unidos. Más recientemente, el FDA la aprobó para el manejo de la fibromialgia.

El milnaciprán se encuentra actualmente disponible para uso como antidepresivo en varios países fuera de Estados Unidos. Se encuentra también en desarrollo clínico para evaluar su rol potencial en el tratamiento del síndrome de fibromialgia.

Luego de más de una década de uso, se considera la bupropiona como un antidepresivo seguro y eficaz, adecuado para usar como tratamiento de primera línea. Asimismo, está aprobado para dejar de fumar y para el trastorno afectivo estacional. También se receta de manera extraoficial para tratar la disfunción sexual inducida por SSRI. La bupropiona generalmente se refiere como un antidepresivo atípico. Tiene afinidad mucho más baja para los transportadores de monoamina en comparación con otros inhibidores de la recaptación de monoamina. El mecanismo de acción de la bupropiona es todavía incierto pero se puede relacionar a la inhibición de los transportadores de la recaptación de dopamina y la norepinefrina como resultado de metabolitos activos. En una prueba clínica recientemente reportada, la liberación prolongada de la bupropiona (XL) tuvo un perfil de tolerabilidad sexual significativamente mejor que la del escitalopram con velocidades de remisión similares y puntajes totales del Hospital Anxiety and Depression (HAD) en pacientes con trastorno depresivo mayor (Clayton et ál. *J. Clin. Psychiatry*, 67:736 (2006)).

El tratamiento de enfermedades mediante la inhibición de la recaptación de las tres monoaminas a través de terapia de combinación o “inhibidores triples” puede tener un beneficio clínico también. Los inhibidores triples son considerados la próxima generación de antidepresivos (Liang and Richelson, *Primary Psychiatry*, 15(4):50 (2008)). La razón fundamental de la inclusión de un componente que potencia la dopamina en la terapia antidepresiva incluye déficits observados en la función dopaminérgica, el éxito de la terapia de combinación con agonistas de dopamina y antidepresivos tradicionales, y una sensibilidad aumentada en receptores de dopamina debido a la administración crónica de antidepresivos (Skolnick et ál., *Life Sciences*, 73:3175-3179 (2003)). Se demostró que la terapia de combinación con un SSRI y un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina era más eficaz en pacientes con depresión resistente al tratamiento

(Lam et al, *J. Clin. Psychiatry*, 65(3):337-340 (2004)). Los estudios clínicos que usan la combinación de bupropiona y un SSRI o SNRI mostraron ser más eficaces para el tratamiento de MDD en pacientes resistentes al tratamiento con SSRI, SNRI o bupropiona solamente (Zisook et al, *Biol. Psychiat.*, 59:203 (2006); Papkostas, *Depression and Anxiety*, 23:178-181 (2006); Trivedi et al, *New Engl. J. Med.*, 354:1243 (2006)). Otros estudios que usan metilfenidato, tanto de fórmula de liberación inmediata como liberación prolongada, demostraron ser eficaces como agentes aumentadores para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento (Patkar et al, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 26:653 (2006); Masand et al, *Depression and Anxiety*, 7:89 (1998)). Asimismo, se encontró que la combinación de bupropiona-SR con SSRI o inhibidores de la recaptación de norepinefrina y dopamina inducían menos disfunción sexual que la monoterapia (Kennedy et al, *J. Clin. Psychiatry*, 63(3):181-186 (2002)). Como tal, se espera que la actividad inhibidora contra la recaptación de DA, en adición a la recaptación de NE y 5-HT, proporcione una aparición más rápida del efecto antidepresivo que otros inhibidores mezclados que son selectivos para NET y SERT sobre DAT. La publicación internacional PCT N° WO 03/101453 y WO 97/30997 describe una clase de compuestos que son activos contra los tres transportadores de monoamina. También, la publicación de patente internacional PCT N° WO 03/049736 describe una serie de piperidinas 4-sustituidas, cada una de las cuales muestra actividad similar contra los transportadores DA, NE y 5-HT. También se describen biciclo[2.2.1]heptanos (Axford et ál., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13:3277-3280 (2003)) y azabiciclo[3.1.0]hexanos (Skolnick et ál., *Eur. J. Pharm.*, 461:99-104 (2003)) como inhibidores triples de los tres transportadores de monoamina. Se demostró que 1-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano era eficaz para tratar la depresión en pruebas clínicas (Beer et al, *J. Clin. Pharmacol.*, 44:1360-1367 (2004)). Se cree que el fármaco antiobesidad ampliamente utilizado en la actualidad cibutramina trabaja a través de la inhibición de los tres transportadores DAT, SERT y NET (Ryan, *Pharmacotherapy of Obesity*, 245-266 (2004)).

Las recientes aprobaciones de fármacos con SNRI para el tratamiento de la fibromialgia y neuropatía diabética refuerzan la utilidad de esta clase de drogas en el tratamiento del dolor neuropático. Otras áreas desaprovechadas que permanecen sin explotar con esta clase de fármacos incluyen disfunción sexual, tal como eyaculación precoz, síndrome del intestino irritable, obesidad, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Parkinson,

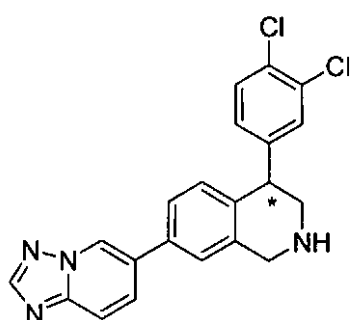
síndrome de las piernas inquietas y abuso de sustancias y adicción a las mismas.

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

La presente invención se refiere a alcanzar este objetivo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

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



Fórmula I

donde:

el átomo de carbono designado * está en la configuración R o S;

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

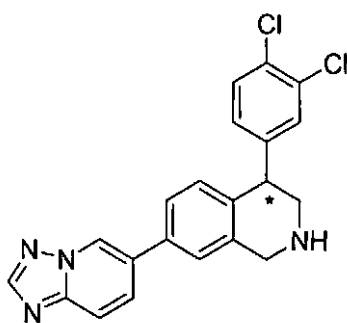
La figura 1 ilustra patrones de difracción de rayos X en polvo simulada y experimental (PXRD) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.54178$ Å a T = temperatura ambiente) de la Forma SA-1.

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

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

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

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



Fórmula I

donde:

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

Tal como se usa en la presente, y a lo largo de la descripción de la invención, se entenderá que los siguientes términos, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados:

El término "compuestos de la invención", y expresiones equivalentes, pretenden abarcar los compuestos de la fórmula general (I) tal como se describe anteriormente en la presente, que incluye las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables, por ej. hidratos, cuando el contexto lo permite. De manera similar, la referencia a los intermedios, se reivindiquen o no, pretende abarcar sus sales y solvatos, cuando el contexto lo permite. Para más claridad, las instancias particulares cuando el contexto lo permite, se indican a veces en el texto, pero estas instancias son puramente ilustrativas y no se pretende excluir otras instancias cuando el contexto lo permite.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales de adición de ácido y a las sales de adición de base relativamente no tóxicos, inorgánicos u orgánicos de compuestos de la presente invención. Estas sales se pueden preparar en el lugar durante la aislación y purificación finales de los compuestos. En particular, las sales de adición de ácido se pueden preparar por separado haciendo reaccionar el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal así formada. Ejemplos de sales de adición de ácido incluyen sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato,

fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactiobionato, sulfamatos, malonatos, salicilatos, propionatos, metilen-bis-b-hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-p-toluoiltartratos, metan-sulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos y quinatoslaurilsulfonato, y similares (véase, por ejemplo, Berge et ál., "Pharmaceutical Salts," *J. Pharm. Sci.*, 66:1-9 (1977) y Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418, que se incorporan en la presente mediante esta referencia en su totalidad).

Las sales de adición de ácido también se pueden preparar por separado haciendo reaccionar el compuesto purificado en su forma de ácido con una base orgánica o inorgánica adecuada y aislando la sal así formada. Las sales de adición de base incluyen sales de amina y metálicas farmacéuticamente aceptables. Las sales metálicas adecuadas incluyen sales de sodio, potasio, calcio, bario, zinc, magnesio y aluminio. Se prefieren las sales de sodio y potasio. Las sales de adición de base inorgánica adecuadas se preparan a partir de bases metálicas que incluyen, por ejemplo, hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio e hidróxido de zinc. Las sales de adición de base amina adecuadas se preparan a partir de aminas que tienen basicidad suficiente para formar una sal estable, y preferentemente incluyen aquellas aminas que se usan frecuentemente en química médica debido a su baja toxicidad y aceptabilidad para uso médico, tales como amoníaco, etilendiamina, N-metil-glucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletilenodiamina, cloroprocaina, dietanolamina, procaina, N-bencilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris(hidroximetil)-aminometano, hidróxido de tetrametilamonio, trietilamina, dibencilamina, efenamina, deshidoabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, aminoácidos básicos, por ej., lisina y arginina, dicitclohexilamina, y similares.

El término "sustancialmente puro" se refiere a la pureza química y pureza de forma. Por ejemplo, la Forma SA-1 (o Forma N-2) sustancialmente pura comprende al menos alrededor de 95 % peso, preferentemente al menos alrededor de 98 % peso, más preferentemente al menos alrededor de 99 % peso de la Forma SA-1 y menos de alrededor de 5 % peso, preferentemente menos de

alrededor de 2 % peso, y más preferentemente menos de alrededor de 1 % peso de otros compuestos que tiene una estructura química diferente que el S-enantiómero de la Fórmula (I). De manera adicional, la Forma SA-1 (o Forma N-2) sustancialmente pura comprende al menos alrededor de 95 % peso, preferentemente al menos alrededor de 98 % peso, más preferentemente al menos alrededor de 99 % peso de la Forma SA-1 y menos de alrededor de 5 % peso, preferentemente menos de alrededor de 2 % peso, y más preferentemente menos de alrededor de 1 % peso de cualquier otra forma cristalina del S-enantiómero de la Fórmula (I). Esto significa que la Forma SA-1 (o Forma N-2) preferentemente contiene menos de alrededor de 5 % peso de otros compuestos, y menos de alrededor de 5 % peso de cualquier otra forma (también referido como "homogenicidad de fase").

El término "cantidades terapéuticamente eficaces" pretende describir una cantidad de compuesto de la presente invención eficaz para incrementar los niveles de serotonina, norepinefrina o dopamina en la sinapsis y por ende producir el efecto terapéutico deseado. Tales cantidades generalmente varían de acuerdo con una cantidad de factores dentro del alcance de los expertos en la técnica dada la descripción provista en la presente para determinar y justificar. Estos incluyen, sin limitación: el sujeto particular, así como también su edad, peso, altura, condición física general e historia clínica, el compuesto particular usado, así como también el portador en el que se formula y la vía de administración seleccionada para este; y la naturaleza y gravedad de la afección tratada.

El término "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) y al menos un componente que comprende portadores, diluyentes, adyuvantes, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes conservantes, rellenos, agentes desintegrantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes suspensores, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispersantes, según la naturaleza del modo de administración y formas de dosificación. Los ejemplos de agentes de suspensión incluyen alcoholes de isoestearilo etoxilado, ésteres de sorbitol y sorbitán polioxietilenado, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar—agar y tragacanto o mezclas de estas sustancias. La prevención de la acción de microorganismos se

puede asegurar mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de las formas farmacéuticas inyectables puede ocasionarse mediante el uso de agentes que retarden la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina. Los ejemplos de portadores, diluyentes, solventes o vehículos adecuados incluyen agua, etanol, polioles, mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables como oleato de etilo. Los ejemplos de excipientes incluyen lactosa, azúcar de lecha, citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato de dicalcio. Los ejemplos de agentes desintegrantes incluyen almidón y determinados silicatos complejos. Los ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio, talco, así como también polietilenglicoles con alto peso molecular.

El término "farmacéuticamente aceptable" significa que, dentro del alcance de la opinión médica bien fundada, es adecuado para usar en contacto con las células de humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y según una relación riesgo/beneficio razonable.

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

En una modalidad preferida de la presente invención, el compuesto de la fórmula (I) es un (+)-estereoisómero.

En otra modalidad preferida de la presente invención, el compuesto de la fórmula (I) es un (-)-estereoisómero.

Otra modalidad más preferida de la presente invención es el compuesto

de la fórmula (I) donde el átomo de carbono designado * está en la configuración R.

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

En otra modalidad preferida de la presente invención, el compuesto de la fórmula (I) es un (S)(+)-estereoisómero.

En aun otra modalidad preferida de la presente invención, el compuesto de la fórmula (I) es un (R)(-)-estereoisómero.

Otra modalidad preferida de la presente invención es una mezcla de compuestos estereoisoméricos de fórmula (I) donde * está en la configuración S o R.

Los enantiómeros simples, cualquier mezcla de enantiómeros, que incluye mezclas racémicas o diastereómeros (separados y como cualquier mezcla) de los compuestos de la presente invención también se incluyen dentro del alcance de la invención.

El alcance de la presente invención también abarca los metabolitos activos de los presentes compuestos.

La presente invención también incluye compuestos de fórmula (I), donde uno o más de los átomos, por ej., C o H, se remplazan por los correspondientes isótopos radioactivos isótopos de ese átomo (por ej., C remplazado por ^{14}C y H remplazado por ^3H), o un isótopo estable de ese átomo (por ej., C remplazado por ^{13}C o H remplazado por ^2H). Tales compuestos tienen una variedad de usos potenciales, por ej., como estándares y reactivos para determinar la capacidad de un potencial compuesto farmacéutico para unirse a proteínas neurotransmisoras. Asimismo, en el caso de isótopos estables, dichos compuestos pueden tener el potencial para modificar de manera favorable las propiedades biológicas, por ej., propiedades farmacológicas y/o farmacocinéticas de compuestos de fórmula (I). Los detalles que conciernen a la selección de sitios adecuados para incorporar

isótopos radioactivos en compuestos son conocidos por los expertos en la técnica.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una forma cristalina de 7-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridinil-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, en particular, la Forma SA-1 o Forma N-2, tal como se describe en la presente. Con el fin de clarificar, el racemato de base libre de rac-7-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridinil-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina lo representa la Fórmula (I). Las formas SA-1 y N-2 son formas cristalinas particulares del S-enantiómero de Fórmula (I) ((S)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridinil-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina), tal como se describe en la presente.

Por consiguiente, una modalidad de la presente invención se refiere a la Forma SA-1. Un aspecto de esta modalidad de la presente invención se refiere a la Forma SA-1, que se caracteriza por los siguientes parámetros de células unitarias:

Dimensiones celulares:

$a = 11.0668(9) \text{ \AA}$

$b = 7.3750(6) \text{ \AA}$

$c = 15.3927(14) \text{ \AA}$

$\alpha = 90^\circ$

$\beta = 100.594(7)^\circ$

$\gamma = 90^\circ$

Grupo espacial: Monoclínico, $P2_1$

Volumen: $1234.90(18) \text{ \AA}^3$

Z, densidad calculada: 2, 1.363 Mg/m^3

Otro aspecto de esta modalidad de la presente invención se refiere a la Forma SA-1, que se caracteriza por coordenadas atómicas fraccionarias dentro de la célula unitaria según se enumera en la Tabla 6, Coordenadas atómicas.

Un aspecto adicional de esta modalidad de la presente invención se refiere a la Forma SA-1 con picos característicos en el patrón de difracción de rayos X en polvo a valores de 2θ de 5.8 ± 0.1 , 8.1 ± 0.1 , 9.1 ± 0.1 , 10.8 ± 0.1 , 11.7 ± 0.1 , 13.0 ± 0.1 , 13.3 ± 0.1 , 14.5 ± 0.1 , 15.1 ± 0.1 , 15.4 ± 0.1 , 16.2 ± 0.1 y

16.8 ± 0.1 , a una temperatura de entre alrededor de 20°C y alrededor de 25°C , según un patrón de alta calidad recogido con un difractómetro ($\text{CuK}\alpha$) con un capilar de centrifugación con 2θ calibrado según el estándar del National Institute of Standards and Technology (NIST) u otro estándar adecuado.

Otro aspecto de esta modalidad de la presente invención se refiere a la Forma SA-1, que se caracteriza por una fusión con endotermia de descomposición con inicio típicamente a alrededor de 85°C .

Un aspecto adicional de esta modalidad de la presente invención se refiere a la Forma SA-1 sustancialmente pura.

Otra modalidad de la presente invención se refiere a la Forma N-2. Un aspecto de esta modalidad de la presente invención se refiere a la Forma N-2, que se caracteriza por los siguientes parámetros de células unitarias:

Dimensiones celulares:

$$a = 7,1183(2) \text{ \AA}$$

$$b = 21,2160(7) \text{ \AA}$$

$$c = 26,3602(9) \text{ \AA}$$

$$\alpha = 90^{\circ}$$

$$\beta = 90^{\circ}$$

$$\gamma = 90^{\circ}$$

Grupo espacial: ortorrómbico, $P2_12_12_1$

$$\text{Volumen: } 3981,0(2) \text{ \AA}^3$$

$$Z, \text{ densidad calculada: } 8, 1.441 \text{ Mg/m}^3$$

Otro aspecto de esta modalidad de la presente invención se refiere a la Forma N-2, que se caracteriza por coordenadas atómicas fraccionarias dentro de la célula unitaria según se enumera en la Tabla 8, Coordenadas atómicas.

Un aspecto adicional de esta modalidad de la presente invención se refiere a la Forma N-2 con picos característicos en el patrón de difracción de rayos X en polvo a valores de 2θ de $8.3.8 \pm 0.1$, 8.9 ± 0.1 , 10.9 ± 0.1 , 14.2 ± 0.1 , 14.7 ± 0.1 , 16.7 ± 0.1 , 17.3 ± 0.1 , 18.0 ± 0.1 , 18.4 ± 0.1 , 18.8 ± 0.1 , 20.2 ± 0.1 y 21.9 ± 0.1 , a una temperatura de entre alrededor de 20°C y alrededor de 25°C ,

según un patrón de alta calidad recogido con un difractómetro (cuK α) con un capilar de centrifugación con 2θ calibrado según un estándar del NIST u otro adecuado.

Otro aspecto de esta modalidad de la presente invención se refiere a la Forma N-2, que se caracteriza por una fusión con endotermia de descomposición con inicio típicamente a alrededor de 250°C.

Un aspecto adicional de esta modalidad de la presente invención se refiere a la Forma N-2 sustancialmente pura.

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

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para tratar un trastorno que se crea por o depende de una disponibilidad reducida de serotonina, norepinefrina o dopamina. El método implica administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I), una forma cristalina de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El método de la presente invención puede tratar sujetos que padecen diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos que incluyen, sin limitación: trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), deterioro cognitivo, trastornos de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizado (GAD), trastorno de pánico, trastorno bipolar o depresión maníaca o trastorno maníaco-depresivo, trastorno obsesivo compulsivo (OCD), trastorno por estrés postraumático (PTSD), trastorno de estrés agudo, fobia social, fobias simples, trastorno disfórico premenstrual (PMMD), trastorno de la ansiedad social (SAD), trastorno depresivo mayor (MDD), depresión postnatal, distimia, depresión asociada con la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson o psicosis, parálisis supranuclear, trastornos alimenticios, obesidad, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno de la alimentación compulsiva, diabetes, enfermedades isquémicas, dolor, trastornos por abuso de sustancias, dependencia de sustancias químicas, adicción a la nicotina, adicción a la cocaína, adicción a las anfetaminas, adicción al alcohol, síndrome Lesch-Nyhan,

enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Parkinson, síndrome de la fase lútea tardía o narcolepsia, síntomas psiquiátricos, ira, sensibilidad al rechazo, trastornos del movimiento, síndrome extrapiramidal, trastornos Tic, síndrome de las piernas inquietas (RLS), discinesia tardía, parálisis supranuclear, trastorno alimenticio relacionado con el sueño (SRED), síndrome del comer nocturno (NES), incontinencia urinaria por estrés (SUI), migraña, dolor neuropático, neuropatía diabética, dolor de la espalda baja, síndrome de fibromialgia (FS), dolor por osteoartritis, dolor por artritis, síndrome de fatiga crónica (CFS), disfunción sexual, eyaculación precoz, impotencia masculina, trastornos termorregulatorios (por ej., sofocones asociados con la menopausia) y síndrome del intestino irritable (IBS).

Los compuestos/las formas cristalinas que se proporcionan en la presente son particularmente útiles en el tratamiento de estos y otros trastornos debido, al menos en parte, a su capacidad de unirse selectivamente a las proteínas transportadoras de algunos neuroquímicos con mayor afinidad que a las proteínas transportadoras de otros neuroquímicos.

En otra modalidad de la presente invención, el método anterior implica adicionalmente administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de serotonina 1A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Antagonistas del receptor de serotonina 1A adecuados incluyen WAY 100135 y espiperona WAY 100135 (N-(t-butil)-3-[a-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]-2-fenilpropanamida) se describe como con una afinidad para el receptor 1A de serotonina en la patente estadounidense N° 4,988,814 de Abou-Gharbia et ál., que se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia. Asimismo, Cliffe et ál., *J Med Chem* 36:1509-10 (1993), que se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia, mostraron que el compuesto es un antagonista de serotonina 1A. Espiperona (8-[4-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-ona) es un compuesto muy conocido y se describe en las patentes estadounidenses Nos. 3,155,669 y 3,155,670, que se incorporan a la presente en su totalidad mediante esta referencia. La actividad de la espiperona como un antagonista de serotonina 1A se describe en Middlemiss et ál., *Neurosc and Biobehav Rev.* 16:75-82 (1992), que se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia.

En otra modalidad de la presente invención, el método anterior implica

adicionalmente administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de neuroquinina-1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los antagonistas del receptor de neuroquinina-1 que se pueden utilizar en combinación con el compuesto de la fórmula (I) o la forma cristalina en la presente se describen por completo, por ejemplo, en las patentes estadounidenses Nos. 5,373,003, 5,387,595, 5,459,270, 5,494,926, 5,162,339, 5,232,929, 5,242,930, 5,496,833 y 5,637,699; las publicaciones de patente internacional PCT Nos. WO 90/05525, 90/05729, 94/02461, 94/02595, 94/03429, 94/03445, 94/04494, 94/04496, 94/05625, 94/07843, 94/08997, 94/10165, 94/10167, 94/10168, 94/10170, 94/11368, 94/13639, 94/13663, 94/14767, 94/15903, 94/19320, 94/19323, 94/20500, 91/09844, 91/18899, 92/01688, 92/06079, 92/12151, 92/15585, 92/17449, 92/20661, 92/20676, 92/21677, 92/22569, 93/00330, 93/00331, 93/01159, 93/01165, 93/01169, 93/01170, 93/06099, 93/09116, 93/10073, 93/14084, 93/14113, 93/18023, 93/19064, 93/21155, 93/21181, 93/23380, 93/24465, 94/00440, 94/01402, 94/26735, 94/26740, 94/29309, 95/02595, 95/04040, 95/04042, 95/06645, 95/07886, 95/07908, 95/08549, 95/11880, 95/14017, 95/15311, 95/16679, 95/17382, 95/18124, 95/18129, 95/19344, 95/20575, 95/21819, 95/22525, 95/23798, 95/26338, 95/28418, 95/30674, 95/30687, 95/33744, 96/05181, 96/05193, 96/05203, 96/06094, 96/07649, 96/10562, 96/16939, 96/18643, 96/20197, 96/21661, 96/29304, 96/29317, 96/29326, 96/29328, 96/31214, 96/32385, 96/37489, 97/01553, 97/01554, 97/03066, 97/08144, 97/14671, 97/17362, 97/18206, 97/19084, 97/19942, 97/21702 y 97/49710 y en las solicitudes de patente del Reino Unido Nos. 2 266 529, 2 268 931, 2 269 170, 2 269 590, 2 271 774, 2 292 144, 2 293168, 2 293 169 y 2 302 689; las publicaciones de patente europea Nos. EP 0 360 390, 0 517 589, 0 520 555, 0 522 808, 0 528 495, 0 532 456, 0 533 280, 0 536 817, 0 545 478, 0 558 156, 0 577 394, 0 585 913, 0 590 152, 0 599 538, 0 610 793, 0 634 402, 0 686 629, 0 693 489, 0 694 535, 0 699 655, 0 394 989, 0 428 434, 0 429 366, 0 430 771, 0 436 334, 0 443 132, 0 482 539, 0 498 069, 0 499 313, 0 512 901, 0 512 902, 0 514 273, 0 514 274, 0 514 275, 0 514 276, 0 515 681, 0 699 674, 0 707 006, 0 708 101, 0 709 375, 0 709 376, 0 714 891, 0 723 959, 0 733 632 y 0 776 893, que se incorporan a la presente en su totalidad mediante esta referencia. Las preparaciones de tales compuestos se describen por completo en las patentes y publicaciones mencionadas anteriormente.

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

Otra modalidad de la presente invención es un método para inhibir la captación de norepinefrina sináptica en un paciente que lo necesita. El método implica administrar una cantidad inhibidora terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una forma cristalina como se describe en la presente.

Otra modalidad de la presente invención es un método para inhibir la captación de serotonina sináptica en un paciente que lo necesita. El método implica administrar una cantidad inhibidora terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una forma cristalina como se describe en la presente.

Otra modalidad de la presente invención es un método para inhibir la captación de dopamina sináptica en un paciente que lo necesita. El método implica administrar una cantidad inhibidora terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una forma cristalina como se describe en la presente.

Otra modalidad de la presente invención es un método terapéutico descrito en la presente, donde se emplea el (+)-estereoisómero del compuesto de la fórmula (I).

Otra modalidad de la presente invención es un método terapéutico descrito en la presente, donde se emplea el (-)-estereoisómero del compuesto de la fórmula (I).

Otra modalidad de la presente invención es un kit que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una forma cristalina como se describe en la presente y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: un compuesto antagonista del receptor de serotonina 1A, un compuesto antagonista selectivo del receptor de neuroquinina-1 y un compuesto precursor de norepinefrina.

Otra modalidad de la presente invención se refiere a un método para tratar un trastorno indicado en las modalidades mencionadas anteriormente en un paciente que lo necesita. El método implica inhibir la captación de norepinefrina, dopamina y serotonina sináptica administrando una cantidad inhibidora terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula (I) o una forma cristalina como se describe en la presente que funcione como un inhibidor de la captación de norepinefrina, dopamina y serotonina con acción triple.

Otra modalidad de la presente invención se refiere a un método para inhibir la captación de serotonina en mamíferos. El método implica administrar a un mamífero que necesita una neurotransmisión aumentada de serotonina una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula (I) o una forma cristalina como se describe en la presente.

Otra modalidad de la presente invención se refiere a un método para inhibir la captación de dopamina en mamíferos. El método implica administrar a un mamífero que necesita una neurotransmisión aumentada de dopamina una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula (I) o una forma cristalina como se describe en la presente.

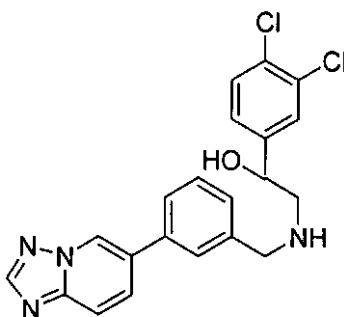
Otra modalidad de la presente invención se refiere a un método para inhibir la captación de norepinefrina en mamíferos. El método implica administrar a un mamífero que necesita una neurotransmisión aumentada de norepinefrina una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula (I) o una forma cristalina como se describe en la presente.

Otra modalidad de la presente invención se refiere a un método para suprimir el deseo de fumar en humanos. El método implica administrar a un humano que necesita dicha supresión una dosis eficaz para aliviar el deseo de fumar del compuesto de la fórmula (I) o una forma cristalina como se describe en la presente.

Otra modalidad de la presente invención se refiere a un método para suprimir el deseo de consumir alcohol en humanos. El método implica administrar a un humano que necesita dicha supresión una dosis eficaz para aliviar el deseo

de consumir alcohol del compuesto de la fórmula (I) o una forma cristalina como se describe en la presente.

Otra modalidad de la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto producto de la Fórmula (I). Este proceso comprende tratar un primer compuesto intermedio de la Fórmula (II):



Fórmula II

con un ácido en condiciones eficaces para producir el compuesto de producto.

Los ácidos adecuados incluyen, pero sin limitación, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico y ácido L-tartárico.

Se entiende que algunas características de la invención que, a los efectos de la claridad, se describen en el contexto de modalidades separadas, también se pueden proporcionar en combinación en una sola modalidad. De manera inversa, diversas características de la invención que, a los efectos de brevedad, se describen en el contexto de una sola modalidad, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

Los compuestos de acuerdo con la invención, por ejemplo, materiales de partida, intermedios o productos, se preparan como se describe en la presente o mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos, lo cual significa métodos utilizados hasta el momento o descritos en la bibliografía.

Los compuestos útiles de acuerdo con la invención se pueden preparar mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos, lo cual significa métodos utilizados hasta el momento o descritos en la bibliografía, por ejemplo,

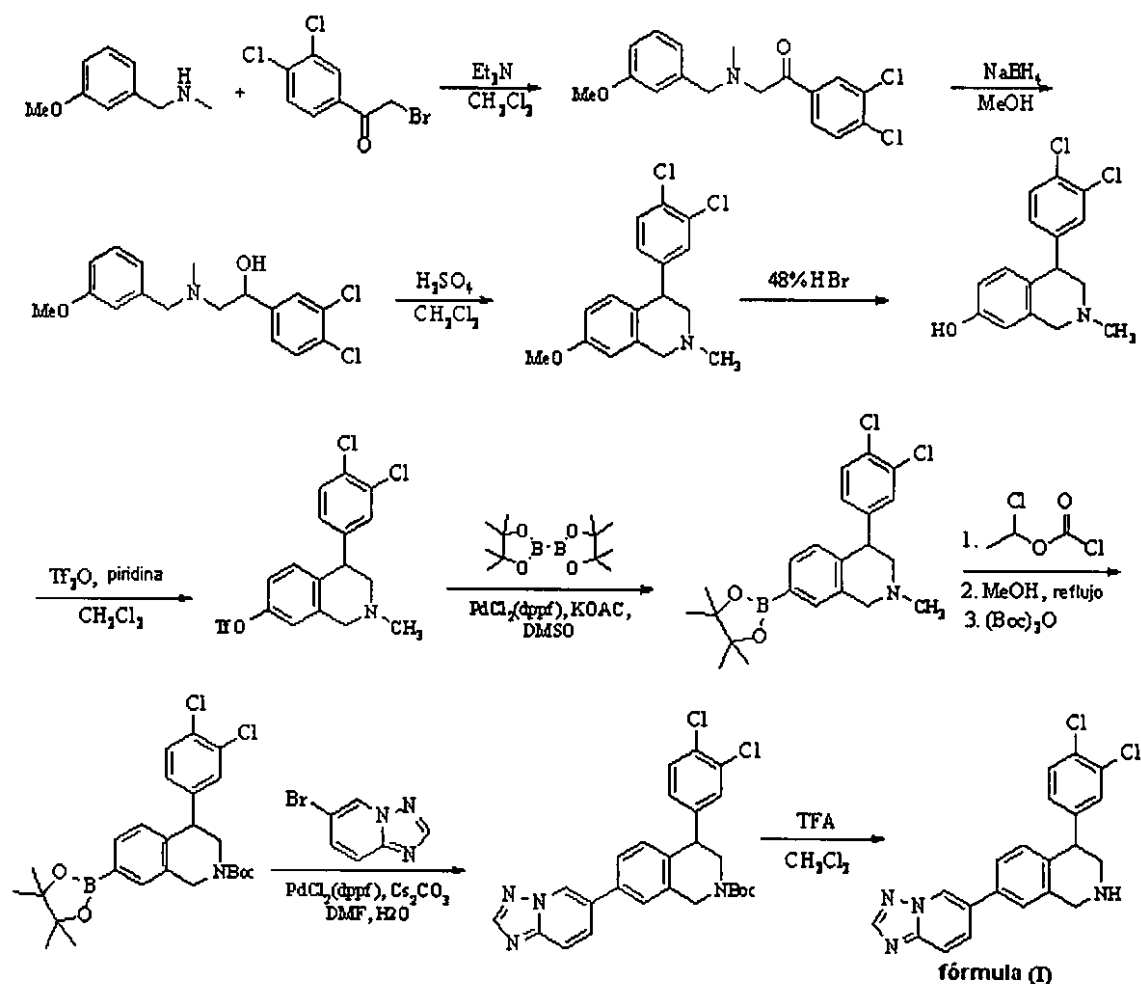
los descritos por Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, Wiley-VCH publicaciones, Nueva York (1989), que se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia.

Un compuesto de la fórmula (I) que incluye un grupo que contiene uno o más átomos anulares de nitrógeno se pueden convertir en el compuesto correspondiente donde uno o más átomos anulares de nitrógeno del grupo se oxidan hasta un N-óxido, preferentemente mediante reacción con un peróxido, por ejemplo, ácido peracético en ácido acético o ácido m-cloroperoxibenzoico en un solvente inerte como diclorometano, a una temperatura de entre alrededor de temperatura ambiente y reflujo, preferentemente a temperatura elevada.

En las reacciones descritas en lo sucesivo, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo, grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, donde estos se desean en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Los grupos protectores convencionales se pueden usar de acuerdo con la práctica estándar (por ej., Wuts et ál., *Protective Groups in Organic Chemistry* (4ª edición), Wiley (2006) y McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press (1973), que se incorporan a la presente en su totalidad mediante esta referencia).

Los inhibidores novedosos de la recaptación de tetrahidroisoquinolina de la Fórmula (I) de la presente invención se pueden preparar mediante la vía sintética representada en el Esquema 1.

Esquema 1



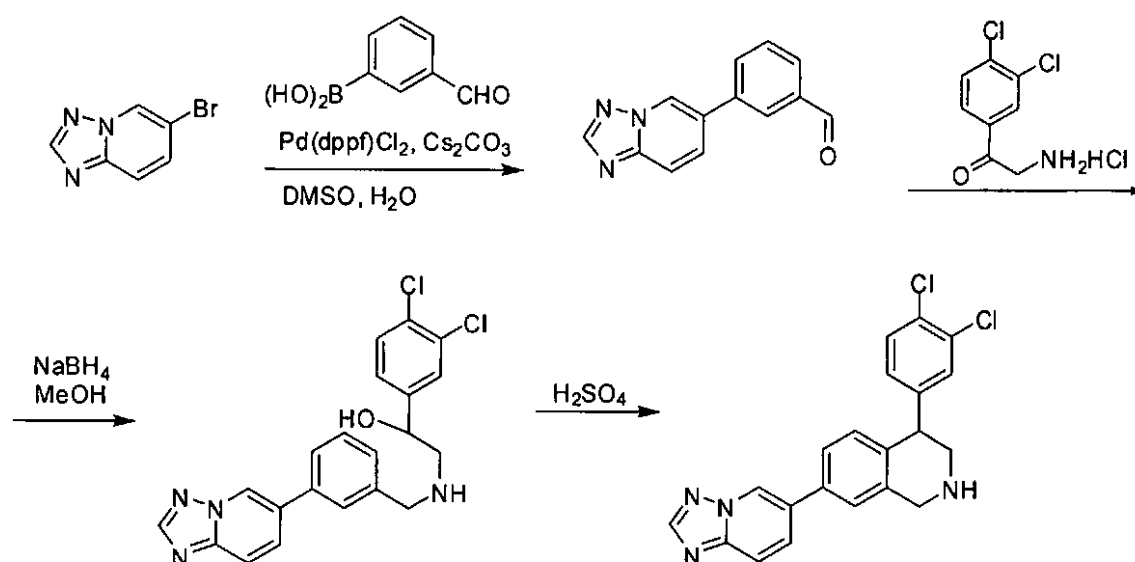
Se hace reaccionar 1-(3-metoxifenil)-N-metilmetanamina con bromuro de 3,4-diclorofenacilo en presencia de trietilamina para proporcionar 1-(3,4-diclorofenil)-2-((3-metoxibencil)(metil)amino)etanona. La reducción de esta cetona mediante borohidruro de sodio proporciona 1-(3,4-diclorofenil)-2-((3-metoxibencil)(metil)amino)etanol, que experimenta ciclización mediada por ácido para proporcionar 4-(3,4-diclorofenil)-7-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. Este derivado racémico de tetraisoquinolina se puede separar mediante HPLC quiral o cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) para proporcionar los enantiómeros individuales. De manera alternativa, la separación quiral se puede lograr mediante recristalización usando ácidos quirales como ácido di-*p*-toluoil-D-tartárico o ácido di-*p*-toluoil-L-tartárico.

La 4-(3,4-diclorofenil)-7-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se convierte en el fenol correspondiente mediante el tratamiento con 48% de HBr a reflujo. El fenol resultante luego se convierte en el triflato correspondiente que se

transforma adicionalmente en el derivado de borato de pinacol correspondiente 4-(3,4-diclorofenil)-2-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina. La desmetilación usando cloroformato de 1-cloroetilo, seguida por protección de Boc, proporcionó 4-(3,4-diclorofenil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo. La reacción de esta tetraisoquinolina protegida con Boc con 6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina en condiciones de acoplamiento de Suzuki proporcionaron 7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo, que luego se desprotegió mediante TFA para proporcionar 7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina de la fórmula (I).

Una vía sintética alternativa para preparar los compuestos de la Fórmula (I) en la presente invención se representa en el Esquema 2.

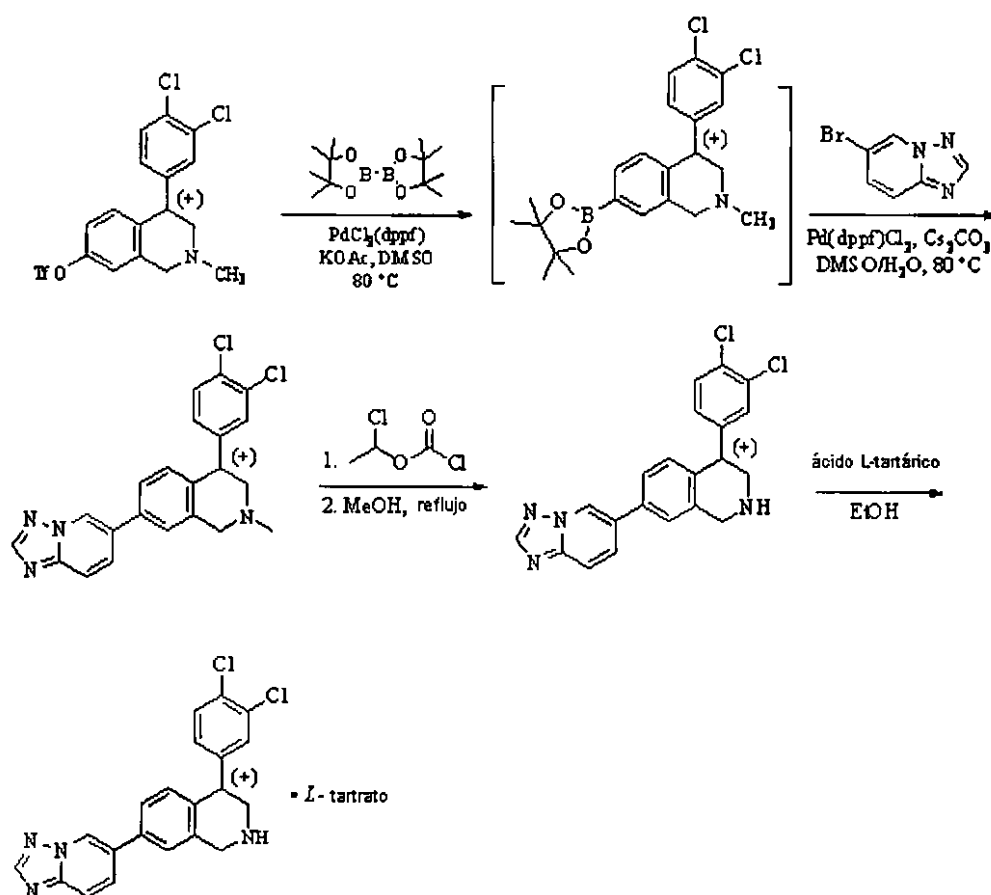
Esquema 2



El acoplamiento de Suzuki de ácido 3-formilfenilborónico y 6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina proporciona 3-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)benzaldehído. Este aldehído experimenta una aminación reductiva para proporcionar 2-(3-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)bencilamino)-1-(3,4-diclorofenil)etanol, que luego se somete a ciclización mediada con ácido sulfúrico para proporcionar 7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina.

Una vía sintética para preparar sales de L-tartrato de la presente invención se representa en el Esquema 3.

Esquema 3



Los compuestos de la fórmula (I) se pueden obtener en forma (R) y (S) enriquecidas enantioméricamente mediante cristalización con sales quirales, como saben bien los expertos en la técnica o, de manera alternativa, se pueden aislar a través de HPLC quiral empleando columnas quirales comercialmente disponibles.

Se entenderá que los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden contener centros asimétricos. Estos centros asimétricos pueden estar independientemente en la configuración R o S y tales compuestos pueden rotar un plano de luz polarizada en un polarímetro. Si el compuesto hace rotar dicho plano de luz polarizada en un sentido opuesto al de las agujas del reloj, se dice que el compuesto es el (-) estereoisómero del compuesto. Si el compuesto hace rotar dicho plano de luz polarizada en el sentido de las agujas del reloj, se dice que el compuesto es el (+) estereoisómero del compuesto. Será evidente para los

expertos en la técnica que algunos compuestos útiles de acuerdo con la invención pueden presentar isomerismo geométrico. Se debe comprender que la presente invención incluye isómeros geométricos y esteroisómeros individuales, así como mezclas de los mismos, que incluyen mezclas racémicas de los compuestos de la fórmula (I) precedente. Tales isómeros se pueden separar de sus mezclas mediante la aplicación o la adaptación de métodos conocidos, por ejemplo, técnicas cromatográficas y técnicas de recristalización o se preparan por separado a partir de isómeros apropiados de sus intermedios.

Los compuestos radiomarcados de la invención se sintetizan mediante una cantidad de técnicas muy conocidas por los expertos en la técnica, por ej., usando materiales de partida que incorporan uno o más radioisótopos. Los compuestos de la presente invención, cuando se ha introducido sintéticamente un radioisótopo estable, como carbono-14, tritio, yodo-121 u otro radioisótopo, son agentes de diagnóstico útiles para identificar áreas del cerebro o el sistema nervioso central que pueden verse afectadas por trastornos donde están implicados los transportadores de norepinefrina, dopamina o serotonina y su mecanismo de captación.

Las formas cristalinas se pueden preparar mediante una variedad de métodos, que incluyen, por ejemplo, cristalización o recristalización a partir de un solvente adecuado, sublimación, crecimiento a partir de una fusión, transformación en estado sólido a partir de otra fase, cristalización a partir de un fluido supercrítico y atomización fina. Las técnicas para cristalización o recristalización de formas cristalizan a partir de una mezcla de solventes incluyen, por ejemplo, evaporación del solvente, disminución de la temperatura de la mezcla de solventes, siembra en cristal de una mezcla de solventes supersaturada de la molécula y/o sal, liofilización de la mezcla de solventes y adición de antisolventes (contrasolventes) a la mezcla de solventes. Las técnicas de cristalización de alto rendimiento se pueden emplear para preparar formas cristalinas que incluyen polimorfos. Los cristales de fármacos, que incluyen polimorfos, métodos de preparación y caracterización de cristales de fármacos se describen en Bryn et ál., *Solid-State Chemistry of Drugs*, 2ª Edición, SSCI, West Lafayette, Indiana (1999), que se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia.

Para las técnicas de cristalización que emplean solventes, la elección del

solvente o solventes depende típicamente de uno o más factores, tales como solubilidad del compuesto, técnica de cristalización y presión de vapor del solvente, o la capacidad de obtener una forma cristalina sustancialmente pura. Se pueden emplear combinaciones de solventes, por ejemplo, el compuesto se puede solubilizar en un primer solvente para obtener una solución, seguido de la adición de un antisolvente para disminuir la solubilidad del compuesto en la solución y para obtener la formación de cristales. Un antisolvente es un solvente en el que el compuesto tiene baja solubilidad.

En un método para preparar cristales, se suspende y/o agita un compuesto en un solvente adecuado para obtener una lechada, que se puede calentar para estimular la disolución total o parcial. El término "lechada" tal como se usa en la presente, significa una solución saturada del compuesto, que puede también contener una cantidad adicional del compuesto para proporcionar una mezcla heterogénea del compuesto y un solvente a una temperatura dada.

Se pueden agregar cristales de siembra a cualquier mezcla de cristalización para estimular la cristalización. La siembra se puede emplear para controlar el crecimiento de un polimorfo en particular o para controlar la distribución del tamaño de las partículas del producto cristalino y/o para obtener una forma cristalina sustancialmente pura. Por consiguiente, el cálculo de la cantidad de semillas requeridas depende del tamaño de la semilla disponible y el tamaño deseado de una partícula promedio del producto tal como se describe, por ejemplo, en Mullin et ál., "Programmed Cooling of Batch Crystallizers," *Chemical Engineering Science*, 26:369-377 (1971), la cual se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad. En general, se necesitan semillas de tamaño pequeño para controlar de manera eficaz el crecimiento de cristales en el lote. Se pueden generar semillas de tamaño pequeño mediante tamizado, molienda o micronización de cristales grandes o mediante microcristalización de soluciones. Se debería tener cuidado respecto de que la molienda o micronización de cristales no da como resultado un cambio en la cristalinidad de la forma cristalina deseada (es decir, cambia a amorfo o a otro polimorfo).

Una mezcla de cristalización enfriada se puede filtrar al vacío y los sólidos aislados se pueden lavar con un solvente adecuado, tal como solvente frío de recristalización, y secar con purga de nitrógeno para proporcionar la forma

cristalina deseada. Los sólidos aislados se pueden analizar mediante una técnica espectroscópica o analítica adecuada, tal como una resonancia magnética nuclear en estado sólido, difracción de rayos X, o similares, para asegurar la formación de la forma cristalina preferida del producto. La forma cristalina resultante se produce típicamente en una cantidad mayor a alrededor del 70 por ciento en peso de rendimiento aislado, preferentemente mayor al 90 por ciento en peso de rendimiento aislado, según el peso del compuesto originalmente empleado en el procedimiento de cristalización. El producto se puede moler conjuntamente o pasar a través de un filtro de malla para deshinchar el producto, en caso de ser necesario.

Las formas cristalinas se pueden preparar, por ejemplo, directamente del medio de reacción del proceso para preparar un compuesto de fórmula (I). Esto se puede lograr, por ejemplo, empleando en el paso final un solvente o una mezcla de solventes de donde se puede cristalizar la Forma SA-1 o la Forma N-2. De manera alternativa, se pueden obtener formas cristalinas por técnicas de destilación o de adición de solventes. Los solventes adecuados para esto incluyen, por ejemplo, solventes no polares y solventes polares, que incluyen solventes polares próticos tales como alcoholes, y solventes polares apróticos tales como cetonas, cuyos detalles y selección son conocidos por los expertos en la técnica.

La presencia de más de un polimorfo en una muestra se puede determinar por técnicas tales como difracción de rayos X en polvo (PXRD) o espectroscopía por resonancia magnética nuclear en estado sólido (SSNMR). Por ejemplo, la presencia de picos extra en un patrón PXRD medido de manera experimental al compararse con un patrón PXRD simulado puede indicar más de un polimorfo en la muestra. La PXRD simulada se puede calcular a partir de datos de rayos X de cristales simples (véase, Smith, "A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns," Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196 (Abril 1963), la cual se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad). En un aspecto, la Forma SA-1 o la Forma N-2 tienen homogeneidad de fase indicada por menos del 5 por ciento, preferentemente menos del 2 por ciento, y más preferentemente menos del 1 por ciento del área de pico total en el patrón PXRD medido de manera experimental que surgen de los picos extra que no están en el patrón PXRD simulado.

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

La Forma SA-1 y la Forma N-1 se pueden caracterizar usando diversas técnicas bien conocidas por los expertos en la técnica. Los ejemplos de métodos de caracterización incluyen, pero no se limitan a, difracción de rayos X de cristales simples, difracción de rayos X en polvo (PXRD), patrones de rayos X en polvo simulados (Yin et ál., *American Pharmaceutical Review*, 6(2):80 (2003), que se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad), calorimetría diferencial de barrido (DSC), ^{13}C NMR en estado sólido (Earl et ál., *J. Magn. Reson.*, 48:35-54 (1982), que se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad), espectroscopía Raman, espectroscopía infrarroja, isothermas de sorción de humedad, análisis termogravimétrico (TGA) y técnicas de fase de calor.

Las formas se pueden caracterizar y distinguir usando difracción de rayos X de cristales simples, que se basa en mediciones de células unitarias de un cristal simple de la Forma SA-1 o Forma N-2. Se proporciona una descripción detallada de células unitarias en Stout et ál., *X-Ray Structure Determination: A Practical Guide*, Macmillan Co., Nueva York (1968), Capítulo 3, que se incorpora en la presente mediante esta referencia en su totalidad. De manera alternativa, se puede caracterizar un único arreglo de átomos en relación especial dentro de la red cristalina de acuerdo con las coordenadas atómicas fraccionarias observadas. Otros medios para caracterizar la estructura cristalina son el análisis de difracción de rayos X en polvo en la que el perfil de difracción se compara con un perfil simulado que representa el material puro en polvo, ambos a la misma temperatura analítica, y mediciones para la forma en cuestión caracterizado como una serie de valores 2θ .

Un experto en la técnica apreciará que un patrón de difracción de rayos X se puede obtener con una medición del error que depende de las condiciones de medición empleadas. En particular, se sabe ampliamente que las intensidades en un patrón de difracción de rayos X en polvo pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición empleadas. Se debería entender además que las intensidades relativas también pueden variar según las condiciones experimentales, y por consiguiente, el orden exacto de intensidad no se debería tener en cuenta. Adicionalmente, un error de medición de ángulo de difracción para un patrón de difracción de rayos X convencional es típicamente alrededor del 5 por ciento o menos, y dicho grado de error de medición debería tenerse en cuenta debido a que corresponde a los ángulos de difracción antes mencionados. Por consiguiente, debe entenderse que las formas cristalinas de la presente descripción no se limitan a las formas cristalinas que proporcionan patrones de difracción de rayos X completamente idénticos a los patrones de difracción de rayos X descritos en las Figuras que acompañan descritas en la presente. Cualquier forma cristalina que proporciona un patrón de difracción de rayos X y un termograma DSC sustancialmente idénticos a aquellos escritos en las Figuras que acompañan se encontrarán dentro del alcance de la presente descripción. La capacidad de determinar las identidades sustanciales de los patrones de difracción de rayos X se encuentra dentro del alcance del experto en la técnica.

La presente invención proporciona composiciones que contiene los compuestos/formas cristalinas descritos en la presente, que incluyen, en particular, composiciones farmacéuticas que comprenden cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos/formas cristalinas y portadores farmacéuticamente aceptables.

Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar kits que tengan pluralidad de ingredientes activos (con o sin portador) que, juntos, se puedan utilizar de manera eficaz para llevar a cabo las terapias de combinación novedosas de la invención.

Otro objetivo de la invención es proporcionar una composición farmacéutica novedosa que sea eficaz, en y de sí misma, para su utilización en una terapia de combinación beneficiosa debido a que incluye una pluralidad de

ingredientes activos que se pueden utilizar de acuerdo con la invención.

La presente invención también proporciona kits o paquetes individuales que combinan dos o más ingredientes activos útiles para tratar la enfermedad. Un kit puede proporcionar (solo o en combinación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable) los compuestos de fórmula (I) o una forma cristalina tal como se describe en la presente y el ingrediente activo adicional (solo o en combinación con un diluyente o portador) que se selecciona de un antagonista del receptor 1A de serotonina, un antagonista selectivo del receptor de neuroquinina-1 y un precursor de norepinefrina.

En la práctica, los compuestos/formas cristalinas de la presente invención se pueden administrar generalmente por vía parenteral, intravenosa, subcutánea, intramuscular, colónica, nasal, intraperitoneal, rectal u oral.

Los productos de acuerdo con la presente invención se pueden presentar en formas que permitan la administración por la vía más adecuada y la invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un producto de acuerdo con la invención que es adecuado para usar en medicina humana o veterinaria. Estas composiciones se pueden preparar de acuerdo con los métodos de costumbre, usando uno o más adyuvantes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los adyuvantes comprenden, entre otros, diluyentes, medios acuosos estériles y varios solventes orgánicos no tóxicos. Las composiciones se pueden presentar en forma de comprimidos, gránulos, polvos, soluciones o suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires o jarabes, y pueden contener uno o más agentes elegidos del grupo que comprende edulcorantes, saborizantes, colorantes o estabilizantes para obtener preparaciones farmacéuticamente aceptables.

La elección del vehículo y el contenido de la sustancia activa en el vehículo se determinan generalmente de acuerdo con la solubilidad y propiedades químicas del producto, el modo particular de administración y las disposiciones a observarse en la práctica farmacéutica. Por ejemplo, se pueden usar excipientes tales como lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato de dicalcio y agentes desintegrantes tales como almidón, ácidos alginicos y ciertos silicatos complejos combinados con lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril

sulfato de sodio y talco para preparar comprimidos. Para preparar una cápsula, es ventajoso usar lactosa y polietilenglicoles con alto peso molecular. Cuando se usan suspensiones acuosas, estas pueden contener agentes emulsionantes o agentes que faciliten la suspensión. También se pueden usar diluyentes tales como sucrosa, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, glicerol y cloroformo o mezclas de los mismos.

Para la administración parenteral, se usan emulsiones, suspensiones o soluciones de los productos de acuerdo con la invención en aceite vegetal, por ejemplo, aceite de sésamo, aceite de cacahuete o aceite de oliva, o soluciones acuosas orgánicas tales como agua y propilenglicol, ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo, así como también soluciones acuosas estériles de las sales farmacéuticamente aceptables. Las soluciones de las sales de los productos de acuerdo con la invención son particularmente útiles para la administración por inyección intramuscular o subcutánea. Las soluciones acuosas que también comprenden soluciones de las sales en agua destilada pura, se pueden usar para administración intravenosa, siempre que su pH se ajuste adecuadamente, que se amortigüen ponderadamente y se vuelvan isotónicas con una cantidad suficiente de glucosa o cloruro de sodio, y que estén esterilizadas por calor, irradiación o microfiltración.

Las composiciones adecuadas que contienen los compuestos/formas cristalinas de la presente invención se pueden preparar por medios convencionales. Por ejemplo, los compuestos/formas cristalinas de la presente invención se pueden disolver o suspender en un portador adecuado para usar en un nebulizador o suspensión o aerosol de la solución, o se puede absorber o adsorber en un portador sólido adecuado para usar en un inhalador de polvo seco.

Las composiciones sólidos para administración rectal incluyen supositorios formulados de acuerdo con métodos conocidos y que contienen al menos un compuesto de fórmula (I)/forma cristalina.

El porcentaje de ingrediente activo en las composiciones de la presente invención puede variar, siendo necesario que constituya una proporción para que se obtenga una dosificación adecuada. Obviamente, se pueden administrar varias formas de dosificación unitarias a aproximadamente el mismo momento. La dosis

empleada la determinará el médico, y depende del efecto terapéutico deseado, la vía de administración y la duración del tratamiento, y la afección del paciente. En el adulto, las dosis son generalmente de alrededor de 0.01 a alrededor de 100 mg/kg de peso corporal, preferentemente alrededor de 0.01 a alrededor de 10 mg/kg de peso corporal por día por inhalación, de alrededor de 0.01 a alrededor de 100 mg/kg de peso corporal, preferentemente 0.1 a 70 mg/kg de peso corporal, más específicamente 0.1 a 10 mg/kg de peso corporal por día por administración oral, y de alrededor de 0.01 a alrededor de 50 mg/kg de peso corporal, preferentemente 0.01 a 10 mg/kg de peso corporal por día por administración intravenosa. En cada caso particular, las dosis se determinarán de acuerdo con los factores distintivos del sujeto a tratar, tales como edad, peso, estado general de salud y otras características que pueden influir en la eficacia del producto médico.

Los productos de acuerdo con la presente invención se pueden administrar tan frecuentemente como sea necesario para obtener el efecto terapéutico deseado. Algunos pacientes pueden responder rápidamente a una dosis más alta o más baja y pueden encontrar adecuadas dosis de mantenimiento mucho más débiles. Para otros pacientes, puede ser necesario tener tratamientos a largo plazo en el rango de 1 a 4 dosis por día, de acuerdo con los requisitos fisiológicos de cada paciente en particular. Generalmente, el producto activo se puede administrar por vía oral de 1 a 4 veces por día. No hace falta decir que para otros pacientes, no será necesario recetar más de uno o dos dosis por día.

La presente invención proporciona compuestos que inhiben la captación de norepinefrina, dopamina y serotonina sináptica y, por consiguiente, se cree que son útiles para tratar un trastorno que se crea por o depende de la disponibilidad disminuida de serotonina, norepinefrina o dopamina. Aunque los compuestos de la fórmula (I) inhiben la recaptación de norepinefrina, dopamina y serotonina sináptica, en cualquier compuesto individual, estos efectos inhibidores se pueden manifestar a la misma o muy distinta concentración o dosis. Como resultado, los compuestos de fórmula (I) son útiles para tratar tal trastorno a dosis a las que se puede inhibir sustancialmente la recaptación de norepinefrina sináptica pero a la que no se inhibe sustancialmente la recaptación de serotonina o dopamina sináptica, o viceversa. También, los compuestos de fórmula (I) son útiles para tratar tal trastorno a dosis a las que se puede inhibir sustancialmente la

recaptación de dopamina sináptica pero a la que no se inhibe sustancialmente la recaptación de norepinefrina o serotonina sináptica, o viceversa. Y, por el contrario, los compuestos de fórmula (I) son útiles para tratar tal trastorno a dosis a las que se puede inhibir sustancialmente la recaptación de serotonina sináptica pero a la que no se inhibe sustancialmente la recaptación de norepinefrina o dopamina sináptica, o viceversa. Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser útiles para tratar tal trastorno a dosis a las que se inhibe sustancialmente la recaptación de norepinefrina, dopamina y serotonina sináptica.

Las concentraciones o dosis a las que un compuesto de prueba inhibe la recaptación de norepinefrina, dopamina y serotonina sináptica se determina rápidamente mediante el uso de ensayos y técnicas estándar conocidos y valorados por el experto en la técnica. Por ejemplo, el grado de inhibición a una dosis particular en ratas se puede determinar por el método de Dudley, *J Pharmacol Exp Ther*, 217:834-840 (1981), que se incorpora en la presente mediante esta referencia en su totalidad.

La dosis inhibidora terapéuticamente eficaz es la que es eficaz en inhibir sustancialmente la recaptación de norepinefrina sináptica, recaptación de dopamina sináptica o recaptación de serotonina sináptica de dos o más de la recaptación de norepinefrina, dopamina y serotonina. La dosis inhibidora terapéuticamente eficaz se puede determinar rápidamente por los expertos en la técnica usando técnicas convencionales de determinación de intervalos y resultados análogos obtenidos en los sistemas de prueba descritos anteriormente.

Los compuestos de la presente invención proporcionan un índice terapéutico particularmente beneficioso con respecto a otros compuestos disponibles para el tratamiento de trastornos similares. Sin pretensión de quedar limitados por la teoría, se cree que esto se debe, al menos en parte, a que los compuestos tienen mayores afinidades de unión a uno o dos transportadores de neurotransmisores, por ej., selectividad hacia la proteína transportadora de serotonina ("SERT") por encima de los transportadores de otros neuroquímicos, por ej., al proteína transportadora de dopamina ("DAT") y la proteína transportadora de norepinefrina ("NET").

Las afinidades de unión se demuestran mediante una cantidad de vías

muy conocidas por los expertos en la técnica, incluyendo, a modo no taxativo, las descritas en la sección de Ejemplos a continuación. En resumen, por ejemplo, los extractos que contienen proteínas de las células, por ej., células HEK293E, que expresan las proteínas transportadoras se incuban con ligandos radiomarcados para las proteínas. La unión de los radioligandos a las proteínas es reversible en presencia de otros ligandos de proteínas, por ej., los compuestos de la presente invención. Dicha reversibilidad, como se describe a continuación, proporciona una vía para medir las afinidades de unión de los compuestos para las proteínas (IC_{50} o K_i). Un valor de IC_{50}/K_i superior para un compuesto indica que el compuesto tiene menor afinidad de unión a una proteína que un compuesto con una IC_{50}/K_i inferior. Por el contrario, valores de IC_{50}/K_i inferiores indican mayores afinidades de unión.

Por consiguiente, la diferencia en la selectividad del compuesto para proteínas está indicada por una IC_{50}/K_i inferior para la proteína en la cual el compuesto es más selectivo y una IC_{50}/K_i superior para la proteína en la cual el compuesto es menos selectivo. Por consiguiente, cuanto mayor es la proporción de valores de IC_{50}/K_i de un compuesto para la proteína A con respecto a la proteína B, mayor es la selectividad del compuesto para el último con respecto al primero (el primero con una IC_{50}/K_i superior y el último con una IC_{50}/K_i inferior para ese compuesto).

Los compuestos ("inhibidores de la recaptación del transportador de acción triple") de la presente invención tienen una afinidad de unión potente de forma simultánea para los tres transportadores de amina biogénica, NET, DAT o SERT. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención poseen valores potentes de IC_{50}/K_i para NET, DAT y SERT menores a los 200 nM.

La afinidad in vivo de los compuestos de las tres proteínas transportadoras SERT, DAT y NET se demuestra a través de métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen, pero sin limitación, los descritos en la sección de Ejemplos a continuación.

Por consiguiente, la diferencia en la selectividad del compuesto in vivo para la proteína se indica mediante un mayor valor de ocupación porcentual (o inhibición porcentual del compuesto de ligando [^3H] utilizado en la sección de

Ejemplos) en la proteína transportadora en la que el compuesto es más selectivo y una menor ocupación porcentual (o inhibición porcentual del compuesto de ligando $^3\text{[H]}$ utilizado en la sección de Ejemplos) para la proteína en la que el compuesto es menos selectivo.

Los compuestos de la presente invención, cuando se administran a una dosis farmacéuticamente factible a través de vías como, sin limitación, oral, intravenosa, subcutánea, intraperitoneal e intramuscular, tienen un valor o valores de ocupación porcentual estadísticamente significativos en uno, dos o todos los transportadores de amina biogénea NET, DAT o SERT.

Los compuestos de la presente invención, cuando se administran a una dosis farmacéuticamente factible a través de vías como, sin limitación, oral, intravenosa, subcutánea, intraperitoneal e intramuscular, tienen un valor o valores de ocupación DEL 10%-100% en uno, dos o todos los transportadores de amina biogénea NET, DAT o SERT. En una modalidad preferida, los compuestos de la presente invención tienen un valor o valores de ocupación del 40%-100% en al menos uno de los transportadores de amina biogénea NET, DAT o SERT.

EJEMPLOS

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

Paso A: A una solución de 3-metoxibenzaldehído (180 g, 1.32 mol) en metanol (1 L) se agregó 40% de una solución acuosa de metilamina (113 ml, 1.31 mol), seguido de 1 hora de agitación a 0°C. Se agregó borohidruro de sodio (75 g, 1.98 mol) en porciones a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La solución se concentró hasta un volumen menor y luego se diluyó con agua (200 mL) y la solución resultante se extrajo con cloruro de metileno (500 mL 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar la *N*-metilbencilamina bruta (220 g, cuantitativa) como un aceite incoloro, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional: ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.23 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.92–6.88 (m, 2H), 6.81–6.78 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.07

(amplio s, 1H).

Paso B: A una solución de la amina anterior (6.2 g, 41.00 mmol) del Paso A en cloruro de metileno (100 mL) se agregó bromuro de 3,4-diclorofenacilo (10.0 g, 37.3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora antes de la adición de trietilamina (5.20 mL, 37.31 mmol), seguido de 1 hora de agitación a 0°C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y luego la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno adicional (75 mL 3 veces). Los extractos combinados se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta proporcionar 1-(3,4-diclorofenil)-2-((3-metoxibencil)(metil)amino)etanona (15.08 g) como un aceite amarillo claro que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.5; 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.0; 2.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.33 (s, 3H). □

Paso C: A una solución de la cetona (~37 mmol) del Paso B en metanol (150 mL), se agregó borohidruro de sodio (2.11 g, 55.79 mmol) en porciones a 0°C. La mezcla de reacción primero se agitó durante 2 horas y luego se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (300 mL 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el alcohol bruto (14.14 g) como un aceite amarillo, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28–7.23 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 8.0; 2.0 Hz, 1H), 6.90–6.81 (m, 3H), 4.70–4.65 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.54–2.49 (m, 2H), 2.32 (s, 3H).

Paso D: A una solución del alcohol (~37 mmol) del Paso C en cloruro de metileno (200 mL) se agregó ácido sulfúrico concentrado (12 mL, 235 mol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 28 horas. La reacción se inactivó con la adición de una solución de NaOH 6N hasta un pH~9. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno adicional (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 veces), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (diclorometano/hexanos/acetato de etilo 1:1:1: a 1:1:2) para proporcionar 4-(3,4-

diclorofenil)-7-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (7.0 g, 59% en 3 pasos) como un aceite amarillo claro: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.5; 2.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.5; 3.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.16–4.11 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67–3.59 (m, 2H), 2.92 (dd, J = 11.5; 5.5 Hz, 1H), 2.55 (dd, J = 11.5; 7.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H). También se aisló el isómero 5-metoxi no deseado (1.20 g, 10% en 3 pasos).

Paso E: La 4-(3,4-diclorofenil)-7-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina racémica (7.0 g) del Paso D anterior se resolvió mediante HPLC quiral (columna CHIRALPAK AD, usando heptano/2-propanol/dietilamina 80:20:0.1 como eluyente) para proporcionar el (+)-enantiómero ($[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ +31.9° (c 0.49, metanol)) (3.68 g) como un aceite incoloro y el (–)-enantiómero (3.99 g) como un aceite incoloro.

Paso F: Una solución de (+)-4-(3,4-diclorofenil)-7-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (3.68 g, 11.42 mmol) en una mezcla de ácido acético (20 mL) y 48% de solución de ácido bromhídrico acuoso (50 mL) se sometió a reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción helada se basificó con una solución acuosa concentrada de hidróxido de sodio y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio hasta alcanzar un pH de alrededor de 8-9 y se extrajo con diclorometano (3 veces). Los extractos combinados se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el alcohol bruto (2.6 g) como un sólido amarillo. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.0; 2.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.49 (amplio s, 1H), 4.15–4.10 (m, 1H), 3.60 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 11.5; 5.7 Hz, 1H), 2.52 (dd, J = 11.5, 8.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H).

Paso G: A una solución del fenol del Paso F anterior (2.1 g, 6.81 mmol) y piridina (0.72 mL, 8.85 mmol) en diclorometano (60 mL) se agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (1.37 mL, 8.14 mmol) a –78 °C. La reacción se dejó calentar hasta 0°C y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con diclorometano (3 veces). Los extractos combinados se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el triflato bruto como un aceite amarillo. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.03–6.98 (m, 3H), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H),

4.19–4.15 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.96 (dd, $J = 11.7$; 5.5 Hz, 1H), 2.60 (dd, $J = 11.7$, 7.5 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H).

Paso H: Una mezcla del triflato del Paso G anterior (~6.8 mmol), bis(pinacolato)diboro (2.07 g, 8.15 mmol) y acetato de potasio (2.05 g, 20.8 mmol) en sulfóxido de dimetilo (35 mL) se desgasificó con argón. A esta mezcla se agregó dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0.40 g, 0.55 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón y luego se calentó a 85°C durante 2 horas. La mezcla de reacción fría se diluyó con acetato de etilo (150 mL). La solución resultante se lavó con agua (40 mL 2 veces), salmuera (40 mL 1 vez), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Una columna de cromatografía ultrarrápida de purificación (eluyente diclorometano/hexanos/acetato de etilo 1:1:1 a 1:1:2) proporcionó el éster de boronato deseado (2.6 g, 91% en 2 pasos) como un sólido amarillo. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.0$, 2.0 Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.23 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J = 11.4$, 5.3 Hz, 1H), 2.56 (dd, $J = 11.4$, 7.5 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.33 (s, 12H).

Paso I: A una solución del éster de boronato (2.6 g, 6.22 mmol) del paso F y la esponja de protones (2.6 g, 12.1 mmol) en dicloroetano (80 mL) a 0°C se agregó cloroformato de 1-cloroetilo (2.4 mL, 22.1 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos y luego se sometió a reflujo durante 40 minutos y se concentró al vacío. El residuo se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice (eluyente diclorometano/hexanos/acetato de etilo 1:1:1) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con metanol (160 mL), se calentó hasta reflujo durante 1 hora y se concentró al vacío para proporcionar la 4-(3,4-diclorofenil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina como una espuma parda.

Paso J: Una solución del producto del Paso I (~6.2 mmol), $(\text{Boc})_2\text{O}$ (3.60 g, 16.4 mmol), trietilamina (1.5 mL, 10.7 mmol) y DMAP (0.26 g, 2.20 mmol) en diclorometano (120 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 mL), luego la fase acuosa se extrajo con diclorometano adicional (100 mL 2 veces). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron al vacío. Una purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columnas (eluyente, de

47.5:47.5:5 a 1:1:1 diclorometano/hexanos/acetato de etilo) dio la tetrahydroisoquinolina protegida por boc (1.82 g, 58% en 3 pasos) como una espuma blanca. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.95 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.97–6.93 and 6.83–6.78 (m, 1H), 5.01–4.95 and 4.48–4.43 (m, 1H), 4.56–4.52 (m, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.83–3.44 (m, 2H), 1.43 y 1.26 (2s, 9H), 1.33 (s, 12H).

Paso K: Se cargó un matraz seco con éster boronato (0.8 g, 1.59 mmol) del Paso J, 6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (0.35 g, 1.78 mmol), carbonato de cesio (0.97 g, 2.98 mmol) y aducto dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio (II) diclorometano (87 mg, 0.12 mmol). El matraz se cubrió con argón, luego se agregaron DMF (20 mL) y agua (4 mL) seguido de una destrucción por ultrasonido corta. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 hora. La reacción fría se diluyó con agua (20 mL) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (60 ml 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columnas (eluyente, de 1:1:1 a 1:1:2 diclorometano/hexanos/acetato de etilo) dio 7-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina protegida con boc (0.86 g, cuantitativo) como una espuma blanca.

Paso L: Una solución de 7-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina protegido con Boc (0.85 g, 1.72 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (4.0 mL) en etanol (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de diclorometano (14 mL) y TFA (10 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró al vacío. El jarabe así obtenido se diluyó con diclorometano y se trató con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio hasta pH 8-9. La fase acuosa se extrajo con diclorometano adicional (3 veces) y las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron al vacío para dar 7-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (0.59 g, 87%) como una espuma blanca.

Paso M: A una solución del producto (0.59 g, 1.49 mmol) del Paso B en etanol se agregó ácido *L*-tartárico (0.22 g, 1.49 mmol). La lechada se filtró. La torta se enjuagó con etanol y se secó para dar 7-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina, sal *L*-tartrato (0.49 g, 59%, AUC HPLC

>99%) como un sólido blanco. $[\alpha]^{25}_D +9.0^\circ$ (c 0.11, metanol). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.09 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.02 (dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64–7.61 (m, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.65–4.57 (m, 2H), 4.52 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.79 (dd, $J = 12.5, 6.0$ Hz, 1H), 3.44 (t, $J = 12.5$ Hz, 1H). ESI MS m/z 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\cdot\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 54.16; H, 4.18; N, 10.11. Encontrado: C, 54.07; H 3.92; N, 9.97.

El *L*-tartrato de (-)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se preparó usando (-)-4-(3,4-diclorofenil)-7-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina siguiendo pasos similares a los descritos para la síntesis de (+)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, sal *L*-tartrato ($[\alpha]^{24}_D -6.0^\circ$ (c 0.10, metanol)).

Ejemplo 2 - Síntesis alternativa del Ejemplo 1

Paso A: A una solución de triflato (9.5 g, 21.6 mmol) del paso G en el Ejemplo 1 y bis(pinacolato)diboro (6.6 g, 25.9 mmol) en sulfóxido de dimetilo (200 mL) se agregó acetato de potasio (6.4 g, 64.8 mmol). La solución se desgasificó con argón durante 5 minutos y luego se agregó dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio(II) (1.6 g, 2.2 mmol) a la misma. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 5 minutos, se calentó a 80°C durante 1 hora y luego se enfrió a temperatura ambiente. A esta solución se agregó 6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (4.8 g, 23.8 mmol) y una solución acuosa de carbonato de cesio (21.1 g, 64.8 mmol en 87 mL de agua). La solución resultante se desgasificó con argón y luego se agregó dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio(II) (0.8 g, 1.1 mmol) a la misma. La mezcla de reacción se desgasificó con argón y se calentó a 80°C durante 1 hora. Se formó un aceite oscuro pegajoso durante la reacción. La solución sobrenadante oscura se vertió, diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 veces) que se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El aceite remanente se disolvió en diclorometano y la solución resultante se lavó con agua, se secó en sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto bruto combinado se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columnas (desde 100% de acetato de etilo a 92:7.2:0.8 acetato de etilo/metanol/hidróxido de amonio) para dar 7-

([1,2,4]triazolo[1,5- α]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (7.7 g, 87%, AUC HPLC 97.6%) como una espuma parda: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.77 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.39–7.32 (m, 4H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.75 (app s, 2H), 3.01 (dd, J = 11.5, 5.5 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 11.5, 6.5 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H).

Paso B: A una solución de 7-([1,2,4]triazolo[1,5- α]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (7.2 g, 17.6 mmol) del paso A anterior en 1,2-dicloroetano (180 mL) a 0 °C se agregó una esponja de protones (3.8 g, 17.6 mmol), seguido de la adición de cloroformato de 1-cloroetilo (2.3 mL, 21.1 mmol). Luego de la adición, la solución resultante se agitó a 0°C durante 20 minutos y a temperatura ambiente durante 14 horas. Se agregó cloroformato de 1-cloroetilo adicional (0.5 mL, 4.6 mmol) a la solución de la reacción. La solución de la reacción se agitó durante otras 3 horas y luego se enfrió a 0°C, se lavó con ácido clorhídrico acuoso (1N). Se formó un precipitado durante el lavado del ácido. El extracto orgánico se separó, se secó en sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columnas (de diclorometano a 95:4.5:0.5 diclorometano/metanol/hidróxido de amonio) para dar dos lotes de intermedios de carbamato parcialmente purificados, que se disolvieron en metanol y se sometieron a reflujo durante 1 hora. Las soluciones de la reacción se concentraron al vacío y el producto bruto obtenido se purificó mediante una combinación de cromatografía ultrarrápida en columnas (de acetato de etilo a 88:10.2:0.8 acetato de etilo/metanol/hidróxido de amonio) y cromatografía preparativa de capa fina (acetato de etilo/metanol/hidróxido de amonio 90:9:1) para dar des-metil tetrahidroisoquinolina (3.8 g, 54%; AUC HPLC 98.7%) como una espuma de color rosado claro: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.78–8.77 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 9.5, 1.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.36–7.26 (m, 3H), 7.05–7.00 (m, 2H), 4.24 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.13–4.11 (m, 1H), 3.44 (dd, J = 12.5, 5.0 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 13.0, 6.0 Hz, 1H).

Paso C: A una solución de des-metil tetrahidroisoquinolina (3.75 g, 9.48 mmol) del paso B anterior en etanol (80 mL) se agregó carbono activado (3.0 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El carbono se retiró por filtración y el filtrado obtenido se concentró al vacío. El aceite resultante se disolvió

en etanol (60 mL) y una solución de ácido *L*-tartárico (1.44 g, 9.5 mmol) se agregó en etanol (20 mL). Luego, se formó inmediatamente un precipitado blanco. La lechada se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se filtró. La torta obtenida se agitó en etanol caliente (70 °C) durante 3 horas y se filtró. La torta obtenida se secó al vacío a 50-60 °C durante 40 horas para dar *L*-tartrato de (+)-7-([1,2,4]triazolo[1,5- α]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (3.7 g, 73%; AUC HPLC 99.4% a 250 nm) como un sólido blancuzco $[\alpha]^{23}_D +16.8^\circ$ (c 0.13, metanol): ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.09 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.02 (dd, $J = 9.0; 2.0$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64–7.61 (m, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.0; 2.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.65–4.57 (m, 2H), 4.52 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.79 (dd, $J = 12.5; 6.0$ Hz, 1H), 3.44 (t, $J = 12.5$ Hz, 1H). ESI MS m/z 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\cdot\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 54.16; H, 4.18; N, 10.11. Encontrado: C, 53,96; H 3,98; N, 9,94.

Ejemplo 3 - Síntesis alternativa del Ejemplo 1 (Clorhidrato)

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

Paso B: N-(5-bromopiridin-2-il)-N'-hidroxiformimidamida se disolvió en THF (1 L). A la solución a 10 °C se agregó anhídrido trifluoroacético (106 mL, 751 mmol) lentamente para controlar la temperatura de reacción por debajo de 20 °C. Luego de completar la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Luego de terminar la reacción se inactivó con una solución acuosa de Na_2CO_3 para ajustarla a pH >7. El solvente orgánico se retiró a presión reducida y el producto luego se extrajo con DCM (300 mL 4 veces). Las capas

orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron hasta sequedad. El residuo se agitó en etil éter (100 mL) y el producto 6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina se recogió por filtración como un sólido blancuzco (50 g, 58% de rendimiento).

Paso C: A una mezcla de ácido 3-formilfenilborónico (21.41 g, 143 mmol), 6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (28.27 g, 143 mmol) en DMSO (600 mL) y agua (50 mL) se agregaron $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (5.83 g, 7.14 mmol) y Cs_2CO_3 (116 g, 357 mmol). La temperatura de reacción alcanzó 45°C luego de la adición. La HPLC mostró que los materiales de partida se consumieron luego de 15 min. La reacción se diluyó con agua (400 mL). El precipitado negro se recogió por filtración y se disolvió en DCM (300 mL) y se lavó con salmuera (200 mL). La capa acuosa se retroextrajo con DCM (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se filtraron a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró para dar una mezcla sólida negra. El producto se cristalizó nuevamente en metanol para dar 3-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)benzaldehído (27.4 g, 123 mmol, 86 % de rendimiento) como un sólido gris pálido: $m/z = 224.0$ $[\text{M}+1]$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.74 (t, $J=7.68$ Hz, 1 H), 7.91 - 8.02 (m, 2 H), 8.11 (dd, $J=9.19, 1.89$ Hz, 1 H), 8.17 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 9.45 (s, 1 H), 10.11 (s, 1 H).

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

A una solución del intermedio (36 g, 88 mmol) en EtOH (500 mL) se agregó HCl 12N (75 mL, 0.9 mol). La mezcla se agitó a 76°C durante la noche y luego se enfrió a temperatura ambiente. El producto clorhidrato 2-amino-1-(3,4-diclorofenil)etanona se obtuvo como un sólido cristalino por filtración (20.2 g, 95% de rendimiento): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4.62 (s, 2 H), 7.79 - 7.94 (m, 1 H), 7.98 (dd, $J=8.56, 2.01$ Hz, 1 H), 8.26 (d, $J=2.01$ Hz, 1 H), 8.48 (s, 3 H).

Paso E: A una solución de clorhidrato DE 2-amino-1-(3,4-diclorofenil)etanona (50 g, 208 mmol) en MeOH (200 mL) se agregó borohidruro

de sodio (7.86 g, 208 mmol) a 0 °C lentamente. La HPLC indicó una conversión del 100% luego de 10 min. Una solución de 3-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)benzaldehído (46.4 g, 208 mmol) en DCM / MeOH (180mL / 50mL) se agregó a la solución previa en una porción de temperatura ambiente. La solución mezclada se agitó a TA durante 2 h, luego se agregó borohidruro de sodio (7.86 g, 208 mmol). La HPLC indicó un 100% de conversión luego de 10 min. La mayoría del solvente se retiró y el residuo se disolvió en DCM / NH₄OH (4N) (1 L / 1 L). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró hasta ~250 mL. El producto 2-(3-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)bencilamino)-1-(3,4-diclorofenil)etanol en solución de DCM se usó en el próximo paso sin purificación adicional (área HPLC 92%): m/z =413.1 [M+1]; ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ □ppm 2.72 (dd, J=12.21, 8.69 Hz, 1 H), 2.96 (dd, J=12.34, 3.53 Hz, 1 H), 3.85 - 3.98 (m, 2 H), 4.69 (dd, J=8.56, 3.53 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J=8.31, 1.76 Hz, 1 H), 7.34-7.42 (m, 2 H), 7.43-7.56 (m, 4 H), 7.72-7.88 (m, 2 H), 8.36 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H).

Paso F: Una solución de ácido sulfúrico concentrado (500 g, 5.0 mol) en un matraz de fondo redondo de 3 L se enfrió hasta 0 °C con un baño de hielo. Al matraz se agregó gota a gota una solución de 2-(3-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)bencilamino)-1-(3,4-diclorofenil)etanol (79 g, 0.191 mol) en DCM (250 mL). La adición se terminó en 30 min y la temperatura de reacción se controló en el intervalo de 10-20 °C. Se sopló el DCM con nitrógeno durante la adición. La evaporación de DCM ayudó a reducir la temperatura de reacción. La solución de mezcla se agitó a TA durante la noche. La HPLC no indicó ningún material de partida. La relación del área HPLC de 7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 5-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina fue 75:25. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. Se agregó isopropanol (2 L) a la solución lentamente, manteniendo la temperatura < 0 °C. El sólido (92% de pureza del isómero deseado) se obtuvo por filtración. El sólido luego se disolvió en AcOEt (1L) y el pH se ajustó a 10 con NH₄OH. La capa de agua se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se disolvió en EtOH (250 mL) y luego se agregaron 1.1 eq. de ácido metansulfónico (20.20 g, 0.21 mol) y la solución se agitó durante la noche. El precipitado resultante, sal de ácido metansulfónico (98% de pureza), se

filtró. Este se disolvió en agua y el pH se ajustó con NH_4OH hasta 10, luego se extrajo con AcOEt dos veces. Los extractos combinados se lavaron con agua y se secaron sobre Na_2SO_4 . Luego de retirar el solvente, se obtuvo 7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en estado amorfo (40.8g, 54% de rendimiento): $m/z = 395.0$ [$M+1$]; ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ □ppm 3.05 (dd, $J=12.00, 8.00$ Hz, 1 H), 3.40 (dd, $J=12.00, 4.00$ Hz, 1 H), 4.05-4.25 (m, 3 H), 6.96 (m, 2 H), 7.25-7.35 (m, 4 H), 7.70-7.80 (m, 2 H), 8.32 (s, 1H), 8.74(s, 1 H).

Paso G: A una solución de 7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (25.2 g, 63.8 mmol) en DMF (30 ml) se agregó dicarbonato de di-terc-butilo (13.91 g, 63.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h y luego se agregó AcOEt (500 ml). La solución se lavó con salmuera y agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . Luego de retirar el solvente, se obtuvo *rac*-7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo sólido (30.6 g, 61.8 mmol, 97% de rendimiento) por recristalización a partir de MeOH; $m/z = 495.1$ [$M+1$]; ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ □ppm 1.30 (s, 9H), 3.60-4.15 (m, 3 H), 4.40-5.10 (m, 2H), 6.84-7.05 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 1.51$ Hz, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.78 (dd, $J=8.31, 1.77$ Hz, 2 H), 8.31 (s, 1H), 8.72 (s, 1H).

Paso H: Separación quiral con SFC en una columna Chiralpak AS-H (3x25cm, 5 μm ; eluyente: $\text{CO}_2/(\text{MeOH}/\text{TEA}=100/0.2(\text{v/v}))= 75/25$; 220 nm) proporcionó (+) 7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxialto de terc-butilo (99.7% ee).

Paso I: A una solución de (+)-enantiómero a partir del Paso H (32.41 g, 65.43 mmol) en DCM (150 ml) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno-EtOH (2.5N, 250 mL) y EtOH 500 mL. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2h. Luego de retirar el solvente, el residuo se sometió a reflujo en 1000 ml de AcOEt durante 1h. El producto clorhidrato de (+)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (27.4 g, 97 % de rendimiento) se obtuvo luego de la filtración y el secado. $m/z = 395.1$ [$M+1$]; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ □ppm 3.70 (m, 2 H), 4.40-4.65 (m, 3H), 6.90 (d, 7.80 Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 7.8, 2$ Hz, 1H), 7.68 (m, 4H), 8.58 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.8 (bs, 2H).

Ejemplo 4 - Ensayo de unión primaria

Preparación de membranas

Las células HEK-293 recombinantes que expresan las proteínas hSERT, hDAT o hNET se recolectaron a partir de matraces T-175 de la siguiente manera. El medio se retiró a partir de los matraces y las células se enjuagaron con HBSS sin Ca y sin Mg. Luego las células se incubaron durante 5-10 minutos en 10 mM de Tris-Cl, a pH 7.5, 5mM de EDTA antes de que las células se levantaran combinando el uso de una pipeta con raspaje, según sea necesario. La suspensión celular se recogió en botellas de centrifuga y se homogeneizó durante 30 segundos con un homogeneizador Polytron. La suspensión se centrifugó durante 30 minutos a $32,000 \times g$, 4°C . El sobrenadante se decantó y el comprimido se resuspendió y homogeneizó en 50 mM de Tris-Cl, a pH 7.5, 1 mM de EDTA durante 10 segundos. Luego la suspensión se centrifugó nuevamente durante 30 minutos a $32,000 \times g$, 4°C . El sobrenadante se decantó y el comprimido se resuspendió en 50 mM de Tris-Cl, a pH 7.5, 1 mM de EDTA y se homogeneizó brevemente. Se realizó un ensayo Bradford (Bio-rad) y la preparación de membranas se diluyó hasta 2 mg/ml con 50 mM de Tris-Cl, a pH 7.5, 1 mM de EDTA. Se prepararon alícuotas y luego se congelaron y almacenaron a -80°C .

Ensayo de unión de radioligando al SERT

Los compuestos se disolvieron en 100% de DMSO a una concentración que es 100 veces la máxima concentración de ensayo deseada, se diluyeron en serie 1:3 en 100% de DMSO, y 0.4 μl /pocillo de cada solución se administró a una placa de 384 pocillos de fondo redondo de polipropileno Nunc. El 100% de inhibición se define con 0.4 μl /pocillo de 1 mM de fluoxetina disuelta en DMSO. 20 μl /pocillo de una preparación de membrana 2 $\times$ (15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ en 50 de mM Tris-Cl, a pH 7.5, 120 mM de NaCl, 5mM de KCl) y 20 μl /pocillo de una solución de radioligando 2 $\times$ (520 pM [^{125}I]RTI-55 en 50 mM de Tris-Cl, pH 7.5, 120 mM de NaCl, 5mM de KCl) se agregaron a cada pocillo y la reacción se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. El contenido de la placa de ensayo luego se transfirió a una placa de filtro Millipore Multiscreen_{HTS} GF/B que se pretrató con 0.5% de PEI por al menos una hora. La placa se filtró al vacío y se lavó con 7

lavados de 100 µl/pocillo 50 mM de Tris-Cl, pH 7.5, 120 mM de NaCl, 5mM de KCl enfriado hasta 4°C. La filtración y el lavado se completaron en menos de 90 segundos. Las placas se secaron al aire durante la noche, se agregó 12 µl/pocillo de fluido de centelleo MicroScint y las placas se contaron en un Trilux.

Ensayo de unión de radioligando al DAT

Los compuestos se disolvieron en 100% de DMSO a una concentración que es 100 veces la máxima concentración de ensayo deseada, se diluyeron en serie 1:3 en 100% de DMSO, y 0.4 µl/pocillo de cada solución se administró a una placa de 384 pocillos de fondo redondo de polipropileno Nunc. El 100% de inhibición se define con 0.4 µl/pocillo de 1 mM de GBR-12935 disuelto en DMSO. 20 µl/pocillo de una preparación de membrana 2× (12.5 µg/ml en 30 mM de amortiguador de fosfato de sodio, a pH 7.9 a 4°C) y 20 µl/pocillo de una solución de radioligando 2× (250 pM [¹²⁵I]RTI-55 en 30 mM de amortiguador de fosfato de sodio, a pH 7.9, a 4°C) se agregaron al pocillo y la reacción se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. El contenido de la placa de ensayo luego se transfirió a una placa de filtro Millipore Multiscreen_{HTS} GF/B que se pretrató con 0.5% de PEI por al menos una hora. La placa se filtró al vacío y se lavó con 7 lavados de 100 µl/pocillo de 50 mM de Tris-Cl, a pH 7.5, 120 mM de NaCl, 5 mM de KCl enfriado hasta 4°C. La filtración y el lavado se completaron en menos de 90 segundos. Las placas se secaron al aire durante la noche, se agregó 12 µl/pocillo de fluido de centelleo MicroScint y las placas se contaron en un Trilux.

Ensayo de unión de radioligando al NET

Los compuestos se disolvieron en 100% de DMSO a una concentración que es 100 veces la máxima concentración de ensayo deseada, se diluyeron en serie 1:3 en 100% de DMSO y 1,0 ml/pocillo de cada solución se administró a una placa de 384 pocillos de fondo redondo de polipropileno Nunc. El 100% de inhibición se define con 1.0 ml/pocillo de 10 mM de desipramina disuelta en DMSO. 50 ml/pocillo de una preparación de membrana 2× (0.4 mg/ml en 50 mM de Tris-Cl, a pH 7.5, 120 mM de NaCl, 5mM de KCl) y 50 µl/pocillo de una solución de radioligando 2× (4 pM [³H]nisoxetina en 50 mM de Tris-Cl, a pH 7.5, 120 mM de NaCl, 5 mM de KCl) se agregaron al pocillo y la reacción se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. El contenido de la placa de ensayo luego

se transfirió a una placa de filtro Millipore Multiscreen_{HTS} GF/B que se pretrató con 0.5% de PEI por al menos una hora. La placa se filtró al vacío y se lavó con 7 lavados de 100 µl/pocillo de 50 mM de Tris-Cl, pH 7.5, 120 mM de NaCl, 5 mM de KCl enfriado hasta 4°C. La filtración y el lavado se completaron en menos de 90 segundos. Las placas se secaron al aire durante la noche, se agregó 12 µl/pocillo de fluido de centelleo MicroScint y las placas se contaron en un Trilux.

Análisis de datos

Los datos sin procesar se normalizaron hasta un porcentaje de inhibición usando los pocillos de referencia que definen una inhibición de 0% (DMSO únicamente) y 100% (inhibidor selectivo) que se realizaron en cada placa. Cada placa se realizó en triplicado y la curva de concentración-respuesta así generada se ajustó usando la ecuación dosis-respuesta de cuatro parámetros, $Y = \text{inferior} + (\text{superior} - \text{inferior}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$ para determinar el valor de IC_{50} para cada compuesto. La concentración de radioligando elegida para cada ensayo corresponde a la concentración K_d determinada a través del análisis de unión de saturación para cada ensayo.

Ejemplo 5 - Ensayo de ocupación

El procedimiento general para la recolección de tejido cerebral y la evaluación de la ocupación transportadora se describe a continuación. Se sacrificaron ratones por medio de asfixia en CO_2 , ratas mediante decapitación y perros mediante inyección IV de solución para eutanasia. En ratones y ratas, luego de retirar los cerebros del cráneo, el tejido del prosencéfalo (remoción del tronco encefálico y cerebelo) se usó para la evaluación de la ocupación de SERT, NET y DAT. En perros, se disecó el cuerpo estriado para determinar la ocupación de DAT y el resto del tejido del prosencéfalo (sin cuerpo estriado, tronco encefálico y cerebelo) se usó para la evaluación de la ocupación de SERT y NET. Los tejidos cerebrales se congelaron en isopentano frío y se almacenaron a -80°C hasta homogenización.

Los tejidos cerebrales se descongelaron y luego se homogeneizaron usando un homogenizador Polytron (Kinematica). Las alícuotas de muestra se congelaron inmediatamente y se almacenaron a -80°C . El contenido de proteínas

se midió para cada muestra usando un kit de ensayo de proteínas Coomassie (Pierce).

El día de la unión *ex vivo* para la evaluación de la ocupación, se descongelaron alícuotas de muestras congeladas y se homogeneizaron agujas y se incubaron 100 µg de tejido para la unión de SERT, NET y DAT en las condiciones de ensayo resumidos en la Tabla 1. Luego de la incubación, las reacciones se terminaron mediante la adición de un amortiguador de ensayo congelado y filtración rápida mediante un cosechador de células Brandel usando filtros FPXLR-196. Los filtros se lavaron dos veces con amortiguador de incubación congelado, se pincharon en una placa clara antes de la adición de 200ul de fluido de centelleo por pocillo. El radioligandio se midió usando un contador de centelleo líquido Wallac Microbeta.

Tabla 1. Condiciones del ensayo de unión *ex vivo* para la ocupación transportadora de serotonina, norepinefrina y dopamina

Transportador	Radioligando	Fármaco no específico (µM) □	Amortiguador (nM)	Temperatura y tiempo de incubación
SERT	2 nM [³ H]Citalopram	Fluoxetina, 10	Tris, 50 NaCl, 120 KCl, 5	10 minutos a 4°C
DAT	nM [¹²⁵ I]RTI-55 (+ 0.5 µM citalopram)	GBR-12935, 10	Amortiguador de fosfato de sodio, 30	10 minutos a 4°C
NET	5 nM [³ H]-Nisoxetina	Reboxetina, 10	Tris, 50 NaCl, 300 KCl, 5	20 minutos a 4°C

La unión específica se calculó restándole el valor de la unión no específica al valor de la unión total en cada muestra. El porcentaje de ocupación se calculó como (1- unión específica en la tratada con fármaco/unión específica en la tratada con vehículo) x 100%. Para la estimación de la ocupación *in vivo* de EC₅₀ (concentración total en plasma del compuesto que produce 50% de ocupación), las gráficas de valores de ocupación contra concentraciones en plasma se ajustaron a un modelo de unión usando una regresión no lineal de acuerdo con la siguiente ecuación: % ocupación = Emáx * C/(EC₅₀ + C) donde Emáx es la

máxima unión específica, C es la concentración de fármaco y EC₅₀ es la concentración total en plasma necesaria para el 50% de la ocupación del sitio de unión. La regresión no lineal se realizó usando un GraphPad Prism versión 3.00 (GraphPad Software, San Diego, Calif.).

Los resultados se muestran en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2. Valores de IC₅₀ y ocupación

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

Ejemplo 6 - Ensayos de comportamiento *in vivo*

Para todas las pruebas

Todos los animales se mantuvieron de acuerdo con las directrices del Committee on Animals of the Bristol-Myers Squibb Company y *Guide for Care and Use of Laboratory Animals*, Institute of Animal Laboratory Resources, 1996, que se incorporan a la presente en su totalidad mediante esta referencia. Los protocolos de investigación se aprobaron por Bristol-Myers Squibb Company Institutional Animal Care and Use Committee.

Ensayo de suspensión de cola de ratón

Se alojaron 3-4 ratones macho Swiss Webster por jaula en habitaciones mantenidas a temperatura constante (21-23°C) y humedad (50 ± 10%) en un ciclo de 12-horas luz/oscuridad. Los animales tuvieron acceso libre a agua y alimento a lo largo de los estudios. El día de la prueba, se llevaron a la habitación de prueba y se dejaron aclimatar durante 1 hora. Para comenzar con las pruebas, se adjuntó la cola a un trozo de cinta que luego se adjuntó a un gancho en el techo de una cámara atenuante de sonido. La inmovilidad se registró automáticamente usando

el software Med Associates. Los compuestos se administraron intensamente en un intervalo de pretratamiento fijo antes de la sesión.

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

Ensayo de natación forzada en ratas

Se alojaron ratas macho Sprague Dawley en pares en habitaciones mantenidas a una temperatura constante (21-23°C) y humedad (50 ± 10%) en un ciclo de 12-horas luz/oscuridad. Los animales tuvieron acceso libre a agua y alimento a lo largo de los estudios. Los animales se manipularon durante dos minutos los dos días anteriores al comienzo del experimento. El primer día de prueba, las ratas se colocaron en un tanque (un cilindro Pyrex de 46 cm de altura × 21 cm de diámetro, relleno con 30 cm de agua que varía entre 24-26°C) durante 15 minutos (sesión pre-natación). Al final de la sesión de 15 minutos, las ratas se secaron y se volvieron a colocar en su jaula original. Los compuestos se administraron en tres momentos en las próximas 24 horas (23.5, 5 y 1 hora), antes de una segunda prueba de natación. Esta prueba de natación dura 5 minutos y el comportamiento de los animales se graba en video y se marcan los comportamientos activos (inmovilidad, natación, escalada). Al final de cada período de 5 segundos durante la sesión de prueba de 5 minutos se marca el comportamiento de las ratas como una de las siguientes: inmovilidad (la rata permaneció flotando en el agua sin esforzarse y solo se movió lo mínimo para mantener su cabeza por encima del agua), natación (la rata realizó movimientos de natación activos, más que los necesarios para mantener meramente su cabeza por encima del agua, por ej., moverse alrededor del cilindro) o escalada (la rata realizó movimientos activos con sus patas delanteras dentro y fuera del agua, normalmente dirigidos contra la pared del cilindro). Los compuestos solo se identifican con un código predesignado y el investigador sigue cegado durante todo el experimento (incluyendo cuando se grababan los videos de marcación).

Actividad locomotora de rata y ratón

Los animales se alojaron en condiciones descritas anteriormente para las dos especies. Los aparatos de prueba consisten en cámaras Plexiglas equipadas con monitores de actividad Digiscan (Omnitech Electronics, Columbus, Ohio) que detectan interrupciones de ocho photobeams. La actividad horizontal se registra en cubos de 5 minutos durante un total de 60 minutos y se expresa como la distancia total cubierta (en cm). Los compuestos se administraron intensamente en un intervalo de pretratamiento fijo antes de la prueba.

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

Sal de L-tartrato de (S)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin (20mg) se disolvió en metanol (8 mL) con calor en un recipiente. Luego se agregó agua destilada (2mL) a la solución transparente anterior. La solución resultante se tapó y se colocó a temperatura ambiente. Cristales similares a una aguja de la sal de L-tartrato de (S)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin (20mg) se obtuvieron luego de evaporación lenta en el aire con el correr de los días.

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

Sal mono-HCl de (S)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (20 mg) se disolvió en isopropanol (10 mL) con calor en un recipiente. Luego se agregó agua destilada (2 mL) a la solución transparente anterior. La solución resultante se tapó y se colocó a temperatura ambiente. Cristales similares a una aguja larga de la sal monohidrato monoisopropanolato mono-HCl de (S)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (20mg) se obtuvieron luego de evaporación lenta en el aire con el correr de los días. Los cristales similares a una aguja se separaron de otro licor madre mediante filtración y la torta húmeda se secó en un horno durante 16 horas en condiciones de 45°C y 100mmHg.

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

Sal mono-HCl de (S)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (20 mg) se disolvió en metanol (8 mL) con calor en un recipiente. Luego se agregó agua destilada (2 mL) a la solución transparente anterior. La solución resultante se tapó y se colocó a temperatura ambiente. Cristales similares a una aguja de la sal mono-HCl de (S)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se obtuvieron luego de evaporación lenta en el aire con el correr de los días.

Ejemplo 10 – Análisis de cristales simples por cristalografía asistida por rayos X

Los datos de (S)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin L-tartrato (sal L-tartrato) y los cristales de monoclóhidrato de (S)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (sal HCl; Forma N-2) se recogieron en un difractómetro SMART CCD equipado con radiación de grafito-monocromado Cu K α (λ = 1.54178 Å) a 225K y temperatura ambiente, respectivamente. Los datos de monohidrato monoisopropanolato monoclóhidrato (S)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin (sal HCl; Forma SA-1) se recogieron en un difractómetro X8-ApexII equipado con una radiación de grafito-monocromado Cu K α (λ = 1.54178 Å) a temperatura ambiente (APEX-II 1.0-28, software de recolección de datos para dispositivos Bruker CCD. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, EUA. SAINT PLUS, Software de procesamiento para dispositivos BrukerCCD, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, EUA). Los parámetros de células unitarias finales se determinaron usando el set de datos entero.

Todas las estructuras se resolvieron mediante métodos directos y se mejoraron mediante las técnicas de mínimos cuadrados de matriz completa usando el paquete de software SHELXTL (Sheldrick, GM. 1997, SHELXTL. Structure Determination Programs. Versión 5.10, Bruker AXS, Madison, Wisconsin, EUA). La función minimizada en las mejoras fue $\sum_w(|F_o| - |F_c|)^2$. R se

define como $\sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ mientras que $R_w = [\sum w (|F_o| - |F_c|)^2 / \sum w |F_o|^2]^{1/2}$, donde w es una función de ponderación apropiada con base en errores en las intensidades observadas. Los mapas de diferencia Fourier se examinaron en todas las etapas de mejora. En la forma L-tartrato, uno de los átomos de cloro en un anillo fenilo colgante se desordena en dos posiciones cada uno con una relación de 50% de ocupación. La molécula de ácido tartárico también se desordena por lo que no se puede hacer un modelo. La cantidad de moléculas de metanol no se puede identificar debido al desorden. Todos los átomos que no son hidrógeno se mejoraron con parámetros de desplazamiento térmico anisotrópico. Los átomos de hidrógeno asociados con la unión a hidrógeno se ubicaron en los mapas finales de diferencia Fourier mientras que las posiciones de los otros átomos de hidrógeno se calcularon a partir de una geometría idealizada con longitudes y ángulos de unión estándar. Se les asignaron factores de temperatura isotrópica y se incluyeron en cálculos de factor estructurales con parámetro fijos.

Los datos de cristales de la forma sal L-tartrato se muestra en la Tabla 3 y las coordenadas atómicas fraccionarias se enumeran en la Tabla 4. Los datos de cristales de la Forma SA-1 se muestran en la Tabla 5 y las coordenadas atómicas fraccionarias se enumeran en la Tabla 6. Los datos de cristales de la Forma N-2 se muestran en la Tabla 7 y las coordenadas atómicas fraccionarias se enumeran en la Tabla 8. Un experto en la técnica deberá entender que ciertas variaciones en las coordenadas son posibles y se consideran parte del alcance de la presente descripción.

Tabla 3. Datos de cristales de la forma L-tartrato	
Fórmula empírica	C40 H40 Cl2 N8 O8
Peso de fórmula	831.70
Temperatura	225(1) K
Longitud de onda	1.54178 Å
Sistema cristalino, grupo de espacio	ortorrómbico, C222 ₁
Dimensiones celulares unitarias	a = 7.6264(10) Å alfa = 90 grados b = 38.942(5) Å beta = 90 grados c = 24.449(3) Å gamma = 90 grados
Volumen	7261,1(16) Å ³
Z, densidad calculada	8, 1.522 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	2.195 mm ⁻¹
F(000)	3472
Intervalo theta para la recolección de	2.27 a 66.20°

datos	
Índices restrictivos	-8<=h<=8 -45<=k<=42 -22<=l<=28
Reflexiones recogidas/únicas	24815 / 6156 [R(int) = 0.1027]
Método de mejora	Minimos cuadrados de matriz completa en F ²
Datos / limitaciones / parámetros	6156 / 2 / 323
Bondad del ajuste de F ²	2.340
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.2345, wR2 = 0.4418
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,3127, wR2 = 0,4595
Parámetro de estructura absoluta	0.00(11)
Coeficiente de extinción	0.0075(9)
Mayor orificio y pico diferentes	0.991 y -0.773 e. Å ⁻³

Tabla 4. Coordenadas atómicas de la Forma L-tartrato

Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópicos equivalentes ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para la Forma L-tartrato. $U(\text{eq})$ se define como un tercio de la traza del tensor ortognonalizado U_{ij} .

	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	8174(9)	94(1)	4057(2)	171(2)
Cl(2')	5256(12)	-323(2)	4561(3)	137(3)
Cl(2)	11696(16)	-83(2)	4303(4)	201(6)
C(1)	8480(30)	-296(3)	4374(6)	109(5)
C(2)	10110(40)	-377(4)	4452(8)	149(8)
C(3)	10610(20)	-698(5)	4682(7)	136(6)
C(4)	9280(20)	-919(2)	4902(4)	78(3)
C(5)	7540(20)	-803(3)	4839(5)	107(4)
C(6)	7210(20)	-477(3)	4556(5)	109(5)
C(7)	9651(19)	-1252(2)	5194(5)	97(4)
C(8)	8790(20)	-1532(3)	4886(5)	122(5)
C(9)	7840(20)	-1835(2)	5751(6)	111(5)
C(10)	8275(16)	-1504(3)	6055(6)	87(3)
C(11)	9041(16)	-1238(2)	5781(5)	83(3)
C(12)	9409(14)	-941(2)	6125(5)	71(3)
C(13)	8887(15)	-937(3)	6658(6)	82(3)
C(14)	8050(16)	-1194(3)	6915(5)	75(3)
C(15)	7808(18)	-1500(2)	6586(6)	90(4)
C(16)	7563(15)	-1182(2)	7472(6)	79(3)
C(17)	6993(17)	-875(4)	7699(6)	96(4)
C(18)	6487(18)	-1113(4)	8577(8)	100(4)
C(19)	7058(19)	-1442(5)	8390(5)	112(5)
C(20)	7492(19)	-1472(3)	7861(7)	118(5)
C(21)	5610(30)	-748(9)	8994(6)	194(13)

- 57 -

C(22)	7820(20)	-2663(4)	4481(6)	124(4)
O(3)	10030(30)	-2275(4)	4338(6)	225(7)
C(23)	9000(20)	-2557(4)	4090(6)	119(4)
O(2)	7170(20)	-2487(3)	4903(5)	170(4)
O(1)	7230(20)	-2972(3)	4484(5)	186(5)
N(1)	8830(20)	-1870(2)	5245(6)	138(5)
N(2)	6491(14)	-849(3)	8247(6)	109(4)
N(3)	5890(20)	-1046(4)	9099(9)	150(7)
N(4)	5882(18)	-566(3)	8552(6)	119(4)
O(8)	-840(20)	53(4)	2431(8)	235(7)
O(1W)	9327(17)	-3528(3)	4909(5)	175(4)
C(74)	450(50)	-1233(9)	3340(13)	272(14)
O(9)	-2350(140)	-964(16)	3320(30)	630(40)
O(4)	7600(60)	-2153(9)	3690(14)	400(15)
O(6)	10620(40)	-2645(6)	3106(9)	291(9)
C(72)	-2920(80)	-1321(14)	3380(20)	400(30)
O(7)	-160(50)	-761(8)	3131(12)	351(13)
C(70)	-300(120)	-361(12)	2710(20)	420(30)
C(25)	9840(80)	-2305(16)	3320(20)	440(30)
O(5)	8080(40)	-2558(7)	2969(9)	312(11)
C(24)	8360(40)	-2552(8)	3522(10)	241(11)
H(3A)	11778	-764	4690	164
H(5A)	6612	-931	4976	128
H(7A)	10920	-1291	5191	116
H(8A)	9408	-1570	4544	146
H(8B)	7592	-1469	4803	146
H(9A)	8097	-2030	5986	133
H(9B)	6598	-1839	5669	133
H(12A)	10003	-753	5980	85
H(13A)	9130	-740	6861	99
H(15A)	7325	-1695	6744	108
H(17A)	6943	-680	7479	115
H(19A)	7126	-1628	8627	134
H(20A)	7766	-1689	7730	142
H(21A)	5111	-624	9280	233
H(1A)	8376	-2045	5049	166

H(1B) 9947 -1923 5325 166

Tabla 5. Datos de cristales de sal HCl: Forma SA-1	
Fórmula empírica	C24 H26 Cl3 N4 O2
Peso de fórmula	508.84
Temperatura	298(2) K
Longitud de onda	1,54178 Å
Sistema cristalino, grupo de espacio	Monoclínico, P2 ₁
Dimensiones celulares unitarias	a = 11,0668(9) Å alfa = 90 grados. b = 7.3750(6) Å beta = 100.594(7) grados. c = 15.3927(14) Å gamma = 90 grados.
Volumen	1234.90(18) Å ³
Z, densidad calculada	2, 1.363 Mg/m3
Coeficiente de absorción	3.595 mm ⁻¹
F(000)	530
Intervalo theta para la recolección de datos	4.06 a 61.98 grados.
Índices restrictivos	-12<=h<=12 -7<=k<=6 -17<=l<=15
Reflexiones recogidas/únicas	3911 / 2687 [R(int) = 0,0253]
Completo a theta = 61.98	89.5 %
Método de mejora	Mínimos cuadrados de matriz completa en F ²
Datos / limitaciones / parámetros	2687 / 1 / 306
Bondad del ajuste de F ²	1.035
Índices R finales [I>2sigma(I)]	R1 = 0,0382, wR2 = 0,0994
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0423, wR2 = 0,1027
Parámetro de estructura absoluta	0.02(2)
Mayor orificio y pico diferentes	0.270 y -0.201 e. Å ⁻³

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

Coordenadas atómicas (x 10⁴) y parámetros de desplazamiento isotrópicos equivalentes (Å² x 10³) para la Forma SA-1. U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor ortogonalizado Uij.

x	y	z	U(eq)
---	---	---	-------

- 59 -

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

- 60 -

H(4A)	7017	9351	-207	38
H(9A)	3554	9248	638	43
H(10A)	9484	7068	2573	42
H(12A)	5066	7445	1549	44
H(14A)	6817	7377	2600	46
H(15A)	5524	7738	-1183	49
H(16A)	9829	10844	2381	45
H(16B)	10871	9453	2750	45
H(18A)	9335	8717	216	50
H(18B)	9148	10709	518	50
H(20A)	8495	11359	3285	50
H(21A)	3795	7776	-2255	55
H(22A)	-20	9407	-1461	60
H(23A)	9175	6163	3970	58
H(24A)	8763	6773	5351	66
HW1	12650(50)	11440(80)	1990(40)	67(19)
HW2	12190(50)	12930(110)	1710(40)	90(20)
H(01D)	13362	8533	2528	207
H(01A)	14782	6981	3382	249
H(01B)	14456	7696	4270	249
H(01C)	15752	8098	4041	249
H(02A)	15024	9777	2977	167
H(03A)	14198	12289	3401	331
H(03B)	15361	11617	4062	331
H(03C)	14047	11331	4284	331

Tabla 7. Datos de cristales de sal HCl: Forma N-2	
Fórmula empírica	C ₂₁ H ₁₇ Cl ₃ N ₄
Peso de fórmula	431.74
Temperatura	298(2) K
Longitud de onda	1.54178 Å
Sistema cristalino, grupo de espacio	ortorrómbico, P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Dimensiones celulares unitarias	a = 7,1183(2) Å alfa = 90 grados. b = 21.2160(7) Å beta = 90 grados. c = 26,3602(9) Å gamma = 90 grados.
Volumen	3981,0(2) Å ³
Z, densidad calculada	8, 1.441 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	4.283 mm ⁻¹
F(000)	1776
Tamaño de cristal	0.16 x 0.07 x 0.06 mm
Intervalo theta para la recolección de datos	2.67 a 44.53 grados.
Índices restrictivos	-6<=h<=5 -19<=k<=18 -23<=l<=23
Reflexiones recogidas/únicas	9626 / 2985 [R(int) = 0,0700]
Completo a theta = 44,53	95.3 %
Datos / limitaciones / parámetros	2985 / 0 / 505
Bondad del ajuste de F ²	1.031
Índices R finales [$ I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0580, wR2 = 0,1446
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0780, wR2 = 0,1669
Parámetro de estructura absoluta	0.10(4)
Mayor orificio y pico diferentes	0,260 y -0,278 e. Å ⁻³

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

Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópicos equivalentes ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para la Forma N-2. U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor ortogonalizado U_{ij} .

	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	4498(5)	2054(2)	5726(1)	84(1)
Cl(2)	8606(6)	2604(2)	5897(1)	98(1)
Cl(3)	13423(5)	8143(1)	1794(1)	75(1)
Cl(4)	9097(4)	8448(1)	1988(1)	73(1)
Cl(5)	-2074(4)	5119(1)	4228(1)	71(1)
Cl(6)	3031(4)	5078(1)	2983(1)	66(1)
N(1)	2223(11)	4893(4)	4125(3)	52(2)
N(2)	61(15)	7409(6)	6214(5)	64(3)
N(3)	-573(13)	7985(6)	6078(5)	65(3)
N(4)	-306(16)	7936(6)	6927(5)	75(4)
N(5)	7228(10)	5382(4)	3091(3)	47(2)
N(6)	9780(14)	2724(5)	1073(5)	56(3)
N(7)	10462(14)	2158(6)	1235(4)	62(3)
N(8)	10074(16)	2166(6)	367(4)	70(3)
C(1)	3750(20)	3157(6)	5294(4)	67(4)
C(2)	5220(20)	2801(5)	5526(4)	62(4)
C(3)	6990(20)	3065(8)	5577(5)	75(4)
C(4)	7330(20)	3646(7)	5390(5)	75(5)
C(5)	5980(20)	3987(6)	5149(5)	67(4)
C(6)	4180(20)	3750(6)	5092(4)	57(4)
C(7)	2634(17)	4168(5)	4848(4)	53(3)
C(8)	3267(15)	4321(5)	4307(4)	54(3)
C(9)	2762(18)	5465(5)	4424(5)	63(4)

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

H(5C)	6012	5453	3016	56
H(1B)	2535	2999	5277	81
H(4B)	8526	3818	5427	90
H(5B)	6262	4384	5021	80
H(7B)	1466	3924	4831	63
H(8B)	4609	4401	4302	65
H(8C)	3009	3966	4086	65
H(9A)	2075	5829	4301	76
H(9B)	4095	5547	4386	76
H(12A)	1718	4264	5818	68
H(13A)	1102	5116	6313	69
H(15A)	1967	6267	5145	52
H(17A)	322	6962	5559	62
H(18A)	-1175	8671	6562	94
H(20A)	998	6783	7305	73
H(21A)	1607	5926	6783	70
H(31A)	11679	6042	2104	81
H(32A)	13726	6845	1914	76
H(35A)	7486	7294	2226	62
H(37A)	6713	6232	2322	59
H(38A)	9722	5846	2967	61
H(38B)	8090	6306	3123	61
H(39A)	6970	4458	2901	71
H(39B)	9067	4664	2976	71
H(42A)	8454	5901	1382	79
H(43A)	8793	5002	890	71
H(45A)	8104	3945	2133	69
H(47A)	9678	3241	1714	67
H(48A)	11041	1439	779	80
H(50A)	8777	3311	-30	74
H(51A)	8094	4171	460	63

Ejemplo 11 – Difracción de rayos X en polvo para las Formas SA-1 y N-2

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

La Tabla 9 enumera los picos de PXRD característicos que describen la Forma SA-1 monohidrato monoisopropanolato monoclóhidrato ((S)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina) y la Forma N-2 monoclóhidrato de ((S)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina). En particular, la Tabla 9 muestra posiciones de pico de difracción característicos (grados $2\theta \pm 0.1$) a temperatura ambiente, con base en un patrón de alta calidad recogido con un difractómetro (CuK α) con un capilar de centrifugación con 2 θ calibrados con un NIST u otro estándar adecuado.

Tabla 9

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

Ejemplo 12 – Calorimetría Diferencial de Barrido para Forma SA-1

Los experimentos de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) se realizaron en un TA Instruments™ modelo Q1000 o 2920. La muestra (aproximadamente 2-6 mg) se pesó en un bombo de aluminio sellado herméticamente como pinchazo y se registró adecuadamente hasta un céntimo de miligramo y se transfirió al DSC. El instrumento se purgó con gas de nitrógeno a 50mL/min. Se recogieron datos entre temperatura ambiente y 300 °C a 10°C. min de velocidad de calentamiento. El gráfico se realizó con picos endotérmicos señalando hacia abajo. Los resultados se muestran en la Figura 2.

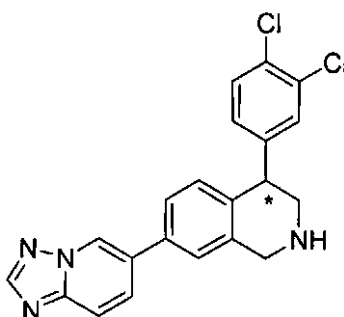
Ejemplo 13 – Análisis Termogravimétrico para la Forma SA-1

Los resultados se muestran en la Figura 3.

Aunque algunas modalidades preferidas se han representado y descrito en detalle en la presente, resultará evidente para aquellos expertos en la técnica relevante que se pueden realizar varias modificaciones, adiciones, sustituciones y similares sin alejarse del espíritu de la invención y estas se considerarán dentro del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones a continuación.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



Fórmula I

donde:

el átomo de carbono designado * está en la configuración R o S;

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es un (+)-estereoisómero.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es un (-)-estereoisómero.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto está en la configuración S.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto está en la configuración R.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es un (S)(+)-estereoisómero.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es un (R)(-)-estereoisómero.

8. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

9. Un método para tratar un trastorno que se crea mediante o depende de la disponibilidad reducida de norepinefrina, dopamina o serotonina; dicho método comprende: administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El método de acuerdo con la reivindicación 9, donde el trastorno se selecciona del grupo que consiste en trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), deterioro cognitivo, trastornos de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizado (GAD), trastorno de pánico, trastorno bipolar o depresión maníaca o trastorno maniaco-depresivo, trastorno obsesivo compulsivo (OCD), trastorno por estrés postraumático (PTSD), trastorno de estrés agudo, fobia social, fobias simples, trastorno disfórico premenstrual (PMMD), trastorno de la ansiedad social (SAD), trastorno depresivo mayor (MDD), depresión postnatal, distimia, depresión asociada con la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson o psicosis, parálisis supranuclear, trastornos alimenticios, obesidad, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno de la alimentación compulsiva, diabetes, enfermedades isquémicas, dolor, trastornos por abuso de sustancias, dependencia de sustancias químicas, adicción a la nicotina, adicción a la cocaína, adicción a las anfetaminas, adicción al alcohol, síndrome Lesch-Nyhan, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Parkinson, síndrome de la fase lútea tardía o narcolepsia, síntomas psiquiátricos, ira, sensibilidad al rechazo, trastornos del movimiento, síndrome extrapiramidal, trastornos Tic, síndrome de las piernas inquietas (RLS), discinesia tardía, parálisis supranuclear, trastorno alimenticio relacionado con el sueño (SRED), síndrome del comer nocturno (NES), incontinencia urinaria por estrés (SUI), migraña, dolor neuropático, neuropatía diabética, dolor de la espalda baja, síndrome de fibromialgia (FS), dolor por osteoartritis, dolor por artritis, síndrome de fatiga crónica (CFS), disfunción sexual, eyaculación precoz, impotencia masculina, trastornos termorregulatorios (por ej., sofocones asociados con la menopausia) y síndrome del intestino irritable (IBS).

11. El método de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende adicionalmente:

administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de serotonina 1A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, donde el antagonista del receptor de serotonina 1A se selecciona del grupo que consiste en WAY 100135 y espiperona.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende adicionalmente:

administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor selectivo de neuroquinina-1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El método de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende adicionalmente:

administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del precursor de norepinefrina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El método de acuerdo con la reivindicación 14, donde el precursor de norepinefrina se selecciona del grupo que consiste en L-tirosina y L-fenilalanina.

16. El método de acuerdo con la reivindicación 9, donde el compuesto es un (+)-estereoisómero.

17. El método de acuerdo con la reivindicación 9, donde el compuesto es un (-)-estereoisómero.

18. El método de acuerdo con la reivindicación 9, donde el compuesto está en la configuración S.

19. El método de acuerdo con la reivindicación 9, donde el compuesto está en la configuración R.

20. El método de acuerdo con la reivindicación 9, donde el compuesto es un (S)(+)-estereoisómero.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, donde el compuesto es un (R)(-)-estereoisómero.

22. Un método para inhibir la captación de norepinefrina sináptica en un paciente, que comprende: administrar al paciente una cantidad inhibidora terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. El método de acuerdo con la reivindicación 22, donde el compuesto es un (+)-estereoisómero.

24. El método de acuerdo con la reivindicación 22, donde el compuesto es un (-)-estereoisómero.

25. El método de acuerdo con la reivindicación 22, donde el compuesto es un (S)(+)-estereoisómero.

26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, donde el compuesto es un (R)(-)-estereoisómero.

27. Un método para inhibir la captación de serotonina sináptica en un paciente, que comprende: administrar al paciente una cantidad inhibidora terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

28. El método de acuerdo con la reivindicación 27, donde el compuesto es un (+)-estereoisómero.

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, donde el compuesto es un (-)-estereoisómero.

30. El método de acuerdo con la reivindicación 27, donde el compuesto es un (S)(+)-estereoisómero.

31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, donde el compuesto es un (R)(-)-estereoisómero.

32. Un método para inhibir la captación de dopamina sináptica en un paciente, que comprende: administrar al paciente una cantidad inhibidora terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

33. El método de acuerdo con la reivindicación 32, donde el compuesto es un (+)-estereoisómero.

34. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, donde el compuesto es un (-)-estereoisómero.

35. El método de acuerdo con la reivindicación 32, donde el compuesto es un (S)(+)-estereoisómero.

36. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, donde el compuesto es un (R)(-)-estereoisómero.

37. Un método para suprimir en humanos el deseo de fumar, comprende: administrar a un humano que necesita dicha supresión una cantidad eficaz para aliviar el deseo de fumar de un compuesto de acuerdo con la reivindicación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

38. El método de acuerdo con la reivindicación 37, donde el compuesto es un (+)-estereoisómero.

39. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, donde el compuesto es un (-)-estereoisómero.

40. El método de acuerdo con la reivindicación 37, donde el compuesto es un (S)(+)-estereoisómero.

41. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, donde el compuesto es un (R)(-)-estereoisómero.

42. Un método para suprimir el deseo en humanos de consumir alcohol comprende: administrar a un humano que necesita dicha supresión una cantidad eficaz para aliviar el deseo de consumir alcohol de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

43. El método de acuerdo con la reivindicación 42, donde el compuesto es un (+)-estereoisómero.

44. El método de acuerdo con la reivindicación 42, donde el compuesto es un (-)-estereoisómero.

45. El método de acuerdo con la reivindicación 42, donde el compuesto es un (S)(+)-estereoisómero.

46. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 42, donde el compuesto es un (R)(-)-estereoisómero.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen en la presente invención [1,2,4]triazolo[1,5- α]piridinil-6-il-tetrahidroisoquinolinas sustituidas novedosas. Estos compuestos y las formas cristalinas SA1 y N-2 se usan en el tratamiento de distintos trastornos neurológicos y fisiológicos. También se describen en la presente invención métodos para realizar dichos compuestos y formas cristalinas SA-1 y N-2.

1/2

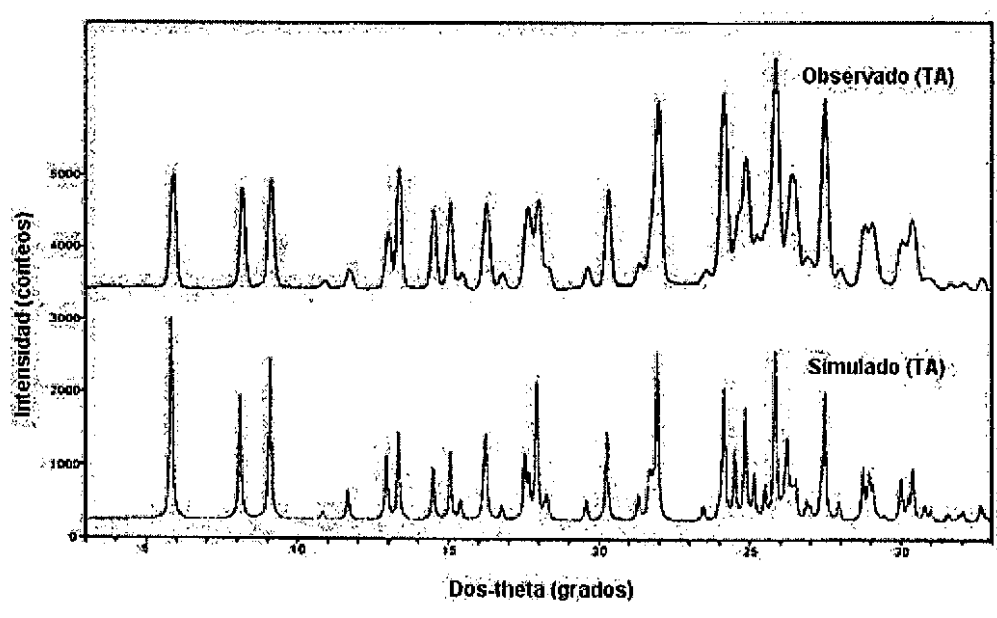


FIGURA 1

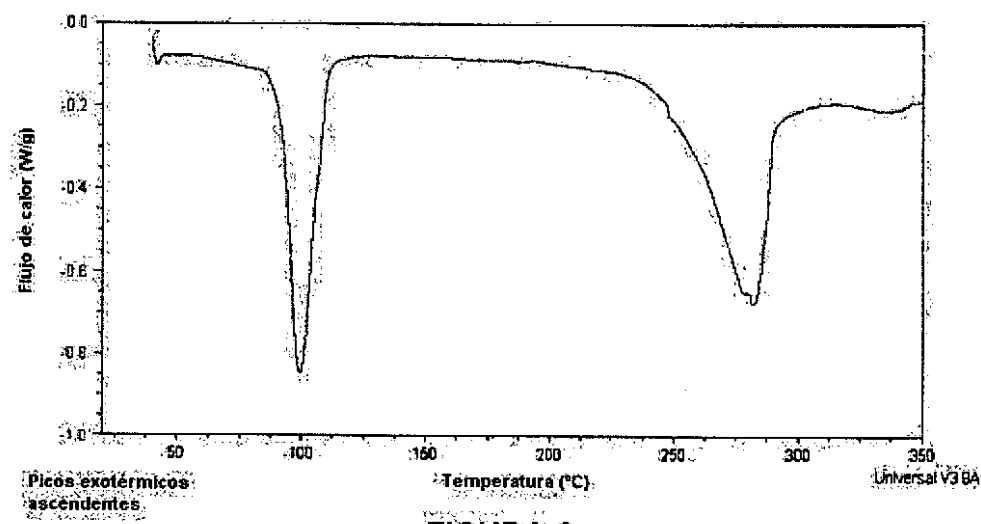


FIGURA 2

2/2

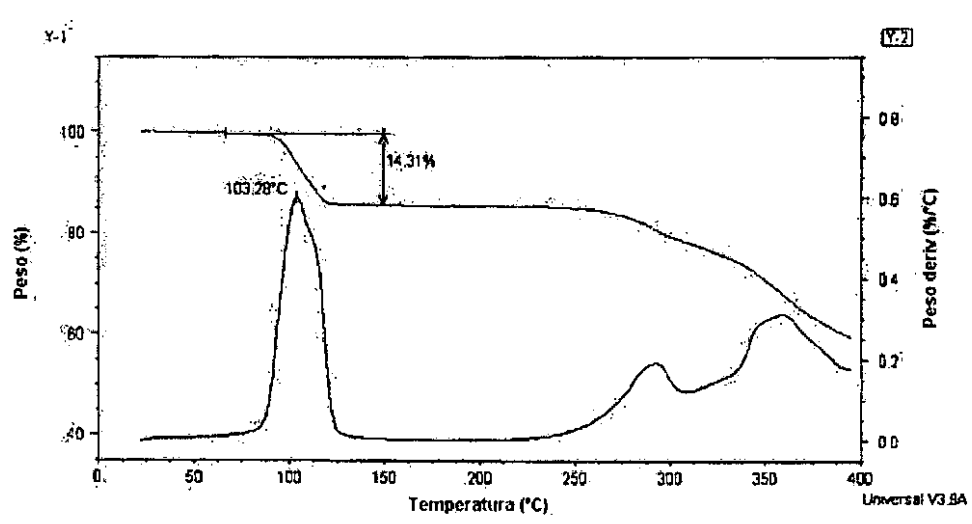


FIGURA 3



No. 11-157968- 00000-0000

Fecha: 2011-11-18 17:06:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 83

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐