



Organización CSA 142

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

07-6294121. **EXPEDIENTE No.**54. **TITULO** TETRAHIDROISOQUINOLINAS 4-FENILO SUSTITUIDAS Y SU USO PARA BLOQUEAR
LA RECAPTURA DE NOREPINEFRINA DOPAMINA Y SEROTONINA51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL**A61K 31/47; A61P 25/00.71. **SOLICITANTE**AMR TECHNOLOGY, INC.**DOMICILIO**MANCHESTER CENTER, VERMONT, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.74. **APODERADO**JUAN PABLO CADENA SARMIENTO22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.**

PETITORIO

AS: 104.014



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-062941- -00000-0000

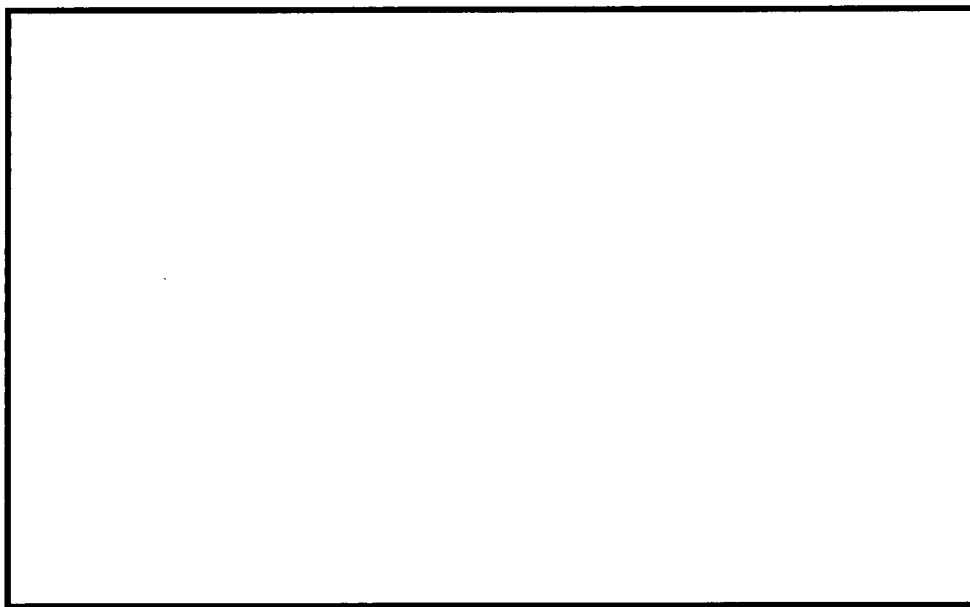
E

Fecha: 2007-06-21 17:06:50 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 217

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 SOLICITANTE (71)	Nombre: AMR TECHNOLOGY, INC. Dirección: 5429 Main Street, P.O. Box 2587, Manchester Center, Vermont 05255-2587, Estados Unidos de América Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América Lugar de Constitución: Estados Unidos de América Teléfono: Fax: E-mail:		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO Dirección: Cra. 7 No. 71-21, Torre B, Piso 4 Bogotá, Colombia Teléfono: 744-2200 Fax: 742-2200 E-mail:		IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>80 410.337</u> TP <u>57492</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Bruce F. MOLINO; Barry BERKOWITZ; Marlene COHEN. Dirección: 14 Cygnet Circle, Slingerlands, NY 12159, US; 1 Sage Lane, Framingham, MA 01701, US; 10532 Coppergate, Carmel, IN 46032, US (Respectivamente). Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América (Respectivamente)		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2005/042110</u> Fecha <u>21-11-2005</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2006/057950 A2</u> Fecha <u>01-06-2006</u>			
6 Título (54): <u>TETRAHIDROISOQUINOLINAS 4-FENILO SUSTITUIDAS Y SU USO PARA BLOQUEAR LA RECAPTURA DE NOREPINEFRINA, DOPAMINA Y SEROTONINA</u>			
7 Clasificación Internacional (51): <u>A61K 31/47; A61P 25/00</u>			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>US</u>	<u>22-11-2004</u>	<u>10/994,688</u>
9 Comprobante de pago No. <u>07- 37,175</u> Fecha <u>21-06-2007</u>			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$482.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia autenticada**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar 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.
- ☒ Otros: Tarjeta de Propietarios
Documentos PCT

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 104.014

M

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-062941- -00000-0000

Fecha: 2007-06-21 17:06:50 Dep. 2020 NUECREACIONES
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 217

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 37,175
 FECHA : MAYO 11 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	34944483	10/05/2007	48,112,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

A: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE ☒ PCT/US2005/042110

MODELO DE UTILIDAD ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

SOLICITANTE/S. RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES AMR TECHNOLOGY, INC.

DOMICILIO MANCHESTER CENTER, VERMONT, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

TÍTULO TETRAHIDROISOQUINOLINAS 4-FENILO SUSTITUIDAS Y SU USO PARA BLOQUEAR LA RECAPTURA DE NOREPINEFRINA ...

CLASIFICACION _____

EXPEDIENTE No. _____

FECHA DE SOLICITUD _____

ROLLO MICROFILM _____

CERTIFICADO No. _____

FECHA DE CONCESION _____

VIGENCIA DESDE _____

HASTA _____

PRORROGA _____

CAMBIO DE NOMBRE _____

TRASPASO A _____

INVENTOR (ES) BRUCE F. MOLINO, BARRY BERKOWITZ, MARLENE COHEN.

OTROS _____

OFICINA DE COMUNICACIONES

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 June 2006 (01.06.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/057950 A2

- (51) International Patent Classification:
A61K 31/47 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2005/042110
- (22) International Filing Date:
21 November 2005 (21.11.2005)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
10/994,688 22 November 2004 (22.11.2004) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): AMR TECHNOLOGY, INC. [US/US]; 5429 Main Street, P.O. Box 2587, Manchester Center, VT 05255-2587 (US).
- (72) Inventors: MOLINO, Bruce, F.; 14 Cygnet Circle, Slingerlands, NY 12159 (US). BERKOWITZ, Barry; 1 Sage Lane, Framingham, MA 01701 (US). COHEN, Marlene; 10532 Coppergate, Carmel, IN 46032 (US).
- (74) Agents: GOLDMAN, Michael, L. et al.; Nixon Peabody LLP, Clinton Square, P.O. Box 31051, Rochester, New York 14603-1051 (US).

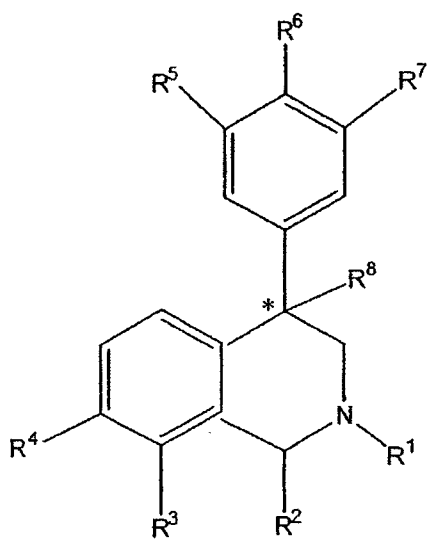
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 4-PHENYL SUBSTITUTED TETRAHYDROISOQUINOLINES AND USE THEREOF TO BLOCK REUPTAKE OF NOREPINEPHRINE, DOPAMINE AND SEROTONIN



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to a method of treating disorders by administering a compound of the formulae IA-IF. These compounds are tetrahydroisoquinolines of the following structure: wherein R¹-R⁸ for compounds of each of the formulae IA, IB, IC, ID, IE and IF are as described herein.

WO 2006/057950 A2

**4-PHENYL SUBSTITUTED TETRAHYDROISOQUINOLINES AND USE
THEREOF TO BLOCK REUPTAKE OF NOREPINEPHRINE, DOPAMINE
AND SEROTONIN**

5

FIELD OF THE INVENTION

[0001] The present invention relates to compounds, compositions, methods for the treatment of various disorders, and the use of the compounds in combination therapy. In particular, the present invention relates to such compounds, compositions and methods wherein the compounds are novel 4-phenyl substituted tetrahydroisoquinolines derivatives.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0002] Serotonin, dopamine and norepinephrine are known to be important chemical messengers participating in the transmission of nerve impulses in the brain. These messengers are liberated at specific sites on pre-synaptic cells and received, to complete transmission of the impulse, at specific sites on post-synaptic cells. Their effect is then terminated by metabolism or by uptake into the pre-synaptic cells. Drugs capable of blocking the pre-synaptosomal uptake of either of these chemical messengers in the brain, are useful in alleviating disorders associated with decreased levels of these chemical messengers. For example, duloxetine and fluoxetine which are known serotonin reuptake inhibitors have been found to be useful in the treatment of depression, obesity and obsessive-compulsive disease (Wong, et al., U.S. Patent No. 5,532,244). Also, Moldt, et al., U.S. Patent No. 5,444,070, discloses the use of dopamine reuptake inhibitors in the treatment of depression, Parkinsonism, drug addiction and/or abuse, cocaine and/or amphetamine addiction and/or abuse. Freedman, et al., U.S. Patent No. 6,136,803 also discloses synaptic norepinephrine or serotonin uptake inhibitors which are useful in treating depression in a patient. Furthermore, Norden, U.S. Patent No. 5,789,449 discloses the use of serotonin reuptake inhibitors in treating psychiatric symptoms consisting of anger, rejection sensitivity, and lack of mental or physical energy. Also, Foster, et al., U.S. Patent No. 4,902,710, discloses the use of serotonin and norepinephrine uptake inhibitors in

suppressing the desire of humans to smoke or consume alcohol. Thus, there continues to remain a need to develop novel compounds which block reuptake of norepinephrine, dopamine or serotonin.

5 [0003] Compounds which inhibit the reuptake of serotonin or norepinephrine, have also been used in combination therapy. For example, Glatt, et al., U.S. Patent No. 6,121,261 discloses the use of selective serotonin reuptake Inhibitors or norepinephrine uptake inhibitors, in combination with neurokinin-1 receptor antagonist for treating attention deficit disorder in a patient.

10 [0004] Also, Hohenwarter, U.S. Patent No. 4,843,071 discloses the use of a norepinephrine re-uptake inhibitor and a norepinephrine precursor in the treatment of obesity, drug abuse, or narcolepsy in a patient. Furthermore, Wong, et al., U.S. Patent No. 5,532,244, discloses the use of serotonin reuptake inhibitors in combination with a serotonin 1A receptor antagonist, to increase the availability of serotonin, norepinephrine and dopamine in the brain.

15 [0005] The treatment of a variety of neurological and psychiatric disorders is characterized by a number of side effects believed to be due to the compounds' inability to selectively block certain neurochemicals, and not others. ADHD, for example, is a disease affecting 3-6% of school age children, and is also recognized in percentage of adults. Aside from hampering performance at school, and at work,
20 ADHD is a significant risk factor for the subsequent development of anxiety disorders, depression, conduct disorder and drug abuse. Since current treatment regimes require psychostimulants, and since a substantial number of patients (30%) are resistant to stimulants or cannot tolerate their side effects, there is a need for a new drug or class of drugs which treats ADHD and does not have resistance or side effect
25 problems. In addition, methylphenidate, the current drug of choice for the treatment of ADHD, induces a number of side effects; these include anorexia, insomnia and jittery feelings, tics, as well as increased blood pressure and heart rate secondary to the activation of the sympathetic nervous system. However, Methylphenidate also has a high selectivity for the dopamine transporter protein over the norepinephrine
30 transporter protein (DAT/NET Ki ratio of 0.1), which can lead to addiction liability and requires multiple doses per day for optimal efficacy. Thus, there continues to remain a need to develop novel compounds which block reuptake of norepinephrine, dopamine, and serotonin with particular selectivity ratios.

[0006] U.S. Patent No. 3,947,456, discloses tetrahydroisoquinolines which are said to have utility as anti-depressants. U.S. Patent No. 3,666,763, describes the use of phenyl tetrahydroisoquinoline derivatives as antidepressants and antihypotensives. Canadian Patent Application No. 2,015,114, discloses the use of phenyl
5 tetrahydroisoquinoline derivatives as antidepressants; moreover, described therein are apparently nonselective as to norepinephrine, serotonin and dopamine uptake. UK Patent Application No. 2,271,566, discloses the use of phenyl tetrahydroisoquinoline derivatives as anti-HIV agents. PCT International Application No. WO98/40358 discloses the use of phenyl tetrahydroisoquinoline derivatives to be useful in the
10 treatment of disorders of glucose metabolic pathways. WO97/36876 discloses the use of phenyl tetrahydroisoquinoline derivatives as anticancer agents. WO97/23458 also describes 4 phenyl-substituted tetrahydroisoquinolines as NMDA receptor ligands useful for conditions associated with neuronal loss. Phenyl-substituted tetrahydroisoquinolines are also described in Mondeshka *et al* *Il Farmaco*, 1994,49
15 pp. 475-481.

[0007] Nomofensine® which is a 4 phenyl-substituted tetrahydroisoquinoline derivative is known to inhibit the neuronal uptake of dopamine and other catecholamines and has shown clinical efficacy for ADHD. However, long term administration of Nomofensine® results in fatal immune hemolytic anemia. Thus,
20 there continues to remain a need to develop novel compounds which treat ADHD but do not have the serious side effects associated with Nomifensine® or the currently prescribed psychostimulants.

[0008] The present invention discloses novel aryl and heteroaryl substituted tetrahydroisoquinoline derivatives compounds which block reuptake of
25 norepinephrine, dopamine, or serotonin, and are useful as alternatives to methylphenidate, and known psychostimulants, in the treatment of various disorders.

[0009] The present inventors have discovered that the claimed compounds which block reuptake of norepinephrine, dopamine, and serotonin with particular selectivity ratios, e.g., being more selective for the norepinephrine transporter (NET)
30 protein than dopamine transporter (DAT) protein or serotonin transporter (SERT) protein (lower K_i for NET than for DAT and SERT). It is postulated that the compounds would therefore be effective as an ADHD treatment with reduced addictive liability profiles. In particular, some of the compounds of this invention are

surprisingly and particularly selective for NET over the SERT protein, thus also affording compounds without the known side effect profiles of the selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) class of compounds.

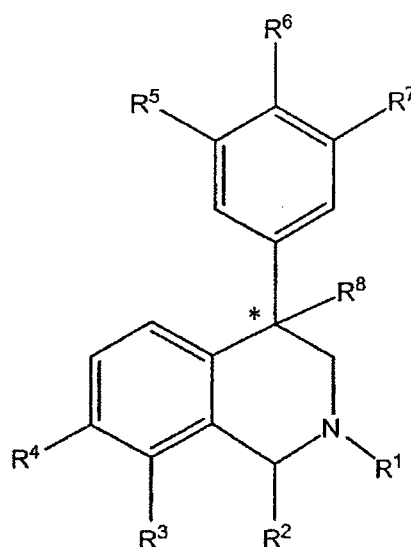
5

SUMMARY OF THE INVENTION

[0010] The present invention relates to a method of treating a disorder selected from the group of disorders consisting of cognition impairment, generalized anxiety disorder, acute stress disorder, social phobia, simple phobias, pre-menstrual dysphoric disorder, social anxiety disorder, major depressive disorder, eating disorders, obesity, anorexia nervosa, bulimia nervosa, binge eating disorder, substance abuse disorders, chemical dependencies, nicotine addiction, cocaine addiction, alcohol addiction, amphetamine addiction, Lesch-Nyhan syndrome, neurodegenerative diseases, late luteal phase syndrome, narcolepsy, psychiatric symptoms anger, rejection sensitivity, movement disorders, extrapyramidal syndrome, Tic disorder, restless leg syndrome, tardive dyskinesia, sleep related eating disorder, night eating syndrome, stress urinary incontinence, migraine, neuropathic pain, diabetic neuropathy, fibromyalgia syndrome, chronic fatigue syndrome, sexual dysfunction, premature ejaculation, and male impotence. This method involves administering to a patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula (IA-IF):

10

15



IA-IF

wherein:

the carbon atom designated * is in the R or S configuration;

R^1 is C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cycloalkyl or C_4 - C_7 cycloalkylalkyl, each of which is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected at each occurrence thereof from C_1 - C_3 alkyl, halogen, aryl, -CN, $-OR^9$ and $-NR^9R^{10}$;

R^2 is H, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, C_4 - C_7 cycloalkylalkyl or C_1 - C_6 haloalkyl;

R^3 is H, halogen, $-OR^{11}$, $-S(O)_nR^{12}$, $-S(O)_nNR^{11}R^{12}$, -CN, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, C_4 - C_7 cycloalkylalkyl, -O(phenyl) or -O(benzyl), wherein each of -O(phenyl) and -O(benzyl) is optionally substituted from 1 to 3 times with a substituent selected independently at each occurrence thereof from halogen, cyano, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, or C_1 - C_4 alkoxy, or wherein R^3 is a C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cycloalkyl or C_4 - C_7 cycloalkylalkyl group, then said group is optionally substituted with from 1 to 3 substituents selected independently at each occurrence thereof from C_1 - C_3 alkyl, halogen, aryl, -CN, $-OR^9$ and $-NR^9R^{10}$;

provided that for compounds of formula IA, R^3 is C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cycloalkyl or C_4 - C_7 cycloalkylalkyl, each of which is optionally

substituted with from 1 to 3 substituents selected independently at each occurrence thereof from C₁-C₃ alkyl, halogen, aryl, -CN, -OR⁹ and -NR⁹R¹⁰;

provided that for compounds of formula IB, R³ is -O(phenyl), -O(benzyl), -OC(O)R¹³ or -S(O)_nR¹², each of -O(phenyl) and -O(benzyl) is optionally substituted from 1 to 3 times with a substituent selected independently at each occurrence thereof from halogen, cyano, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, or C₁-C₄ alkoxy;

R⁴ is H, halogen, -OR¹¹, -S(O)_nR¹², -S(O)NR¹¹R¹², -CN, -C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -NR¹¹R¹², C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₄-C₇ cycloalkylalkyl, -O(phenyl) or -O(benzyl), wherein each of -O(phenyl) and -O(benzyl) is optionally substituted from 1 to 3 times with a substituent selected independently at each occurrence thereof from halogen, cyano, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, or C₁-C₄ alkoxy and wherein R⁴ is a C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl or C₄-C₇ cycloalkylalkyl group, then said group is optionally substituted with from 1 to 3 substituents selected independently at each occurrence thereof from C₁-C₃ alkyl, halogen, aryl, -CN, -OR⁹ and -NR⁹R¹⁰;

provided that for compounds of formula IC, R⁴ is C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl, or C₄-C₇ cycloalkylalkyl, each of which is optionally substituted with from 1 to 3 substituents selected independently at each occurrence thereof from C₁-C₃ alkyl, halogen, aryl, -CN, -OR⁹ and -NR⁹R¹⁰, or R⁵ and R⁶ or R⁶ and R⁷ may be -O-C(R¹²)₂-O-;

provided that for compounds of formula ID, R⁴ is -O(phenyl), -O(benzyl), -OC(O)R¹³, -NR¹¹R¹² or -S(O)_nR¹², each of -O(phenyl) and -O(benzyl) is optionally substituted from 1 to 3 times with a substituent selected independently at each occurrence thereof from halogen, cyano, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, or C₁-C₄ alkoxy;

R⁵, R⁶ and R⁷ in compounds of each of the formulae IA, IB, IC, ID, IE and IF are each independently H, halogen, -OR¹¹, -S(O)_nR¹², -CN, -C(O)R¹², -NR¹¹R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)R¹², -NR¹¹C(O)₂R¹², -NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl or C₄-C₇ cycloalkylalkyl, wherein each of R⁵, R⁶ and R⁷ is a C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl or C₄-C₇ cycloalkylalkyl group, then said group is optionally substituted with from 1 to 3 substituents selected independently at each occurrence thereof from C₁-C₃ alkyl,

halogen, aryl, -CN, -OR⁹ and -NR⁹R¹⁰, or R⁵ and R⁶ or R⁶ and R⁷ may be -O-C(R¹²)₂-O-;

provided that for compounds of formula IE at least one of R⁵ or R⁷ is fluoro, chloro, or methyl;

5 or R⁵ and R⁶ are each independently -O-C(R¹²)₂-O- in compounds of the formulae IE, but only where R⁷ is fluoro, chloro or methyl;

or R⁷ and R⁶ can independently also be -O-C(R¹²)₂-O- in compounds of the formulae IE, but only where R⁵ is fluoro, chloro or methyl;

10 R⁸ is H, halogen or OR¹¹, provided that for compounds of formula IF, R⁸ is halogen;

R⁹ and R¹⁰ are each independently H, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxyalkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₄-C₇ cycloalkylalkyl, -C(O)R¹³, phenyl or benzyl, where phenyl or benzyl is optionally substituted from 1 to 3 times with a substituent selected independently at each occurrence thereof from halogen, cyano, C₁-C₄ alkyl,

15 C₁-C₄ haloalkyl and C₁-C₄ alkoxy;

or R⁹ and R¹⁰ are taken together with the nitrogen to which they are attached to form piperidine, pyrrolidine, piperazine, N-methylpiperazine, morpholine or thiomorpholine;

20 R¹¹ is H, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxyalkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₄-C₇ cycloalkylalkyl, -C(O)R¹³, phenyl or benzyl, where R¹¹ is a C₁-C₄ alkyl, phenyl or benzyl group, then said group is optionally substituted from 1 to 3 times with a substituent selected independently at each occurrence thereof from halogen, cyano, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, or C₁-C₄ alkoxy;

25 R¹² is H, amino, C₁-C₄ alkyl, (C₁-C₄ alkyl)amino, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxyalkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₄-C₇ cycloalkylalkyl, phenyl or benzyl, where phenyl or benzyl is optionally substituted from 1 to 3 times with a substituent selected independently from halogen, cyano, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, and C₁-C₄ alkoxy;

30 or R¹¹ and R¹² are taken together with the nitrogen to which they are attached to form piperidine, pyrrolidine, piperazine, N-methylpiperazine, morpholine or thiomorpholine;

provided that only one of R⁹ and R¹⁰ or R⁹ and R¹⁰ are taken together with the nitrogen to which they are attached to form piperidine, pyrrolidine, piperazine, N-methylpiperazine, morpholine, or thiomorpholine;

R¹³ is C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl or phenyl;

n is 0, 1, or 2, and;

aryl is phenyl which is optionally substituted 1-3 times with halogen, cyano, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl and C₁-C₄ alkoxy, or

5 an oxide thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof, a solvate thereof, or prodrug thereof.

[0011] These compounds are fully described in PCT Publication No. WO 01/32624, which is hereby incorporated by reference in its entirety.

10

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0012] As used above, and throughout the description of the invention, the following terms, unless otherwise indicated, shall be understood to have the following meanings:-

15 [0013] The term "Alkyl" means an aliphatic hydrocarbon group which may be straight or branched having about 1 to about 6 carbon atoms in the chain. Branched means that one or more lower alkyl groups such as methyl, ethyl or propyl are attached to a linear alkyl chain. Exemplary alkyl groups include methyl, ethyl *n*-propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, *t*-butyl, *n*-pentyl, and 3-pentyl.

20 [0014] The term "Alkenyl" means an aliphatic hydrocarbon group containing a carbon-carbon double bond and which may be straight or branched having about 2 to about 6 carbon atoms in the chain. Preferred alkenyl groups have 2 to about 4 carbon atoms in the chain. Branched means that one or more lower alkyl groups such as methyl, ethyl or propyl are attached to a linear alkenyl chain. Exemplary alkenyl groups include ethenyl, propenyl, *n*-butenyl, and *i*-butenyl.

25 [0015] The term "Alkynyl" means an aliphatic hydrocarbon group containing a carbon-carbon triple bond and which may be straight or branched having about 2 to about 6 carbon atoms in the chain. Preferred alkynyl groups have 2 to about 4 carbon atoms in the chain. Branched means that one or more lower alkyl groups such as methyl, ethyl or propyl are attached to a linear alkynyl chain. Exemplary alkynyl
30 groups include ethynyl, propynyl, *n*-butynyl, 2-butynyl, 3-methylbutynyl, and *n*-pentynyl.

24

[0016] The term "Aryl" means an aromatic monocyclic or multicyclic ring system of 6 to about 14 carbon atoms, preferably of 6 to about 10 carbon atoms. Representative aryl groups include phenyl and naphthyl.

[0017] The term "Heteroaryl" means an aromatic monocyclic or multicyclic ring system of about 5 to about 14 ring atoms, preferably about 5 to about 10 ring atoms, in which one or more of the atoms in the ring system is/are element(s) other than carbon, for example, nitrogen, oxygen or sulfur. Preferred heteroaryls contain about 5 to 6 ring atoms. The prefix aza, oxa or thia before heteroaryl means that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom, respectively, is present as a ring atom. A nitrogen atom of a heteroaryl is optionally oxidized to the corresponding N-oxide. Representative heteroaryls include pyrazinyl; furanyl; thienyl; pyridyl; pyrimidinyl; isoxazolyl; isothiazolyl; oxazolyl; thiazolyl; pyrazolyl; furazanyl; pyrrolyl; pyrazolyl; triazolyl; 1,2,4-thiadiazolyl; pyrazinyl; pyridazinyl; quinoxaliny; phthalazinyl; 1(2H)-phthalazinonyl; imidazo[1,2-a]pyridine; imidazo[2,1-b]thiazolyl; benzofurazanyl; indolyl; azaindolyl; benzimidazolyl; benzothienyl; quinolinyl; imidazolyl; thienopyridyl; quinazolinyl; thienopyrimidyl; pyrrolopyridyl; imidazopyridyl; isoquinolinyl; benzoazaindolyl; azabenzimidazolyl, 1,2,4-triazinyl; benzothiazolyl and the like.

[0018] The term "Alkoxy" means an alkyl-O- group wherein the alkyl group is as herein described. Exemplary alkoxy groups include methoxy, ethoxy, *n*-propoxy, *i*-propoxy, *n*-butoxy and heptoxy.

[0019] The term "Compounds of the invention", and equivalent expressions, are meant to embrace compounds of general formulae (IA-F) as hereinbefore described, which expression includes the prodrugs, the pharmaceutically acceptable salts, and the solvates, e.g. hydrates, where the context so permits. Similarly, reference to intermediates, whether or not they themselves are claimed, is meant to embrace their salts, and solvates, where the context so permits. For the sake of clarity, particular instances when the context so permits are sometimes indicated in the text, but these instances are purely illustrative and it is not intended to exclude other instances when the context so permits.

[0020] The term "Cycloalkyl" means a non-aromatic mono- or multicyclic ring system of about 3 to about 7 carbon atoms, preferably of about 5 to about 7 carbon

16

atoms. Exemplary monocyclic cycloalkyl include cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, and the like.

[0021] The term "Cycloalkylalkyl" means a cycloalkyl-alkyl- group in which the cycloalkyl and alkyl are as defined herein. Exemplary cycloalkylalkyl groups include cyclopropylmethyl and cyclopentylmethyl.

[0022] The term "Halo" or "halogen" means fluoro, chloro, bromo, or iodo.

[0023] The term "Haloalkyl" means both branched and straight-chain alkyl substituted with 1 or more halogen, wherein the alkyl group is as herein described.

[0024] The term "Haloalkoxy" means a C₁₋₄ alkoxy group substituted by at least one halogen atom, wherein the alkoxy group is as herein described.

[0025] The term "Substituted" or "substitution" of an atom means that one or more hydrogen on the designated atom is replaced with a selection from the indicated group, provided that the designated atom's normal valency is not exceeded.

"Unsubstituted" atoms bear all of the hydrogen atoms dictated by their valency.

15 When a substituent is keto (i.e., =O), then 2 hydrogens on the atom are replaced. Combinations of substituents and/or variables are permissible only if such combinations result in stable compounds; by "stable compound" or "stable structure" is meant a compound that is sufficiently robust to survive isolation to a useful degree of purity from a reaction mixture, and formulation into an efficacious therapeutic agent.

[0026] The term "Pharmaceutically acceptable salts" means the relatively non-toxic, inorganic and organic acid addition salts, and base addition salts, of compounds of the present invention. These salts can be prepared *in situ* during the final isolation and purification of the compounds. In particular, acid addition salts can be prepared by separately reacting the purified compound in its free base form with a suitable organic or inorganic acid and isolating the salt thus formed. Exemplary acid addition salts include the hydrobromide, hydrochloride, sulfate, bisulfate, phosphate, nitrate, acetate, oxalate, valerate, oleate, palmitate, stearate, laurate, borate, benzoate, lactate, phosphate, tosylate, citrate, maleate, fumarate, succinate, tartrate, naphthylate, mesylate, glucoheptonate, lactobionate, sulphamates, malonates, salicylates, propionates, methylene-bis-b-hydroxynaphthoates, gentisates, isethionates, di-p-toluoyltartrates, methane-sulphonates, ethanesulphonates, benzenesulphonates, p-toluenesulphonates, cyclohexylsulphamates and quaternary ammonium salts, and

16

the like. (See, for example S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 66: p.1-19 (1977) and *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418, which are incorporated herein by reference.) Base addition salts can also be prepared by separately reacting the

5 purified compound in its acid form with a suitable organic or inorganic base and isolating the salt thus formed. Base addition salts include pharmaceutically acceptable metal and amine salts. Suitable metal salts include the sodium, potassium, calcium, barium, zinc, magnesium, and aluminum salts. The sodium and potassium salts are preferred. Suitable inorganic base addition salts are prepared from metal

10 bases which include sodium hydride, sodium hydroxide, potassium hydroxide, calcium hydroxide, aluminium hydroxide, lithium hydroxide, magnesium hydroxide, zinc hydroxide. Suitable amine base addition salts are prepared from amines which have sufficient basicity to form a stable salt, and preferably include those amines which are frequently used in medicinal chemistry because of their low toxicity and

15 acceptability for medical use. ammonia, ethylenediamine, N-methyl-glucamine, lysine, arginine, ornithine, choline, N,N'-dibenzylethylenediamine, chlorprocaine, diethanolamine, procaine, N-benzylphenethylamine, diethylamine, piperazine, tris(hydroxymethyl)-aminomethane, tetramethylammonium hydroxide, triethylamine, dibenzylamine, ephenamine, dehydroabietylamine, N-ethylpiperidine, benzylamine,

20 tetramethylammonium, tetraethylammonium, methylamine, dimethylamine, trimethylamine, ethylamine, basic amino acids, e.g., lysine and arginine, and dicyclohexylamine, and the like.

[0027] The term "Pharmaceutically acceptable prodrugs" as used herein means those prodrugs of the compounds useful according to the present invention which are,

25 within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of humans and lower animals with undue toxicity, irritation, allergic response, and the like, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio, and effective for their intended use, as well as the zwitterionic forms, where possible, of the compounds of the invention. The term "prodrug" means compounds that are rapidly transformed *in*

30 *vivo* to yield the parent compound of the above formula, for example by hydrolysis in blood. Functional groups which may be rapidly transformed, by metabolic cleavage, *in vivo* form a class of groups reactive with the carboxyl group of the compounds of this invention. They include, but are not limited to such groups as alkanoyl (such as

acetyl, propionyl, butyryl, and the like), unsubstituted and substituted aroyl (such as benzoyl and substituted benzoyl), alkoxycarbonyl (such as ethoxycarbonyl), trialkylsilyl (such as trimethyl- and triethylsilyl), monoesters formed with dicarboxylic acids (such as succinyl), and the like. Because of the ease with which the

5 metabolically cleavable groups of the compounds useful according to this invention are cleaved in vivo, the compounds bearing such groups act as pro-drugs. The compounds bearing the metabolically cleavable groups have the advantage that they may exhibit improved bioavailability as a result of enhanced solubility and/or rate of absorption conferred upon the parent compound by virtue of the presence of the

10 metabolically cleavable group. A thorough discussion of prodrugs is provided in the following: Design of Prodrugs, H. Bundgaard, ed., Elsevier, 1985; Methods in Enzymology, K. Widder et al, Ed., Academic Press, 42, p.309-396, 1985; A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, ed., Chapter 5; "Design and Applications of Prodrugs" p.113-191, 1991; Advanced Drug

15 Delivery Reviews, H. Bundgaard, 8, p.1-38, 1992; Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, p. 285, 1988; Chem. Pharm. Bull., N. Nakeya et al, 32, p. 692, 1984; Pro-drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi and V. Stella, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, which are incorporated herein

20 by reference. Examples of prodrugs include, but are not limited to, acetate, formate and benzoate derivatives of alcohol and amine functional groups in the compounds of the invention.

[0028] The term "Therapeutically effective amounts" is meant to describe an amount of compound of the present invention effective in increasing the levels of

25 serotonin, norepinephrine or dopamine at the synapse and thus producing the desired therapeutic effect. Such amounts generally vary according to a number of factors well within the purview of ordinarily skilled artisans given the description provided herein to determine and account for. These include, without limitation: the particular subject, as well as its age, weight, height, general physical condition and medical

30 history; the particular compound used, as well as the carrier in which it is formulated and the route of administration selected for it; and, the nature and severity of the condition being treated.

12

[0029] The term "Pharmaceutical composition" means a composition comprising a compound of formulae (IA-F) and at least one component selected from the group comprising pharmaceutically acceptable carriers, diluents, adjuvants, excipients, or vehicles, such as preserving agents, fillers, disintegrating agents, wetting agents, emulsifying agents, suspending agents, sweetening agents, flavoring agents, perfuming agents, antibacterial agents, antifungal agents, lubricating agents and dispensing agents, depending on the nature of the mode of administration and dosage forms. Examples of suspending agents include ethoxylated isostearyl alcohols, polyoxyethylene sorbitol and sorbitan esters, microcrystalline cellulose, aluminum metahydroxide, bentonite, agar-agar and tragacanth, or mixtures of these substances. Prevention of the action of microorganisms can be ensured by various antibacterial and antifungal agents, for example, parabens, chlorobutanol, phenol, sorbic acid, and the like. It may also be desirable to include isotonic agents, for example sugars, sodium chloride and the like. Prolonged absorption of the injectable pharmaceutical form can be brought about by the use of agents delaying absorption, for example, aluminum monostearate and gelatin. Examples of suitable carriers, diluents, solvents or vehicles include water, ethanol, polyols, suitable mixtures thereof, vegetable oils (such as olive oil) and injectable organic esters such as ethyl oleate. Examples of excipients include lactose, milk sugar, sodium citrate, calcium carbonate, dicalcium phosphate phosphate. Examples of disintegrating agents include starch, alginic acids and certain complex silicates. Examples of lubricants include magnesium stearate, sodium lauryl sulphate, talc, as well as high molecular weight polyethylene glycols.

[0030] The term "Pharmaceutically acceptable" means it is, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the cells of humans and lower animals without undue toxicity, irritation, allergic response and the like, and are commensurate with a reasonable benefit/risk ratio.

[0031] The term "Pharmaceutically acceptable dosage forms" means dosage forms of the compound of the invention, and includes, for example, tablets, dragees, powders, elixirs, syrups, liquid preparations, including suspensions, sprays, inhalants tablets, lozenges, emulsions, solutions, granules, capsules and suppositories, as well as liquid preparations for injections, including liposome preparations. Techniques and

formulations generally may be found in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, latest edition.

PREFERRED EMBODIMENTS

- 5 [0032] Another embodiment of the invention is a compound of formulae (IA-IF) wherein:

the carbon atom designated * is in the R or S configuration.

- [0033] Another embodiment of the invention is a compound of formulae IA, IB, IC, ID, IE and IF, wherein:

- 10 R^1 is C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cycloalkyl or C_4 - C_7 cycloalkylalkyl, each of which is optionally substituted with from 1 to 3 substituents selected independently at each occurrence thereof from C_1 - C_3 alkyl, halogen, aryl, -CN, -OR⁹ and -NR⁹R¹⁰.

- [0034] Another embodiment of the invention is a compound of formulae IA, 15 IB, IC, ID, IE and IF, wherein:

R^2 is H, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, C_4 - C_7 cycloalkylalkyl or C_1 - C_6 haloalkyl.

- [0035] Another embodiment of the invention is a compound of formulae IA, wherein:

- 20 R^3 is H, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cycloalkyl or C_4 - C_7 cycloalkylalkyl, each of which is optionally substituted with from 1 to 3 substituents selected independently at each occurrence thereof from C_1 - C_3 alkyl, halogen, aryl, -CN, -OR⁹ and -NR⁹R¹⁰.

- [0036] Another embodiment of the invention is a compound of formulae IB, 25 wherein:

R^3 as -O(phenyl), -O(benzyl), -OC(O)R¹³ or -S(O)_nR¹², each of -O(phenyl) and -O(benzyl) optionally substituted with 1 to 3 substituents selected independently at each occurrence thereof from halogen, cyano, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl or C_1 - C_4 alkoxy.

- 30 [0037] Another embodiment of the invention is a compound of formulae IC, ID, IE and IF, wherein:

- R^3 is H, halogen, $-OR^{11}$, $-S(O)_nR^{12}$, $-S(O)NR^{11}R^{12}$, $-CN$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $O(\text{phenyl})$, $-O(\text{benzyl})$, $-OC(O)R^{13}$ or $-S(O)_nR^{12}$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 cycloalkyl and C_4-C_7 cycloalkylalkyl, wherein each of C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 cycloalkyl and C_4-C_7 cycloalkylalkyl is optionally substituted with from 1 to 3 substituents selected independently at each occurrence thereof from C_1-C_3 alkyl, halogen, aryl, $-CN$, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$ and wherein R^3 is a $-O(\text{phenyl})$ or $-O(\text{benzyl})$ group, then said group is optionally substituted with 1 to 3 substituents selected independently at each occurrence thereof from halogen, cyano, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, or C_1-C_4 alkoxy.

[0038] Another embodiment of the invention is a compound of formula IC, wherein:

- R^4 is C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 cycloalkyl or C_4-C_7 cycloalkylalkyl, each of which is optionally substituted with from 1 to 3 substituents selected independently at each occurrence thereof from C_1-C_3 alkyl, halogen, aryl, $-CN$, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$.

[0039] Another embodiment of the invention is a compound of formula ID, wherein:

- R^4 is $-O(\text{phenyl})$, $-O(\text{benzyl})$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^{11}R^{12}$ or $-S(O)_nR^{12}$, and said $-O(\text{phenyl})$ or $-O(\text{benzyl})$ is optionally substituted with 1 to 3 substituents selected independently at each occurrence thereof from halogen, cyano, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl and C_1-C_4 alkoxy.

[0040] Another embodiment of the invention is a compound of formula IA, IB, IE and IF, wherein:

- R^4 is H, halogen, $-OR^{11}$, $-S(O)_nR^{12}$, $-S(O)NR^{11}R^{12}$, $-CN$, $-O(\text{phenyl})$, $-O(\text{benzyl})$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 cycloalkyl and C_4-C_7 cycloalkylalkyl, wherein R^4 is a C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 cycloalkyl or C_4-C_7 cycloalkylalkyl group, then said group is optionally substituted with 1 to 3 substituents selected independently at each occurrence thereof from C_1-C_3 alkyl, halogen, aryl, $-CN$, $-OR^9$ and $-NR^9R^{10}$, and wherein R^4 a $-(O)\text{phenyl}$ or $-(O)\text{benzyl}$ group, then said group is optionally substituted from 1 to 3 times with a substituent selected independently at

each occurrence thereof from halogen, cyano, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, and C₁-C₄ alkoxy.

[0041] Another embodiment of the invention is a compound of formulae IA, IB, IC, ID and IF, wherein:

- 5 [0042] R⁵, R⁶ and R⁷ are each independently H, halogen, -OR¹¹, -S(O)_nR¹², -CN, -C(O)R¹², -NR¹¹R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)R¹², -NR¹¹C(O)₂R¹², -NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl or C₄-C₇ cycloalkylalkyl, wherein each R⁵, R⁶ and R⁷ is independently a C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl or C₄-C₇ cycloalkylalkyl group, then said
- 10 group is optionally substituted from 1 to 3 times with substituents selected independently at each occurrence thereof from C₁-C₃ alkyl, halogen, aryl, -CN, -OR⁹ and -NR⁹R¹⁰, or R⁵ and R⁶ or R⁶ and R⁷ may be -O-C(R¹²)₂-O-.

[0043] Another embodiment of the invention is a compound of formula IE, wherein:

- 15 when R⁵ is fluoro, chloro, or methyl; then R⁷ and R⁶ are each independently H, halogen, -OR¹¹, -S(O)_nR¹², -CN, -C(O)R¹², -NR¹¹R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)R¹², -NR¹¹C(O)₂NR¹², -NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl or C₄-C₇ cycloalkylalkyl, wherein each of R⁷ and R⁶ are a C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl, or C₄-C₇ cycloalkylalkyl group, said
- 20 group is optionally substituted with from 1 to 3 substituents selected independently at each occurrence thereof from C₁-C₃ alkyl, halogen, aryl, -CN, -OR⁹ and -NR⁹R¹⁰, provided that R⁷ is not fluoro, chloro, or methyl

[0044] Another embodiment of the invention is a compound of formula IE, wherein:

- 25 R⁷ is fluoro, chloro or methyl, then R⁵ and R⁶ together can also be -O-C(R¹²)₂-O-.

[0045] Another embodiment of the invention is a compound of formula IE, wherein:

- 30 R⁵ is fluoro, chloro or methyl, then R⁷ and R⁶ together can also be -O-C(R¹²)₂-O-.

[0046] Another embodiment of the invention is a compound of formulae IA-IE, wherein:

R⁸ is H, halogen, or OR¹¹.

[0047] Another embodiment of the invention is a compound of formula IF, wherein

R^8 is halogen.

[0048] Another embodiment of the invention is a compound of formulae IA-F,

5 wherein:

R^9 and R^{10} are each independently H, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxyalkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₄-C₇ cycloalkylalkyl, -C(O) R^{13} , phenyl or benzyl, where said phenyl or benzyl is optionally substituted from 1 to 3 times with a substituent selected independently at each occurrence thereof from halogen, cyano,

10 C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, or C₁-C₄ alkoxy; or

R^9 and R^{10} are taken together with the nitrogen to which they are attached to form piperidine, pyrrolidine, piperazine, N-methylpiperazine, morpholine, or thiomorpholine rings.

[0049] Another embodiment of the invention is a compound of formulae IA-F,

15 wherein:

R^{11} is H, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxyalkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₄-C₇ cycloalkylalkyl, -C(O) R^{13} , phenyl or benzyl, where said phenyl or benzyl is optionally substituted from 1 to 3 times with a substituent selected independently at each occurrence thereof from halogen, cyano, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, or C₁-C₄ alkoxy.

20

[0050] Another embodiment of the invention is a compound of formulae IA-F, wherein:

R^{12} is H, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxyalkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₄-C₇ cycloalkylalkyl, phenyl or benzyl, where said phenyl or benzyl is optionally substituted from 1 to 3 times with a substituent selected independently at each occurrence thereof from halogen, cyano, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl and C₁-C₄ alkoxy; or

25

R^{11} and R^{12} are taken together with the nitrogen to which they are attached to form piperidine, pyrrolidine, piperazine, N-methylpiperazine, morpholine or thiomorpholine rings.

30

[0051] Another embodiment of the invention is a compound of formulae IA-F, wherein:

R^{13} is C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl or phenyl; and n is 0, 1, or 2.

[0052] Another embodiment of the invention is a compound of formulae IA-F, wherein:

substituents R^1 - R^8 are as set forth in the following table:

5

Table A

	IA	IB	IC	ID	IE	IF
R^1	C ₁ -C ₆ alkyl, C ₂ -C ₆ alkenyl, C ₂ -C ₆ alkynyl, C ₃ -C ₆ cycloalkyl or C ₄ -C ₇ cycloalkylalkyl, each of which is optionally substituted with from 1 to 3 substituents selected independently at each occurrence thereof from C ₁ -C ₃ alkyl, halogen, aryl, -CN, -OR ⁹ and -NR ⁹ R ¹⁰					
R^2	H, C ₁ -C ₆ alkyl, C ₂ -C ₆ alkenyl, C ₂ -C ₆ alkynyl, C ₃ -C ₆ cycloalkyl, C ₄ -C ₇ cycloalkylalkyl or C ₁ -C ₆ haloalkyl					
R^3	C ₁ -C ₆ alkyl, C ₂ -C ₆ alkenyl, C ₂ -C ₆ alkynyl, C ₃ -C ₆ cycloalkyl or C ₄ -C ₇ cycloalkylalkyl, each of which is optionally substituted as set forth above for the groups in R ³ of IC- IF	-O(phenyl), -O(benzyl), -OC(O)R ¹³ , -S(O) _n R ¹² , -wherein, -O(phenyl) and -O(benzyl) are optionally substituted 1 to 3 times with cyano, halogen, C ₁ -C ₄ alkyl, C ₁ -C ₄ haloalkyl, or C ₁ -C ₄ alkoxy	H, halogen, -OR ¹¹ , -S(O) _n R ¹² , -S(O)NR ¹¹ R ¹² , -CN, -C(O)R ¹² , -C(O)NR ¹¹ R ¹² , C ₁ -C ₆ alkyl, C ₂ -C ₆ alkenyl, C ₂ -C ₆ alkynyl, C ₃ -C ₆ cycloalkyl, C ₄ -C ₇ cycloalkylalkyl, -O(phenyl), -O(benzyl) and -OC(O)R ¹³ , wherein C ₁ -C ₆ alkyl, C ₂ -C ₆ alkenyl, C ₂ -C ₆ alkynyl, C ₃ -C ₆ cycloalkyl and C ₄ -C ₇ cycloalkylalkyl are optionally substituted with 1 to 3 substituents selected independently at each occurrence thereof from C ₁ -C ₃ alkyl, halogen, aryl, -CN, -OR ⁹ and -NR ⁹ R ¹⁰ and wherein -O(phenyl) and -O(benzyl) are optionally substituted as described for these groups in R ³ of IB			

24

	IA	IB	IC	ID	
R ⁴	H, halogen, -OR ¹¹ , -S(O) _n R ¹² , -S(O)NR ¹¹ R ¹² , -CN, -C(O)R ¹² , -C(O)NR ¹¹ R ¹² , -NR ¹¹ R ¹² , C ₁ -C ₆ alkyl, C ₂ -C ₆ alkenyl, C ₂ -C ₆ alkynyl, C ₃ -C ₆ cycloalkyl, C ₄ -C ₇ cycloalkylalkyl, wherein C ₁ -C ₆ alkyl, C ₂ -C ₆ alkenyl, C ₂ -C ₆ alkynyl, C ₃ -C ₆ cycloalkyl and C ₄ -C ₇ cycloalkylalkyl optionally substituted with from 1 to 3 substituents selected independently at each occurrence thereof from C ₁ -C ₃ alkyl, halogen, aryl, -CN, -OR ⁹ and -NR ⁹ R ¹⁰	C ₁ -C ₆ alkyl, C ₂ -C ₆ alkenyl, C ₂ -C ₆ alkynyl, C ₃ -C ₆ cycloalkyl, or C ₄ -C ₇ cycloalkylalkyl, each optionally substituted as for R ⁴ in IA, IB, IE and IF	-O(phenyl), -O(benzyl), -OC(O)R ¹³ , -NR ¹¹ R ¹² or -S(O) _n R ¹² , -O(phenyl) and -O(benzyl) optionally substituted 1 to 3 times with cyano, halogen, C ₁ -C ₄ alkyl, C ₁ -C ₄ haloalkyl, or C ₁ -C ₄ alkoxy	H, halogen, -OR ¹¹ , -S(O) _n R ¹² , -S(O)NR ¹¹ R ¹² , -CN, -C(O)R ¹² , -C(O)NR ¹¹ R ¹² , -NR ¹¹ R ¹² , C ₁ -C ₆ alkyl, C ₂ -C ₆ alkenyl, C ₂ -C ₆ alkynyl, C ₃ -C ₆ cycloalkyl, C ₄ -C ₇ cycloalkylalkyl, wherein C ₁ -C ₆ alkyl, C ₂ -C ₆ alkenyl, C ₂ -C ₆ alkynyl, C ₃ -C ₆ cycloalkyl and C ₄ -C ₇ cycloalkylalkyl optionally substituted with from 1 to 3 substituents selected independently at each occurrence thereof from C ₁ -C ₃ alkyl, halogen, aryl, -CN, -OR ⁹ and -NR ⁹ R ¹⁰	
R ⁵	H, halogen, -OR ¹¹ , -S(O) _n R ¹² , -CN, -C(O)R ¹² , -NR ¹¹ R ¹² , -C(O)NR ¹¹ R ¹² , -NR ¹¹ C(O)R ¹² , -NR ¹¹ C(O) ₂ R ¹² , -NR ¹¹ C(O)NR ¹² R ¹³ , C ₁ -C ₆ alkyl, C ₂ -C ₆ alkenyl, C ₂ -C ₆ alkynyl, C ₃ -C ₆ cycloalkyl or C ₄ -C ₇ cycloalkylalkyl, wherein each of C ₁ -C ₆ alkyl, C ₂ -C ₆ alkenyl, C ₂ -C ₆ alkynyl, C ₃ -C ₆ cycloalkyl and C ₄ -C ₇ cycloalkylalkyl is optionally substituted with from 1 to 3 substituents selected independently at each occurrence thereof from C ₁ -C ₃ alkyl, halogen, aryl, -CN, -OR ⁹ and -NR ⁹ R ¹⁰ , or R ⁵ and R ⁶ or R ⁶ and R ⁷ may be -O-C(R ¹²) ₂ , -O-			at least one of R ⁵ or R ⁷ is F, Cl, or Me; the other of R ⁵ or R ⁷ and R ⁶ are any of the groups described for R ⁵⁻⁷ in IA-ID. R ⁵ , R ⁶ (or R ⁶ , R ⁷) are -O-C(R ¹²) ₂ -O- only where R ⁷ (or R ⁵) is F, Cl, or Me	see R ⁵ , R ⁶ and R ⁷ for IA, IB, IC and ID
R ⁶					
R ⁷					
R ⁸	H, halogen, -OR ¹¹			halogen	

[0053] Preferred embodiments of this invention are compounds of formulae IA-IF, wherein:

R^1 is C_1 - C_3 alkyl;

R^2 is H, C_1 - C_4 alkyl or C_1 - C_6 haloalkyl.

5 [0054] Preferred embodiments of this invention are compounds of formulae IA, IC, ID, IE and IF, wherein:

R^3 is C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl or C_4 - C_7 cycloalkylalkyl, each of these groups being optionally substituted with from 1 to 3 substituents selected independently at each occurrence thereof from C_1 - C_3 alkyl, halogen, aryl, $-CN$, $-OR^9$ and $-NR^9R^{10}$.

10 [0055] Preferred embodiments of this invention are compounds of formula IB, wherein:

R^3 is $-O(\text{phenyl})$ or $-O(\text{benzyl})$, is optionally substituted from 1 to 3 times with a substituent selected independently at each occurrence thereof from halogen, cyano, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, or C_1 - C_4 alkoxy.

15 [0056] Preferred embodiments of this invention are compounds of formulae IC, ID, IE and IF:

wherein R^3 is $-O(\text{phenyl})$ or $-O(\text{benzyl})$, and is optionally substituted from 1 to 3 times with a substituent selected independently at each occurrence thereof from halogen, cyano, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, and C_1 - C_4 alkoxy.

20 [0057] Preferred embodiments of this invention are compounds of formulae IC-IF, wherein:

R^3 is H.

[0058] Preferred embodiments of this invention are compounds of formulae IA, IB, IC, IE and IF wherein:

R^4 is C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl or C_4 - C_7 cycloalkylalkyl, each of these groups being optionally substituted with from 1 to 3 substituents selected independently at each occurrence thereof from C_1 - C_3 alkyl, halogen, aryl, $-CN$, $-OR^9$ and $-NR^9R^{10}$.

30 [0059] Preferred embodiments of this invention are compounds of formulae IA, IB, IE and IF, wherein:

R^4 is H.

[0060] Preferred embodiments of this invention are compounds of formulae IA, IB, IE and IF, wherein:

R^4 is $-NR^{11}R^{12}$, $-O(\text{phenyl})$ or $-O(\text{benzyl})$, each of these aryl groups being optionally substituted from 1 to 3 times with a substituent selected independently at each occurrence thereof from halogen, cyano, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, and C_1 - C_4 alkoxy.

[0061] Preferred embodiments of this invention are compounds of formulae IE and IF, wherein:

R^3 and R^4 are both halogen.

10 [0062] Preferred embodiments of this invention are compounds of formulae IA, IB, IC, ID and IF, wherein:

R^5 , R^6 and R^7 are each H, halogen, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, C_1 - C_6 alkyl or C_1 - C_6 alkyl optionally substituted with from 1 to 3 substituents selected independently at each occurrence thereof from C_1 - C_3 alkyl, halogen, aryl, $-CN$, $-OR^9$ and $-NR^9R^{10}$.

15 [0063] Preferred embodiments of this invention are compounds of formulae IA, IB, IC, ID, IE and IF, wherein:

R^5 is fluoro, chloro or methyl;

one of R^6 or R^7 is H; and the other of R^6 or R^7 which is not H is halogen, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, C_1 - C_6 alkyl or C_1 - C_6 alkyl each of which is optionally substituted with from 1 to 3 substituents selected independently at each occurrence thereof from C_1 - C_3 alkyl, halogen, aryl, $-CN$, $-OR^9$ and $-NR^9R^{10}$.

[0064] Preferred embodiments of this invention are compounds of formulae IA, IB, IC, ID and IE, wherein:

R^8 is H or halogen.

25 [0065] Preferred embodiments of this invention are compounds of formula IF, wherein:

R^8 is halogen.

[0066] Preferred embodiments of this invention are compounds of formulae IA, IB, IC, ID, IE and IF, wherein:

30 the substituents R^1 - R^8 are as set forth in the following table B:

Table B

	IA	IB	IC	ID	IE	IF
R ¹	C ₁ -C ₃ alkyl					
R ²	H, C ₁ -C ₄ alkyl or C ₁ -C ₆ haloalkyl					
R ³	C ₁ -C ₆ alkyl, C ₃ -C ₆ cycloalkyl or C ₄ -C ₇ cycloalkyl-alkyl, each optionally substituted	-O(phenyl) or -O(benzyl), each optionally substituted	H; or, alternatively, C ₁ -C ₆ alkyl, C ₃ -C ₆ cycloalkyl or C ₄ -C ₇ cycloalkyl-alkyl, each optionally substituted, or -(O)phenyl or -O(benzyl), each optionally substituted			
R ⁴	H; or, alternatively, C ₁ -C ₄ alkyl, C ₃ -C ₆ cycloalkyl or C ₄ -C ₇ cycloalkyl-alkyl, each optionally substituted, -NR ¹¹ R ¹² , or -(O)phenyl or -O(benzyl), each optionally substituted	C ₁ -C ₄ alkyl, C ₃ -C ₆ cycloalkyl or C ₄ -C ₇ cycloalkyl-alkyl, each optionally substituted	-O(phenyl) or -O(benzyl), each optionally substituted	H; or, alternatively, C ₁ -C ₆ alkyl, C ₃ -C ₆ cycloalkyl or C ₄ -C ₇ cycloalkyl-alkyl, each optionally substituted, NR ¹¹ R ¹² , or -(O)phenyl or -O(benzyl), each optionally substituted		
R ⁵	H, halogen, -OR ¹¹ , -NR ¹¹ R ¹² , C ₁ -C ₆ alkyl or C ₁ -C ₆ alkyl optionally substituted				F, Cl, Me	See R ⁵ for IA-ID
R ⁶ , R ⁷	H, halogen, -OR ¹¹ , -NR ¹¹ R ¹² , C ₁ -C ₆ alkyl or C ₁ -C ₆ alkyl optionally substituted				one is H and the other is halogen, -OR ¹¹ , -NR ¹¹ R ¹² , C ₁ -C ₆ alkyl or C ₁ -C ₆ alkyl optionally substituted	See R ⁶ , R ⁷ for IA-ID
R ⁸	H, halogen, -OR ¹¹					halogen

[0067] More preferred embodiments of this invention are compounds wherein:

R¹ is C₁-C₃ alkyl;

5 R² is H or C₁-C₃ alkyl;

R³ is H, C₁-C₄ alkyl, -O(phenyl) or optionally substituted -O(phenyl), more preferably halogen;

28

R^4 is H, C₁-C₄ alkyl, -O(phenyl) or optionally substituted -O(phenyl), more preferably halogen;

R^5 is F, Cl or Me, more preferably -OR¹¹, wherein R¹¹ is C₁-C₃ alkyl;

R^6 is H or more preferably Cl, F, C₁-C₃ alkyl, halo-substituted C₁-C₃ alkyl, or -OR¹¹, R¹¹ is C₁-C₃ alkyl or -NR¹¹R¹²;

R^7 is H or more preferably Cl, F, C₁-C₃ alkyl or -OR¹¹, wherein R¹¹ is C₁-C₃ alkyl.

[0068] A further more preferred embodiments of this invention are compounds wherein:

10 R^1 is CH₃;

R^2 is H or CH₃;

R^3 is H, CH₃, or -O(phenyl) or -O-CH₂-(phenyl), each of said -O(phenyl) or -O-CH₂-(phenyl) is optionally substituted from 1 to 3 times with a substituent selected independently at each occurrence thereof from halogen, cyano, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, or C₁-C₄ alkoxy;

15 R^4 is H, F, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)CH₃, -O(phenyl) or -O-CH₂-phenyl, where each of said -O(phenyl) or -O-CH₂-(phenyl) is optionally substituted from 1 to 3 times with a substituent selected independently at each occurrence thereof from halogen, cyano, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, or C₁-C₄ alkoxy;

20 R^5 is H, CH₃, OCH₃, F or Cl;

R^6 is H, CH₃, -OCH₃, F, Cl or CF₃;

R^7 is H, F, Cl, CH₃, or OCH₃; and

R^8 is halogen.

25 [0069] A further more preferred embodiments of this invention are compounds of formulae IA-IF, wherein:

R^1 - R^8 are as follows:

p

Table C

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
Me	H	H	Me	H	H	H	H
Me	H	H	Me	H	OMe	H	H
Me	H	H	Me	H	F	H	H
Me	H	H	Me	F	H	H	H
Me	H	H	Me	F	F	H	H
Me	H	H	Me	Me	F	H	H
Me	H	H	Me	Cl	F	H	H
Me	H	H	Me	Cl	H	H	H
Me	H	H	Me	H	Me	H	H
Me	H	H	Me	F	Me	H	H
Me	H	H	Me	H	Cl	H	H
Me	H	H	Me	F	Cl	H	H
Me	H	H	Me	Cl	Cl	H	H
Me	H	H	Et	H	H	H	H
Me	H	H	Et	F	F	H	H
Me	H	H	F	H	OMe	H	H
Me	H	H	F	F	OMe	H	H
Me	H	H	F	F	Me	H	H
Me	H	H	F	F	Cl	H	H
Me	H	H	F	F	F	H	H
Me	H	H	F	Cl	H	H	H
Me	H	H	CN	H	H	H	H
Me	H	H	CF ₃	H	H	H	H
Me	Me	H	Me	H	H	H	H
Me	Me	H	H	H	Cl	H	H
Me	Me	H	H	F	F	H	H
Me	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	H	F	Me	H	H	H	H
Me	H	Me	F	H	H	H	H
Me	H	OMe	Me	H	H	H	H
Me	H	OH	Me	H	H	H	H
Me	H	H	OCF ₃	H	H	H	H
Me	H	H	OMe	F	F	H	H
Me	H	H	OMe	Me	F	H	H
Me	H	H	OMe	F	Me	H	H
Me	H	H	OMe	Me	H	H	H
Me	H	H	O(Ph)	H	H	H	H
Me	H	H	O(4-OMePh)	H	H	H	H
Me	H	H	O(CH ₂ Ph)	H	H	H	H
Me	H	H	OH	Me	H	H	H
Me	H	H	OH	F	Me	H	H
Me	H	H	OH	Me	F	H	H
Me	H	H	OH	F	F	H	H
Me	H	H	H	CN	H	H	H
Me	H	Me	H	H	H	H	H
Me	H	Me	H	H	F	H	H

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
Me	H	Me	H	F	F	H	H
Me	H	Me	H	F	H	F	H
Me	H	Me	H	F	H	H	H
Me	H	Me	H	Me	F	H	H
Me	H	Me	H	Cl	F	H	H
Me	H	Me	H	Cl	Cl	H	H
Me	H	Me	H	Cl	H	H	H
Me	H	Me	H	H	Cl	H	H
Me	H	Me	H	F	Cl	H	H
Me	H	Me	H	H	OMe	H	H
Me	H	Me	H	H	CN	H	H
Me	H	Me	H	H	CF ₃	H	H
Me	H	Me	H	H	Me	H	H
Me	H	CH ₂ NHMe	H	H	H	H	H
Me	H	CH ₂ OH	H	H	H	H	H
Me	H	SO ₂ NH ₂	H	H	H	H	H
Me	H	SO ₂ NHMe	H	H	H	H	H
Me	H	OMe	H	H	Me	H	H
Me	H	OMe	H	F	H	F	H
Me	H	OMe	H	Cl	H	H	H
Me	H	OMe	H	Cl	Cl	H	H
Me	H	OMe	H	F	Cl	H	H
Me	H	OMe	H	Cl	F	H	H
Me	H	H	H	F	H	F	H
Me	H	H	H	F	H	Cl	H
Me	H	H	Me	F	H	F	H
Me	H	H	Me	F	H	Cl	H
Me	H	H	H	F	F	F	H
Me	H	H	H	F	H	H	H
Me	H	H	H	F	Me	H	H
Me	H	H	H	Me	F	H	H
Me	H	H	H	F	F	H	H
Me	H	H	H	Cl	H	H	H
Me	H	H	H	F	Cl	H	H
Me	H	H	H	Cl	F	H	H
Me	H	H	H	CN	H	H	H
Me	H	H	H	H	NHCOMe	H	H
Me	H	H	H	H	Cl	H	F
Me	Me	H	Me	F	H	F	H
Me	H	H	Me	F	F	F	H
Et	H	H	Me	H	F	H	H
Me	H	H	Me	H	F	H	OH
Me	H	F	CH ₂ Me	H	H	H	H
Me	H	H	CH ₂ NH ₂	H	H	H	H
Me	H	H	CH ₂ NHMe	H	H	H	H
Me	H	OH	CN	H	H	H	H
Me	H	H	CH ₂ OH	H	H	H	H
Et	H	H	H	H	H	H	H

31

[0070] That is, the specifically preferred compounds are:

- 2,7-dimethyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
4-(4-methoxy)phenyl-2,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
2,7-dimethyl-4-(4-fluoro)phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
5 2,7-dimethyl-4-(3-fluoro)phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
4-(3,4-difluoro)phenyl-2,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
2,7-dimethyl-4-(4-fluoro-3-methyl)phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
4-(3-chloro-4-fluoro)phenyl-2,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
4-(3-chloro)phenyl-2,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
10 2,7-dimethyl-4-(4-methyl)phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
2,7-dimethyl-4-(3-fluoro-4-methyl)phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
4-(4-chloro)phenyl-2,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
4-(4-chloro-3-fluoro)phenyl-2,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
4-(3,4-dichloro)phenyl-2,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
15 7-ethyl-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
4-(3,4-difluoro)phenyl-7-ethyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
7-fluoro-4-(4-methoxy)phenyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
7-fluoro-4-(3-fluoro-4-methoxy)phenyl-2-methyl-1,2,3,4-
tetrahydroisoquinoline;
20 7-fluoro-4-(3-fluoro-4-methyl)phenyl-2-methyl-1,2,3,4-
tetrahydroisoquinoline;
7-fluoro-4-(4-chloro-3-fluoro)phenyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
4-(3,4-difluoro)phenyl-7-fluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
4-(3-chloro)phenyl-7-fluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
25 7-cyano-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
2-methyl-4-phenyl-7-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
4-phenyl-1,2,7-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
4-(4-chloro)phenyl-1,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
4-(3,4-difluoro)phenyl-1,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
30 4-phenyl-2,7,8-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
2,7-dimethyl-8-fluoro-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
2,8-dimethyl-7-fluoro-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
2,7-dimethyl-8-methoxy-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

- 2,7-dimethyl-8-hydroxy-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
2-methyl-4-phenyl-7-trifluoromethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
4-(3,4-difluoro)phenyl-7-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
4-(4-fluoro-3-methyl)phenyl-7-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-
5 tetrahydroisoquinoline;
4-(3-fluoro-4-methyl)phenyl-7-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-
tetrahydroisoquinoline;
7-methoxy-4-(3-methyl)phenyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
2-methyl-7-phenoxy-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
10 7-(4-methoxy)phenoxy-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
7-benzyloxy-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
7-hydroxy-2-methyl-4-(3-methyl)phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
4-(3-fluoro-4-methyl)phenyl-7-hydroxy-2-methyl-1,2,3,4-
tetrahydroisoquinoline;
15 4-(4-fluoro-3-methyl)phenyl-7-hydroxy-2-methyl-1,2,3,4-
tetrahydroisoquinoline;
4-(3,4-difluoro)phenyl-7-hydroxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
4-(3-cyano)phenyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
2,8-dimethyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
20 2,8-dimethyl-4-(4-fluoro)phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
4-(3,4-difluoro)phenyl-2,8-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
4-(3,5-difluoro)phenyl-2,8-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
2,8-dimethyl-4-(3-fluoro)phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
2,8-dimethyl-4-(4-fluoro-3-methyl)phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
25 4-(3-chloro-4-fluoro)phenyl-2,8-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
4-(3,4-dichloro)phenyl-2,8-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
4-(3-chloro)phenyl-2,8-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
4-(4-chloro)phenyl-2,8-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
4-(4-chloro-3-fluoro)phenyl-2,8-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
30 2,8-dimethyl-4-(4-methoxy)phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
4-(4-cyano)phenyl-2,8-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
2,8-dimethyl-4-(4-trifluoromethyl)phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
2,8-dimethyl-4-(4-methyl)phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

- 34
- 2-methyl-8-(N-methylamino)methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
 8-(hydroxy)methyl-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
 2-methyl-4-phenyl-8-sulfonamide-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
 2-methyl-8-(N-methyl)sulfonamide-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
 5 8-methoxy-2-methyl-4-(4-methyl)phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
 4-(3,5-difluoro)phenyl-8-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
 4-(3-chloro)phenyl-8-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
 4-(3,4-dichloro)phenyl-8-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
 4-(4-chloro-3-fluoro)phenyl-8-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-
 10 tetrahydroisoquinoline;
 4-(3-chloro-4-fluoro)phenyl-8-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-
 tetrahydroisoquinoline;
 4-(3,5-difluoro)phenyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
 4-(3-chloro-5-fluoro)phenyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
 15 4-(3,5-difluoro)phenyl-2,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
 4-(3-chloro-5-fluoro)phenyl-2,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
 2-methyl-4-(3,4,5-trifluoro)phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
 4-(3-fluoro)phenyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
 4-(3-fluoro-4-methyl)phenyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
 20 4-(4-fluoro-3-methyl)phenyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
 4-(3,4-difluoro)phenyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
 4-(3-chloro)phenyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
 4-(4-chloro-3-fluoro)phenyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
 4-(3-chloro-4-fluoro)phenyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
 25 4-(3-cyano)phenyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
 4-(4-acetanilide)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
 4-(4-chloro)phenyl-4-fluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
 (3,5-difluoro)-4-phenyl-1,2,7-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
 (8-fluoro-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-isoquinolinyl)-N-
 30 methylmethanamine;
 (2-methyl-4-phenyl-7-isoquinolinyl)-N-methylmethanamine;
 N-methyl(2-methyl-4-phenyl-7-isoquinolinyl)-N-methylmethanamine;
 8-hydroxy-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-isoquinolinecarbonitrile;

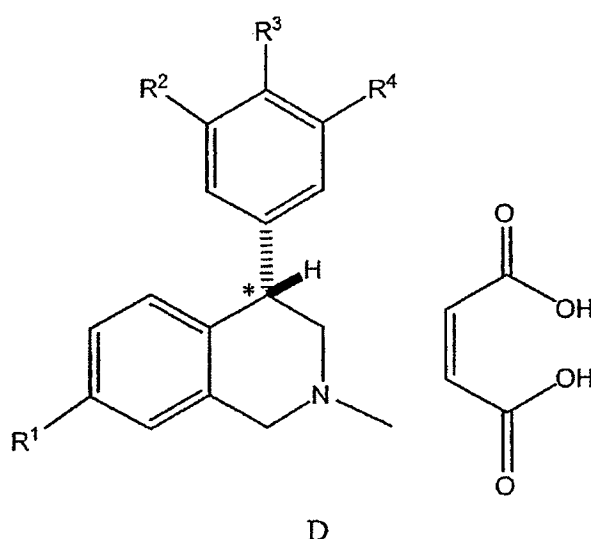
(2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-isoquinoliny)methanol; and

2-ethyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline; or

an oxide thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof, a solvate thereof, or prodrug thereof.

- 5 [0071] Further more preferred compound of this invention include those (+) enantiomers of compounds of formulae IA-IF, selected from table D:

TABLE D

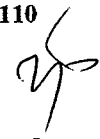


10

Ex.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Chiral Technologies Column	%IPA in Hexanes	Peak Order	Mp (°C)
1	H	H	Me	F	Chiralcel® OD	10	1st	190.0-190.5
2	OMe	H	F	F	Chiralpak® AD	10	2nd	160.0-163.5
3	Me	H	F	F	Chiralpak® AD	2.5	2nd	136.0-138.0
4	H	H	Cl	F	Chiralcel® OD	10	1st	171.0-172.0
5	H	H	F	F	Chiralcel® OD	10	1st	138.0-139.0
6	Me	F	H	F	Chiralpak® AD	10	2nd	174.0-175.0
7	Me	H	F	H	Chiralpak® AD	10	2nd	144.5-146.0
8	Me	H	H	F	Chiralpak® AD	10	2nd	172.0-173.5

[0072] Another preferred aspect of the invention is a mixture of compounds of formulae (IA-F) wherein the compound of formulae (IA-F) is radiolabeled, i.e., wherein one or more of the atoms described are replaced by a radioactive isotope of

- 15 that atom (e.g., C replaced by ¹⁴C and H replaced by ³H). Such compounds have a



variety of potential uses, e.g., as standards and reagents in determining the ability of a potential pharmaceutical to bind to neurotransmitter proteins.

[0073] Another aspect of the invention is a therapeutically effective amount of the compound of formulae (IA-F) and a pharmaceutically acceptable carrier.

5 [0074] Another aspect of this invention is a method of treating a disorder which is created by or is dependent upon decreased availability of serotonin, norepinephrine or dopamine, which comprises administering to a patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of formulae (IA-F), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10 [0075] Another aspect of the invention is a method of treating a disorder which is created by or is dependent upon decreased availability of serotonin, norepinephrine or dopamine, which comprises administering to a patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of formulae (IA-F), or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a therapeutically effective amount of a
15 serotonin 1A receptor antagonist, or pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0076] Another aspect of the invention is a method of treating a disorder referred to in the above-mentioned embodiments, wherein the disorder is selected from the group: cognition impairment, generalized anxiety disorder, acute stress disorder, social phobia, simple phobias, pre-menstrual dysphoric disorder, social
20 anxiety disorder, major depressive disorder, eating disorders, obesity, anorexia nervosa, bulimia nervosa, binge eating disorder, substance abuse disorders, chemical dependencies, nicotine addiction, cocaine addiction, alcohol addiction, amphetamine addiction, Lesch-Nyhan syndrome, neurodegenerative diseases, late luteal phase syndrome, narcolepsy, psychiatric symptoms anger, rejection sensitivity, movement
25 disorders, extrapyramidal syndrome, Tic disorder, restless leg syndrome, tardive dyskinesia, sleep related eating disorder, night eating syndrome, stress urinary incontinence, migraine, neuropathic pain, diabetic neuropathy, fibromyalgia syndrome, chronic fatigue syndrome, sexual dysfunction, premature ejaculation, and male impotence.

30 [0077] Another aspect of the invention is a therapeutic method described herein wherein the (+)- stereoisomer of the compound of formulae (IA-F) is employed.

[0078] Another aspect of the invention is a therapeutic method described herein wherein the (-)- stereoisomer of the compound of formulae (IA-F) is employed.

[0079] It is appreciated that certain features of the invention, which are, for clarity, described in the context of separate embodiments, may also be provided in combination in a single embodiment. Conversely, various features of the invention which are, for brevity, described in the context of a single embodiment, may also be provided separately or in any suitable subcombination.

Preparation of Compounds of the Invention

[0080] Compounds according to the invention, for example, starting materials, intermediates or products, are prepared as described herein or by the application or adaptation of known methods, by which is meant methods used heretofore or described in the literature.

[0081] Compounds useful according to the invention may be prepared by the application or adaptation of known methods, by which is meant methods used heretofore or described in the literature, for example those described by R. C. Larock in Comprehensive Organic Transformations, VCH publishers, 1989.

[0082] A compound of formulae (IA-F) including a group containing one or more nitrogen ring atoms, may be converted to the corresponding compound wherein one or more nitrogen ring atom of the group is oxidized to an N-oxide, preferably by reacting with a peracid, for example peracetic acid in acetic acid or m-chloroperoxybenzoic acid in an inert solvent such as dichloromethane, at a temperature from about room temperature to reflux, preferably at elevated temperature.

[0083] In the reactions described hereinafter it may be necessary to protect reactive functional groups, for example hydroxy, amino, imino, thio or carboxy groups, where these are desired in the final product, to avoid their unwanted participation in the reactions. Conventional protecting groups may be used in accordance with standard practice, for examples see T.W. Green and P.G.M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991; J. F. W. McOmie in "Protective Groups in Organic Chemistry" Plenum Press, 1973.

[0084] Compounds provided herein are synthesized, for example, using the methods described below (see Schemes 1-4), together with methods known in the art of synthetic organic chemistry, or variations thereon as appreciated by those skilled in

23

the art. Preferred methods include, but are not limited to, those methods described below.

[0085] Compounds of formulae (IA-F) of this invention are, for example, prepared according to Scheme 1. Treatment of an optionally substituted acetophenone of formula (II) with common brominating agents such as, but not limited to, bromine, NBS, or tetrabutylammonium tribromide readily affords the desired bromoacetophenones of formula (III, X=Br). These reactions are optimally conducted in acetic acid or methylene chloride with methanol used as a co-solvent for the tribromide reagent with reaction temperatures at or below room temperature.

10 Another embodiment of this methodology would include compounds of formula (III, X=Cl).

[0086] The acetophenones of formula (II) are available from commercial sources or are conveniently obtained via several well known methods, including the treatment of the corresponding benzoic acid intermediates with two stoichiometric equivalents of methyllithium as thoroughly described in the review of Jorgenson, M.J. (*Organic Reactions*, 1970, 18, pg. 1). Alternatively, one may treat the corresponding benzaldehydes with an alkyl-Grignard (for example, MeMgBr) or alkyl-lithium (for example, MeLi) nucleophile followed by routine oxidation to the ketone as well demonstrated by Larock, R.C. (*Comprehensive Organic Transformations*, VCH

15 Publishers, New York, 1989, p. 604).

[0087] Treatment of intermediates of formula (III) with intermediates of formula $(R^3, R^4\text{-Ph})\text{-CH(R}^2\text{)-NHR}^1$ cleanly generates the alkylation products of formula (V). The alkylation reactions may be run under a wide variety of conditions familiar to one skilled in the art of organic synthesis. Typical solvents include

25 acetonitrile, toluene, diethyl ether, tetrahydrofuran, dimethylsulfoxide, dimethylformamide, methylene chloride, and lower alkyl alcohols including ethanol. The reactions may be successfully run at temperatures ranging from 0°C up to the boiling point of the solvent employed. Reaction progress is conventionally determined by standard chromatographic and spectroscopic methods. The alkylation

30 reaction is optionally run with the addition of a non-nucleophilic organic base such as, but not limited to, pyridine, triethylamine and diisopropyl ethylamine.

[0088] The R^1 -substituted N-benzyl amines of formula $(R^3, R^4\text{-Ph})\text{-CH(R}^2\text{)-NHR}^1$ may be purchased from commercial sources, or alternatively, obtained from a

2
M

simple reductive amination protocol. Thus, carbonyl containing compounds of Formulae (IV, Scheme 1) may be treated with H_2N-R^1 in lower alkyl alcoholic solvents (preferably methanol) at temperatures at or below room temperature. The resulting imine may be reduced most commonly with alkaline earth borohydrides

5 (preferably sodium borohydride) to provide the desired amine intermediate.

[0089] Reductions of compounds of formula (V) to the benzyl alcohols of formula (VI) proceeds with many reducing agents including, for example, sodium borohydride, lithium borohydride, borane, diisobutylaluminum hydride, and lithium aluminum hydride. The reductions are carried out for a period of time between 1 hour
10 to 3 days at room temperature or elevated temperature up to the reflux point of the solvent employed. If borane is used, it may be employed as a complex for example, but not limited to, borane-methyl sulfide complex, borane-piperidine complex, borane-tetrahydrofuran complex. One skilled in the art will understand the optimal combination of reducing agents and reaction conditions needed or may seek guidance
15 from the text of Larock, R.C. (*Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, New York, 1989, p. 527).

[0090] Compounds of formula (VI) may be cyclized to the target compounds of formula IA-IF of this invention by brief treatment with a strong acid. Suitable acids include, but are not limited to, concentrated sulfuric acid, polyphosphoric acid,
20 methanesulfonic acid and trifluoroacetic acid. The reactions are run neat or in the optional presence of a co-solvent such as, for example, methylene chloride or 1,2-dichloroethane. The cyclizations may be conducted at temperatures ranging from 0°C up to the reflux point of the solvent employed. One skilled in the art of heterocyclic chemistry will readily understand these conditions or may consult the teachings of
25 Mondeshka, *et al.*, (*Il Farmaco*, 1994, 49, 475-480) or Venkov, *et al.*, (*Synthesis*, 1990, 253-255). Cyclizations may also be effected by treatment of compounds of formula (VI) with strong Lewis Acids, such as for example, aluminum trichloride typically in halogenated solvents such as methylene chloride. One skilled in the art will be familiar with the precedent taught by Kaiser, *et al.*, (*J. Med. Chem.*, 1984, 27,
30 28-35) and Wyrick, *et al.*, (*J. Med. Chem.*, 1981, 24, 1013-1015).

[0091] Compounds of formula IA-IF may be obtained in enantiomerically pure (R) and (S) form by crystallization with chiral salts as well known to one skilled in the

70

art, or alternatively, may be isolated through chiral HPLC employing commercially available chiral columns.

[0092] Alternatively, compounds of formulae (V) and (VI) may be arrived at as described in Scheme 2. Thus, the haloacetophenones of formula may be treated with simple amines of formula H_2N-R^1 under alkylation conditions as described above (vide supra) to provide compounds of formulae (VII). A second alkylation may then be performed utilizing reagents of formula (VIII) where X represents a leaving group, such as for example, but not limited to, halogen, mesylate, or tosylate to afford the common intermediate of formula (V). Reagents of formula (VIII) are in turn available from the appropriately substituted carbonyl compound of formula (IV) via reduction (vide supra) and activation.

[0093] Activation to leaving group X is effected by treatment of the alcohol with methanesulfonyl chloride or *p*-toluenesulfonyl chloride in the presence of a non-nucleophilic base such as, but not limited to, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN), pyridine or triethylamine. The reaction is commonly performed in halogenated organic solvent, for example, methylene chloride, and at temperatures from -78°C up to the boiling point of the solvent employed. Benzylic activation to Leaving Group X may also be effected by treatment with halogenating agents such as, but not limited to, SO_2Cl_2 , Cl_2 , PCl_5 , Br_2 , $CuBr_2$, NBS, and CBr_4 . The various conditions necessary to accomplish this transformation will be readily apparent to those skilled in the art of organic chemistry and additional reference on benzylic activation may be sought from Larock, R.C. (*Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, New York, 1989, p. 313).

[0094] The flexibility of the synthesis is further demonstrated by an alternative sequence of reactions, wherein (VII) may be reduced (vide supra) and either i) alkylated as above with (VIII) to afford (VI) or ii) condensed with (IV) followed by *in-situ* imine reduction to also afford (VI). Where $R^5=R^6=R^7=H$, and the (methylaminomethyl)benzyl alcohol derivative may be obtained from commercial sources.

[0095] Compounds of formulae IA-IF of this invention may also be prepared according to Scheme 3. Treatment of an appropriately substituted 2-iodobenzaldehyde (or a 2-bromobenzaldehyde) (X) with an amine H_2N-R^1 in lower alkyl alcohol solvents followed by reduction of the resultant imine as described above

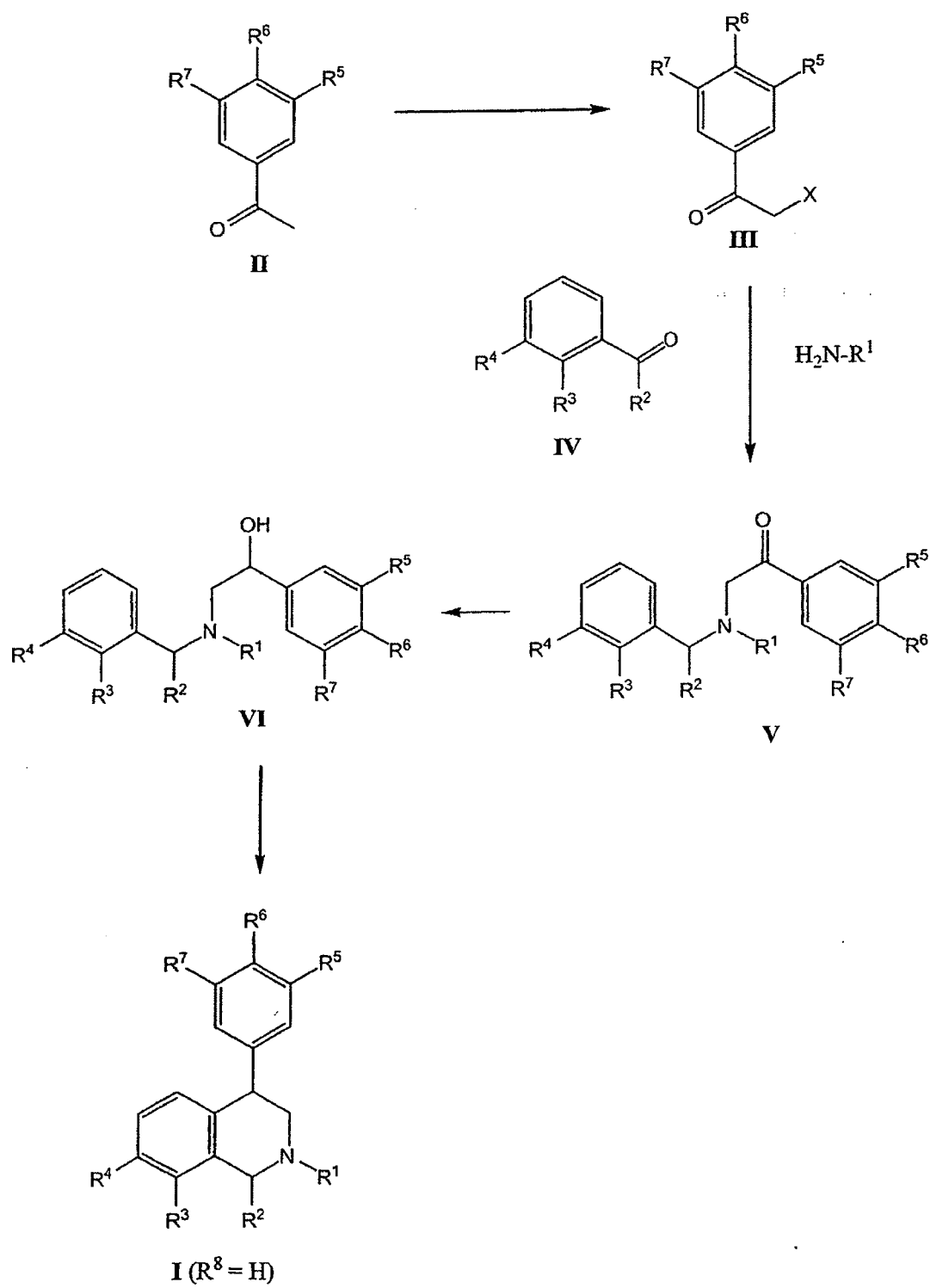
in Scheme 1 (*vide supra*) affords an intermediate (2-I or Br), $R^2, R^3\text{-PhCH}_2\text{-NH-R}^1$ which, when treated with an optionally substituted bromoacetophenone (as described for the synthesis of (V), Scheme 1) provides the alkylation product (XI).

[0096] Compounds of formula (XI) may be treated with strong bases, such as, but not limited to lower alkyl (C_{1-6}) lithium bases (preferably t-BuLi or n-BuLi) to afford the anticipated halogen-metal exchange followed by intramolecular Barbier cyclization to generate compounds of formulae (IA-IE, $R^8=\text{OH}$). Inert solvents such as dialkyl ethers (preferably diethyl ether), cyclic ethers (preferably tetrahydrofuran or 1,4-dioxane), etc. are necessary, and reaction temperatures are kept low (-78°C to -25°C) to avoid by-products. Alternatively, halogen-metal exchange may also be effected in the presence of zerovalent nickel, in which case N,N-dialkylformamides (preferably dimethylformamide) serve as ideal solvents. One skilled in the art of organic synthesis will understand the optimal combination of conditions and may seek further reference from Kihara, *et al.* (*Tetrahedron*, 1992, 48, 67-78), and Blomberg, *et al.* (*Synthesis*, 1977, p. 18-30). Additionally, compounds of formulae (IA-E, $R^8=\text{OH}$) may be readily alkylated (*vide supra*) to afford compounds formulae (IA-E, $R^8=\text{OR}^{11}$). Finally, further treatment of compounds of formulae (IA-E, $R^8=\text{OH}$) with a halogenating reagent or specifically a fluorinating reagent such as, but not limited to, diethylaminosulfur trifluoride (DAST), readily provides compounds of formulae (IA-F, $R^8=\text{F}$). Further reference may be gained from the review of Hudlicky (*Organic Reactions*, 1985, 35, p. 513-637).

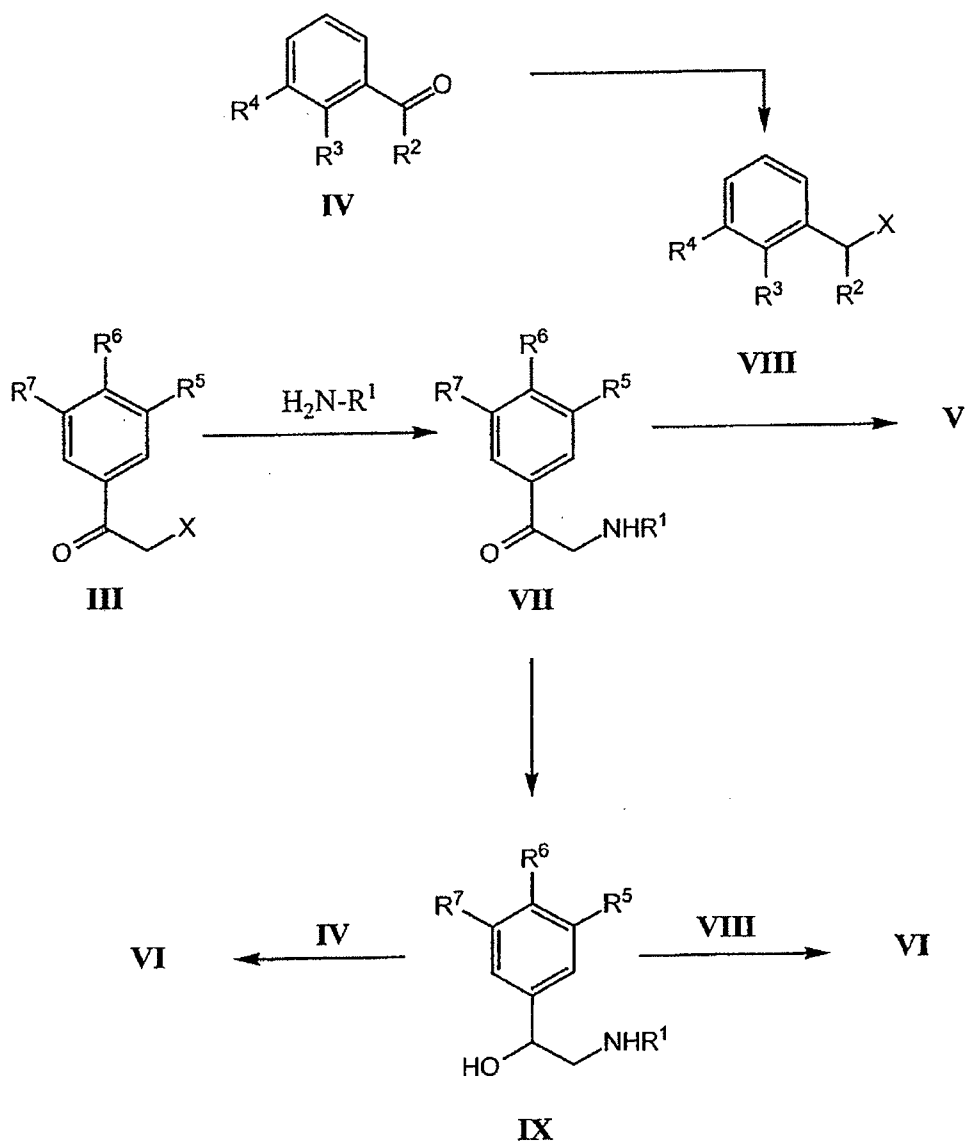
[0097] Compounds of formulae IA-F of this invention may also be prepared according to Scheme 4. 4-Bromoisquinolines (XII) may be treated with an aryl boronic acid or aryl boronic acid ester where Y is equivalent to B(OH)_2 or $\text{B(OR}^a\text{)(OR}^b\text{)}$ (where R^a and R^b are lower alkyl, ie. $C_1\text{-C}_6$, or taken together, R^a and R^b are lower alkylene, ie. $C_2\text{-C}_{12}$) in the presence of a metal catalyst with or without a base in an inert solvent to give isoquinoline compounds of formula (XIII). Metal catalysts include, but are not limited to, salts or phosphine complexes of Cu, Pd, or Ni (eg. Cu(OAc)_2 , $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$). Bases may include, but are not limited to, alkaline earth metal carbonates, alkaline earth metal bicarbonates, alkaline earth metal hydroxides, alkali metal carbonates, alkali metal bicarbonates, alkali metal hydroxides, alkali metal hydrides (preferably sodium hydride), alkali metal alkoxides (preferably sodium methoxide or sodium ethoxide), alkaline earth metal hydrides,

- alkali metal dialkylamides (preferably lithium diisopropylamide), alkali metal bis(trialkylsilyl)amides (preferably sodium bis(trimethylsilyl)amide), trialkyl amines (preferably diisopropylethylamine or triethylamine) or aromatic amines (preferably pyridine). Inert solvents may include, but are not limited to acetonitrile, dialkyl ethers (preferably diethyl ether), cyclic ethers (preferably tetrahydrofuran or 1,4-dioxane), N,N-dialkylacetamides (preferably dimethylacetamide), N,N-dialkylformamides (preferably dimethylformamide), dialkylsulfoxides (preferably dimethylsulfoxide), aromatic hydrocarbons (preferably benzene or toluene) or haloalkanes (preferably methylene chloride). Preferred reaction temperatures range from room temperature up to the boiling point of the solvent employed. The reactions may be run in conventional glassware or in one of many commercially available parallel synthesizer units. Non-commercially available boronic acids or boronic acid esters may be obtained from the corresponding optionally substituted aryl halide as described by Gao, *et al.* (*Tetrahedron*, 1994, 50, 979-988).
- 15 [0098] Compounds of formula (XIII) are converted into the target tetrahydroisoquinolines of formula via a two-step procedure employing first amine quaternization with a reagent R^1 -LG, where LG represents a suitable leaving group such as I, Br, O-triflate, O-tosylate, O-methanesulfonate, etc. The reactions are optimally conducted in haloalkanes (preferably methylene chloride), dialkyl ethers (preferably diethyl ether), cyclic ethers (preferably tetrahydrofuran or 1,4-dioxane) or other inert solvent. The reactions are optimally conducted at or below room temperature and reaction times vary from 10 minutes to 24 hours. The second step of the sequence involves reduction to the tetrahydroisoquinolines of formulae IA-F. Optimally, a mild reducing agent is employed, such as for example, sodium cyanoborohydride in the presence of acid catalyst to facilitate the reaction. Additional guidance for effectively conducting this chemistry may be located from the works of Miller, *et al.* (*Synthetic Communications*, 1994, 24, 1187-1193) and Terashima, *et al.* (*Heterocycles*, 1987, 26, 1603-1610).

Scheme 1

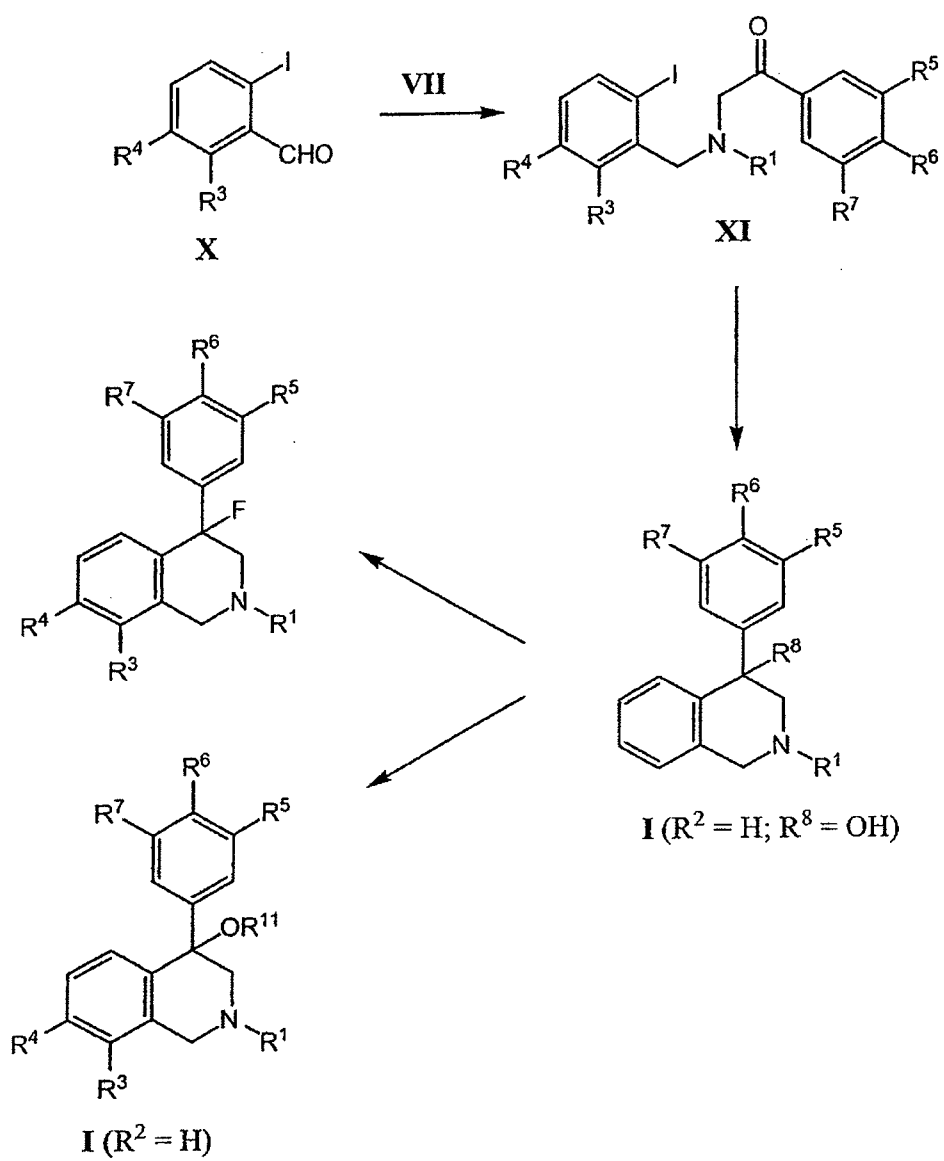


Scheme 2



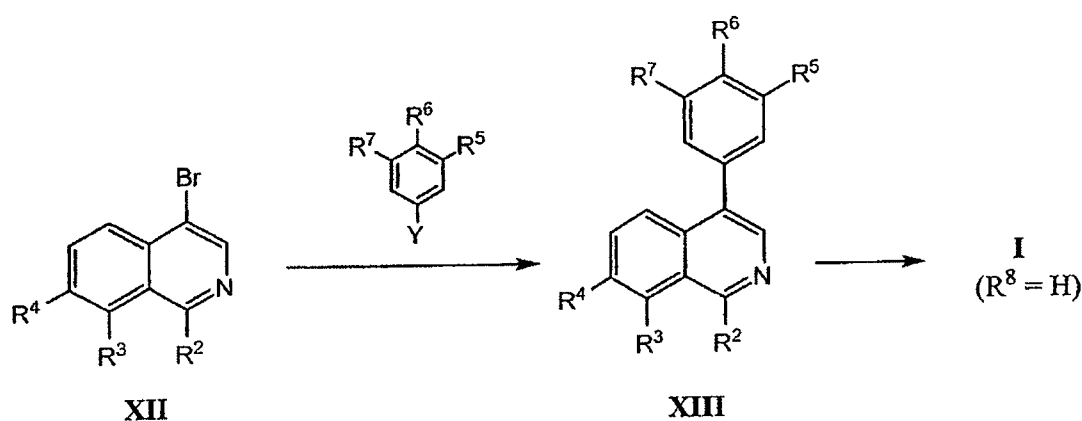
44

Scheme 3



48

Scheme 4



[0099] It will be appreciated that compounds useful according to the present invention may contain asymmetric centres. These asymmetric centres may independently be in either the R or S configuration and such compounds are able to rotate a plane of polarized light in a polarimeter. If said plane of polarized light is caused by the compound to rotate in a counterclockwise direction, the compound is said to be the (-) stereoisomer of the compound. If said plane of polarized light is caused by the compound to rotate in a clockwise direction, the compound is said to be the (+) stereoisomer of the compound. It will be apparent to those skilled in the art that certain compounds useful according to the invention may also exhibit geometrical isomerism. It is to be understood that the present invention includes individual geometrical isomers and stereoisomers and mixtures thereof, including racemic mixtures, of compounds of formulae (IA-F) hereinabove. Such isomers can be separated from their mixtures, by the application or adaptation of known methods, for example chromatographic techniques and recrystallisation techniques, or they are separately prepared from the appropriate isomers of their intermediates.

[0100] Radiolabelled compounds of the invention are synthesized by a number of means well known to those of ordinary skill in the art, e.g., by using starting materials incorporating therein one or more radioisotopes.

[0101] This invention provides compositions containing the compounds described herein, including, in particular, pharmaceutical compositions comprising

therapeutically effective amounts of the compounds and pharmaceutically acceptable carriers.

[0102] It is a further object of the invention to provide kits having a plurality of active ingredients (with or without carrier) which, together, may be effectively
5 utilized for carrying out the novel combination therapies of the invention.

[0103] It is another object of the invention to provide a novel pharmaceutical compositions which is effective, in and of itself, for utilization in a beneficial combination therapy because it includes a plurality of active ingredients which may be utilized in accordance with the invention.

10 [0104] The invention also provides kits or single packages combining two or more active ingredients useful in treating a disorder described herein. A kit may provide (alone or in combination with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier), the compound of formulae (IA-F) and the additional active ingredient (alone or in combination with diluent or carrier) selected from a serotonin 1A receptor
15 antagonist, a selective neurokinin-1 receptor antagonist, and a norepinephrine precursor.

[0105] In practice compounds of the present invention may generally be administered parenterally, intravenously, subcutaneously intramuscularly, colonically, nasally, intraperitoneally, rectally or orally.

20 [0106] The products according to the invention may be presented in forms permitting administration by the most suitable route and the invention also relates to pharmaceutical compositions containing at least one product according to the invention which are suitable for use in human or veterinary medicine. These compositions may be prepared according to the customary methods, using one or
25 more pharmaceutically acceptable adjuvants or excipients. The adjuvants comprise, inter alia, diluents, sterile aqueous media and the various non-toxic organic solvents. The compositions may be presented in the form of tablets, pills, granules, powders, aqueous solutions or suspensions, injectable solutions, elixirs or syrups, and can contain one or more agents chosen from the group comprising sweeteners, flavorings,
30 colorings, or stabilizers in order to obtain pharmaceutically acceptable preparations.

[0107] The choice of vehicle and the content of active substance in the vehicle are generally determined in accordance with the solubility and chemical properties of the product, the particular mode of administration and the provisions to be observed in

pharmaceutical practice. For example, excipients such as lactose, sodium citrate, calcium carbonate, dicalcium phosphate and disintegrating agents such as starch, alginic acids and certain complex silicates combined with lubricants such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc may be used for preparing tablets.

5 To prepare a capsule, it is advantageous to use lactose and high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions are used they can contain emulsifying agents or agents which facilitate suspension. Diluents such as sucrose, ethanol, polyethylene glycol, propylene glycol, glycerol and chloroform or mixtures thereof may also be used.

10 [0108] For parenteral administration, emulsions, suspensions or solutions of the products according to the invention in vegetable oil, for example sesame oil, groundnut oil or olive oil, or aqueous-organic solutions such as water and propylene glycol, injectable organic esters such as ethyl oleate, as well as sterile aqueous solutions of the pharmaceutically acceptable salts, are used. The solutions of the salts
15 of the products according to the invention are especially useful for administration by intramuscular or subcutaneous injection. The aqueous solutions, also comprising solutions of the salts in pure distilled water, may be used for intravenous administration with the proviso that their pH is suitably adjusted, that they are judiciously buffered and rendered isotonic with a sufficient quantity of glucose or
20 sodium chloride and that they are sterilized by heating, irradiation or microfiltration.

[0109] Suitable compositions containing the compounds of the invention may be prepared by conventional means. For example, compounds of the invention may be dissolved or suspended in a suitable carrier for use in a nebulizer or a suspension or solution aerosol, or may be absorbed or adsorbed onto a suitable solid carrier for use
25 in a dry powder inhaler.

[0110] Solid compositions for rectal administration include suppositories formulated in accordance with known methods and containing at least one compound of formulae (IA-F).

[0111] The percentage of active ingredient in the compositions of the invention
30 may be varied, it being necessary that it should constitute a proportion such that a suitable dosage shall be obtained. Obviously, several unit dosage forms may be administered at about the same time. The dose employed will be determined by the physician, and depends upon the desired therapeutic effect, the route of administration

and the duration of the treatment, and the condition of the patient. In the adult, the doses are generally from about 0.01 to about 100, preferably about 0.01 to about 10, mg/kg body weight per day by inhalation, from about 0.01 to about 100, preferably 0.1 to 70, more especially 0.5 to 10, mg/kg body weight per day by oral

5 administration, and from about 0.01 to about 50, preferably 0.01 to 10, mg/kg body weight per day by intravenous administration. In each particular case, the doses will be determined in accordance with the factors distinctive to the subject to be treated, such as age, weight, general state of health and other characteristics which can influence the efficacy of the medicinal product.

10 [0112] The products according to the invention may be administered as frequently as necessary in order to obtain the desired therapeutic effect. Some patients may respond rapidly to a higher or lower dose and may find much weaker maintenance doses adequate. For other patients, it may be necessary to have long-term treatments at the rate of 1 to 4 doses per day, in accordance with the
15 physiological requirements of each particular patient. Generally, the active product may be administered orally 1 to 4 times per day. It goes without saying that, for other patients, it will be necessary to prescribe not more than one or two doses per day.

[0113] The present invention provides compounds which inhibit synaptic norepinephrine, dopamine and serotonin uptake and are therefore believed to be
20 useful in treating a disorder which is created by or is dependent upon decreased availability of serotonin, norepinephrine or dopamine. Although the compounds of the formulae (IA-F) inhibit synaptic norepinephrine, dopamine and serotonin uptake, in any individual compound these inhibitory effects may be manifested at the same or vastly different concentrations or doses. As a result, some compounds of the
25 formulae (IA-F) are useful in treating such a disorder at doses at which synaptic norepinephrine uptake may be substantially inhibited but at which synaptic serotonin uptake or dopamine uptake is not substantially inhibited, or visa versa. Also, some compounds of the formulae (IA-F) are useful in treating such a disorder at doses at which synaptic dopamine uptake may be substantially inhibited but at which synaptic
30 norepinephrine or serotonin uptake is not substantially inhibited, or visa versa. And, conversely, some compounds of the formulae (IA-F) are useful in treating such a disorder at doses at which synaptic serotonin uptake may be substantially inhibited but at which synaptic norepinephrine or dopamine uptake is not substantially

C/4

inhibited, or visa versa. Other compounds of formulae (IA-F) are useful in treating such a disorder at doses at which synaptic norepinephrine, dopamine and serotonin uptake are substantially inhibited.

5 [0114] The concentrations or doses at which a test compound inhibits synaptic norepinephrine, dopamine and serotonin uptake is readily determined by the use of standard assay and techniques well known and appreciated by one of ordinary skill in the art. For example, the degree of inhibition at a particular dose in rats can be determined by the method of Dudley, et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 217, 834-840 (1981), which is incorporated by reference.

10 [0115] The therapeutically effective inhibitory dose is one that is effective in substantially inhibiting synaptic norepinephrine uptake, synaptic dopamine uptake, or synaptic serotonin uptake or inhibiting the synaptic uptake of two or more of norepinephrine, dopamine and serotonin uptake. The therapeutically effective inhibitory dose can be readily determined by those skilled in the art by using
15 conventional range finding techniques and analogous results obtained in the test systems described above.

[0116] Compounds of this invention provide a particularly beneficial therapeutic index relative to other compounds available for the treatment of similar disorders. Without intending to be limited by theory, it is believed that this is due, at
20 least in part, to some of the compounds' having higher binding affinities, e.g. their ability to be selective, for the norepinephrine transporter protein ("NET") over the transporters for other neurochemicals, e.g., the dopamine transporter protein ("DAT") and the serotonin transporter protein ("SERT").

[0117] Binding affinities are demonstrated by a number of means well known
25 to ordinarily skilled artisans, including, without limitation, those described in the Examples section hereinbelow. Briefly, for example, protein-containing extracts from cells, e.g., HEK293E cells, expressing the transporter proteins are incubated with radiolabelled ligands for the proteins. The binding of the radioligands to the proteins is reversible in the presence of other protein ligands, e.g., the compounds of this
30 invention; said reversibility, as described below, provides a means of measuring the compounds' binding affinities for the proteins (K_i). A higher K_i value for a compound is indicative that the compound has less binding affinity for a protein than

is so for a compound with a lower K_i ; conversely, lower K_i values are indicative of greater binding affinities.

[0118] Accordingly, the difference in compound selectivity for proteins is indicated by a lower K_i for the protein for which the compound is more selective, and
5 a higher K_i for the protein for which the compound is less selective. Thus, the higher the ratio in K_i values of a compound for protein A over protein B, the greater is the compounds' selectivity for the latter over the former (the former having a higher K_i and the latter a lower K_i for that compound). Compounds provided herein induce fewer side effects during therapeutic usage because of their selectivity for the
10 norepinephrine transporter protein, as indicated by the ratios of their K_i 's for binding to NET over those for binding to other transporter proteins, e.g., DAT and SERT. Generally, some of the compounds of this invention have a K_i ratio for DAT/NET of at least about 2:1; generally also have a SERT/NET ratio of at least about 20:1.

[0119] Moreover, in vivo assessment of the activity of compounds at the NE
15 and DA transporters is, for example, by determining their ability to prevent the sedative effects of tetrabenazine (TBZ) (see, e.g., G. Stille, *Arzn. Forsch* 14:534-537, 1964, the contents of which are incorporated herein by reference). Randomized and coded doses of test compounds are administered to mice, as is then a dose of tetrabenazine. Animals are then evaluated for antagonism of tetrabenazine-induced
20 exploratory loss and ptosis at specified time intervals after drug administration. Exploratory activity is, for example, evaluated by placing the animal in the center of a circle and then evaluating the amount of time it takes for the animal to intersect the circle's perimeter – generally, the longer it takes for the animal to make this intersection, the greater is its loss of exploratory activity. Furthermore, an animal is
25 considered to have ptosis if its eyelids are at least 50% closed. Greater than 95% of the control (vehicle-treated) mice are expected to exhibit exploratory loss and ptosis; compound-related activity is then calculated as the percentage of mice failing to respond to the tetrabenazine challenge dose, with therapeutically more effective compounds expected to be better at reducing loss of exploratory behavior and ptosis.

30 [0120] Accordingly, this invention provides methods of treating subjects afflicted with various disorders by administering to said subjects a dose of a pharmaceutical composition provided herein. Said disorders include, without limitation, cognition impairment, generalized anxiety disorder, acute stress disorder,

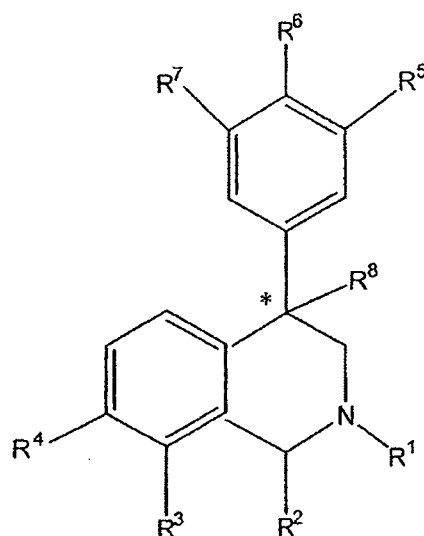
social phobia, simple phobias, pre-menstrual dysphoric disorder, social anxiety disorder, major depressive disorder, eating disorders, obesity, anorexia nervosa, bulimia nervosa, binge eating disorder, substance abuse disorders, chemical dependencies, nicotine addiction, cocaine addiction, alcohol addiction, amphetamine addiction, Lesch-Nyhan syndrome, neurodegenerative diseases, late luteal phase syndrome, narcolepsy, psychiatric symptoms anger, rejection sensitivity, movement disorders, extrapyramidal syndrome, Tic disorder, restless leg syndrome, tardive dyskinesia, sleep related eating disorder, night eating syndrome, stress urinary incontinence, migraine, neuropathic pain, diabetic neuropathy, fibromyalgia syndrome, chronic fatigue syndrome, sexual dysfunction, premature ejaculation, and male impotence. The compounds provided herein are particularly useful in the treatment of these and other disorders due, at least in part, to their ability to selectively bind to the transporter proteins for certain neurochemicals with a greater affinity than to the transporter proteins for other neurochemicals.

[0121] The compounds of the invention, their methods or preparation and their biological activity will appear more clearly from the examination of the following examples which are presented as an illustration only and are not to be considered as limiting the invention in its scope.

20

EXAMPLES

[0122] The compounds listed in the following Table 1 were made by the processes described above. Specific reaction and processing conditions for the preparation of 2,7-dimethyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (example 1), 2,7-dimethyl-4-(3-fluorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (example 4), 2,7-dimethyl-4-(4-fluoro-3-methylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (example 6), 2,7-dimethyl-8-fluoro-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (example 28), 4-(4-chloro-3-fluorophenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (example 70), 4-(3,4-difluorophenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (example 78) and 4-(3,5-difluorophenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (example 80) are given following the table.



I

TABLE I:

Ex.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Mp(°C)
1	Me	H	H	Me	H	H	H	H	245-250 ^a
2	Me	H	H	Me	H	OMe	H	H	186-188 ^b
3	Me	H	H	Me	H	F	H	H	151-153 ^b
4	Me	H	H	Me	F	H	H	H	Oil, MS ^e
5	Me	H	H	Me	F	F	H	H	235-240 ^a
6	Me	H	H	Me	Me	F	H	H	Oil, MS ^e
7	Me	H	H	Me	Cl	F	H	H	243-253 ^a
8	Me	H	H	Me	Cl	H	H	H	226-230 ^c
9	Me	H	H	Me	H	Me	H	H	257-260 ^a
10	Me	H	H	Me	F	Me	H	H	230-231 ^a
11	Me	H	H	Me	H	Cl	H	H	208-210 ^b
12	Me	H	H	Me	F	Cl	H	H	240-249 ^a
13	Me	H	H	Me	Cl	Cl	H	H	245-246 ^a
14	Me	H	H	Et	H	H	H	H	160-162 ^d
15	Me	H	H	Et	F	F	H	H	140-141 ^d
16	Me	H	H	F	H	OMe	H	H	100-102 ^e
17	Me	H	H	F	F	OMe	H	H	225-230 ^a
18	Me	H	H	F	F	Me	H	H	240-241 ^f
19	Me	H	H	F	F	Cl	H	H	225-230 ^a
20	Me	H	H	F	F	F	H	H	232-235 ^f
21	Me	H	H	F	Cl	H	H	H	255-256 ^f
22	Me	H	H	CN	H	H	H	H	Oil, MS ^e
23	Me	H	H	CF ₃	H	H	H	H	257-275 ^a
24	Me	Me	H	Me	H	H	H	H	87-89 ^g
25	Me	Me	H	H	H	Cl	H	H	Oil, MS ^e
26	Me	Me	H	H	F	F	H	H	Oil, MS ^e
27	Me	H	Me	Me	H	H	H	H	108-113 ^h

Ex.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Mp(°C)
28	Me	H	F	Me	H	H	H	H	215-216 ^a
29	Me	H	Me	F	H	H	H	H	185-186 ^j
30	Me	H	OMe	Me	H	H	H	H	130-131 ^j
31	Me	H	OH	Me	H	H	H	H	260-261 ^k
32	Me	H	H	OCF ₃	H	H	H	H	150-151 ^d
33	Me	H	H	OMe	F	F	H	H	94-95 ^e
34	Me	H	H	OMe	Me	F	H	H	215-217 ^l
35	Me	H	H	OMe	F	Me	H	H	165-166 ^d
36	Me	H	H	OMe	Me	H	H	H	173-177 ^d
37	Me	H	H	O(Ph)	H	H	H	H	175-176 ^d
38	Me	H	H	O(4-OMePh)	H	H	H	H	165-166 ^d
39	Me	H	H	O(CH ₂ Ph)	H	H	H	H	155-156 ^m
40	Me	H	H	OH	Me	H	H	H	254-265 ⁿ
41	Me	H	H	OH	F	Me	H	H	186-187 ^b
42	Me	H	H	OH	Me	F	H	H	190-191 ^o
43	Me	H	H	OH	F	F	H	H	236-237 ⁿ
44	Me	H	H	H	CN	H	H	H	Oil, MS ^c
45	Me	H	Me	H	H	H	H	H	Oil, MS ^c
46	Me	H	Me	H	H	F	H	H	165-166 ^b
47	Me	H	Me	H	F	F	H	H	125-127 ^a
48	Me	H	Me	H	F	H	F	H	250-252 ^g
49	Me	H	Me	H	F	H	H	H	125-127 ^o
50	Me	H	Me	H	Me	F	H	H	Oil, MS ^c
51	Me	H	Me	H	Cl	F	H	H	243-260 ^a
52	Me	H	Me	H	Cl	Cl	H	H	246-248 ^a
53	Me	H	Me	H	Cl	H	H	H	228-230 ^a
54	Me	H	Me	H	H	Cl	H	H	200-202 ^p
55	Me	H	Me	H	F	Cl	H	H	218-228 ^a
56	Me	H	Me	H	H	OMe	H	H	79-81 ^e
57	Me	H	Me	H	H	CN	H	H	Oil, MS ^c
58	Me	H	Me	H	H	CF ₃	H	H	214-216 ^o
59	Me	H	Me	H	H	Me	H	H	Oil, MS ^e
60	Me	H	CH ₂ NHMe	H	H	H	H	H	278-282 ^a
61	Me	H	CH ₂ OH	H	H	H	H	H	144-146 ^q
62	Me	H	SO ₂ NH ₂	H	H	H	H	H	231-242 ^r
63	Me	H	SO ₂ NHMe	H	H	H	H	H	258-265 ^a
64	Me	H	OMe	H	H	Me	H	H	225-260 ^f
65	Me	H	OMe	H	F	H	F	H	165-166 ^b
66	Me	H	OMe	H	Cl	H	H	H	147-148 ^b
67	Me	H	OMe	H	Cl	Cl	H	H	230-235 ^p
68	Me	H	OMe	H	F	Cl	H	H	179-183 ^s
69	Me	H	OMe	H	Cl	F	H	H	245-252 ^a
70	Me	H	H	H	F	H	F	H	230-233 ^g
71	Me	H	H	H	F	H	Cl	H	205-207 ^a
72	Me	H	H	Me	F	H	F	H	230-231 ^a
73	Me	H	H	Me	F	H	Cl	H	180-200 ^a
74	Me	H	H	H	F	F	F	H	227-230 ^f

Ex.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Mp(°C)
75	Me	H	H	H	F	H	H	H	218-220 ^a
76	Me	H	H	H	F	Me	H	H	215-217 ^p
77	Me	H	H	H	Me	F	H	H	193-195 ^b
78	Me	H	H	H	F	F	H	H	200(Sub.) ^f
79	Me	H	H	H	Cl	H	H	H	218-220 ^a
80	Me	H	H	H	F	Cl	H	H	230-235 ^a
81	Me	H	H	H	Cl	F	H	H	Oil, MS ^e
82	Me	H	H	H	CN	H	H	H	Oil, MS ^e
83	Me	H	H	H	H	NHCOMe	H	H	183-189 ^q
84	Me	H	H	H	H	Cl	H	F	205-210 ^a
85	Me	Me	H	Me	F	H	F	H	194-197 ^f
86	Me	H	H	Me	F	F	F	H	269-274 ^a
87	Et	H	H	Me	H	F	H	H	Oil-MS ^e
88	Me	H	H	Me	H	F	H	OH	Oil-MS ^e
89	Me	H	F	CH ₂ Me	H	H	H	H	185-205 ^s
90	Me	H	H	CH ₂ NH ₂	H	H	H	H	176-177 ^u
91	Me	H	H	CH ₂ NHMe	H	H	H	H	160-163 ^u
92	Me	H	OH	CN	H	H	H	H	234-238 ^e
93	Me	H	H	CH ₂ OH	H	H	H	H	237-240 ^l
94	Et	H	H	H	H	H	H	H	172-174 ^b

Footnotes for Table 1 for Salt Forms of the examples:

- a - Mono Hydrochloride
- b - Mono Maleate
- 5 c - Mono Hydrochloride · 0.2 Hydrate
- d - Mono Fumarate
- e - Free Base- mass spectrum shows molecular ion
- f - Mono Hydrochloride · 0.25 Hydrate
- g - Mono Hydrochloride · 0.10 Hydrate
- 10 h - Mono Hydrochloride · 0.75 Hydrate
- i - 1.5 Fumarate · 0.25 Hydrate
- j - Mono Fumarate · 0.5 Diethyl ether
- k - Mono Hydrobromide · 0.25 Hydrate
- l - Mono Hydrochloride · 0.33 Hydrate
- 15 m - Mono Fumarate · 0.25 Hydrate
- n - Mono Hydrobromide
- o - Mono Maleate · 0.25 Hydrate
- p - Mono Hydrochloride · 0.5 Hydrate
- q - 0.25 Hydrate
- 20 r - Mono Maleate · 0.25 Hydrate · 0.13 Ethanol
- s - Mono Sulfate
- t - Di Hydrochloride · 0.5 Hydrate
- u - Bis Maleate

Example 1 - Preparation of 2,7-dimethyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

- [0123] **Step A:** A solution of *m*-tolualdehyde (500 mg, 4.16 mmol), and γ -(methylaminomethyl)benzyl alcohol (630 mg, 4.16 mmol) and acetic acid (0.5 ml) was stirred in methanol (16 ml) at 0°C under nitrogen as sodium cyanoborohydride (784 mg, 12.5 mmol) was added in small portions. The reaction mixture was stirred for 5 minutes at 0°C and two days at ambient temperature. The reaction mixture was brought to pH 12 with 2N sodium hydroxide, diluted with water, and extracted with diethyl ether (3X). The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent removed *in vacuo* to provide the desired intermediate (1.24g): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.08-7.35(m, 9H), 4.73-4.77 (m, 1H), 3.71 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 2.46-2.67 (m, 2H) 2.36 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); CI MS m/z = 256 [$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}+\text{H}$] $^+$.
- [0124] **Step B:** The product from Step A (1.24 g, 4.90 mmol) was stirred in methylene chloride (208 ml) and treated dropwise with concentrated sulfuric acid (98%, 10 ml) over 3 minutes. After stirring for 20 minutes, the reaction was diluted with ice chips and made basic with 25% aqueous ammonium hydroxide. The reaction mixture was extracted with methylene chloride (3X) and the organic extracts combined, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography, eluting with hexanes / ethyl acetate (5/1), afforded the desired tetrahydroisoquinoline (0.23 g): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.17-7.31 (m, 5H), 6.87-6.89 (m, 2H), 6.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.20-4.26 (m, 1H), 3.72 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 2.96-3.10 (m, 1H), 2.51-2.58 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).
- [0125] **Step C:** The product from Step B (0.23 g) was treated with ethereal HCl in methanol (5 ml) to afford a precipitate. The solvents and excess HCl were removed *in vacuo* and the resultant solid recrystallized from ethanol / diethyl ether to provide the HCl salt of the target (0.21 g) as a white solid: mp 245-250°C; ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.86-7.40 (m, 7H), 6.74 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.52-4.64 (m, 3H), 3.72-3.88 (m, 1H), 3.45-3.55 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 130.6, 130.3, 129.1, 127.8, 59.3, 56.8, 44.5, 44.0, 21.1; IR (KBr) 2937, 2474, 1454, 701 cm^{-1} ; CI MS m/z = 238 [$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}+\text{H}$] $^+$. Anal. Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}\cdot\text{HCl}$: C, 74.57; H, 7.36; N, 5.12. Found: C, 74.20; H, 7.34; N, 4.82.

5b

Example 4 - Preparation of 2,7-dimethyl-4-(3-fluorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

[0126] **Step A:** *m*-Tolualdehyde (1.66 g, 14.0 mmol) was treated with methylamine (40% aqueous, 1.39 ml, 18.0 mmol) in methanol (20 ml) at room temperature.

5 The reaction was stirred 20 minutes and treated with sodium borohydride (0.26 g, 7.0 mmol) portionwise. The reaction was stirred 1 hour and treated with 3'-fluoro-2-bromoacetophenone (3.0 g, 14.0 mmol) followed by stirring for 45 minutes at room temperature. The reaction was finally treated with sodium borohydride (0.52 g, 14.0 mmol) portionwise and stirred continually overnight. The reaction was diluted with

10 water (100 ml) and extracted with methylene chloride (3 X 100 ml). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous sodium sulfate, followed by filtration and concentration *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel eluting with hexanes / ethyl acetate (3/1) provided the amino alcohol (4.3 g) as a yellow oil; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.08-7.30 (m, 7H), 4.73 (t, J=6.0 Hz, 1H), 3.60 (ABq, J_{AB}=14.0 Hz, 2H), 2.55 (d, J=8.0 Hz, 2H),

15 2.36 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); CI MS *m/z* = 274 [C₁₇H₂₀NFO+H]⁺.

[0127] **Step B:** The product from Step A (1.0 g, 4.0 mmol) was stirred in methylene chloride (100 ml) and treated dropwise with concentrated sulfuric acid (98%, 7.0 ml) over 3 minutes. After stirring for 1 hour, the reaction was diluted with

20 ice chips and made basic with 25% aqueous ammonium hydroxide. The reaction mixture was extracted with methylene chloride (3 X 100 ml) and the organic extracts combined, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography, eluting with hexanes / ethyl acetate (3/1), afforded the desired tetrahydroisoquinoline as a yellow oil: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.89-7.00 (m, 5H), 6.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.21 (t, J=7.0 Hz, 1H), 3.64

25 (ABq, J_{AB}=15.0 Hz, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); CI MS *m/z* = 256 [C₁₇H₁₈NF+H]⁺.

[0128] **Step C:** The Product from Step B was subjected to chiral HPLC separation employing a Chiral Technologies Chiracel[®] AD column (5 cm X 50 cm)

30 eluting with hexanes / isopropanol (9/1) to afford the (R), [α]_D²⁵ -16.3 (c=0.498, MeOH) and (S), [α]_D²⁵ +16.3 (C=0.476, MeOH) enantiomers in order of elution. The (S)-(+)-enantiomer was treated with maleic acid (1.0 equivalent) and the resultant

maleate salt filtered and dried to constant weight. (S)-(+)-2,7-dimethyl-4-(3-fluorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, maleate salt: mp 172-173.5°C.

5 **Example 6 - Preparation of 2,7-dimethyl-4-(4-fluoro-3-methylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline**

- [0129] **Step A:** *m*-Tolualdehyde (4.0 g, 33.0 mmol) was treated with methyl amine (40% aqueous, 3.36 ml, 43.0 mmol) in methanol (40 ml) at room temperature. The reaction was stirred 20 minutes and treated with sodium borohydride (0.64 g, 33.0 mmol) portionwise. The reaction was stirred 1 hour and treated with 4'-fluoro-10 3'-methyl-2-bromoacetophene (7.69 g, 33.0 mmol) followed by stirring for 45 minutes at room temperature. The reaction was finally treated with sodium borohydride (1.0 g, 33 mmol) portionwise and stirring continued overnight. The reaction was diluted with water (100 ml) and extracted with methylene chloride (3 X 100 ml). The combined organic extracts were washed with brine and dried over 15 anhydrous sodium sulfate, followed by filtration and concentration *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel eluting with hexanes / ethyl acetate (2/1) provided the amino alcohol (65.3 g) as a yellow oil; CI MS m/z = 286 $[C_{18}H_{22}NFO+H]^+$.
- [0130] **Step B:** The product from Step A (0.52 g, 2.0 mmol) was dissolved in 20 methylene chloride (20 ml) and treated dropwise with concentrated sulfuric acid (98%, 3 ml). The reaction was stirred overnight at room temperature, then diluted with ice chips and made basic with 25% aqueous ammonium hydroxide. The reaction mixture was extracted with methylene chloride (3 X 50 ml) and the organic extracts combined, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. 25 Purification by column chromatography, eluting with hexanes / ethyl acetate (3/1) afforded the desired tetrahydroisoquinoline (0.08 g): ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.87-7.00 (m, 5H), 6.74 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.17 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 3.64 (ABq, $J_{AB}=15.0$ Hz, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); CI MS m/z = 270 $[C_{18}H_{20}NF+H]^+$.

3

Example 28 - Preparation of 2,7 dimethyl-8-fluoro-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

[0131] Step A: A solution of γ -(methylaminomethyl)benzyl alcohol (745 mg, 4.9 mmol) and triethylamine (0.79 ml, 5.66 mmol) in acetonitrile (45 ml) at 0°C under nitrogen was treated dropwise with 2-fluoro-3-methylbenzyl bromide (1.0 g, 4.9 mmol) as a solution in acetonitrile (25 ml). The reaction was stirred at 0°C for 1 hour and at room temperature for 1.5 hours, followed by dilution with water and extraction with methylene chloride (3X). The combined organic extracts were dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to provide the alkylation product (1.35g): ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.23 (m, 5H), 7.08-7.17 (m, 2H), 6.97-7.06 (m, 1H), 4.71-4.82 (m, 1H), 3.79 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

[0132] Step B: The product from Step A (0.5 g, 1.8 mmol) was treated with sulfuric acid (3.7 ml) and purified by column chromatography as described for Example 1, Step B to afford the desired product (0.33 g) as an oil: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.06-7.37 (m, 5H), 6.88 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.18-4.27 (m, 1H), 3.86 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 2.94-3.04 (m, 1H), 2.49-2.59 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

[0133] Step C: The product from Step B (0.33 g, 1.3 mmol) was treated with ethereal HCl as described in Example 1, Step C to provide the anticipated hydrochloride salt (0.30 g): mp 215-216°C; ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.31-7.44 (m, 2H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.15 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.67-4.78 (m, 1H), 4.42-4.62 (m, 2H), 3.77-3.88 (m, 1H), 3.55 (t, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); IR (KBr) 3432, 2954, 2376, 1497, 1457, 1216, 1043, 704 cm^{-1} ; CI MS $m/z = 256$ [$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NF}+\text{H}$] $^+$. Anal. Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NF}\cdot\text{HCl}$: C, 69.98; H, 6.56; N, 4.80. Found : C, 69.64; H, 6.49; N, 4.65.

Example 70 - Preparation of 4-(4-chloro-3-fluorophenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

[0134] Step A: Methylmagnesium bromide was added dropwise over 5 minutes to a stirred solution of 4-chloro-3-fluorobenzaldehyde (10.86 g, 68.5 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (100 ml) at -78°C under nitrogen. After stirring for 15



- minutes, the cooling bath was removed, and the solution allowed to warm to room temperature. After stirring 3 hours, the solution was poured slowly with stirring into saturated ammonium chloride (100 ml), then diluted with water (50 ml) and extracted with diethyl ether. The organic extracts were washed with water and saturated sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and the solvent removed *in vacuo* to provide the benzylic alcohol (11.89 g) as a clear yellow oil: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J=2.0, 10.0$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J=1.7, 8.1$ Hz, 1H), 4.83-4.92 (m, 1H), 2.01 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 1.47 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), CI MS $m/z = 175$ [$\text{C}_8\text{H}_8\text{ClFO}+\text{H}$] $^+$.
- 10 [0135] **Step B:** The product from Step A (9.0 g, 52.0 mmol) in anhydrous methylene chloride (60 ml) under nitrogen was added by cannula to a stirred suspension of pyridinium chlorochromate (16.7 g, 77.0 mmol) and diatomaceous earth (15 g) in anhydrous methylene chloride (150 ml) at 0°C under nitrogen. After stirring for 26 hours, the heterogeneous mixture was diluted with diethyl ether (300
- 15 ml), stirred for 1 hour, and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the volatile product purified by column chromatography on silica gel (60 g) eluting with hexanes / ethyl acetate (9/1) to provide the desired acetophenone in quantitative crude yield: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.65-7.75 (m, 2H), 7.51 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), CI MS $m/z = 173$ [$\text{C}_8\text{H}_6\text{ClFO}+\text{H}$] $^+$.
- 20 [0136] **Step C:** The product from Step B (52 mmol) was treated with tetrabutylammonium tribromide (25.5 g, 52.9 mmol) in methanol / methylene chloride (1/3, 240 ml) under nitrogen. After stirring 3 days at room temperature, the solvents were removed *in vacuo*, and the residue dissolved in diethyl ether (200 ml), washed with water (4 X 50 ml), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and
- 25 concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel (120 g) eluting with hexanes / ethyl acetate (30/1) afforded the desired γ -bromoacetophenone (6.23 g) as a crystalline solid: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.81 (m, 2H), 7.55 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.39 (s, 2H); CI MS $m/z = 251$ [$\text{C}_8\text{H}_5\text{BrClFO}+\text{H}$] $^+$.
- [0137] **Step D:** Methylamine (40 wt% aqueous, 18.0 mmol) was added to a
- 30 stirred solution of benzaldehyde (1.8 g, 17 mmol) in methanol (20 ml) under nitrogen. After stirring 10 minutes at room temperature, the solution was cooled to 0°C and treated with sodium borohydride (0.32 g, 8.5 mmol) portionwise. The reaction was

16

stirred for 15 minutes, warmed to room temperature and stirred an additional 1 hour, whereupon the product from Step C (4.3 g, 17 mmol) was added. The reaction was stirred 1 hour, cooled to 0°C and treated again with sodium borohydride (0.32 g, 8.5 mmol) and allowed to stir overnight with warming to room temperature. The solution
5 was diluted with water (100 ml) and extracted with methylene chloride (3 X 50 ml). The organic extracts were dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to provide the desired product as a clear yellow oil (1.77 g): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.39 (m, 6H), 7.17 (dd, J=1.8, 10.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.69 (dd, J=5.8, 8.2 Hz, 1H), 3.74 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.52 (d, J=13.0
10 Hz, 1H), 2.45-2.57 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), CI MS *m/z* = 294 [C₁₆H₁₇ClFNO+H]⁺.

[0138] **Step E:** The product from Step D (1.77 g, 6.0 mmol) was stirred in concentrated sulfuric acid (4.0 ml) and methylene chloride (40 ml) for 15 minutes at room temperature. The reaction was poured on ice, made alkaline with concentrated ammonium hydroxide, and extracted with diethyl ether. The combined ether extracts
15 were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to afford the crude product as a cloudy yellow oil (1.7 g): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.06-7.22 (m, 3H), 6.92-7.03 (m, 2H), 6.85 (d, J=7.4 Hz, 1H), 4.28 (t, J=6.7 Hz, 1H), 3.77 (d, J=15.1 Hz, 1H), 3.70 (d, J=15.1 Hz, 1H), 3.05 (dd, J=5.6, 11.9 Hz, 1H), 2.62 (dd, J=8.0, 11.5 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H).

20 [0139] **Step F:** The product from Step E (1.7 g, 6.0 mmol) was treated with ethereal HCl (1.0 M, 12.0 ml, 12.0 mmol) in methanol (20 ml) to afford a precipitate. The solvents and excess HCl were removed *in vacuo* and the resultant solid recrystallized from methanol / diethyl ether to provide the HCl salt of the target (1.1 g) as a white solid: mp 230-235°C; ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.51 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.26-
25 7.39 (m, 3H), 7.18 (dd, J=2.0, 10.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=1.8, 8.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.68 (dd, J=6.3, 11.3 Hz, 1H), 4.59 (bs, 2H), 3.87 (dd, J=6.2, 12.4 Hz, 1H), 3.56 (t, J=11.8 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H); IR (KBr) 3448, 2928, 2365, 1491, 1060, 747 cm⁻¹; CI MS *m/z* = 276 [C₁₆H₁₅NCIF+H]⁺; Anal. Calcd. for C₁₆H₁₅NCIF·HCl: C, 61.55; H, 5.17; N, 4.49. Found: C, 61.20; H, 5.07; N, 4.32.

30 [0140] **Step G:** The product from Step E was subjected to chiral HPLC separation employing a Chiral Technologies Chiracel[®] OD column (2 cm X 20 cm) eluting with hexanes / isopropanol (9/1) to afford the (S) and (R) enantiomers in order

- of elution. Each enantiomer was treated with maleic acid (1.0 equivalent) and the resultant maleate salts filtered and dried to constant weight. (S)-(+)-4-(4-chloro-3-fluorophenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, maleate salt: mp 171-172°C; $[\alpha]_D^{25} + 16.0$ (c=0.200, MeOH). (R)-(-)-4-(4-chloro-3-fluorophenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, maleate salt: mp 171-172°C; $[\alpha]_D^{25} - 15.5$ (c=0.200, MeOH).

Example 78 - Preparation of 4-(3,4-difluorophenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

- 10 [0141] Step A: 3,4-Difluoroacetophenone (25.0 g, 160.0 mmol) was treated with acetic acid (250 ml) and bromine (8.23 ml, 160.0 mmol, solution in 13 ml acetic acid) at room temperature under nitrogen. The reaction was stirred at room temperature for 1 hour and concentrated *in vacuo* to remove acetic acid. The residue was suspended in saturated sodium carbonate and extracted with methylene chloride
- 15 several times. The combined organic extracts were dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to afford the desired bromoacetophenone derivative (37.0 g) as a yellow crystalline solid: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 4.39 (s, 2H).
- [0142] Step B: The product from Step A (37.0 g, 158.0 mmol) was dissolved
- 20 in methylene chloride (290 ml) and added dropwise to a solution of N-benzyl-N-methylamine (20.3 ml, 158.0 mmol) and triethylamine (22.0 ml, 158.0 mmol) in methylene chloride (312 ml). The addition was carried out over 45 minutes at 0°C, warmed to room temperature and allowed to stir an additional 4 hours. The reaction was diluted with water (300 ml) and extracted with methylene chloride. The
- 25 combined organic extracts were dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The product was purified by column chromatography on silica gel (600 g) eluting with hexanes / ethyl acetate (7/3) to afford the desired alkylation product as a clear, light brown oil (30.2 g): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87-7.73 (m, 2H), 7.35-7.15 (m, 6H), 3.68 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.34 (s, 3H).
- 30 [0143] Step C: The product from Step B (15.0 g, 54.0 mmol) was dissolved in methanol (65 ml), chilled in an ice bath and treated with sodium borohydride (1.38 g, 36.0 mmol). The reaction was stirred at 0°C for 1 hour and at room temperature for 1

hour, followed by quenching with water and extraction with methylene chloride. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to directly provide the pure benzylic alcohol (14.4 g) as a yellow oil: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.00 (m, 8H), 4.67 (t, J= 7.0 Hz, 1H), 3.74 and 3.35 (ABq, J_{AB}=13.2 Hz, 2H), 2.50 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H). Anal. Calcd. for C₁₆H₁₇N₁O₁F₂: C, 69.30; H, 6.19; N, 5.05. Found: C, 68.94; H, 6.21; N, 4.94.

[0144] **Step D:** The product from Step C (14.4 g, 52.0 mmol) was stirred in concentrated sulfuric acid (27.0 ml) and methylene chloride (333 ml) for 15 minutes at room temperature. The reaction was poured on ice, made alkaline with concentrated ammonium hydroxide, and extracted with diethyl ether. The combined ether extracts were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The product was purified by column chromatography on silica gel eluting with hexanes / ethyl acetate (1/1) to provide the pure tetrahydroisoquinoline (11.4 g): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.36 (m, 1H), 6.83-7.20 (m, 6H), 4.20 (t, J=6.3 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.95 (dd, J=5.4, 11.5 Hz, 1H), 2.58 (dd, J=7.4, 11.3 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H).

[0145] **Step E:** The product from Step D (0.8 g, 3.0 mmol) was treated with ethereal HCl as described in Example 1, Step F to provide the anticipated hydrochloride salt (0.6 g): mp 200°C (sublimed); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.24-7.39 (m, 4H), 7.14-7.23 (m, 1H), 7.06-7.13 (m, 1H), 6.92 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.65 (dd, J=6.1, 11.4 Hz), 4.58 (s, 2H), 3.85 (dd, J=6.2, 12.4 Hz, 1H), 3.54 (t, J=11.8 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H); IR (KBr) 3448, 2932, 2549, 1512, 1465, 1276, 742 cm⁻¹; CI MS *m/z* = 260 [C₁₆H₁₅NF₂+H]⁺. Anal. Calcd. for C₁₆H₁₅NF₂-HCl-0.25 H₂O: C, 64.00, H, 5.54; N, 4.66. Found: C, 64.11; H, 5.30; N, 4.62.

[0146] **Step F:** The product from Step D was subjected to chiral HPLC separation employing a Chiral Technologies Chiracel[®]OD column (2 cm X 20 cm) eluting with hexanes / isopropanol (9/1) to afford the (S) and (R) enantiomers in order of elution. Each enantiomer was treated with maleic acid (1.0 equivalent) and the resultant maleate salts filtered and dried to constant weight. (S)-(-)-4-(3,4-difluorophenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, maleate salt: mp 138-139°C; [α]_D²⁵ -2.6 (c=0.366, MeOH). (R)-(+)-4-(3,4-difluorophenyl)-2-methyl-

6

1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, maleate salt: 138-139°C; $[\alpha]_D^{25} + 2.5$ (c=0.386, MeOH).

5 **Example 80 - Preparation of 4-(3,5-difluorophenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline**

- [0147] **Step A:** Tetrabutylammonium tribromide (18.6 g, 38.6 mmol) was added to a stirred solution of 3,5-difluoroacetophenone (6.0 g, 38.6 mmol) in methanol / methylene chloride (1/3, 180 ml) under nitrogen. After stirring at room temperature for 72 hours, the solvents were removed in vacuo. The residue was
- 10 dissolved in diethyl ether (200 ml), washed with water (4 X 50 ml), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and the solvent removed *in vacuo* to give a mixture of the α -bromoacetophenone and the corresponding dimethyl ketal (9.0 g): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (dd, J=2.0, 4.0 Hz, 2H), 7.08 (m, 1H), 4.39 (s, 2H).
- 15 [0148] **Step B:** To the product mixture from Step A (3.5 g, 14.7 mmol) and N-methyl-N-benzylamine (1.8 g, 14.7 mmol) in methylene chloride (15 ml) was added diisopropyl ethyl amine (3.0 ml, 17 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 5.5 hours, then washed with water and dried over anhydrous sodium sulfate. After filtration and concentration *in vacuo*, the material was purified by
- 20 column chromatography on silica gel (140 g) eluting with hexanes / ethyl acetate / triethylamine (9/1/0.1) to provide the desired alkylation product (1.2g) as an orange oil: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (dd, J=2.0, 4.0 Hz, 2H), 7.33 (m, 5H), 7.00 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.36 (s, 3H).
- [0149] **Step C:** The product from Step B (1.1 g, 4.0 mmol) was dissolved in
- 25 methanol, chilled in an ice bath and treated with sodium borohydride (0.1 g, 2.7 mmol). The reaction was stirred at 0°C for 1 hour and at room temperature for 1 hour, followed by quenching with water and extraction with methylene chloride. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to provide the benzylic alcohol (0.8 g) as an orange oil: ^1H NMR (300 MHz,
- 30 CDCl_3) δ 7.40-7.30 (m, 5H), 6.90-6.82 (m, 1H), 6.70-6.60 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.73 (d, J=14.0 Hz, 1H), 3.52 (d, J=14.0 Hz, 1H), 2.55-2.40 (m, 2H), 2.29 (s, 3H).

[0150] **Step D:** The product from Step C (0.4 g, 1.4 mmol) was stirred in concentrated sulfuric acid (1.5 ml) and methylene chloride (10 ml) for 15 minutes at room temperature. The reaction was poured on ice, made alkaline with concentrated ammonium hydroxide, and extracted with diethyl ether. The combined ether extracts
5 were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel (15 g) eluting with hexanes / ethyl acetate / triethylamine (9/1/0.1) afforded the target (70 mg): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.07 (m, 4H), 6.87 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.77-6.62 (m, 2H), 4.21 (t, J=6.0 Hz, 1H), 3.66 (d, J= 2.0 Hz, 2H), 2.95 (dd, J= 5.0, 6.0 Hz, 1H), 2.61 (dd, J=6.0 Hz, 7.0 Hz,
10 1H), 2.41 (s, 3H).

[0151] **Step E:** The product from Step D (70 mg, 0.27 mmol) was treated with ethereal HCl (1.0 M, 0.6 ml, 0.6 mmol) in methanol (1.4 ml) to afford a precipitate. The solvents and excess HCl were removed *in vacuo* and the resultant solid
15 recrystallized from methanol / diethyl ether to provide the HCl salt of the target (53 mg) as a white solid: mp 230-233°C; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.36-7.28 (m, 3H), 6.99-6.90 (m, 4H), 4.67 (dd, J= 6.0, 6.0 Hz, 1H), 4.58 (bs, 1H), 3.87 (dd, J=6.0, 6.0 Hz, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.08 (s, 3H); IR (KBr) 2931, 2473, 1625, 1598, 1462, 1119 cm⁻¹; CI MS *m/z* = 260 [C₁₆H₁₅F₂N+H]⁺; Anal. Calcd. for C₁₆H₁₅F₂N-HCl-0.1H₂O: C, 64.58; H, 5.49; N, 4.71. Found: C, 64.45; H, 5.43; N, 4.49.

20

Example 85 - Preparation of (3,5-difluoro)-4-phenyl-1,2,7-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

[0152] **Step A:** Nitromethane (1.6 mL, 30 mmol) was added dropwise to an ice-cold solution of tetrabutylammonium fluoride (7.5 mmol) in dry THF (20 mL). A
25 solution of 3,5-difluorobenzaldehyde (2.85 g, 20.1 mmol) in dry THF (5 mL) was added dropwise. Triethylamine (2.8 mL, 20 mmol) was then added dropwise. A solution of *tert*-butyldimethylsilyl chloride (4.54 g, 30.1 mmol) in dry THF (15 mL) was added dropwise, causing a white precipitate to form. The reaction was stirred at 0°C for 30 min and then was filtered. The solid was washed with ether/hexanes. The
30 filtrate was washed (2x) with water. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure leaving a yellow oil. The yellow oil was purified by column chromatography on silica gel (300 g) eluting with 30% EtOAc/hexanes to give compound the product (2.65g, 65%) as a colorless oil: ¹H

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.98-6.95 (m, 2H), 6.80 (tt, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1H), 5.49-5.44 (m, 1H), 4.56-4.53 (m, 2H), 3.00 (d, $J=2.9$ Hz, 1H).

[0153] **Step B:** A slurry of the product from Step A (2.35 g, 11.6 mmol) and platinum oxide (0.20 g) in absolute ethanol (20 mL) was hydrogenated at 40 psig for 4

- 5 h. The reaction was filtered through a plug of Celite, which was washed with additional absolute ethanol. The solvent was removed in vacuo leaving the amine product (1.97 g, 98%) as a white solid: mp 54-58°C; ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.01-6.98 (m, 2H), 6.87-6.81 (m, 1H), 4.70 (dd, $J=8.2, 3.8$ Hz, 1H), 2.90 (dd, $J=13.0, 3.8$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J=13.0, 8.2$ Hz, 1H).

- 10 [0154] **Step C:** A solution of 3-methylacetophenone (1.36 g, 10.1 mmol) and the product from Step B (1.75 g, 10.1 mmol) in toluene (20 mL) was heated at reflux with azeotropic removal of water for 4 h under nitrogen. The toluene was removed in vacuo leaving an orange oil. To an ice-cold solution of the orange oil in methanol (10 mL), was added NaBH_4 (0.44 g, 12 mmol). The reaction was stirred for 1 h at 0 °C
- 15 and then slowly allowed to warm to room temperature over 4 h. The reaction was concentrated under reduced pressure. The residue was taken up in water and extracted (3 x) with ether. The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated in vacuo to give the product as a mixture of diastereomers (3.00 g, >100%) as a yellow oil: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.22-7.18 (m, 2H),
- 20 7.08-7.06 (m, 2H), 6.91-6.81 (m, 2H), 6.70-6.64 (m, 1H), 4.69-4.45 (m, 1H), 3.81-3.67 (m, 1H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.58-2.40 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.39-1.36 (m, 3H).

- [0155] **Step D:** Concentrated H_2SO_4 (12.0 mL) was added to a stirred, ice-cold solution of the crude product from Step C (3.00 g, 10.3 mmol) in CH_2Cl_2 (105 mL). After stirring 15 min, the mixture was poured onto ice, made strongly alkaline with
- 25 excess conc. NH_4OH , and extracted (2 x) with Et_2O . The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered, and the solvent was removed in vacuo. The residue (1.75 g) was purified by column chromatography on silica gel (145 g) eluting with 10% EtOAc /hexanes containing 1% Et_3N and then 20% EtOAc /hexanes containing 1% Et_3N to afford the product, a mixture of diastereomers, (426 mg, 15%) as a yellow
- 30 oil: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.04-6.61 (m, 6H), 4.22-3.99 (m, 2H), 3.49-3.29 (m, 1H), 3.19-2.92 (m, 1H), 2.34-2.32 (m, 3H), 1.52-1.47 (m, 3H).

[0156] **Step E:** Formaldehyde (37 wt%, 0.70 mL, 9.4 mmol) was added to a solution of the product from Step D (426 mg, 1.56 mmol) in methanol (16 mL). After

6

1.5 h, Raney nickel (0.51 g) was added, and the reaction was hydrogenated at 35 psig for 21 h. The reaction was filtered through a pad of Celite, which was washed with methanol. The filtrate was evaporated in vacuo, leaving a milky liquid, which was extracted with ether. The ether extract was dried over Na_2SO_4 , filtered, and the solvent was removed in vacuo. The residue (392 mg) was purified by column chromatography on silica gel (150 g) eluting with 10% EtOAc/hexanes containing 1% Et_3N to give the desired compound (82 mg, 18%) as a colorless oil: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.97 (s, 1H), 6.92 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.78-6.61 (m, 4H), 4.11 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.65 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.04-2.86 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.45 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

[0157] Step F: A 1 M HCl solution in ether (1.0 mL, 1.0 mmol) was added dropwise to a stirred solution of the product from Step E (82 mg, 0.28 mmol) in methanol (3 mL). After 30 min, the solvents and excess HCl were removed in vacuo, and the residue precipitated from ether and sonicated for 30 min. The off-white solid was isolated by filtration and then dried at room temperature under vacuum for 24 h to give the product (78 mg, 83%) as an off-white solid: mp 194-197 °C (with decomposition); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.14-7.12 (m, 2H), 7.00-6.81 (m, 4H), 4.65-4.59 (m, 2H), 3.66-3.64 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.75 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); IR (KBr) 2928, 2480, 1624, 1599, 1464, 1119, 975, 859 cm^{-1} ; CI MS $m/z = 288$ [$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N} + \text{H}$] $^+$; HPLC >99%, $t_r = 16.96$ min; Anal. Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N} \cdot \text{HCl} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, 65.85; H, 6.29; N, 4.27. Found: C, 65.98; H, 6.12; N, 4.16.

Example 89 - Preparation of (8-fluoro-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-isoquinoliny)-N-methylmethanamine

[0158] Step A: Methylamine (15.3 mL, 40% aq. solution, 177 mmol) was added to a stirred solution of 3-fluorobenzaldehyde (20.0 g, 161 mmol) in MeOH (150 mL) at room temperature. After stirring for 6 h, the reaction was cooled to 0 °C and then NaBH_4 (6.10 g, 161 mmol) was added portionwise. The cooling bath was removed and the reaction was warmed to room temperature and stirred for 16.5 h. The reaction was quenched with H_2O , and cautiously acidified with 2 N HCl, and then extracted (3 x) with CH_2Cl_2 . The aq. phase was then basified using 6 N NaOH and then extracted (4 x) with CH_2Cl_2 . The latter organic extracts were combined, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated in vacuo to afford the product (21.51 g, 96%),

6

as a clear oil: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (td, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.28-7.19 (m, 1H), 7.14-6.98 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.47 (br s, 1H).

[0159] **Step B:** Triethylamine (8.40 mL, 60.0 mmol) was added to a stirred solution of the product from Step A (8.35 g, 60.0 mmol) and phenacyl bromide (11.94 g, 60.0 mmol) in CH_2Cl_2 (200 mL) at room temperature under N_2 . After stirring for 18 h, the reaction was quenched with a mixture 10:1 mixture of H_2O /6 N NaOH (33 mL) and organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered, and the solvent evaporated in vacuo, affording crude product (17.08 g, theoretical = 15.44 g), as a yellow oil: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.00-7.94 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.48-7.37 (m, 3H), 7.30-7.21 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.39 (s, 3H); IR (CH_2Cl_2 solution) 3055, 2925, 2850, 1682, 1598, 1490, 1450, 1266, 1225, 738, 703 cm^{-1} ; CI MS $m/z = 258$ [$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FNO} + \text{H}$] $^+$. This material was used without further manipulation.

[0160] **Step C:** Sodium borohydride (4.54 g, 120 mmol) was added portionwise to a stirred solution of the product from Step B (17.1 g, ~60.0 mmol) in MeOH (150 mL), cooled to 0 $^\circ\text{C}$ under N_2 . After stirring for 4.5 h at room temperature, the reaction was diluted with H_2O (300 mL) and extracted (4 x) with CH_2Cl_2 . The organic extracts were combined, washed with sat. NaCl, dried over Na_2SO_4 , filtered, and the solvent evaporated in vacuo. Chromatography of the residual yellow oil (15.81 g) using silica (200 g) and elution with 50% EtOAc/hexanes afforded the product (14.81 g, 95% over 2 steps), as a yellow oil: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.22 (m, 7H), 7.15-7.01 (m, 2H), 4.75 (dd, $J = 8.3, 5.6$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.64 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 2.65-2.53 (m, 2H), 2.33 (s, 3H); IR (CH_2Cl_2 solution) 3062, 2849, 1587, 1491, 1455, 1333, 1266, 1228, 1094, 1062, 1023, 897, 877, 758, 738, 701 cm^{-1} ; CI MS $m/z = 260$ [$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FNO} + \text{H}$] $^+$.

[0161] **Step D:** Conc. sulfuric acid (24 mL) was added dropwise to a stirred solution of the product from Step C (14.8 g, 57.1 mmol) in CH_2Cl_2 (280 mL), cooled to 0 $^\circ\text{C}$, using an ice-water bath. The cooling bath was removed after addition was complete and the reaction was vigorously stirred at room temperature for 20 min. The reaction was then poured into an ice / water mixture (400 mL) and the resultant mixture basified with conc. NH_4OH solution to pH ~ 10. The aq. layer was extracted (3 x) with CH_2Cl_2 . The organic extracts were combined, washed with a 2:1 mixture of sat. NaCl/1 N NaOH, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*.

Chromatography of the residue (13.91 g) on silica (450 g) and elution with 33% EtOAc/hexanes afforded the product (12.66 g, 92%), as a yellow oil: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.15 (m, 5H), 7.08-6.98 (m, 1H), 6.90-6.82 (m, 1H), 6.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.30-4.22 (m, 1H), 3.86 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 11.4, 5.6, 1.1 Hz, 1H), 2.57 (dd, J = 11.6, 8.7 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H); IR (CH_2Cl_2 solution) 2941, 2782, 1583, 1494, 1468, 1457, 1378, 1248, 1139, 1040, 887, 792, 764, 736, 701 cm^{-1} ; CI MS m/z = 242 [$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FN}+\text{H}$] $^+$.

[0162] Step E: *t*-Butyl lithium (30 mL, 1.7 M in pentane, 50.5 mmol) was added dropwise to a stirred solution of the product from Step D (5.50 g, 22.8 mmol) and TMEDA (7.6 mL, 50.2 mmol) in Et_2O (120 mL) cooled to -60°C under N_2 . After stirring for 45 min, DMF (7.0 mL, 91.2 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at -60°C for 1.5 h. The reaction was quenched with MeOH (10 mL), warmed at room temperature, and then diluted with H_2O (200 mL) and the aqueous layer was extracted (4 x) with CH_2Cl_2 . The combined CH_2Cl_2 extract was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Chromatography of the residue (9.05 g) on silica (350 g) and elution with 33% EtOAc/hexanes afforded the product (1.21 g, 20%), as a brown oil: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.32 (s, 1H), 7.56 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34-7.21 (m, 3H), 7.19-7.10 (m, 2H), 6.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.31-4.23 (m, 1H), 3.90 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 11.9, 5.6, 1.0 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 11.7, 8.3 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H); CI MS m/z = 270 [$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FNO}+\text{H}$] $^+$.

[0163] Step F: Methylamine (0.05 mL, 40% aq. Solution, 0.62 mmol) was added to a stirred solution of impure aldehyde 147 (0.15 g, ~0.57 mmol) in MeOH (3 mL) at room temperature. After stirring for 6 h, the reaction was cooled to 0°C and then NaBH_4 (0.022 g, 0.57 mmol) was added. The cooling bath was removed and the reaction was warmed to room temperature and stirred for 18 h. The reaction was quenched with H_2O extracted (4 x) with CH_2Cl_2 . The organic extracts were combined, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. Chromatography of the residue (0.18 g) using silica (10 g) and elution with 88:12:1 CHCl_3 :MeOH:conc. NH_4OH afforded methylamine 147 (0.10 g), as a brown oil: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.12 (m, 5H), 7.02 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 3.86 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.52 (d, J =



15.6 Hz, 1H), 3.00 (dd, $J = 11.3, 5.6, 0.9$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 11.5, 8.7$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.43 (s, 3H); CI MS $m/z = 285$ [$C_{18}H_{21}FN_2 + H$] $^+$.

[0164] Step G: An ethereal HCl solution (1.80 mL, 1 N, 1.80 mmol) was added to a solution of the product from Step F (0.10 g, 0.35 mmol) in MeOH (0.5 mL) and Et₂O (5 mL) at room temperature, resulting in the formation of a off-white solid. The solid was isolated and then recrystallized from MeOH/Et₂O (3x) and the solid was dried in vacuo (54 °C) to afford the salt (0.083 g, 66%) as a light green solid: mp 185-205 °C; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.50-7.24 (m, 6H), 6.86-6.78 (m, 1H), 4.80-4.50 (m, 3H), 4.29 (s, 2H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.70-3.55 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.76 (s, 3H); IR (KBr) 3422, 2956, 2698, 1635, 1497, 1456, 1218, 1032, 895, 770, 703, 560 cm⁻¹; CI MS $m/z = 285$ [$C_{18}H_{21}FN_2 + H$] $^+$; HPLC 95.5%, $t_r = 10.96$ min; Anal. Calcd. for $C_{18}H_{21}FN_2 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$: C, 59.02; H, 6.60; N, 7.65. Found: C, 59.13; H, 6.73; N, 7.42.

15 **Example 90 - Preparation of (2-methyl-4-phenyl-7-isoquinolinyl)-N-methylmethanamine**

[0165] Step A: Methylamine (40 wt% aqueous, 2.6 mL, 30 mmol) was added to a stirred solution of 3-bromobenzaldehyde (5.44 g, 29.4 mmol) in MeOH (30 mL) under N₂. After stirring 1 h, the colorless solution was cooled to 0 °C and then NaBH₄ (0.60 g, 16 mmol) was added portionwise. After stirring 1 h, the cooling bath was removed. After stirring for 90 min, the reaction was cooled to 0 °C and then phenacyl bromide (5.90 g, 29.6 mmol) was added portionwise over 30 min. The reaction was allowed to warm to room temperature. After stirring for 2 h at room temperature, the solution was cooled to 0 °C and then NaBH₄ (1.20 g, 31.7 mmol) was added portionwise over 10 min. The solution was stirred for 24 h, during which time the temperature rose from 0 ° to 25 °C. The solution was diluted with H₂O (400 mL), extracted (4 x) with ether. The ether extracts were dried over Na₂SO₄, filtered, and the solvent removed in vacuo to give the product (9.21 g, 98%) as a yellow oil: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.21 (m, 9H), 4.77 (dd, $J = 10.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 2.61-2.49 (m, 2H), 2.32 (s, 3H).

[0166] Step B: Conc. H₂SO₄ (40.0 mL) was added dropwise over 15 min to a stirred solution of the product from Step A (9.18 g, 28.7 mmol) in CH₂Cl₂ (300 mL). After stirring 45 min, the mixture was poured onto ice, made strongly alkaline with

excess conc. NH_4OH , extracted (3x) with Et_2O . The ether extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered, the solvent was removed in vacuo, and the residue (7.29 g) was purified by column chromatography on silica gel (300 g) eluting with 10%

EtOAc /hexanes containing 1% Et_3N the product (2.05 g, 24%) as an orange oil: ^1H

5 NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.27 (m, 4H), 7.25-7.14 (m, 3H), 6.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.22-4.17 (m, 1H), 3.71 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.54 (dd, $J = 11.5, 8.7$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H).

[0167] Step C: A slurry of bromide the product from Step B (1.15 g, 3.81 mmol), zinc cyanide (271 mg, 2.31 mmol), and

10 tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (266 mg, 0.230 mmol) in dry DMF (5 mL) was heated at 83°C for 24 h. After allowing the reaction to cool to room temperature, the reaction was diluted with toluene and washed with 2 N NaOH . The toluene extract was dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated in vacuo. The residue (1.20 g) was purified by column chromatography on silica gel (95 g) eluting with 20%

15 EtOAc /hexanes containing 1% Et_3N to give the product (673 mg, 71%) as a yellow solid: mp $103\text{-}104^\circ\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (s, 1H), 7.34-7.23 (m, 4H), 7.16-7.14 (m, 2H), 6.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.27 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.07-3.03 (m, 1H), 2.59 (dd, $J = 11.7, 8.4$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H); CI MS $m/z = 249$ [$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2 + \text{H}$] $^+$.

20 [0168] Step D: A solution of the product from Step C (201 mg, 0.809 mmol) in dry THF (4 mL) was added dropwise to an ice-cold slurry of lithium aluminum hydride (61 mg, 1.6 mmol) in dry THF (2 mL). The reaction was stirred for 90 min with cooling and then was allowed to warm to room temperature. The reaction was stirred for 5 h and then was quenched with EtOAc and then a saturated Na_2SO_4

25 solution. The reaction was diluted with ether, dried over solid Na_2SO_4 , filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (26 g) eluting with 12% methanol/chloroform containing 1% conc. NH_4OH to give the product (134 mg, 66%) as a colorless oil: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.18 (m, 5H), 7.04 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H),

30 4.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.75 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.56 (dd, $J = 11.4, 8.7$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).

[0169] Step E: A slurry of the product from Step D (53 mg, 0.21 mmol) and maleic acid (25 mg, 0.22 mmol) in absolute EtOH (10 mL) was heated in a 40 °C water bath until all of the solid had dissolved. After 1 h, the reaction was concentrated in vacuo. The residue was recrystallized from ethanol/ether producing the bis maleate salt (43 mg, 42%) as a green solid: mp 176-177°C (with decomposition); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.40-7.30 (m, 5H), 7.22 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.24 (s, 4H), 4.58 (dd, *J* = 11.3, 6.1 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.78 (dd, *J* = 12.3, 6.2 Hz, 1H), 3.45 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H); HPLC 95.8%, *t_r* = 10.81 min; Anal. calcd. for C₁₇H₂₀N₂·2(C₄H₄O₄): C, 61.98; H, 5.82; N, 5.78. Found: C, 61.86; H, 5.82; N, 5.60.

Example 91 - Preparation of N-methyl(2-methyl-4-phenyl-7-isoquinolinyl)-N-methylmethanamine

[0170] Step A: A 1 M HCl solution in ether (3.0 mL, 3.0 mmol) was added dropwise to a solution of the product from Step C, Example 90 (82 mg, 0.32 mmol) in methanol (6 mL). The solvents and excess HCl were removed in vacuo leaving a green solid. A slurry of this green solid, potassium carbonate (199 mg, 1.44 mmol), and ethyl chloroformate (0.20 mL, 2.1 mmol) in methanol (1 mL) and acetone (6 mL) was heated at 50 °C for 20 h. After allowing the reaction to cool to room temperature, the reaction was diluted with brine and extracted (4 x) with EtOAc. The combined organic extracts were dried over solid Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo leaving the carbamate product (99 mg, 88%) as an orange oil: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.14 (m, 5H), 6.98-6.93 (m, 2H), 6.83-6.76 (m, 1H), 4.30-4.10 (m, 5H), 3.77-3.58 (m, 2H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); CI MS *m/z* = 325 [C₂₀H₂₄N₂O₂+H]⁺.

[0171] Step B: Lithium aluminum hydride (60 mg, 1.6 mmol) was added in portions to a solution of the product from Step A (99 mg, 0.30 mmol) in dry THF (5 mL). The reaction was heated at reflux for 6 h and then allowed to cool to room temperature. The reaction was quenched with EtOAc and then a saturated Na₂SO₄ solution. The reaction was diluted with ether, dried over solid Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The residue (81 mg) was purified by column chromatography on silica gel (8 g) eluting with 12% methanol/chloroform containing 1% conc. NH₄OH to give compound the product (49 mg, 61%) as a colorless oil: ¹H NMR (300

MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.17 (m, 5H), 7.04 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.83-3.57 (m, 4H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.54 (dd, $J = 11.4, 8.9$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.43 (s, 3H); CI MS $m/z = 267$ $[\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2 + \text{H}]^+$.

- 5 **[0172]** **Step C:** A slurry of the product from Step B (20 mg, 0.075 mmol) and maleic acid (9 mg, 0.08 mmol) in absolute EtOH (5 mL) was heated in a 40 °C water bath until all of the solid had dissolved. After 2 h, the reaction was concentrated in vacuo. The residue was recrystallized from ethanol/ether producing the bis maleate product (13 mg, 35%) as a tan solid: mp 160-163 °C (with decomposition); ^1H NMR
- 10 (300 MHz, CD_3OD) δ 7.41-7.31 (m, 5H), 7.24-7.21 (m, 2H), 6.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.24 (s, 4H), 4.57 (dd, $J = 10.9, 5.7$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.76 (dd, $J = 12.3, 6.2$ Hz, 1H), 3.50-3.38 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.72 (s, 3H); HPLC 95.8%, $t_r = 11.09$ min.

15 **Example 92 - Preparation of 8-hydroxy-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-isoquinolinecarbonitrile**

- [0173]** **Step A:** A solution of *N*-methyl-2-methoxy amine (8.00 g, 52.9 mmol) and triethylamine (5.40 g, 53.0 mmol) in dichloromethane (100 mL) was cooled in an ice water bath. The 2-bromoacetophenone (10.5 g, 53.0 mmol) was added, and the
- 20 reaction was allowed to warm to room temperature. The reaction mixture was diluted with water (200 mL) and MTBE (200 mL). Layers were separated, and the organic layer was washed with H_2O and brine. The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated to yield a red oil which was chromatographed (SiO_2 , 20% EtOAc/hexanes) to yield the desired amino ketone as a yellow oil (12.6 g, 89%); ^1H
- 25 NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.41 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 6.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 2.39 (s, 3H).

- [0174]** **Step B:** The product from Step A (12.6 g, 46.8 mmol) was taken up in methanol (120 mL) and cooled in an ice-water bath. Sodium borohydride (1.76 g,
- 30 46.8 mmol) was added portionwise. The reaction was stirred for 1 h at ambient temperature. The reaction mixture was concentrated to half of the original volume. Water (100 mL) was added, and the mixture was extracted (3x) with dichloromethane. The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated to

27

provide the desired amino alcohol as a light yellow oil (10.0 g, 79%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.21 (m, 6H), 6.94-6.85 (m, 3H), 4.78 (dd, $J = 4.3, 9.6$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.62-2.57 (m, 2H), 2.28 (s, 3H).

- 5 [0175] **Step C:** Methanesulfonic acid (47.7 mL, 735 mmol) was added at ambient temperature to a solution of the product from Step B (4.20 g, 13.7 mmol) in dichloromethane (250 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature under nitrogen for 24 h. After the reaction was complete, the reaction was made basic (pH $\sim$ 11) with 2 N NaOH, and extracted (3 x) with methylene chloride. The
- 10 combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrate in vacuo. The residue was purified by chromatography (SiO_2 , EtOAc/hexanes, 2/3) to give the desired product as a yellow oil (5.67 g, 61%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.15 (m, 5H), 7.02 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.25 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 3.36 (d, $J = 16.2$ Hz,
- 15 1H), 2.96 (dd, $J = 4.1, 15.3$ Hz, 1H), 2.58 (dd, $J = 8.5, 11.4$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).

- [0176] **Step D:** A solution of the product from Step C (5.60 g, 22.1 mmol) in 48% hydrobromic acid (60 mL) was refluxed at 100 $^\circ\text{C}$ for 3 h. The reaction mixture was concentrated in vacuo and recrystallized from ethanol to yield the desired product (4.74 g, 67%): ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.92 (s, 1H), 7.48-7.25 (m, 3H), 7.21
- 20 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.26 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 5.2, 11.3$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 7.1, 11.4$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H).

- [0177] **Step E:** A mixture of the product from Step D (4.79 g, 14.7 mmol) and hexamethylenetetramine (2.06 g, 14.7 mmol) in trifluoroacetic acid (50 mL) was
- 25 heated to 80 $^\circ\text{C}$ for 7 h. The reaction mixture was concentrated in vacuo then diluted with water (100 mL). The solution was made basic with solid Na_2CO_3 . The resulting solution was extracted with ethyl ether (3 x), and the combined organic layers were concentrated in vacuo. The residue was purified by chromatography (SiO_2 , EtOAc/hexanes, 4/1) to afford the desired product as an off-white solid (2.47 mg,
- 30 49%): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11.42 (bs, 1H), 9.82 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.12-6.90 (m, 3H), 6.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.19 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 2.93 (dd, $J = 11.9, 6.28$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J = 11.4, 7.0$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H).

[0178] **Step F:** The product from Step E (1.00 g, 2.87 mmol) was dissolved in water (20 mL) before treatment with sodium sulfate (100 mg) and hydroxyl amine sulfonate (0.32 mg 2.87 mmol). Reaction was stirred for 2 h. Reaction was cooled in an ice-water bath and treated with CH_2Cl_2 (20 mL). Sodium bicarbonate (600 mg) was added and the reaction was allowed to warm to ambient temperature. The solids were filtered off and combined with the organic layer. The mixture was concentrated and chromatographed (SiO_2 , EtOAc/hexanes, 1/1). Two compounds eluted simultaneously. The mixture was treated with ethanol (5 mL) and filtered. The filtrate was concentrated to yield the desired nitrile as an off-white powder (130 mg, 17%): mp 234-238 °C (decomposed); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.31-7.14 (m, 6H), 6.40 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.21 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 4.12 (bs, 1H), 3.61-3.50 (m, 2H), 2.72 (dd, $J=5.4, 11.7$ Hz, 1H), 2.58 (dd, $J=7.1, 11.5$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H). IR (KBr) 3427, 3026, 2940, 2207, 1590, 1454 cm^{-1} ; ESI MS $m/z = 265$ [$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}+\text{H}$] $^+$; HPLC 96.3%, $t_r = 13.54$ min.

15

Example 93 - Preparation of (2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-isoquinoliny)methanol

[0179] **Step A:** A solution of Step C, Example 90 (127 mg, 0.511 mmol) in dry toluene (13 mL) was cooled to -16 °C and then 1 M DIBAL-H in toluene (1.7 mL, 1.7 mmol) was added dropwise. The reaction was stirred for 45 min with cooling and then EtOAc (1.1 mL) was added. The reaction was allowed to warm to room temperature. The reaction was stirred for 45 min and then 1 N H_2SO_4 (12 mL) was added. The reaction was heated at reflux for 30 min. After allowing the reaction to cool to room temperature, the reaction was diluted with water, made basic with 2 N NaOH, and extracted (2 x) with CH_2Cl_2 . The CH_2Cl_2 extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated in vacuo to give the desired product (112 mg, 87%) as a yellow oil: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.95 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.34-7.16 (m, 5H), 7.05 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.32 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J=15.1$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J=15.1$ Hz, 1H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.60 (dd, $J=11.6, 8.6$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H).

30

[0180] **Step B:** To an ice-cold solution of the product from Step A (110 mg, 0.438 mmol) in methanol (20 mL) was added NaBH_4 (36 mg, 0.95 mmol). The reaction was slowly allowed to warm to room temperature overnight. The reaction



was quenched with water and brine and then was extracted (3 x) with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue (106 mg) was purified by column chromatography on silica gel (31 g) eluting with EtOAc to give the desired alcohol (44 mg, 40%) as a yellow oil: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.22 (m, 3H), 7.17 (dd, J = 6.6, 1.6 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.26 (dd, J = 8.6, 6.0 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.53 (dd, J = 11.5, 9.1 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H).

[0181] **Step C:** A 1 M HCl solution in ether (1.0 mL, 1.0 mmol) was added dropwise to a stirred solution of the product from Step B (44 mg, 0.17 mmol) in MeOH (2 mL). The solvents and excess HCl were removed in vacuo, and the residue recrystallized from MeOH-Et₂O to give the salt (32 mg, 62%) as a green solid: mp 237-240 °C (with decomposition); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.42-7.31 (m, 3H), 7.27-7.23 (m, 4H), 6.88 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.60 (bs, 5H) 3.84 (dd, J = 12.4, 6.0 Hz, 1H), 3.65-3.45 (m, 1H), 3.08 (s, 3H); IR (KBr) 3356, 2934, 2596, 1495, 1456, 1428, 1049, 758, 703 cm^{-1} ; ESI MS m/z = 254 [$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO} + \text{H}$]⁺; HPLC 94.9%, t_r = 12.83 min; Anal. Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO} \cdot \text{HCl} \cdot 0.33 \text{ H}_2\text{O}$: C, 69.03; H, 7.04; N, 4.74. Found: C, 68.89; H, 6.87; N, 4.61.

20 **Example 94 - Preparation of 2-ethyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline**

[0182] **Step A:** Ethylene glycol dimethyl ether (20 mL) and 2 N Na_2CO_3 (12.2 mL) were sparged with N_2 and charged to a round bottom flask containing 4-bromoisoquinoline (2 g, 9.6 mmol), phenylboronic acid (1.76 g, 14.4 mmol), and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.11 g, 0.96 mmol). The entire solution was sparged with N_2 . The resulting reaction mixture was heated to reflux under N_2 overnight. The solution was cooled, quenched with saturated NaHCO_3 (230 mL), and extracted five times with ethyl ether. The combined organic was dried over Na_2SO_4 , filtered, and the solvent was removed *in vacuo* to yield an orange oil. Column chromatography (1:1 ethyl acetate/hexanes) afforded the pure isoquinoline as a yellow oil which crystallized upon refrigeration (2.21 g). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.29 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.91 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.66 (m, 2H), 7.46 (m, 5H).

X6

[0183] **Step B:** Ethyl triflate (383 mg, 2.15 mmol) was added dropwise to a solution of the product from Step A (400 mg, 1.95 mmol) in CH_2Cl_2 (24 mL) at 0°C under N_2 . The solution was stirred for 15 min. at room temperature. The solvent was removed *in vacuo* to yield the triflate salt of the isoquinoline as a white solid (420 mg, 56% yield). The triflate salt (420 mg, 1.09 mmol) was dissolved in MeOH (16 mL), and NaCNBH_3 (159 mg, 2.53 mmol) was added to the solution. The resulting reaction mixture was stirred for 5 min., and a few drops of bromocresol green in MeOH were added. Methanolic HCl was added to the solution until a yellow color was observed. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min, while adding methanolic HCl as needed to maintain a yellow color. The reaction mixture was quenched with H_2O (100 mL) and basified with 5% NaOH until a blue color was observed. The resulting solution was extracted four times with ethyl ether. The combined organic was washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and solvent was removed *in vacuo* to yield the tetrahydroisoquinoline product as a clear oil (140 mg, 30% yield).

[0184] **Step C:** The maleate salt was prepared by adding maleic acid (68 mg, 0.59 mmol) and EtOH (2 mL) to the product from Step B. After refrigeration and removal of EtOH, a white solid was obtained (130 mg), $\text{mp}=172\text{-}174^\circ\text{C}$. Free base: ^1H NMR CDCl_3 δ 7.17 (m, 8H), 6.85 (d, 1H, $J=7.7$ Hz), 4.28 (t, 1H, $J=7.5$ Hz), 3.89 (d, 1H, $J=14.65$ Hz), 3.62 (d, 1H, $J=14.65$ Hz), 3.15 (dd, 1H, $J=5.7, 11.7$ Hz), 2.57 (m, 2H), 1.16 (t, 3H, $J=7.2$ Hz).

Binding Assays

Primary binding assays:

[0185] In order to evaluate the relative affinity of the various compounds at the NE, DA and 5HT transporters, HEK293E cell lines were developed to express each of the three human transporters. cDNAs containing the complete coding regions of each transporter were amplified by PCR from human brain libraries. The cDNAs contained in pCRII vectors were sequenced to verify their identity and then subcloned into an Epstein-Barr virus based expression plasmid (E. Shen, GM Cooke, RA Horlick, Gene 156:235-239, 1995). This plasmid containing the coding sequence for one of the human transporters was transfected into HEK293E cells. Successful

transfection was verified by the ability of known reuptake blockers to inhibit the uptake of tritiated NE, DA or 5HT.

- [0186] For binding, cells were homogenized, centrifuged and then resuspended in incubation buffer (50mM Tris, 120mM NaCl, 5mM KCl, pH 7.4). Then the appropriate radioligand was added. For NET binding, [³H] Nisoxetine (86.0 Ci/mmol, NEN/DuPont) was added to a final concentration of approximately 5 nM. For DAT binding, [³H] WIN 35,428 (84.5 Ci/mmol) at 15 nM was added. For 5HTT binding, [³H] Citalopram (85.0 Ci/mmol) at 1 nM was added. Then various concentrations (10^{-5} to 10^{-11} M) of the compound of interest were added to
- 10 displace the radioligand. Incubation was carried out at room temperature for 1 hour in a 96 well plate. Following incubation, the plates were placed on a harvester and washed quickly 4 times with (50mM tris, 0.9% NaCl, pH 7.4) where the cell membranes containing the bound radioactive label were trapped on Whatman GF/B filters. Scintillation cocktail was added to the filters which were then counted in a
- 15 Packard TopCount. Binding affinities of the compounds of interest were determined by non-linear curve regression using GraphPad Prism 2.01 software. Non-specific binding was determined by displacement with 10 micromolar mazindol.

TBZ assay:

- 20 [0187] In order to assess in vivo activity of the compounds at the NE and DA transporters, their ability to prevent the sedative effects of tetrabenazine (TBZ) was determined (G. Stille, *Arzn. Forsch* 14:534-537, 1964). Male CFI mice (Charles River Breeding Laboratories) weighing 18-25 gm at the time of testing, are housed a minimum of 6 days under carefully controlled environmental conditions (22.2 ± 1.1
- 25 C; 50% average humidity; 12 hr lighting cycle/24 hr). Mice are fasted overnight (16-22 hr) prior to testing. Mice are placed into clear polycarbonated "shoe" boxes (17 cm x 28.5 cm x 12 cm). Randomized and coded doses of test compounds are administered p.o. A 45 mg/kg dose of tetrabenazine is administered i.p. 30 minutes prior to score time. All compounds are administered in a volume of 0.1 ml/10 gm
- 30 body weight. Animals are evaluated for antagonism of tetrabenazine induced exploratory loss and ptosis at specified time intervals after drug administration. At the designated time interval, mice are examined for signs of exploratory activity and

7

- ptosis. Exploratory activity is evaluated by placing the animal in the center of a 5 inch circle. Fifteen seconds are allowed for the animal to move and intersect the perimeter. This is considered antagonism of tetrabenazine and given a score of 0. Failure to leave the circle is regarded as exploratory loss and given a score of 4. An
- 5 animal is considered to have ptosis if its eyelids are at least 50% closed and given a score of 4 if completely closed. No closure is given a score of 0. Greater than 95% of the control (vehicle-treated) mice are expected to exhibit exploratory loss and ptosis. Drug activity is calculated as the percentage of mice failing to respond to the tetrabenazine challenge dose.

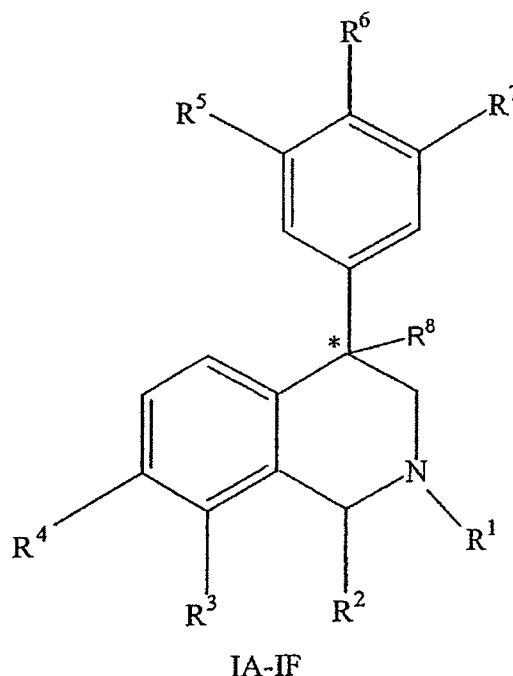
10 *Statistical evaluation*

[0188] Median effective doses (ED₅₀s) and 95% confidence limits are determined numerically by the methods of Thompson (1947) and Litchfield and Wilcoxon (1949).

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A method of treating a disorder selected from the group of disorders consisting of cognition impairment, generalized anxiety disorder, acute stress disorder, social phobia, simple phobias, pre-menstrual dysphoric disorder, social anxiety disorder, major depressive disorder, eating disorders, obesity, anorexia nervosa, bulimia nervosa, binge eating disorder, substance abuse disorders, chemical dependencies, nicotine addiction, cocaine addiction, alcohol addiction, amphetamine addiction, Lesch-Nyhan syndrome, neurodegenerative diseases, late luteal phase syndrome, narcolepsy, psychiatric symptoms anger, rejection sensitivity, movement disorders, extrapyramidal syndrome, Tic disorder, restless leg syndrome, tardive dyskinesia, sleep related eating disorder, night eating syndrome, diabetic neuropathy, fibromyalgia syndrome, chronic fatigue syndrome, sexual dysfunction, premature ejaculation, and male impotence, wherein said method comprises:

administering to a patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula IA-IF having the following structure:



wherein:

the carbon atom designated * is in the R or S configuration;

28

R^1 is C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cycloalkyl or C_4 - C_7 cycloalkylalkyl, each of which is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected at each occurrence thereof from C_1 - C_3 alkyl, halogen, aryl, -CN, -OR⁹ and -NR⁹R¹⁰;

R^2 is H, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, C_4 - C_7 cycloalkylalkyl or C_1 - C_6 haloalkyl;

R^3 is H, halogen, -OR¹¹, -S(O)_nR¹², -S(O)_nNR¹¹R¹², -CN, -C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, C_4 - C_7 cycloalkylalkyl, -O(phenyl) or -O(benzyl), wherein each of -O(phenyl) and -O(benzyl) is optionally substituted from 1 to 3 times with a substituent selected independently at each occurrence thereof from halogen, cyano, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, or C_1 - C_4 alkoxy, or wherein R^3 is a C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cycloalkyl or C_4 - C_7 cycloalkylalkyl group, then said group is optionally substituted with from 1 to 3 substituents selected independently at each occurrence thereof from C_1 - C_3 alkyl, halogen, aryl, -CN, -OR⁹ and -NR⁹R¹⁰; provided that for compounds of formula IA, R^3 is C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cycloalkyl or C_4 - C_7 cycloalkylalkyl, each of which is optionally substituted with from 1 to 3 substituents selected independently at each occurrence thereof from C_1 - C_3 alkyl, halogen, aryl, -CN, -OR⁹ and -NR⁹R¹⁰;

provided that for compounds of formula IB, R^3 is -O(phenyl), -O(benzyl), -OC(O)R¹³ or -S(O)_nR¹², each of -O(phenyl) and -O(benzyl) is optionally substituted from 1 to 3 times with a substituent selected independently at each occurrence thereof from halogen, cyano, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, or C_1 - C_4 alkoxy;

R^4 is H, halogen, -OR¹¹, -S(O)_nR¹², -S(O)_nNR¹¹R¹², -CN, -C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -NR¹¹R¹², C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, C_4 - C_7 cycloalkylalkyl, -O(phenyl) or -O(benzyl), wherein each of -O(phenyl) and -O(benzyl) is optionally substituted from 1 to 3 times with a substituent selected independently at each occurrence thereof from halogen, cyano, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, or C_1 - C_4 alkoxy and wherein R^4 is a C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cycloalkyl or C_4 - C_7 cycloalkylalkyl group, then said group is optionally substituted with from 1 to 3 substituents selected independently at each occurrence thereof from C_1 - C_3 alkyl, halogen, aryl, -CN, -OR⁹ and -NR⁹R¹⁰;

provided that for compounds of formula IC, R^4 is C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, or C_4 - C_7 cycloalkylalkyl, each of which is optionally substituted;

provided that for compounds of formula ID, R^4 is -O(phenyl), -O(benzyl), -OC(O) R^{13} , -NR¹¹ R^{12} or -S(O)_n R^{12} , each of -O(phenyl) and -O(benzyl) being optionally substituted;

R^5 , R^6 and R^7 in compounds of each of the formulae IA, IB, IC, ID, IE and IF are each independently H, halogen, -OR¹¹, -S(O)_n R^{12} , -CN, -C(O) R^{12} , -NR¹¹ R^{12} , -C(O)NR¹¹ R^{12} , -NR¹¹C(O) R^{12} , -NR¹¹C(O)₂ R^{12} , -NR¹¹C(O)NR¹² R^{13} , C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cycloalkyl or C_4 - C_7 cycloalkylalkyl, wherein each of R^5 , R^6 and R^7 is a C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cycloalkyl or C_4 - C_7 cycloalkylalkyl group, then said group is optionally substituted with from 1 to 3 substituents selected independently at each occurrence thereof from C_1 - C_3 alkyl, halogen, aryl, -CN, -OR⁹ and -NR⁹ R^{10} , or R^5 and R^6 or R^6 and R^7 may be -O-C(R^{12})₂-O-;

provided that for compounds of formula IE at least one of R^5 or R^7 is fluoro, chloro, or methyl;

or R^5 and R^6 are each independently -O-C(R^{12})₂-O- in compounds of the formulae IE, but only where R^7 is fluoro, chloro or methyl;

or R^7 and R^6 can independently also be -O-C(R^{12})₂-O- in compounds of the formulae IE, but only where R^5 is fluoro, chloro or methyl;

R^8 is H, halogen, or OR¹¹, provided that for compounds of formula IF, R^8 is halogen;

R^9 and R^{10} are each independently H, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, C_1 - C_4 alkoxyalkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, C_4 - C_7 cycloalkylalkyl, -C(O) R^{13} , phenyl or benzyl, where phenyl or benzyl is optionally substituted from 1 to 3 times with a substituent selected independently at each occurrence thereof from halogen, cyano, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, or C_1 - C_4 alkoxy;

or R^9 and R^{10} are taken together with the nitrogen to which they are attached to form piperidine, pyrrolidine, piperazine, N-methylpiperazine, morpholine, or thiomorpholine;

R^{11} is H, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, C_1 - C_4 alkoxyalkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, C_4 - C_7 cycloalkylalkyl, -C(O) R^{13} , phenyl or benzyl, where R^{11} is a C_1 - C_4 alkyl, phenyl

or benzyl group, then said group is optionally substituted from 1 to 3 times with a substituent selected independently at each occurrence thereof from halogen, cyano, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, or C₁-C₄ alkoxy;

R¹² is H, amino, C₁-C₄ alkyl, (C₁-C₄ alkyl)amino, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxyalkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₄-C₇ cycloalkylalkyl, phenyl or benzyl, where phenyl or benzyl is optionally substituted from 1 to 3 times with a substituent selected independently from halogen, cyano, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl and C₁-C₄ alkoxy;

or R¹¹ and R¹² are taken together with the nitrogen to which they are attached to form piperidine, pyrrolidine, piperazine, N-methylpiperazine, morpholine, or thiomorpholine;

provided that only one of R⁹ and R¹⁰ or R⁹ and R¹⁰ are taken together with the nitrogen to which they are attached to form piperidine, pyrrolidine, piperazine, N-methylpiperazine, morpholine, or thiomorpholine;

R¹³ is C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl or phenyl;

n is 0, 1, or 2, and;

aryl is phenyl which is optionally substituted 1-3 times with halogen, cyano, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl and C₁-C₄ alkoxy, or an oxide thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof, a solvate thereof, or prodrug thereof.

2. The method according to claim 1, wherein R¹ is C₁-C₃ alkyl.
3. The method according to claim 2, wherein R¹ is CH₃.
4. The method according to claim 1, wherein R² is H, C₁-C₄ alkyl or C₁-C₆ haloalkyl.
5. The method according to claim 4, wherein R² is H or CH₃.
6. The method according to claim 1, wherein R³ is H or R³ is C₁-C₄ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl or C₄-C₇ cycloalkylalkyl, each of which is optionally substituted with from 1 to 3 substituents selected independently at each occurrence thereof from C₁-C₃ alkyl, halogen, aryl, -CN, -OR⁹ and -NR⁹R¹⁰, or R³ is -O(phenyl)

or -O(benzyl) optionally substituted from 1 to 3 times with a substituent selected independently at each occurrence thereof from halogen, cyano, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, or C₁-C₄ alkoxy.

7. The method according to claim 6, wherein R³ is methyl, ethyl, propyl, or isopropyl.

8. The method according to claim 6, wherein R³ is -O(phenyl) or -O-CH₂-(phenyl), each of which is optionally substituted from 1 to 3 times with a substituent selected independently at each occurrence thereof from halogen, cyano, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, or C₁-C₄ alkoxy.

9. The method according to claim 6, wherein R³ is H.

10. The method according to claim 1, wherein R⁴ is H, or R⁴ is -NR¹¹R¹² or R⁴ is C₁-C₄ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl or C₄-C₇ cycloalkylalkyl, each of which is optionally substituted, or wherein R⁴ is -O(phenyl) or -O(benzyl), each of which is optionally substituted from 1 to 3 times with a substituent selected independently at each occurrence thereof from halogen, cyano, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, or C₁-C₄ alkoxy.

11. The method according to claim 10, wherein R⁴ is methyl, ethyl, propyl, or isopropyl.

12. The method according to claim 10, wherein R⁴ is -O(phenyl) or -O(CH₂)phenyl, each of which is optionally substituted from 1 to 3 times with a substituent selected independently at each occurrence thereof from halogen, cyano, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, or C₁-C₄ alkoxy.

13. The method according to of claim 10, wherein R⁴ is H.

14. The method according to claim 1, wherein R³ and R⁴ are each H or wherein R³ and R⁴ are each halogen.

15. The method according to claim 1, wherein one of R^3 and R^4 is H and the other is CH_3 .

16. The method according to claim 1, wherein R^5 , R^6 and R^7 are each H, halogen, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, C_1 - C_6 alkyl and substituted C_1 - C_6 alkyl.

17. The method according to claim 16, wherein R^5 , R^6 and R^7 are each H.

18. The method according to claim 16, wherein one of R^5 or R^7 is F, Cl or Me and the other of R^5 or R^7 and R^6 are H, halogen, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, or optionally substituted C_1 - C_6 alkyl.

19. The method according to claim 18, wherein R^5 is F, Cl or Me;
and
 R^7 is H.

20. The method according to claim 18, wherein R^5 is F, Cl or Me;
and
 R^6 is H.

21. The method according to claim 1, wherein R^8 is halogen.

22. The method according to claim 21, wherein R^8 is fluoro.

23. The method according to claim 1, wherein:
 R^1 is C_1 - C_3 alkyl;
 R^2 is H, C_1 - C_4 alkyl or C_1 - C_6 haloalkyl;
 R^3 is C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl or C_4 - C_7 cycloalkylalkyl, each of which is optionally substituted, or R^3 is $-O(\text{phenyl})$ or $-O(\text{benzyl})$, each of which is optionally substituted, or R^3 is H;

R^4 is H, C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl or C_4 - C_7 cycloalkylalkyl, each of which is optionally substituted with from 1 to 3 substituents selected independently at each occurrence thereof from C_1 - C_3 alkyl, halogen, aryl, -CN, -OR⁹ and -NR⁹R¹⁰, or R^4 is -NR¹¹R¹², -O(phenyl) or -O(benzyl), wherein said -O(phenyl) or -O(benzyl), is optionally substituted from 1 to 3 times with a substituent selected independently at each occurrence thereof from halogen, cyano, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, or C_1 - C_4 alkoxy;

or R^3 and R^4 are each halogen;

R^5 , R^6 and R^7 are each H, halogen, -OR¹¹, -NR¹¹R¹², optionally substituted C_1 - C_6 alkyl, or one of R^5 and R^7 is Cl, F or Me and the other of R^5 and R^7 and R^6 is H, halogen, -OR¹¹, -NR¹¹R¹², C_1 - C_6 alkyl or substituted C_1 - C_6 alkyl.

24. The method according to claim 23, wherein:

R^1 is CH₃;

R^2 is H or CH₃;

R^3 is H, F, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, -O(phenyl) or -O-CH₂-(phenyl), wherein said -O(phenyl) or -O-CH₂-(phenyl) is optionally substituted from 1 to 3 times with a substituent selected independently at each occurrence thereof from halogen, cyano, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, or C_1 - C_4 alkoxy;

R^4 is H, F methyl, ethyl, propyl, isopropyl, -O(phenyl) or -O-CH₂-(phenyl), wherein said -O(phenyl) or -O-CH₂-(phenyl) is optionally substituted from 1 to 3 times with a substituent selected independently at each occurrence thereof from halogen, cyano, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, or C_1 - C_4 alkoxy;

R^5 , R^6 and R^7 are each H or R^5 is F, Cl or Me, or one of R^6 or R^7 is H and the other of R^6 and R^7 is halogen, -OR¹¹, -NR¹¹R¹², or optionally substituted C_1 - C_6 alkyl.

25. The method according to claim 23, wherein R^8 is halogen.

26. The method according to claim 1, wherein the carbon atom designated * is in the R configuration.

27. The method according to claim 1, wherein the carbon atom designated * is in the S configuration.

28. The method according to claim 1, wherein the carbon atom designated * is in the S or R configuration.

29. The method according to claim 1, wherein the compound is selected from the group of compounds consisting of:

- 2,7-dimethyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
- 4-(4-methoxy)phenyl-2,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
- 2,7-dimethyl-4-(4-fluoro)phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
- 2,7-dimethyl-4-(3-fluoro)phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
- 4-(3,4-difluoro)phenyl-2,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
- 2,7-dimethyl-4-(4-fluoro-3-methyl)phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
- 4-(3-chloro-4-fluoro)phenyl-2,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
- 4-(3-chloro)phenyl-2,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
- 2,7-dimethyl-4-(4-methyl)phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
- 2,7-dimethyl-4-(3-fluoro-4-methyl)phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
- 4-(4-chloro)phenyl-2,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
- 4-(4-chloro-3-fluoro)phenyl-2,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
- 4-(3,4-dichloro)phenyl-2,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
- 7-ethyl-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
- 4-(3,4-difluoro)phenyl-7-ethyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
- 7-fluoro-4-(4-methoxy)phenyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
- 7-fluoro-4-(3-fluoro-4-methoxy)phenyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
- 7-fluoro-4-(3-fluoro-4-methyl)phenyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

7-fluoro-4-(4-chloro-3-fluoro)phenyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

4-(3,4-difluoro)phenyl-7-fluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

4-(3-chloro)phenyl-7-fluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

7-cyano-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

2-methyl-4-phenyl-7-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

4-phenyl-1,2,7-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

4-(4-chloro)phenyl-1,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

4-(3,4-difluoro)phenyl-1,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

4-phenyl-2,7,8-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

2,7-dimethyl-8-fluoro-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

2,8-dimethyl-7-fluoro-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

2,7-dimethyl-8-methoxy-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

2,7-dimethyl-8-hydroxy-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

2-methyl-4-phenyl-7-trifluoromethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

4-(3,4-difluoro)phenyl-7-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

4-(4-fluoro-3-methyl)phenyl-7-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

4-(3-fluoro-4-methyl)phenyl-7-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

7-methoxy-4-(3-methyl)phenyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

2-methyl-7-phenoxy-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

7-(4-methoxy)phenoxy-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

7-benzyloxy-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

7-hydroxy-2-methyl-4-(3-methyl)phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

4-(3-fluoro-4-methyl)phenyl-7-hydroxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

4-(4-fluoro-3-methyl)phenyl-7-hydroxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

4-(3,4-difluoro)phenyl-7-hydroxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

4-(3-cyano)phenyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

2,8-dimethyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

2,8-dimethyl-4-(4-fluoro)phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

4-(3,4-difluoro)phenyl-2,8-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

4-(3,5-difluoro)phenyl-2,8-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

2,8-dimethyl-4-(3-fluoro)phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

2,8-dimethyl-4-(4-fluoro-3-methyl)phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

4-(3-chloro-4-fluoro)phenyl-2,8-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

4-(3,4-dichloro)phenyl-2,8-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

4-(3-chloro)phenyl-2,8-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

4-(4-chloro)phenyl-2,8-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

4-(4-chloro-3-fluoro)phenyl-2,8-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

2,8-dimethyl-4-(4-methoxy)phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

4-(4-cyano)phenyl-2,8-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

2,8-dimethyl-4-(4-trifluoromethyl)phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

2,8-dimethyl-4-(4-methyl)phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

2-methyl-8-(N-methylamino)methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

8-(hydroxy)methyl-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

2-methyl-4-phenyl-8-sulfonamide-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

2-methyl-8-(N-methyl)sulfonamide-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

8-methoxy-2-methyl-4-(4-methyl)phenyl-1,2,3,4-

tetrahydroisoquinoline;

4-(3,5-difluoro)phenyl-8-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-
tetrahydroisoquinoline;
4-(3-chloro)phenyl-8-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-
tetrahydroisoquinoline;
4-(3,4-dichloro)phenyl-8-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-
tetrahydroisoquinoline;
4-(4-chloro-3-fluoro)phenyl-8-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-
tetrahydroisoquinoline;
4-(3-chloro-4-fluoro)phenyl-8-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-
tetrahydroisoquinoline;
4-(3,5-difluoro)phenyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
4-(3-chloro-5-fluoro)phenyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
4-(3,5-difluoro)phenyl-2,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
4-(3-chloro-5-fluoro)phenyl-2,7-dimethyl-1,2,3,4-
tetrahydroisoquinoline;
2-methyl-4-(3,4,5-trifluoro)phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
4-(3-fluoro)phenyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
4-(3-fluoro-4-methyl)phenyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
4-(4-fluoro-3-methyl)phenyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
4-(3,4-difluoro)phenyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
4-(3-chloro)phenyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
4-(4-chloro-3-fluoro)phenyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
4-(3-chloro-4-fluoro)phenyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
4-(3-cyano)phenyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
4-(4-acetanilide)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
4-(4-chloro)phenyl-4-fluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
(3,5-difluoro)-4-phenyl-1,2,7-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
(8-fluoro-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-isoquinoliny)-N-
methylmethanamine;
(2-methyl-4-phenyl-7-isoquinoliny)-N-methylmethanamine;
N-methyl(2-methyl-4-phenyl-7-isoquinoliny)-N-methylmethanamine;
8-hydroxy-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-
isoquinolinecarbonitrile;

(2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-isoquinoliny)methanol; and
2-ethyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline; and
an oxide thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof, a solvate thereof, or
prodrug thereof.

30. The method according to claim 1, wherein the compound is
selected from table C.

31. The method according to claim 1, wherein the enantiomer is
selected from table D.

32. The method according to claim 30, wherein the compound is
the (+) stereoisomer.

33. The method according to claim 30, wherein the compound is
the (-) stereoisomer.

34. The method according to claim 1, wherein the compound is
administered with a pharmaceutically acceptable carrier.

35. The method according to claim 1, wherein the disorder is
cognition impairment.

36. The method according to claim 1, wherein the disorder is
generalized anxiety disorder.

37. The method according to claim 1, wherein the disorder is acute
stress disorder.

38. The method according to claim 1, wherein the disorder is social
phobia.

39. The method according to claim 1, wherein the disorder is simple phobia.
40. The method according to claim 1, wherein the disorder is premenstrual dysphoric disorder.
41. The method according to claim 1, wherein the disorder is social anxiety disorder.
42. The method according to claim 1, wherein the disorder is major depressive disorder.
43. The method according to claim 1, wherein the disorder is an eating disorder.
44. The method according to claim 1, wherein the disorder is obesity.
45. The method according to claim 1, wherein the disorder is anorexia nervosa.
46. The method according to claim 1, wherein the disorder is bulimia nervosa.
47. The method according to claim 1, wherein the disorder is binge eating disorder.
48. The method according to claim 1, wherein the disorder is substance abuse disorder.
49. The method according to claim 1, wherein the disorder is chemical dependency.

50. The method according to claim 1, wherein the disorder is nicotine addiction.
51. The method according to claim 1, wherein the disorder is cocaine addiction.
52. The method according to claim 1, wherein the disorder is alcohol addiction.
53. The method according to claim 1, wherein the disorder is amphetamine addiction.
54. The method according to claim 1, wherein the disorder is Lesch-Nyhan syndrome.
55. The method according to claim 1, wherein the disorder is neurodegenerative disease.
56. The method according to claim 1, wherein the disorder is late luteal phase syndrome.
57. The method according to claim 1, wherein the disorder is narcolepsy.
58. The method according to claim 1, wherein the disorder is psychiatric symptoms anger.
59. The method according to claim 1, wherein the disorder is rejection sensitivity.
60. The method according to claim 1, wherein the disorder is movement disorder.

61. The method according to claim 1, wherein the disorder is extrapyramidal syndrome.
62. The method according to claim 1, wherein the disorder is Tic disorder.
63. The method according to claim 1, wherein the disorder is restless leg syndrome.
64. The method according to claim 1, wherein the disorder is tardive dyskinesia.
65. The method according to claim 1, wherein the disorder is sleep related eating disorder.
66. The method according to claim 1, wherein the disorder is night eating syndrome.
67. The method according to claim 1, wherein the disorder is diabetic neuropathy.
68. The method according to claim 1, wherein the disorder is fibromyalgia syndrome.
69. The method according to claim 1, wherein the disorder is chronic fatigue syndrome.
70. The method according to claim 1, wherein the disorder is sexual dysfunction.
71. The method according to claim 70, wherein the disorder is premature ejaculation.
72. The method according to claim 70, wherein the disorder is male impotence.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
1 de junio de 2006 (01.06.2006)

(10) Número de Publicación Internacional
PCT
WO 2006/057950 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 31/47 (2006.01)

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/US2005/042110

(22) Fecha de Presentación Internacional:
21 de noviembre de 2005 (21.11.2005)

(25) Idioma de Presentación: inglés

(26) Idioma de Publicación: inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:
10/994,688 22 de noviembre de 2004 (22.11.2004) US

(71) Solicitante (para todos los países destinatarios con
excepción de US): **AMR TECHNOLOGY, INC.** [US/US];
5429 Main Street, P.O. Box 2587, Manchester Center,
VT 05255-2587 (US).

(72) Inventores: **MOLINO, Bruce, F.**; 14 Cygnet Circle,
Slingerlands, NY 12159 (US). **BERKOWITZ, Barry**; 1
Sage Lane, Framingham, MA 01701 (US). **COHEN,**
Marlene; 10532 Coppergate, Carmel, IN 46032 (US).

(74) Agente: **GOLDMAN, Michael, L. et al.**; Nixon Peabody
LLP, Clinton Square, P.O. Box 31051, Rochester, New
York 14603-1051 (US).

(81) Países designados (a menos que se indique lo
contrario para cada clase de protección
disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD,
GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

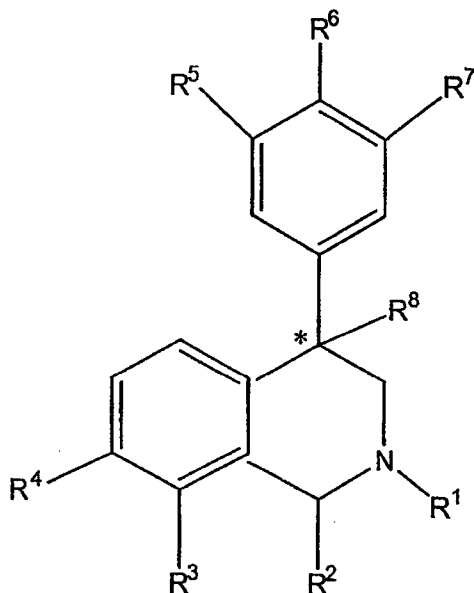
(84) Países designados (a menos que se indique lo
contrario para cada clase de protección
disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Publicado:

— con informe internacional de búsqueda y a
volverse a publicar al recibo de dicho informe

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, remitase
a las "Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que
aparece al comienzo de cada edición regular del Boletín
Oficial PCT.

(54) Título: TETRAHIDROISOQUINOLINAS 4-FENILO SUSTITUIDAS Y SU USO PARA BLOQUEAR LA RECAPTURA
DE NOREPINEFRINA, DOPAMINA Y SEROTONINA



(I)

(57) Extracto: La presente invención se refiere a un
método de tratar trastornos administrando un compuesto de
las fórmulas IA-IF. Estos compuestos son
tetrahydroisoquinolinas de la siguiente estructura: en donde
R¹-R⁸ para los compuestos de cada una de las fórmulas IA,
IB, IC, ID, IE y IF son como se describen en esta solicitud.

WO 2006/057950 A2

**TETRAHIDROISOQUINOLINAS 4-FENILO SUSTITUIDAS Y SU
USO PARA BLOQUEAR LA RECAPTURA DE NOREPINEFRINA,
DOPAMINA Y SEROTONINA**

CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a compuestos, composiciones, métodos para el tratamiento de varios trastornos, y al uso de los compuestos en terapia de combinación. En particular, la presente invención se relaciona con tales compuestos, composiciones y métodos en donde los compuestos son derivados novedosos de tetrahidroisoquinolinas 4-fenilo sustituidas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Serotonina, dopamina y norepinefrina son conocidas por ser mensajeros químicos importantes que participan en la transmisión de impulsos nerviosos en el cerebro. Estos mensajeros se liberan en sitios específicos en las células pre-sinápticas y se reciben, para concluir la transmisión del impulso, en sitios específicos en las células pos-sinápticas. Su efecto se termina entonces por metabolismo o por captura en las células pre-sinápticas. Los medicamentos capaces de bloquear la captura pre-sinaptosómica de cualquiera de estos dos mensajeros químicos en el cerebro son útiles en aliviar trastornos asociados con niveles disminuidos de estos mensajeros químicos. Por ejemplo, se ha descubierto que la duloxetina y la fluoxetina, que son inhibidores conocidos de recaptura de serotonina, son útiles en el tratamiento de depresión, obesidad y enfermedad obsesiva-compulsiva (Wong, *et al.*, Patente de los Estados Unidos No. 5,532,244). Asimismo, Moldt, *et al.*, Patente de los Estados Unidos No. 5,444,070, divulga el uso de inhibidores de recaptura de dopamina en el tratamiento de depresión, parkinsonismo, drogadicción y/o abuso de drogas, adicción y/o abuso de cocaína y/o anfetaminas. Freedman, *et al.*, Patente de los Estados Unidos No. 6,136,803 divulga igualmente inhibidores de captura sináptica

de norepinefrina o serotonina, los cuales son útiles en tratar la depresión en un paciente. Además, Norden, Patente de los Estados Unidos No. 5,789,449 divulga el uso de inhibidores de recaptura de serotonina en tratar síntomas psiquiátricos consistentes en ira, sensibilidad al rechazo, y falta de energía mental o física. De igual manera, Foster, *et al.*, Patente de los Estados Unidos No. 4,902,710, divulga el uso de inhibidores de captura de serotonina y norepinefrina en suprimir el deseo de humanos de fumar o consumir alcohol. Por consiguiente, subsiste una necesidad de desarrollar compuestos novedosos que bloqueen la recaptura de norepinefrina, dopamina o serotonina.

[0003] Compuestos que inhiben la recaptura de serotonina o norepinefrina se han usado también en terapia de combinación. Por ejemplo, Glatt, *et al.*, Patente de los Estados Unidos No. 6,121,261 divulga el uso de inhibidores selectivos de recaptura de serotonina o inhibidores de captura de norepinefrina, en combinación con un antagonista de receptor de neurocinina-1 para tratar el trastorno de deficiencia de atención en un paciente.

[0004] Además, Hohenwarter, Patente de los Estados Unidos No. 4,843,071 divulga el uso de un inhibidor de recaptura de norepinefrina y un precursor de norepinefrina en el tratamiento de obesidad, drogadicción, o narcolepsia en un paciente. Más aún, Wong, *et al.*, Patente de los Estados Unidos No. 5,532,244, divulga el uso de inhibidores de recaptura de serotonina en combinación con un antagonista de receptor de serotonina 1A, para aumentar la disponibilidad de serotonina, norepinefrina y dopamina en el cerebro.

[0005] El tratamiento de una variedad de trastornos neurológicos y psiquiátricos se caracteriza por un número de efectos secundarios que se creen debidos a la incapacidad de los compuestos de bloquear selectivamente ciertos neuroquímicos, y no otros. El trastorno de deficiencia de atención e hiperactividad (ADHD), por ejemplo, es una enfermedad que afecta a 3-6% de los niños en edad escolar, y se reconoce también en porcentaje de adultos. Aparte de entorpecer el rendimiento

escolar y laboral, el ADHD es un factor de riesgo crítico para el desarrollo posterior de trastornos de ansiedad, depresión, trastornos de la conducta y drogadicción. Puesto que los regímenes de tratamiento corrientes requieren psicoestimulantes, y puesto que un número sustancial de pacientes (30%) presentan resistencia a los estimulantes o no pueden tolerar sus efectos secundarios, existe una necesidad de un nuevo medicamento o clase de medicamentos que traten el ADHD y no tengan problemas de resistencia o efectos secundarios. Adicionalmente, el metilfenidato, el fármaco corriente de elección para el tratamiento del ADHD, induce un número de efectos secundarios; éstos incluyen anorexia, insomnio y sensaciones nerviosas ("*jittery feelings*"), tics, así como presión sanguínea elevada y frecuencia cardíaca, secundarios a la activación del sistema nervioso simpático. Sin embargo, el metilfenidato posee además una elevada selectividad para la proteína transportadora de dopamina sobre la proteína transportadora de norepinefrina (relación K_i DAT/NET de 0.1), lo cual puede llevar al inconveniente de la adicción y requiere dosis múltiple al día para eficacia óptima. En consecuencia, continúa existiendo una necesidad de desarrollar compuestos novedosos que bloqueen la recaptura de norepinefrina, dopamina y serotonina con relaciones particulares de selectividad.

[0006] La Patente de los Estados Unidos No. 3,947,456, divulga tetrahidroisoquinolinas de las que se afirma que tienen utilidad como anti-depresivos. La Patente de los Estados Unidos No. 3,666,763, describe el uso de derivados de fenil tetrahidroisoquinolina como antidepresivos y antihipotensores. La Solicitud de Patente Canadiense No. 2,015,114, divulga el uso de derivados de fenil tetrahidroisoquinolina como anti-depresivos; más aún, los inhibidores descritos allí son aparentemente no selectivos con respecto a la captura de norepinefrina, serotonina y dopamina. La Solicitud de Patente del Reino Unido No. 2,271,566, divulga el uso de derivados de fenil tetrahidroisoquinolina como agentes anti-VIH. La Solicitud Internacional PCT No. WO98/40358 divulga que el uso de derivados de fenil tetrahidroisoquinolina es útil en el tratamiento de trastornos de las vías metabólicas de la glucosa. W097/36876 divulga el

uso de derivados de fenil tetrahydroisoquinolina como agentes antineoplásicos. WO97/23458 describe asimismo tetrahydroisoquinolinas 4-fenilo sustituidas como ligandos de receptor NMDA útiles para enfermedades asociadas con pérdida neuronal. Del mismo modo, tetrahydroisoquinolinas fenilo sustituidas se describen en Mondeshka *et al.*, Il Farmaco, 1994,49 pp. 475-481.

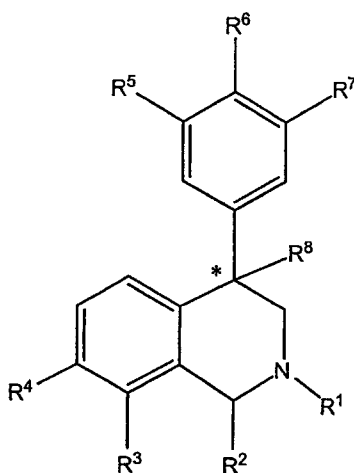
[0007] Nomofensine®, que es un derivado de tetrahydroisoquinolina 4-fenilo sustituida, es conocida por inhibir la captura neuronal de dopamina y otras catecolaminas y ha mostrado eficacia clínica para el ADHD. No obstante, la administración a largo plazo de Nomofensine® resulta anemia hemolítica inmunitaria fatal. En consecuencia, persiste una necesidad de desarrollar compuestos novedosos que traten el ADHD pero carezcan de los serios efectos secundarios asociados con Nomifensine® o los psicoestimulantes prescritos actualmente.

[0008] La presente invención divulga compuestos de derivados novedosos de tetrahydroisoquinolina arilo y heteroarilo sustituida, que bloquean la recaptura de norepinefrina, dopamina, o serotonina, y constituyan alternativas útiles del metilfenidato, y psicoestimulantes conocidos, en el tratamiento de varios trastornos.

[0009] Los presentes inventores han descubierto que los compuestos reivindicados, que bloquean la recaptura de norepinefrina, dopamina, y serotonina con relaciones particulares de selectividad, por ejemplo, son más selectivos para la proteína transportadora de norepinefrina (NET) que la proteína transportadora de dopamina (DAT) o la proteína transportadora de serotonina serotonin (K_i menor para NET que para DAT y SERT). Por consiguiente, se postula que los compuestos serían efectivos como tratamiento del ADHD con perfiles reducidos de compromiso adictivo. En particular, algunos de los compuestos de esta invención son sorprendente y particularmente selectivos para NET sobre la proteína SERT, proporcionando también, por consiguiente, compuestos sin los perfiles de efectos secundarios conocidos de la clase de compuestos inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (SSRI).

SUMARIO DE LA INVENCION

[0010] La presente invención se refiere a un método de tratar un trastorno seleccionado del grupo de trastornos conformado por deterioro del conocimiento, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés agudo, fobia social, fobias simples, trastorno disfórico pre-menstrual, trastorno de ansiedad social, trastorno depresivo mayor, trastornos alimenticios, obesidad, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno por atracones compulsivos, trastornos de abusos de sustancias, dependencias de sustancias químicas, adicción a la nicotina, adicción a la cocaína, adicción al alcohol, adicción a las anfetaminas, síndrome de Lesch-Nyhan, enfermedades neurodegenerativas, síndrome de fase luteínica tardía, narcolepsia, síntomas psiquiátricos consistentes en ira, sensibilidad al rechazo, trastornos del movimiento, síndrome extrapiramidal, trastorno de tics, síndrome de piernas inquietas, discinesia tardía, trastorno alimenticio relacionado con el sueño, síndrome de comer por la noche, incontinencia urinaria por estrés, migraña, dolor neuropático, neuropatía diabética, síndrome de fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, disfunción sexual, eyaculación precoz e impotencia masculina. Este método incluye administrar a un paciente necesitado de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (IA-IF):



IA-IF

en donde:

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

R^1 es C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo o C_4-C_7 cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente, en cada ocurrencia, de C_1-C_3 alquilo, halógeno arilo, -CN, $-OR^9$ y $-NR^9R^{10}$;

R^2 es H, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_4-C_7 cicloalquilalquilo o C_1-C_6 haloalquilo;

R^3 es H, halógeno $-OR^{11}$, $-S(O)_nR^{12}$, $-S(O)_nNR^{11}R^{12}$, -CN, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_4-C_7 cicloalquilalquilo, -O(fenilo) o -O(bencilo), en donde cada uno de -O(fenilo) y -O(bencilo) se sustituye de manera opcional de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente, en cada ocurrencia, de halógeno, ciano, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo, o C_1-C_4 alcoxi, o en donde R^3 es un grupo C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo o C_4-C_7 cicloalquilalquilo, entonces dicho grupo se sustituye de manera opcional con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente, en cada ocurrencia, de C_1-C_3 alquilo, halógeno, arilo, -CN, $-OR^9$ y $-NR^9R^{10}$;

con la condición que para compuestos de fórmula IA, R^3 es C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo o C_4-C_7 cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente, en cada ocurrencia, de C_1-C_3 alquilo, halógeno, arilo, -CN, $-OR^9$ y $-NR^9R^{10}$;

con la condición que para compuestos de fórmula IB, R^3 es -O(fenilo), -O(bencilo), $-OC(O)R^{13}$ ó $-S(O)_nR^{12}$, cada uno de -O(fenilo) y -O(bencilo) se sustituye de manera opcional de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente, en cada ocurrencia, de halógeno, ciano, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo, o C_1-C_4 alcoxi;

R^4 es H, halógeno, $-OR^{11}$, $-S(O)_nR^{12}$, $-S(O)_nNR^{11}R^{12}$, -CN, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo,

C₃-C₆ cicloalquilo, C₄-C₇ cicloalquilalquilo, -O(fenilo) o -O(bencilo), en donde cada uno de -O(fenilo) y -O(bencilo) se sustituye de manera opcional de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente, en cada ocurrencia, de halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, o C₁-C₄ alcoxi, y en donde R⁴ es un grupo C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo o C₄-C₇ cicloalquilalquilo, entonces dicho grupo se sustituye de manera opcional con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente, en cada ocurrencia, de C₁-C₃ alquilo, halógeno, arilo, -CN, -OR⁹ y -NR⁹R¹⁰;

con la condición que para compuestos de fórmula IC, R⁴ es C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₄-C₇ cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente, en cada ocurrencia, de C₁-C₃ alquilo, halógeno, arilo, -CN, -OR⁹ y -NR⁹R¹⁰, o R⁵ y R⁶ o R⁶ y R⁷ puede ser -O-C(R¹²)₂-O-;

con la condición que para compuestos de fórmula ID, R⁴ es -O(fenilo), -O(bencilo), -OC(O)R¹³, -NR¹¹R¹² o -S(O)_nR¹², cada uno de -O(fenilo) y -O(bencilo) se sustituye de manera opcional de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente, en cada ocurrencia, de halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, o C₁-C₄ alcoxi;

R⁵, R⁶ y R⁷ en compuestos de cada una de las fórmulas IA, IB, IC, ID, IE y IF son cada uno independientemente H, halógeno, -OR¹¹, -S(O)_nR¹², -CN, -C(O)R¹², -NR¹¹R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)R¹², -NR¹¹C(O)₂R¹², -NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo o C₄-C₇ cicloalquilalquilo, en donde cada uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es un grupo C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo o C₄-C₇ cicloalquilalquilo, entonces dicho grupo se sustituye de manera opcional con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente, en cada ocurrencia, de C₁-C₃ alquilo, halógeno, arilo, -CN, -OR⁹ y -NR⁹R¹⁰, o R⁵ y R⁶ o R⁶ y R⁷ pueden ser -O-C(R¹²)₂-O-;

con la condición que para compuestos de fórmula IE por lo menos uno de R⁵ ó R⁷ es fluoro, cloro, o metilo;

o R^5 y R^6 son cada uno independientemente $-O-C(R^{12})_2-O-$ en compuestos de las fórmulas IE, pero sólo donde R^7 es fluoro, cloro o metilo;

o R^7 y R^6 puede ser independientemente también $-O-C(R^{12})_2-O-$ en compuestos de las fórmulas IE, pero sólo donde R^5 es fluoro, cloro o metilo;

R^8 es H, halógeno o OR^{11} , con la condición que para compuestos de fórmula IF, R^8 es halógeno;

R^9 y R^{10} son cada uno independientemente H, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo, C_1-C_4 alcoxialquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_4-C_7 cicloalquilalquilo, $-C(O)R^{13}$, fenilo o bencilo, donde fenilo o bencilo se sustituye de manera opcional de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente, en cada ocurrencia, de halógeno, ciano, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo y C_1-C_4 alcoxi;

o R^9 y R^{10} se toman, junto con el nitrógeno al cual se unen, para formar piperidina, pirrolidina, piperazina, N-metilpiperazina, morfolina o tiomorfolina;

R^{11} es H, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo, C_1-C_4 alcoxialquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_4-C_7 cicloalquilalquilo, $-C(O)R^{13}$, fenilo o bencilo, donde R^{11} es un grupo C_1-C_4 alquilo, fenilo o bencilo, entonces dicho grupo se sustituye de manera opcional de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente, en cada ocurrencia, de halógeno ciano, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo, o C_1-C_4 alcoxi;

R^{12} es H, amino, C_1-C_4 alquilo, $(C_1-C_4$ alquil)amino, C_1-C_4 haloalquilo, C_1-C_4 alcoxialquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_4-C_7 cicloalquilalquilo, fenilo o bencilo, donde fenilo o bencilo se sustituye de manera opcional de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente de halógeno, ciano, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo, y C_1-C_4 alcoxi;

o R^{11} y R^{12} se toman, junto con el nitrógeno al cual se unen, para formar piperidina, pirrolidina, piperazina, N-metilpiperazina, morfolina o tiomorfolina;

con la condición que sólo uno de R^9 y R^{10} o R^9 y R^{10} se toman, junto con el nitrógeno al cual se unen, para formar piperidina, pirrolidina, piperazina, N-metilpiperazina, morfolina, o tiomorfolina;

R^{13} es C_1 - C_4 alquilo, C_1 - C_4 haloalquilo o fenilo;

n es 0, 1, ó 2, y;

arilo es fenilo, el cual se sustituye de manera opcional 1-3 veces con halógeno, ciano, C_1 - C_4 alquilo, C_1 - C_4 haloalquilo y C_1 - C_4 alcoxi, o un óxido, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o profármaco del mismo.

[0011] Estos compuestos se describen completamente en la Publicación PCT No. WO 01/32624, la cual se incorpora en esta solicitud por referencia en su totalidad.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0012] Tal como se emplean anteriormente, y de principio a fin de la descripción de la invención, los siguientes términos, a menos que se indique lo contrario, se entenderán teniendo los siguientes significados:

[0013] El término "alquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que puede ser recto o ramificado con alrededor de 1 a alrededor de 6 átomos de carbono en la cadena. "Ramificado" significa que uno o más grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo, o propilo, se unen a una cadena alquilo lineal. Grupos alquilo ejemplares incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, y 3-pentilo.

[0014] El término "alquenilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene un doble enlace carbono-carbono y que puede ser recto o ramificado con alrededor de 2 a alrededor de 6 átomos de carbono en la cadena. Grupos alquenilo preferidos tienen 2 a alrededor de 4 átomos de carbono en la cadena. "Ramificado" significa que uno o más grupos alquilo, tales como metilo, etilo, o propilo, se unen a una cadena alquenilo lineal. Grupos alquenilo ejemplares incluyen etenilo, propenilo, *n*-butenilo, e *i*-butenilo.

[0015] El término "alquinilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene un triple enlace carbono-carbono y que puede ser recto o ramificado con alrededor de 2 a alrededor de 6 átomos de carbono en la cadena. Grupos alquinilo preferidos tienen 2 a alrededor de 4 átomos de carbono en la cadena. "Ramificado" significa que uno o más grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo, o propilo, se unen a una cadena alquinilo lineal. Grupos alquinilo ejemplares incluyen etinilo, propinilo, *n*-butinilo, 2-butinilo, 3-metilbutinilo, y *n*-pentinilo.

[0016] El término "arilo" significa un sistema de anillo monocíclico o multicíclico aromático de 6 a alrededor de 14 átomos de carbono, preferiblemente de 6 a alrededor de 10 átomos de carbono. Los grupos arilo representativos incluyen fenilo y naftilo.

[0017] El término "heteroarilo" significa un sistema de anillo monocíclico o multicíclico aromático de alrededor de 5 a alrededor de 14 átomos de anillo, preferiblemente alrededor de 5 a alrededor de 10 átomos de anillo, en el cual uno o más de los átomos en el sistema de anillo es/son elemento(s) distinto(s) de carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre. Los heteroarilos preferidos contienen alrededor de 5 a 6 átomos de anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes de heteroarilo significa que por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente como un átomo de anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo se oxida opcionalmente en el N-óxido correspondiente. Heteroarilos representativos incluyen pirazinilo; furanilo; tienilo; piridilo; pirimidinilo; isoxazolilo; isotiazolilo; oxazolilo; tiazolilo; pirazolilo; furazanilo; pirrolilo; pirazolilo; triazolilo; 1,2,4-tiadiazolilo; pirazinilo; piridazinilo; quinoxalinilo; ftalazinilo; 1(2H)-ftalazinonilo; imidazo[1,2-a]piridina; imidazo[2,1-b]tiazolilo; benzofurazanilo; indolilo; azaindolilo; benzimidazolilo; benzotienilo; quinolinilo; imidazolilo; tienopiridilo; quinazolinilo; tienopirimidilo; pirrolopiridilo; imidazopiridilo; isoquinolinilo; benzoazaindolilo; azabenzimidazolilo, 1,2,4-triazinilo; benzotiazolilo y similares.

[0018] El término "alcoxi" significa un grupo alquil-O- en donde el grupo alquilo es como se describe en esta solicitud. Grupos alcoxi ejemplares incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi, y heptoxi.

[0019] El término "compuestos de la invención", y expresiones equivalentes se proponen comprender compuestos de la Fórmula general (IA-F) como se describe más arriba, expresión que incluye los profármacos, las sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos, por ejemplo, hidratos, donde el contexto lo permita. Análogamente, la referencia a intermedios, independientemente de si se reivindican o no, tiene como finalidad incluir sus sales y solvatos, donde el contexto lo permita. Por razones de claridad, casos particulares, si el contexto lo permite, se indican a veces en el texto, pero estas instancias son puramente ilustrativas y no se pretende excluir otras instancias si el contexto lo permite.

[0020] El término "cicloalquilo" significa un sistema de anillo monocíclico o multi-cíclico no aromático de alrededor de 3 a alrededor de 7 átomos de carbono, preferiblemente de alrededor de 5 a alrededor de 7 átomos de carbono. Grupos cicloalquilo monocíclicos ejemplares incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares.

[0021] El término "cicloalquilalquilo" significa un grupo cicloalquilalquilo en el cual el cicloalquilo y alquilo son como se definen en esta solicitud. Grupos cicloalquilalquilo ejemplares incluyen ciclopropilmetilo y ciclopentilmetilo.

[0022] El término "halo" o "halógeno" significa fluoro, cloro, bromo, o yodo.

[0023] El término "haloalquilo" significa alquilo de cadena recta y ramificada sustituido con uno o más halógenos, en donde el grupo alquilo es como se describe en esta solicitud.

[0024] El término "haloalcoxi" significa un grupo C₁₋₄ alcoxi sustituido, como mínimo, por un átomo de halógeno, en donde el grupo alcoxi es como se describe en esta solicitud.

[0025] El término "sustituido" o "substitución" de un átomo significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado se reemplazan con una selección del grupo indicado, con la condición que la valencia normal del átomo designado no se exceda. Átomos "no sustituidos" llevan todos los átomos de hidrógeno dictados por su valencia. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles únicamente si tales combinaciones resultan en compuestos estables; por "compuesto estable" o "estructura estable" se da a entender un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento en un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico eficaz.

[0026] El término "sales farmacéuticamente aceptables" significa las sales de adición de ácido orgánico e inorgánico relativamente no tóxico, y sales de adición de base de compuestos de la presente invención. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación final de los compuestos. En particular, las sales de adición de ácido pueden prepararse haciendo reaccionar separadamente el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico apropiado y aislando las sales así formadas. Sales de adición de ácido ejemplares incluyen bromuro de hidrógeno, 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, malonates, salicilatos, propionatos, metilen-bis-*b*-hidroxinaftoatos, gentisatos, isotionatos, di-*p*-toluolitartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, *p*-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos y sales de quinaeslaurilsulfonato, y similares. (Véase, por ejemplo S. M. Berge, et al, "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 66: p.1-19 (1977) y *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418, que se incorporan en esta solicitud por referencia.) Sales de adición de base pueden prepararse

igualmente haciendo reaccionar separadamente el compuesto purificado en su forma ácida con una base orgánica o inorgánica apropiada y aislando la sal así formada. Sales de adición de ácido incluyen sales de metal y amina farmacéuticamente aceptables. Sales de metal apropiadas incluyen las sales de sodio, potasio, calcio, bario, zinc, magnesio, y aluminio. Se prefieren las sales de sodio y de potasio. Sales de adición de base inorgánica apropiadas se preparan de bases de metal que incluyen 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. Sales apropiadas de adición de base de amina se preparan de aminas que tienen suficiente basicidad para formar una sal estable y, preferiblemente, incluyen aquellas aminas que se utilizan frecuentemente en química medicinal debido a su baja toxicidad y aceptabilidad para uso médico. Ejemplos de tales aminas incluyen amoníaco, etilenediamina, N-metil-glucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletilenediamina, cloroprocaina, dietanolamina, procaina, N-bencilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris(hidroximetil)-aminometano, hidróxido de tetrametilamonio, trietilamina, dibencilamina, efenamina, dehidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, aminoácidos básicos tales como lisina y arginina, diciclohexilamina, y similares.

[0027] El término "profármacos farmacéuticamente aceptables", tal como se emplea en esta solicitud, significa aquellos medicamentos de los compuestos útiles de acuerdo con la presente invención los cuales, en el ámbito del sano juicio médico, son aptos para uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica, y similares, proporcionadas con una relación razonable riesgo/beneficio, y efectivos para su uso previsto, así como las formas zwitteriónicas, donde sea posible, de los compuestos de la invención. El término "profármaco" significa compuestos que se transforman rápidamente *in vivo* para proporcionar el compuesto original de la fórmula anterior, por ejemplo mediante hidrólisis en la sangre. Grupos funcionales que pueden

transformarse rápidamente, por escisión metabólica *in vivo*, forman una clase de grupos reactivos con el grupo carboxilo de los compuestos de la presente invención. Éstos incluyen, pero no se limitan a, aquellos grupos como alcanilo (tales como acetilo, propionilo, butirilo, y similares), arolilo sustituido y no sustituido (tales como benzoilo y benzoilo sustituido), alcoxicarbonilo (tal como etoxicarbonilo), trialquilsililo (tal como trimetil- y trietilsililo), monoésteres formados con ácidos dicarboxílicos (tales como succinilo), y similares. Debido a la facilidad con la cual se escinden *in vivo* los grupos metabólicamente escindibles de los compuestos útiles de acuerdo con esta invención, los compuestos que portan tales grupos actúan como profármacos. Los compuestos que portan los grupos metabólicamente escindibles tienen la ventaja de que pueden exhibir biodisponibilidad mejorada como resultado de una solubilidad realzada y/o velocidad de captura conferida al compuesto original en virtud de la presencia del grupo metabólicamente escindible. Una discusión exhaustiva de profármacos se ofrece en las siguientes publicaciones: Design of Prodrugs, H. Bundgaard, ed., Elsevier, 1985; Methods in Enzymology, K. Widder et al, Ed., Academic Press, 42, p.309-396, 1985; A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, ed., Chapter 5; "Design and Applications of Prodrugs" p.113-191, 1991; Advanced Drug Delivery Reviews, H. Bundgaard, 8, p.1-38, 1992; Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, p. 285, 1988; Chem. Pharm. Bull., N. Nakeya et al, 32, p. 692, 1984; Pro-drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi and V. Stella, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, que se incorporan en esta solicitud por referencia. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de acetato, formiato, y benzoato de grupos funcionales alcohol y amina en los compuestos de la invención.

[0028] El término "cantidades terapéuticamente efectivas" tiene como finalidad describir una cantidad de compuesto de la presente invención efectiva en aumentar los niveles de serotonina, norepinefrina, o dopamina

en la sinapsis y, por consiguiente, en producir el efecto terapéutico deseado. Tales cantidades varían por lo general de acuerdo con un número de factores dentro del dominio de profesionales de habilidades ordinarias, dada la descripción dada aquí para determinarlas y explicarlas. Éstos incluyen, sin limitación: el sujeto particular, así como su edad, peso, estatura, estado físico general e historia médica, el compuesto particular utilizado, al igual que el excipiente en el cual se formula y la vía de administración seleccionada para él, y la índole y gravedad de la enfermedad que se está tratando.

[0029] El término "composición farmacéutica" significa una composición que contiene un compuesto de Fórmula (IA-F) y por lo menos un componente seleccionados del grupo conformado por portadores farmacéuticamente aceptables, diluyentes, coadyuvantes, excipientes, o vehículos, tales como agentes preservantes, rellenos, agentes desintegrantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes de dispensación, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y presentaciones farmacéuticas. Ejemplos de agentes de suspensión incluyen alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilen sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias. La prevención de la acción de microorganismos puede garantizarse por varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. Puede ser también deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio, y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede efectuarse mediante el uso de agentes que retrasen la absorción, por ejemplo, monoesterato de aluminio y gelatina. Ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos apropiados incluyen agua, etanol, polyoles, sus mezclas adecuadas, aceites vegetales (tales como aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Ejemplos de excipientes

incluyen lactosa, azúcar de leche, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato dicálcico. Ejemplos de agentes desintegrantes incluyen almidón, ácidos alginicos, y ciertos silicatos complejos. Ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio, talco, así como polietilen glicoles de alto peso molecular.

[0030] El término "farmacéuticamente aceptable" significa que, dentro del ámbito del sano juicio médico, es apropiado para uso en contacto con las células de humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y es proporcional con una relación razonable riesgo/beneficio.

[0031] El término "formulaciones farmacéuticamente aceptables" significa presentaciones farmacéuticas del compuesto de la invención, e incluye, por ejemplo, tabletas, grageas, polvos, elixires, jarabes, preparaciones líquidas, incluidas suspensiones, aerosoles, tabletas inhalantes, pastillas para chupar, emulsiones, soluciones, gránulos, cápsulas y supositorios, así como preparaciones líquidas para inyecciones, incluidas preparaciones de liposomas. Técnicas y formulaciones pueden encontrarse por lo general en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, última edición.

INCORPORACIONES PREFERIDAS

[0032] Otra incorporación de la invención es un compuesto de las fórmulas (IA-IF) en donde:

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

[0033] Otra incorporación de la invención es un compuesto de las fórmulas IA, IB, IC, ID, IE y IF, en donde:

R¹ es C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo o C₄-C₇ cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados

independientemente, en cada ocurrencia, de C₁-C₃ alquilo, halógeno, arilo, -CN, -OR⁹ y -NR⁹R¹⁰.

[0034] Otra incorporación de la invención es un compuesto de las fórmulas IA, IB, IC, ID, IE y IF, en donde:

R² es H, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₄-C₇ cicloalquilalquilo o C₁-C₆ haloalquilo.

[0035] Otra incorporación de la invención es un compuesto de las fórmulas IA, en donde:

R³ es H, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo o C₄-C₇ cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente, en cada ocurrencia, de C₁-C₃ alquilo, halógeno, arilo, -CN, -OR⁹ y -NR⁹R¹⁰.

[0036] Otra incorporación de la invención es un compuesto de las fórmulas IB, en donde:

R³ es -O(fenilo), -O(bencilo), -OC(O)R¹³ ó -S(O)_nR¹², cada uno de -O(fenilo) y -O(bencilo) sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente, en cada ocurrencia, de halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo o C₁-C₄ alcoxi.

[0037] Otra incorporación de la invención es un compuesto de las fórmulas IC, ID, IE y IF, en donde:

R³ es H, halógeno, -OR¹¹, -S(O)_nR¹², -S(O)NR¹¹R¹², -CN, -C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², O(fenilo), -O(bencilo), -OC(O)R¹³ ó -S(O)_nR¹², C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo y C₄-C₇ cicloalquilalquilo, en donde cada uno de C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo y C₄-C₇ cicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente, en cada ocurrencia, de C₁-C₃ alquilo, halógeno, arilo, -CN, -OR⁹, -NR⁹R¹⁰ y en donde R³ es un grupo -O(fenilo) o -O(bencilo), entonces dicho grupo se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente, en cada ocurrencia, de halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, o C₁-C₄ alcoxi.

[0038] Otra incorporación de la invención es un compuesto de fórmula IC, en donde:

R^4 es C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo o C_4-C_7 cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente, en cada ocurrencia, de C_1-C_3 alquilo, halógeno, arilo, -CN, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$.

[0039] Otra incorporación de la invención es un compuesto de fórmula ID, en donde:

R^4 es $-O(\text{fenilo})$, $-O(\text{bencilo})$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^{11}R^{12}$ ó $-S(O)_nR^{12}$, y dicho $-O(\text{fenilo})$ u $-O(\text{bencilo})$ se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente, en cada ocurrencia, de halógeno ciano, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo y C_1-C_4 alcoxi.

[0040] Otra incorporación de la invención es un compuesto de fórmula IA, IB, IE y IF, en donde:

R^4 es H, halógeno $-OR^{11}$, $-S(O)_nR^{12}$, $-S(O)NR^{11}R^{12}$, -CN, $-O(\text{fenilo})$, $-O(\text{bencilo})$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo y C_4-C_7 cicloalquilalquilo, en donde R^4 es un grupo C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo o C_4-C_7 cicloalquilalquilo, entonces dicho grupo se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente, en cada ocurrencia, de C_1-C_3 alquilo, halógeno, arilo, -CN, $-OR^9$ y $-NR^9R^{10}$, y en donde R^4 es un grupo $-(O)\text{fenilo}$ o $-(O)\text{bencilo}$, entonces dicho grupo se sustituye de manera opcional de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente, en cada ocurrencia, de halógeno ciano, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo, y C_1-C_4 alcoxi.

[0041] Otra incorporación de la invención es un compuesto de las fórmulas IA, IB, IC, ID y IF, en donde:

[0042] R^5 , R^6 y R^7 son cada uno independientemente H, halógeno, $-OR^{11}$, $-S(O)_nR^{12}$, -CN, $-C(O)R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)R^{12}$, $-NR^{11}C(O)_2R^{12}$, $-NR^{11}C(O)NR^{12}R^{13}$, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6

alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo o C₄-C₇ cicloalquilalquilo, en donde cada R⁵, R⁶ y R⁷ es independientemente un grupo C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo o C₄-C₇ cicloalquilalquilo, entonces dicho grupo se sustituye de manera opcional de 1 a 3 veces con sustituyentes seleccionados independientemente, en cada ocurrencia, de C₁-C₃ alquilo, halógeno, arilo, -CN, -OR⁹ y -NR⁹R¹⁰, ó R⁵ y R⁶ ó R⁶ y R⁷ pueden ser -O-C(R¹²)₂-O-.

[0043] Otra incorporación de la invención es un compuesto de fórmula IE, en donde:

cuando R⁵ es fluoro, cloro, o metilo; entonces R⁷ y R⁶ son cada uno independientemente H, halógeno, -OR¹¹, -S(O)_nR¹², -CN, -C(O)R¹², -NR¹¹R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)R¹², -NR¹¹C(O)₂NR¹², -NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo o C₄-C₇ cicloalquilalquilo, en donde cada uno de R⁷ y R⁶ son un grupo C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₄-C₇ cicloalquilo, dicho grupo se sustituye opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente, en cada ocurrencia, de C₁-C₃ alquilo, halógeno, arilo, -CN, -OR⁹ y -NR⁹R¹⁰, con la condición que R⁷ no es fluoro, cloro, o metilo.

[0044] Otra incorporación de la invención es un compuesto de fórmula IE, en donde:

R⁷ es fluoro, cloro o metilo, entonces R⁵ y R⁶ juntos pueden ser también -O-C(R¹²)₂-O-.

[0045] Otra incorporación de la invención es un compuesto de fórmula IE, en donde:

R⁵ es fluoro, cloro o metilo, entonces R⁷ y R⁶ juntos pueden ser también -O-C(R¹²)₂-O-.

[0046] Otra incorporación de la invención es un compuesto de las fórmulas IA-IE, en donde:

R⁸ es H, halógeno, o OR¹¹.

[0047] Otra incorporación de la invención es un compuesto de fórmula IF, en donde

R^8 es halógeno.

[0048] Otra incorporación de la invención es un compuesto de las fórmulas IA-F, en donde:

R^9 y R^{10} son cada uno independientemente H, C_1 - C_4 alquilo, C_1 - C_4 haloalquilo, C_1 - C_4 alcoxialquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_4 - C_7 cicloalquilalquilo, $-C(O)R^{13}$, fenilo o bencilo, donde dicho fenilo o bencilo se sustituye de manera opcional de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente, en cada ocurrencia, de halógeno ciano, C_1 - C_4 alquilo, C_1 - C_4 haloalquilo, o C_1 - C_4 alcoxi; o

R^9 y R^{10} se toman, junto con el nitrógeno al cual se unen, para formar anillos piperidina, pirrolidina, piperazina, N-metilpiperazina, morfolina, o tiomorfolina.

[0049] Otra incorporación de la invención es un compuesto de las fórmulas IA-F, en donde:

R^{11} es H, C_1 - C_4 alquilo, C_1 - C_4 haloalquilo, C_1 - C_4 alcoxialquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_4 - C_7 cicloalquilalquilo, $-C(O)R^{13}$, fenilo o bencilo, donde dicho fenilo o bencilo se sustituye de manera opcional de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente, en cada ocurrencia, de halógeno ciano, C_1 - C_4 alquilo, C_1 - C_4 haloalquilo, o C_1 - C_4 alcoxi.

[0050] Otra incorporación de la invención es un compuesto de las fórmulas IA-F, en donde:

R^{12} es H, C_1 - C_4 alquilo, C_1 - C_4 haloalquilo, C_1 - C_4 alcoxialquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_4 - C_7 cicloalquilalquilo, fenilo o bencilo, donde dicho fenilo o bencilo se sustituye de manera opcional de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente, en cada ocurrencia, de halógeno ciano, C_1 - C_4 alquilo, C_1 - C_4 haloalquilo y C_1 - C_4 alcoxi; o

R^{11} y R^{12} se toman, junto con el nitrógeno al cual se unen, para formar anillos piperidina, pirrolidina, piperazina, N-metilpiperazina, morfolina o tiomorfolina.

[0051] Otra incorporación de la invención es un compuesto de las fórmulas IA-F, en donde:

R^{13} es C_1 - C_4 alquilo, C_1 - C_4 haloalquilo o fenilo; y n es 0, 1, ó 2.

[0052] Otra incorporación de la invención es un compuesto de las fórmulas IA-F, en donde:

los sustituyentes R¹ -R⁸ son como se expone en la siguiente tabla:

Tabla A

	IA	IB	IC	ID	IE	IF
R ¹	C ₁ -C ₆ alquilo, C ₂ -C ₆ alquenilo, C ₂ -C ₆ alquinilo, C ₃ -C ₆ cicloalquilo o C ₄ -C ₇ cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente, en cada ocurrencia, de C ₁ -C ₃ alquilo, halógeno, arilo, -CN, -OR ⁹ y -NR ⁹ R ¹⁰					
R ²	H, C ₁ -C ₆ alquilo, C ₂ -C ₆ alquenilo, C ₂ -C ₆ alquinilo, C ₃ -C ₆ cicloalquilo, C ₄ -C ₇ cicloalquilalquilo o C ₁ -C ₆ haloalquilo					
R ³	C ₁ -C ₆ alquilo, C ₂ -C ₆ alquenilo, C ₂ -C ₆ alquinilo, C ₃ -C ₆ cicloalquilo o C ₄ -C ₇ cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente como ya se expuso para los grupos en R ³ de IC-IF	-O (fenilo), -O (bencilo), -OC(O)R ¹³ , -S(O) _n R ¹² , -en donde, -O(fenilo) y -O(bencilo) se sustituyen opcionalmente 1 a 3 veces con ciano, halógeno, C ₁ -C ₄ alquilo, C ₁ -C ₄ haloalquilo, o C ₁ -C ₄ alcoxi	H, halógeno, -OR ¹¹ , -S(O) _n R ¹² , -S(O)NR ¹¹ R ¹² , -CN, -C(O)R ¹² , -C(O)NR ¹¹ R ¹² , C ₁ -C ₆ alquilo, C ₂ -C ₆ alquenilo, C ₂ -C ₆ alquinilo, C ₃ -C ₆ cicloalquilo, C ₄ -C ₇ cicloalquilalquilo, -O(fenilo), -O(bencilo) y -OC(O)R ¹³ , en donde C ₁ -C ₆ alquilo, C ₂ -C ₆ alquenilo, C ₂ -C ₆ alquinilo, C ₃ -C ₆ cicloalquilo y C ₄ -C ₇ cicloalquilalquilo se sustituyen opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente, en cada ocurrencia, de C ₁ -C ₃ alquilo, halógeno, arilo, -CN, -OR ⁹ y -NR ⁹ R ¹⁰ y en donde -(O)fenilo y -(O)bencilo se sustituyen opcionalmente, como se describe para estos grupos en R ³ de IB			

11/1

	IA	IB	IC	ID	
R ⁴	H, halógeno, -OR ¹¹ , -S(O) _n R ¹² , -S(O)NR ¹¹ R ¹² , -CN, -C(O)R ¹² , -C(O)NR ¹¹ R ¹² , -NR ¹¹ R ¹² , C ₁ -C ₆ alquilo, C ₂ -C ₆ alquenilo, C ₂ -C ₆ alquinilo, C ₃ -C ₆ cicloalquilo, C ₄ -C ₇ cicloalquilalquilo, en donde C ₁ -C ₆ alquilo, C ₂ -C ₆ alquenilo, C ₂ -C ₆ alquinilo, C ₃ -C ₆ cicloalquilo y C ₄ -C ₇ cicloalquilalquilo sustituidos opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente, en cada ocurrencia, de C ₁ -C ₃ alquilo, halógeno, arilo, -CN, -OR ⁹ y -NR ⁹ R ¹⁰	C ₁ -C ₆ alquilo, C ₂ -C ₆ alquenilo, C ₂ -C ₆ alquinilo, C ₃ -C ₆ cicloalquilo, o C ₄ -C ₇ cicloalquilalquilo, cada uno sustituido opcionalmente como para R ⁴ en IA, IB, IE y IF	-O(fenilo), -O(bencilo), -OC(O)R ¹³ , -NR ¹¹ R ¹² ó -S(O) _n R ¹² , -O(fenilo) y -O(bencilo) sustituido opcionalmente 1 a 3 veces con ciano, halógeno, C ₁ -C ₄ alquilo, C ₁ -C ₄ haloalquilo, o C ₁ -C ₄ alcoxi	H, halógeno, -OR ¹¹ , -S(O) _n R ¹² , -S(O)NR ¹¹ R ¹² , -CN, -C(O)R ¹² , -C(O)NR ¹¹ R ¹² , -NR ¹¹ R ¹² , C ₂ -C ₆ alquilo, C ₂ -C ₆ alquenilo, C ₂ -C ₆ alquinilo, C ₃ -C ₆ cicloalquilo, C ₄ -C ₇ cicloalquilalquilo, en donde C ₁ -C ₆ alquilo, C ₂ -C ₆ alquenilo, C ₂ -C ₆ alquinilo, C ₃ -C ₆ cicloalquilo y C ₄ -C ₇ cicloalquilalquilo sustituidos opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente, en cada ocurrencia, de C ₁ -C ₃ alquilo, halógeno, arilo, -CN, -OR ⁹ y -NR ⁹ R ¹⁰	
R ⁵ R ⁶ R ⁷	H, halógeno -OR ¹¹ , -S(O) _n R ¹² , -CN, -C(O)R ¹² , -NR ¹¹ R ¹² , -C(O)NR ¹¹ R ¹² , -NR ¹¹ C(O)R ¹² , -NR ¹¹ C(O) ₂ R ¹² , -NR ¹¹ C(O)NR ¹² R ¹³ , C ₁ -C ₆ alquilo, C ₂ -C ₆ alquenilo, C ₂ -C ₆ alquinilo, C ₃ -C ₆ cicloalquilo o C ₄ -C ₇ cicloalquilalquilo, en donde cada uno de C ₁ -C ₆ alquilo, C ₂ -C ₆ alquenilo, C ₂ -C ₆ alquinilo, C ₃ -C ₆ cicloalquilo y C ₄ -C ₇ cicloalquilalquilo se sustituyen opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente, en cada ocurrencia, de C ₁ -C ₃ alquilo, halógeno, arilo, -CN, -OR ⁹ y -NR ⁹ R ¹⁰ , ó R ⁵ y R ⁶ o R ⁶ y R ⁷ pueden ser -O-C(R ¹²) ₂ , -O-			por lo menos uno de R ⁵ ó R ⁷ es F, Cl, o Me; los demás de R ⁵ o R ⁷ y R ⁶ son cualquiera de los grupos descritos para R ⁵⁻⁷ en IA-ID. R ⁵ , R ⁶ (o R ⁶ , R ⁷) son -O-C(R ¹²) ₂ -O- sólo donde R ⁷ (o R ⁵) es F, Cl, o Me	Véase R ⁵ , R ⁶ y R ⁷ para IA, IB, IC y ID
R ⁸	H, halógeno, -OR ¹¹			halógeno	

[0053] Incorporaciones preferidas de esta invención son compuestos de fórmulas IA-IF, en donde:

- R¹ es C₁-C₃ alquilo;
- R² es H, C₁-C₄ alquilo o C₁-C₆ haloalquilo.

[0054] Incorporaciones preferidas de esta invención son compuestos de fórmulas IA, IC, ID, IE y IF, en donde:

R^3 es C_1 - C_4 alquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo o C_4 - C_7 cicloalquilalquilo, sustituyéndose cada uno de estos grupos opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente, en cada ocurrencia, de C_1 - C_3 alquilo, halógeno arilo, -CN, -OR⁹ y -NR⁹R¹⁰.

[0055] Incorporaciones preferidas de esta invención son compuestos de fórmula IB, en donde:

R^3 es -O(fenilo) o -O(bencilo), se sustituye de manera opcional de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente, en cada ocurrencia, de halógeno, ciano, C_1 - C_4 alquilo, C_1 - C_4 haloalquilo, o C_1 - C_4 alcoxi.

[0056] Incorporaciones preferidas de esta invención son compuestos de fórmulas IC, ID, IE y IF:

en donde R^3 es -O(fenilo) o -O(bencilo), y se sustituye de manera opcional de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente, en cada ocurrencia, de halógeno, ciano, C_1 - C_4 alquilo, C_1 - C_4 haloalquilo, y C_1 - C_4 alcoxi.

[0057] Incorporaciones preferidas de esta invención son compuestos de fórmulas IC-IF, en donde:

R^3 es H.

[0058] Incorporaciones preferidas de esta invención son compuestos de fórmulas IA, IB, IC, IE e IF en donde:

R^4 es C_1 - C_4 alquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo o C_4 - C_7 cicloalquilalquilo, sustituyéndose cada uno de estos grupos opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente, en cada ocurrencia, de C_1 - C_3 alquilo, halógeno, arilo, -CN, -OR⁹ y -NR⁹R¹⁰.

[0059] Incorporaciones preferidas de esta invención son compuestos de fórmulas IA, IB, IE y IF, en donde:

R^4 es H.

[0060] Incorporaciones preferidas de esta invención son compuestos de fórmulas IA, IB, IE e IF, en donde:

R^4 es $-NR^{11}R^{12}$, $-O(\text{fenilo})$ o $-O(\text{bencilo})$, sustituyéndose cada uno de estos grupos arilo de manera opcional de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente, en cada ocurrencia, de halógeno, ciano, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo, y C_1-C_4 alcoxi.

[0061] Incorporaciones preferidas de esta invención son compuestos de fórmulas IE e IF, en donde:

R^3 y R^4 son ambos halógeno.

[0062] Incorporaciones preferidas de esta invención son compuestos de fórmulas IA, IB, IC, ID e IF, en donde:

R^5 , R^6 y R^7 son cada uno H, halógeno, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alquilo sustituidos opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente, en cada ocurrencia, de C_1-C_3 alquilo, halógeno, arilo, $-CN$, $-OR^9$ y $-NR^9R^{10}$.

[0063] Incorporaciones preferidas de esta invención son compuestos de fórmulas IA, IB, IC, ID, IE e IF, en donde:

R^5 es fluoro, cloro o metilo;

uno de R^6 ó R^7 es H; y el otro de R^6 ó R^7 que no es H es halógeno, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alquilo cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente, en cada ocurrencia, de C_1-C_3 alquilo, halógeno, arilo, $-CN$, $-OR^9$ y $-NR^9R^{10}$.

[0064] Incorporaciones preferidas de esta invención son compuestos de fórmulas IA, IB, IC, ID e IE, en donde:

R^8 es H o halógeno.

[0065] Incorporaciones preferidas de esta invención son compuestos de formula IF, en donde:

R^8 es halógeno.

[0066] Incorporaciones preferidas de esta invención son compuestos de fórmulas IA, IB, IC, ID, IE e IF, en donde:

los sustituyentes R^1-R^8 son como se expone en la siguiente tabla B:

Tabla B

	IA	IB	IC	ID		IF
R ¹	C ₁ -C ₃ alquilo					
R ²	H, C ₁ -C ₄ alquilo o C ₁ -C ₆ haloalquilo					
R ³	C ₁ -C ₆ alquilo, C ₃ -C ₆ cicloalquilo o C ₄ -C ₇ cicloalquil-alquilo, cada uno sustituido opcionalmente	-O(fenilo) o -O(bencilo), cada uno sustituido opcionalmente	H; o, alternatively, C ₁ -C ₆ alquilo, C ₃ -C ₆ cicloalquilo o C ₄ -C ₇ cicloalquil-alquilo, cada uno sustituido opcionalmente, o -(O)fenil o -O(bencilo), cada uno sustituido opcionalmente			
R ⁴	H; o, alternatively, C ₁ -C ₄ alquilo, C ₃ -C ₆ cicloalquilo o C ₄ -C ₇ cicloalquil-alquilo, cada uno sustituido opcionalmente, -NR ¹¹ R ¹² ; o -(O)fenilo o -O(bencilo), cada uno sustituido opcionalmente.	C ₁ -C ₄ alquilo, C ₃ -C ₆ cicloalquilo o C ₄ -C ₇ cicloalquil-alquilo, cada uno sustituido opcionalmente	-O(fenilo) o -O(bencilo), cada uno sustituido opcionalmente	H; o, alternatively, C ₁ -C ₆ alquilo, C ₃ -C ₆ cicloalquilo o C ₄ -C ₇ cicloalquil-alquilo, cada uno sustituido opcionalmente, NR ¹¹ R ¹² ; o -(O)fenilo o -O(bencilo), cada uno sustituido opcionalmente		
R ⁵	H, halógeno -OR ¹¹ , -NR ¹¹ R ¹² , C ₁ -C ₆ alquilo o C ₁ -C ₆ alquilo opcionalmente sustituido				F, Cl, Me	Véase R ⁵ para IA-ID
R ⁶ , R ⁷	H, halógeno, -OR ¹¹ , -NR ¹¹ R ¹² , C ₁ -C ₆ alquilo o C ₁ -C ₆ alquilo opcionalmente sustituido				Uno es H y el otro es halógeno -OR ¹¹ , -NR ¹¹ R ¹² , C ₁ -C ₆ alquilo o C ₁ -C ₆ alquilo sustituido opcionalmente	Véase R ⁶ , R ⁷ para IA-ID
R ⁸	H, halógeno -OR ¹¹					halógeno

[0067] Incorporaciones más preferidas de esta invención son compuestos en donde:

- R¹ es C₁-C₃ alquilo;
- R² es H o C₁-C₃ alquilo;
- R³ es H, C₁-C₄ alquilo, -O(fenilo) o -O(fenilo) sustituido opcionalmente, más preferiblemente, halógeno;

R^4 es H, C_1 - C_4 alquilo, -O(fenilo) o -O(fenilo) sustituido opcionalmente, más preferiblemente, halógeno o -O(fenilo) sustituido opcionalmente, más preferiblemente, halógeno;

R^5 es F, Cl o Me, más preferiblemente, -OR¹¹, en donde R^{11} es C_1 - C_3 alquilo;

R^6 es H o, más preferiblemente, Cl, F, C_1 - C_3 alquilo, C_1 - C_3 alquilo halo sustituido, o -OR¹¹, R^{11} es C_1 - C_3 alquilo o -NR¹¹R¹²;

R^7 es H o, más preferiblemente, Cl, F, C_1 - C_3 alquilo o -OR¹¹, en donde R^{11} es C_1 - C_3 alquilo.

[0068] Incorporaciones adicionales más preferidas de esta invención son compuestos en donde:

R^1 es CH₃;

R^2 es H o CH₃;

R^3 es H, CH₃, o -O(fenilo) o -O-CH₂-(fenilo), cada uno de dicho -O(fenilo) o -O-CH₂-(fenilo) se sustituye de manera opcional de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente, en cada ocurrencia, de halógeno, ciano, C_1 - C_4 alquilo, C_1 - C_4 haloalquilo, o C_1 - C_4 alcoxi;

R^4 es H, F, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)CH₃, -O(fenilo) o -O-CH₂-fenilo, donde cada uno de dicho -O(fenilo) o -O-CH₂-(fenilo) se sustituye de manera opcional de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente, en cada ocurrencia, de halógeno, ciano, C_1 - C_4 alquilo, C_1 - C_4 haloalquilo, o C_1 - C_4 alcoxi;

R^5 es H, CH₃, OCH₃, F o Cl;

R^6 es H, CH₃, -OCH₃, F, Cl o CF₃;

R^7 es H, F, Cl, CH₃, o OCH₃; y

R^8 es halógeno.

[0069] Incorporaciones adicionales más preferidas de esta invención son compuestos de fórmulas IA-IF₃ en donde:

R^1 - R^8 son como siguen:

Tabla C

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
Me	H	H	Me	H	H	H	H
Me	H	H	Me	H	OMe	H	H
Me	H	H	Me	H	F	H	H
Me	H	H	Me	F	H	H	H
Me	H	H	Me	F	F	H	H
Me	H	H	Me	Me	F	H	H
Me	H	H	Me	Cl	F	H	H
Me	H	H	Me	Cl	H	H	H
Me	H	H	Me	H	Me	H	H
Me	H	H	Me	F	Me	H	H
Me	H	H	Me	H	Cl	H	H
Me	H	H	Me	F	Cl	H	H
Me	H	H	Me	Cl	Cl	H	H
Me	H	H	Et	H	H	H	H
Me	H	H	Et	F	F	H	H
Me	H	H	F	H	OMe	H	H
Me	H	H	F	F	OMe	H	H
Me	H	H	F	F	Me	H	H
Me	H	H	F	F	Cl	H	H
Me	H	H	F	F	F	H	H
Me	H	H	F	Cl	H	H	H
Me	H	H	CN	H	H	H	H
Me	H	H	CF ₃	H	H	H	H
Me	Me	H	Me	H	H	H	H
Me	Me	H	H	H	Cl	H	H
Me	Me	H	H	F	F	H	H
Me	H	Me	Me	H	H	H	H
Me	H	F	Me	H	H	H	H
Me	H	Me	F	H	H	H	H
Me	H	OMe	Me	H	H	H	H
Me	H	OH	Me	H	H	H	H
Me	H	H	OCF ₃	H	H	H	H
Me	H	H	OMe	F	F	H	H
Me	H	H	OMe	Me	F	H	H
Me	H	H	OMe	F	Me	H	H
Me	H	H	OMe	Me	H	H	H
Me	H	H	O(Ph)	H	H	H	H
Me	H	H	O(4-OMePh)	H	H	H	H
Me	H	H	O(CH ₂ Ph)	H	H	H	H
Me	H	H	OH	Me	H	H	H
Me	H	H	OH	F	Me	H	H
Me	H	H	OH	Me	F	H	H
Me	H	H	OH	F	F	H	H
Me	H	H	H	CN	H	H	H
Me	H	Me	H	H	H	H	H
Me	H	Me	H	H	F	H	H

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
Me	H	Me	H	F	F	H	H
Me	H	Me	H	F	H	F	H
Me	H	Me	H	F	H	H	H
Me	H	Me	H	Me	F	H	H
Me	H	Me	H	Cl	F	H	H
Me	H	Me	H	Cl	Cl	H	H
Me	H	Me	H	Cl	H	H	H
Me	H	Me	H	H	Cl	H	H
Me	H	Me	H	F	Cl	H	H
Me	H	Me	H	H	OMe	H	H
Me	H	Me	H	H	CN	H	H
Me	H	Me	H	H	CF ₃	H	H
Me	H	Me	H	H	Me	H	H
Me	H	CH ₂ NHMe	H	H	H	H	H
Me	H	CH ₂ OH	H	H	H	H	H
Me	H	SO ₂ NH ₂	H	H	H	H	H
Me	H	SO ₂ NHMe	H	H	H	H	H
Me	H	OMe	H	H	Me	H	H
Me	H	OMe	H	F	H	F	H
Me	H	OMe	H	Cl	H	H	H
Me	H	OMe	H	Cl	Cl	H	H
Me	H	OMe	H	F	Cl	H	H
Me	H	OMe	H	Cl	F	H	H
Me	H	H	H	F	H	F	H
Me	H	H	H	F	H	Cl	H
Me	H	H	Me	F	H	F	H
Me	H	H	Me	F	H	Cl	H
Me	H	H	H	F	F	F	H
Me	H	H	H	F	H	H	H
Me	H	H	H	F	Me	H	H
Me	H	H	H	Me	F	H	H
Me	H	H	H	F	F	H	H
Me	H	H	H	Cl	H	H	H
Me	H	H	H	F	Cl	H	H
Me	H	H	H	Cl	F	H	H
Me	H	H	H	CN	H	H	H
Me	H	H	H	H	NHCOMe	H	H
Me	H	H	H	H	Cl	H	F
Me	Me	H	Me	F	H	F	H
Me	H	H	Me	F	F	F	H
Et	H	H	Me	H	F	H	H
Me	H	H	Me	H	F	H	OH
Me	H	F	CH ₂ Me	H	H	H	H
Me	H	H	CH ₂ NH ₂	H	H	H	H
Me	H	H	CH ₂ NHMe	H	H	H	H
Me	H	OH	CN	H	H	H	H
Me	H	H	CH ₂ OH	H	H	H	H
Et	H	H	H	H	H	H	H

[0070] Es decir, los compuestos específicamente preferidos son:

- 2,7-dimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 4-(4-metoxi)fenil-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 2,7-dimetil-4-(4-fluoro)fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 2,7-dimetil-4-(3-fluoro)fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 4-(3,4-difluoro)fenil-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 2,7-dimetil-4-(4-fluoro-3-metil)fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 4-(3-cloro-4-fluoro)fenil-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 4-(3-cloro)fenil-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 2,7-dimetil-4-(4-metil)fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 2,7-dimetil-4-(3-fluoro-4-metil)fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 4-(4-cloro)fenil-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 4-(4-cloro-3-fluoro)fenil-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 4-(3,4-dicloro)fenil-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 7-etil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 4-(3,4-difluoro)fenil-7-etil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 7-fluoro-4-(4-metoxi)fenil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 7-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxi)fenil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 7-fluoro-4-(3-fluoro-4-metil)fenil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 7-fluoro-4-(4-cloro-3-fluoro)fenil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 4-(3,4-difluoro)fenil-7-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 4-(3-cloro)fenil-7-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 7-ciano-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 2-metil-4-fenil-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 4-fenil-1,2,7-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 4-(4-cloro)fenil-1,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 4-(3,4-difluoro)fenil-1,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 4-fenil-2,7,8-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 2,7-dimetil-8-fluoro-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

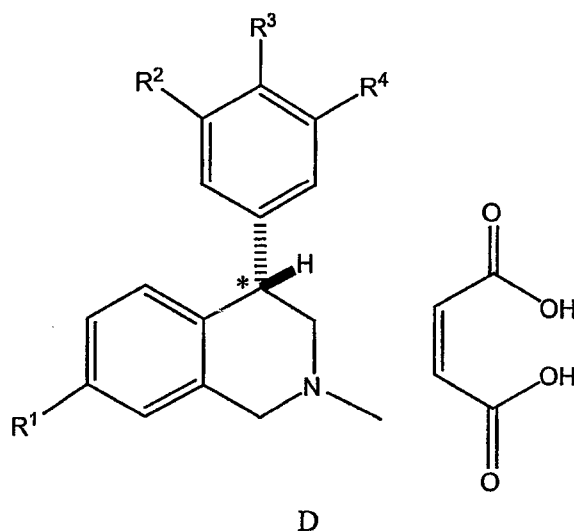
2,8-dimetil-7-fluoro-4-fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
2,7-dimetil-8-metoxi-4-fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
2,7-dimetil-8-idroxi-4-fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
2-metil-4-fenil-7-trifluorometoxi-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-(3,4-difluoro)fenil-7-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-(4-fluoro-3-metil)fenil-7-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-(3-fluoro-4-metil)fenil-7-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
7-metoxi-4-(3-metil)fenil-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
2-metil-7-fenoxi-4-fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
7-(4-metoxi)fenoxi-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
7-benciloxi-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
7-idroxi-2-metil-4-(3-metil)fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-(3-fluoro-4-metil)fenil-7-idroxi-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-(4-fluoro-3-metil)fenil-7-idroxi-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-(3,4-difluoro)fenil-7-idroxi-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-(3-ciano)fenil-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
2,8-dimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
2,8-dimetil-4-(4-fluoro)fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-(3,4-difluoro)fenil-2,8-dimetil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-(3,5-difluoro)fenil-2,8-dimetil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
2,8-dimetil-4-(3-fluoro)fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
2,8-dimetil-4-(4-fluoro-3-metil)fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-(3-cloro-4-fluoro)fenil-2,8-dimetil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-(3,4-dicloro)fenil-2,8-dimetil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-(3-cloro)fenil-2,8-dimetil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-(4-cloro)fenil-2,8-dimetil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-(4-cloro-3-fluoro)fenil-2,8-dimetil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
2,8-dimetil-4-(4-metoxi)fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;

4-(4-ciano)fenil-2,8-dimetil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
2,8-dimetil-4-(4-trifluorometil)fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
2,8-dimetil-4-(4-metil)fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
2-metil-8-(N-metilamino)metil-4-fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
8-(hidroxi)metil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
2-metil-4-fenil-8-sulfonamida-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
2-metil-8-(N-metil)sulfonamida-4-fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
8-metoxi-2-metil-4-(4-metil)fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-(3,5-difluoro)fenil-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-(3-cloro)fenil-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-(3,4-dicloro)fenil-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-(4-cloro-3-fluoro)fenil-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-(3-cloro-4-fluoro)fenil-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-(3,5-difluoro)fenil-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-(3-cloro-5-fluoro)fenil-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-(3,5-difluoro)fenil-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-(3-cloro-5-fluoro)fenil-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
2-metil-4-(3,4,5-trifluoro)fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-(3-fluoro)fenil-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-(3-fluoro-4-metil)fenil-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-(4-fluoro-3-metil)fenil-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-(3,4-difluoro)fenil-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-(3-cloro)fenil-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-(4-cloro-3-fluoro)fenil-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-(3-cloro-4-fluoro)fenil-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-(3-ciano)fenil-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-(4-acetanilida)-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-(4-cloro)fenil-4-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
(3,5-difluoro)-4-fenil-1,2,7-trimetil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;

(8-fluoro-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)-N-metilmetanamina;
 (2-metil-4-fenil-7-isoquinolinil)-N-metilmetanamina;
 N-metil(2-metil-4-fenil-7-isoquinolinil)-N-metilmetanamina;
 8-hidroxi-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolina
 carbonitrilo;
 (2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)metanol; y
 2-etil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina; o
 su óxido, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco.

[0071] Compuestos aún más preferidos de esta invención incluyen aquellos (+) enantiómeros de compuestos de fórmulas IA-IF, seleccionados de tabla D:

TABLA D



Ej.	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	Columna Chiral Technologies	%IPA en Hexanos	Orden del Pico	<u>Mp (°C)</u>
1	H	H	Me	F	Chiralcel® OD	10	1°	190.0-190.5
2	OMe	H	F	F	Chiralpak® AD	10	2°	160.0-163.5
3	Me	H	F	F	Chiralpak® AD	2.5	2°	136.0-138.0
4	H	H	Cl	F	Chiralcel® OD	10	1°	171.0-172.0
5	H	H	F	F	Chiralcel® OD	10	1°	138.0-139.0
6	Me	F	H	F	Chiralpak® AD	10	2°	174.0-175.0
7	Me	H	F	H	Chiralpak® AD	10	2°	144.5-146.0
8	Me	H	H	F	Chiralpak® AD	10	2°	172.0-173.5

[0072] Otro aspecto preferido de la invención es una mezcla de compuestos de fórmulas (IA-F) en donde el compuesto de fórmulas (IA-F) es radiomarcado, es decir, en donde uno o más de los átomos descritos se reemplazan por un isótopo radioactivo de ese átomo (por ejemplo, C se reemplaza por ^{14}C y H se reemplaza por ^3H). Tales compuestos poseen una variedad de usos potenciales, por ejemplo, como estándares y reactivos en determinar la capacidad de un producto farmacéutico de unirse a proteínas neurotransmisoras.

[0073] Otro aspecto de la invención es una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmulas (IA-F) y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0074] Otro aspecto de esta invención es un método de tratar un trastorno que se crea o depende de una disponibilidad disminuida de serotonina, norepinefrina o dopamina, que comprende administrar a un paciente necesitado de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmulas (IA-F), o su sal farmacéuticamente aceptable.

[0075] Otro aspecto de la invención es un método de tratar un trastorno que se crea o depende de una disponibilidad disminuida de serotonina, norepinefrina o dopamina, que comprende administrar a un paciente necesitado de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmulas (IA-F), o su sal farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista de receptor de serotonina IA, o su sal farmacéuticamente aceptable.

[0076] Otro aspecto de la invención es un método de tratar un trastorno aludido en las incorporaciones ya mencionadas, en donde el trastorno se selecciona del grupo: deterioro del conocimiento, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés agudo, fobia social, fobias simples, trastorno disfórico pre-menstrual, trastorno de ansiedad social, trastorno depresivo mayor, trastornos alimenticios, obesidad, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno por atracones compulsivos, trastornos de abusos de sustancias, dependencias de sustancias químicas, adicción a la

nicotina, adicción a la cocaína, adicción al alcohol, adicción a las anfetaminas, síndrome de Lesch-Nyhan, enfermedades neurodegenerativas, síndrome de fase luteínica tardía, narcolepsia, síntomas psiquiátricos consistentes en ira, sensibilidad al rechazo, trastornos del movimiento, síndrome extrapiramidal, trastorno de tics, síndrome de piernas inquietas, discinesia tardía, trastorno alimenticio relacionado con el sueño, síndrome de comer por la noche, incontinencia urinaria por estrés, migraña, dolor neuropático, neuropatía diabética, síndrome de fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, disfunción sexual, eyaculación precoz e impotencia masculina.

[0077] Otro aspecto de la invención es un método terapéutico descrito en esta solicitud en donde se emplea el (+)- estereoisómero del compuesto de fórmulas (IA-F).

[0078] Otro aspecto de la invención es un método terapéutico descrito en esta solicitud en donde se emplea el (-)- estereoisómero del compuesto de fórmulas (IA-F).

[0079] Se observa que ciertas características de la invención que, por razones claridad, se describen en el contexto de incorporaciones separadas, pueden proporcionarse igualmente en combinación en una incorporación única. Inversamente, varias características de la invención que, por razones de brevedad, se describen en el contexto de una incorporación única, pueden proporcionarse asimismo en forma separada o en cualquier sub-combinación apropiada.

Preparación de Compuestos de la Invención

[0080] Los compuestos de acuerdo con la invención, por ejemplo, materiales iniciales, intermedios o productos, se preparan como se describe en esta solicitud o mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos, con lo cual se da a entender métodos empleados hasta ahora o descritos en la literatura.

[0081] Compuestos útiles de acuerdo con la invención pueden prepararse mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos, con

lo cual se da a entender métodos empleados hasta ahora o descritos en la literatura, por ejemplo los descritos por R. C. Larock en *Comprehensive Organic Transformations*, VCH publishers, 1989.

[0082] Un compuesto de fórmulas (IA-F), incluido un grupo que contenga uno o más átomos de anillo nitrógeno, puede convertirse en el compuesto correspondiente en donde uno o más átomos de anillo nitrógeno del grupo se oxidiza a un N-óxido, preferiblemente haciendo reaccionar con un perácido, por ejemplo ácido peracético en ácido acético, o ácido m-cloroperoxibenzoico en un disolvente inerte tal como diclorometano, a una temperatura desde alrededor de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, preferiblemente a temperatura elevada.

[0083] En las reacciones descritas a continuación puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, donde éstos son deseables en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Grupos protectores convencionales pueden utilizarse de acuerdo con la práctica estándar, por ejemplo, véase T. W. Green y P.G.M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991; J. F. W. McOmie en "Protective Groups in Organic Chemistry" Plenum Press, 1973.

[0084] Los compuestos provistos en esta solicitud se sintetizan, por ejemplo, usando los métodos descritos más adelante (véase los Esquemas 1-4), junto con métodos conocidos en el arte de la química orgánica sintética, o variaciones de ellos, como observarán los expertos en el arte. Métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, aquellos métodos descritos más adelante.

[0085] Los compuestos de fórmulas (IA-F) de esta invención, por ejemplo, se preparan de acuerdo con el Esquema 1. El tratamiento de una acetofenona opcionalmente sustituida de fórmula (II) con agentes bromantes comunes tales como, pero no limitados a, bromo, NBS, o tribromuro de tetrabutilamonio proporciona fácilmente las bromoacetofenonas deseadas de fórmula (III, X=Br). Estas reacciones se conducen óptimamente en ácido acético o cloruro de metileno con metanol

usado como co-disolvente para el reactivo tribromuro con temperaturas de reacción en o por debajo de la temperatura ambiente. Otra incorporación de esta metodología incluiría compuestos de fórmula (III, X=Cl).

[0086] Las acetofenonas de fórmula (II) se encuentran disponibles de fuentes comerciales o se obtienen convenientemente mediante varios métodos bien conocidos, incluido el tratamiento de los intermedios de ácido benzoico correspondientes con dos equivalentes estequiométricos de metil litio como se describe exhaustivamente en la reseña de Jorgenson, M.J. (*Organic Reactions*, 1970, 18, pg. 1). Alternativamente, se pueden tratar los benzaldehídos correspondientes con un nucleófilo alquilo de Grignard (por ejemplo, MeMgBr) o litio alquilo (por ejemplo, MeLi) seguido por oxidación rutinaria a la cetona como bien se demuestra por Larock, R.C. (*Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, New York, 1989, p. 604).

[0087] El tratamiento de intermedios de fórmula (III) con intermedios de fórmula $(R^3, R^4\text{-Ph})\text{-CH(R}^2\text{)-NHR}^1$ genera perfectamente productos de alquilación de fórmula (V). Las reacciones de alquilación pueden conducirse bajo una amplia variedad de condiciones familiares a una persona experta en el arte de la síntesis orgánica. Disolventes típicos incluyen acetonitrilo, tolueno, éter dietílico, tetrahidrofurano, sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, cloruro de metileno, y alcoholes alquílicos inferiores incluido etanol. Las reacciones pueden llevarse exitosamente a cabo a temperaturas que varían de 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente empleado. La evolución de la reacción se determina convencionalmente por métodos cromatográficos y espectroscópicos. La reacción de alquilación se conduce opcionalmente con la adición de una base orgánica no nucleófila tal como, pero no limitada a, piridina, trietilamina y diisopropil etilamina.

[0088] Las aminas N-bencílicas R^1 -sustituidas de fórmula $(R^3, R^4\text{-Ph})\text{-CH(R}^2\text{)-NHR}^1$ pueden adquirirse de fuentes comerciales, o alternativamente, obtenerse de un sencillo protocolo de aminación reductora. En consecuencia, compuestos con contenido de carbonilo de

fórmulas (IV, Esquema 1) pueden tratarse con H_2N-R^1 en disolventes alcohólicos alquílicos inferiores (preferiblemente metanol) a temperaturas en o por debajo de la temperatura ambiente. La imina resultante puede reducirse muy comúnmente con borohidruros de metales alcalinotérreos (preferiblemente borohidruro de sodio) para proporcionar el intermedio amina deseado.

[0089] La reducción de compuestos de fórmula (V) a los alcoholes bencílicos de fórmula (VI) se realiza con muchos agentes reductores incluidos, por ejemplo, borohidruro de sodio, borohidruro de litio, borano, hidruro de diisobutilaluminio, e hidruro de aluminio y litio. Las reducciones se llevan a cabo durante un período de tiempo entre 1 hora a 3 días a temperatura ambiente o temperatura elevada hasta el punto de reflujo del disolvente empleado. Si se utiliza borano, éste puede emplearse como un complejo por ejemplo, pero no limitado a, complejo borano-sulfuro de metilo, complejo borano-piperidina, complejo borano-tetrahidrofurano. Un experto en el arte entenderá la combinación óptima de agentes reductores y condiciones de reducción necesarias o puede consultar con fines de orientación el texto de Larock, R.C. (*Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, New York, 1989, p. 527).

[0090] Compuestos de fórmula (VI) pueden ciclarse en los compuestos objetivo de fórmula IA-IF de esta invención mediante un corto tratamiento con un ácido fuerte. Ácidos apropiados incluyen, pero no se limitan a, ácido sulfúrico concentrado, ácido polifosfórico, ácido metanosulfónico y ácido trifluoroacético. Las reacciones se ejecutan sin adiciones o en la presencia opcional de un co-disolvente tal como, por ejemplo, cloruro de metileno o 1,2-dicloroetano. Las ciclaciones pueden conducirse a temperaturas en el rango de 0°C hasta el punto de reflujo del disolvente empleado. Un experto en el arte de la química heterocíclica entenderá fácilmente estas condiciones y puede consultar las enseñanzas de Mondeshka, *et al.*, (*Il Farmaco*, 1994, 49, 475-480) o Venkov, *et al.*, (*Synthesis*, 1990, 253-255). Las ciclaciones pueden efectuarse asimismo por tratamiento de compuestos de fórmula (VI) con ácidos fuertes de Lewis,

tales como por ejemplo, tricloruro de aluminio típicamente en disolventes halogenados tales como cloruro de metileno. Un experto en el arte estará familiarizado con los precedentes enseñados por Kaiser, *et al.*, (*J. Med. Chem.*, 1984, 27, 28-35) y Wyrick, *et al.*, (*J. Med. Chem.*, 1981, 24, 1013-1015).

[0091] Compuestos de fórmula IA-IF pueden obtenerse en forma (R) y (S) enantioméricamente pura por cristalización con sales quirales bien conocidas por un experto en el arte o, alternativamente, pueden aislarse mediante HPLC quiral empleando columnas quirales disponibles en el comercio.

[0092] Alternativamente, compuestos de fórmulas (V) y (VI) pueden prepararse como se describe en el Esquema 2. Por consiguiente, las haloacetofenonas de fórmula pueden tratarse con aminas simples de fórmula H_2N-R^1 bajo condiciones de alquilación como ya se describió (*véase más arriba*) para proporcionar compuestos de fórmulas (VII). A continuación puede realizarse una segunda alquilación utilizando reactivos de fórmula (VIII) donde X representa un grupo saliente, tal como por ejemplo, pero no limitado a, halógeno, mesilato, o tosilato para proporcionar el intermedio común de fórmula (V). Reactivos de fórmula (VIII) son obtenibles, a su vez, del compuesto carbonilo apropiadamente sustituido de fórmula (IV) mediante reducción (*véase más arriba*) y activación.

[0093] La activación al grupo saliente X se efectúa mediante tratamiento del alcohol con cloruro de metanosulfonilo o cloruro de *p*-toluenosulfonilo en la presencia de una base no nucleófila tal como, pero no limitada a, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), piridina o trietilamina. La reacción se realiza comúnmente en disolvente orgánico halogenado, por ejemplo, cloruro de metileno, y a temperaturas desde - 78°C hasta el punto de ebullición del disolvente empleado. La activación bencílica al grupo saliente X puede efectuarse asimismo por tratamiento con agentes halogenantes tales como, pero no limitados a, SO_2Cl_2 , Cl_2 , PCl_5 , Br_2 , $CuBr_2$, NBS, y CBr_4 . Las diferentes condiciones necesarias para llevar a cabo esta

transformación serán fácilmente evidentes a los expertos en el arte de la química orgánica, y referencia adicional sobre la activación bencílica puede obtenerse de Larock, R.C. (*Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, New York, 1989, p. 313).

[0094] La flexibilidad de la síntesis se demuestra aún más por una secuencia alternativa de reacciones, en donde (VII) puede reducirse (*véase más arriba*) y o bien i) alquilarse, como se indica anteriormente, con (VIII) para proporcionar (VI) o bien ii) condensarse con (IV) seguido por reducción de imina *in-situ* para proporcionar también (VI). Donde $R^5=R^6=R^7-H$, y el derivado alcohol (metilaminometil)bencílico puede obtenerse de fuentes comerciales.

[0095] Compuestos de fórmulas IA-IF de esta invención pueden prepararse asimismo de acuerdo con el Esquema 3. El tratamiento de un 2-yodobenzaldehído apropiadamente sustituido (o un 2-bromobenzaldehído) (X) con una amina H_2N-R^1 en disolventes de alcohol alquílico inferior seguido por reducción de la imina resultante como se describe anteriormente en el Esquema 1 (*véase más arriba*) proporciona un intermedio (2-1 o Br), R^2 , R^3 - $PhCH_2-NH-R^1$ el cual, si se trata con una bromoacetofenona opcionalmente sustituida (como se describe para la síntesis de (V), Esquema 1) proporciona el producto de alquilación (XI).

[0096] Compuestos de fórmula (XI) pueden tratarse con bases fuertes, tales como, pero no limitadas bases de litio y alquilo inferior (C_{1-6}) (preferiblemente t-BuLi o n-BuLi) para proporcionar el intercambio anticipado halógeno-metal, seguido por ciclación intramolecular de Barbier para generar compuestos de fórmulas (IA-IE, $R^8=OH$). Disolventes inertes tales como éteres dialquílicos (preferiblemente éter dietílico), éteres cíclicos (preferiblemente tetrahirofurano o 1,4-dioxano), etc., son necesarios, y temperaturas de reacción se mantienen bajas ($-78^\circ C$ a $-25^\circ C$) para evitar sub-productos. Alternativamente, puede efectuarse intercambio halógeno-metal en la presencia de níquel de valencia cero, caso en el cual N,N-dialquilformamidas (preferiblemente dimetilformamida) sirven como disolventes ideales. Un experto en el arte de la síntesis orgánica entenderá

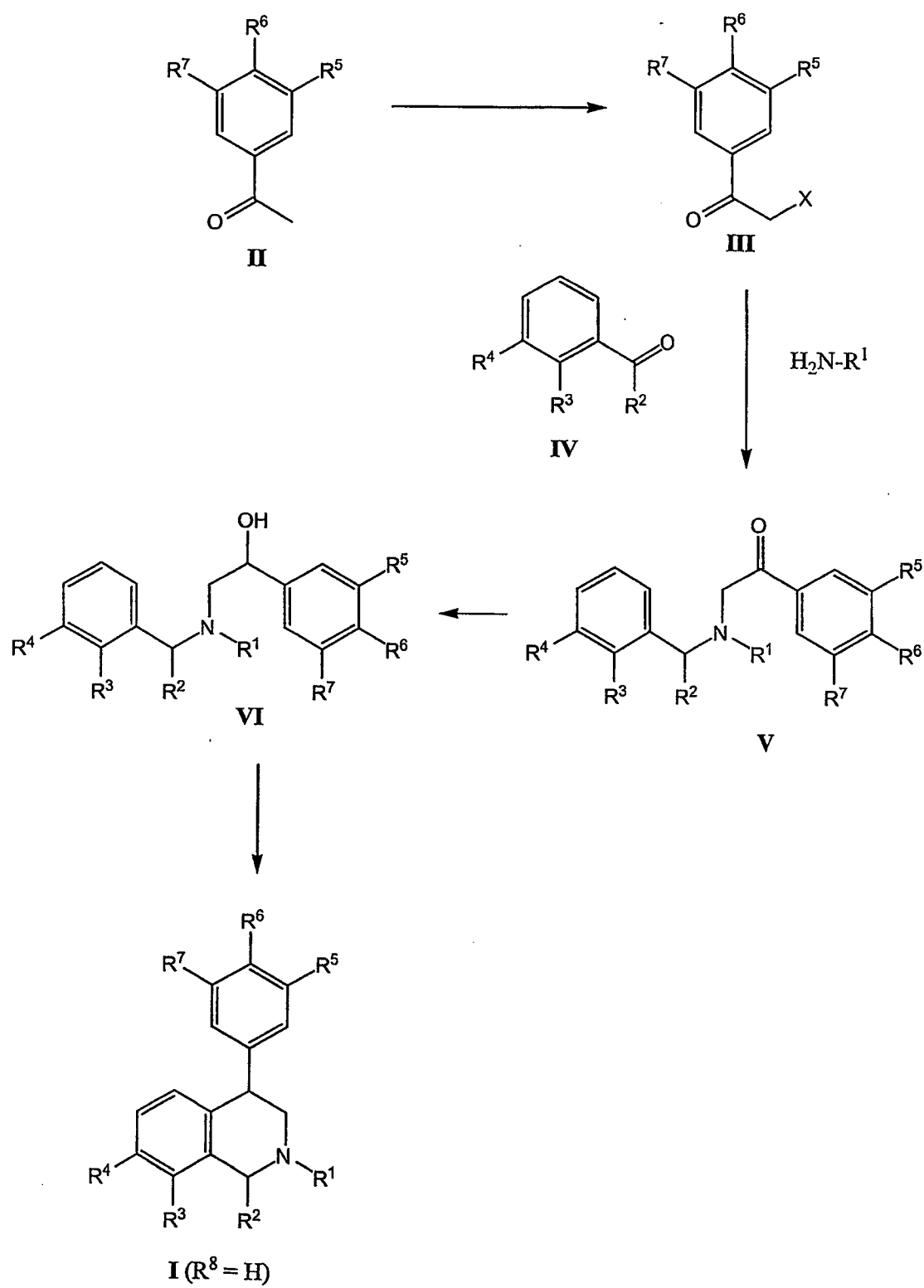
la combinación óptima de condiciones y puede buscar referencia adicional de Kihara, *et al.* (Tetrahedron, 1992, 48, 67-78), y Blomberg, *et al.* (Synthesis, 1977, p. 18-30). Adicionalmente, compuestos de fórmulas (IA-E, $R^8=OH$) pueden alquilarse fácilmente (*véase más arriba*) para proporcionar compuestos de fórmulas (IA-E, $R^8=OR^{11}$). Finalmente, el tratamiento posterior de compuestos de fórmulas (IA-E, $R^8=OH$) con un reactivo halogenante o, específicamente, un reactivo fluorante tales como, pero no limitados a, trifluoruro dietilaminosulfúrico (DAST), proporciona fácilmente compuestos de fórmulas (IA-F, $R^8=F$). Referencia adicional puede obtenerse de la reseña de Hudlicky (*Organic Reactions*, 1985, 35, p. 513-637).

[0097] Compuestos de fórmulas IA-F de esta invención pueden prepararse igualmente de acuerdo con el Esquema 4. 4-Bromoisoquinolinas (XII) pueden tratarse con un ácido aril bórico o un éster de ácido aril bórico donde Y es equivalente a $B(OH)_2$ o $B(OR^a)(OR^b)$ (donde R^a y R^b son alquilo inferior, es decir C_1-C_6 , o tomados conjuntamente, R^a y R^b son alquileo inferior, es decir C_2-C_{12}) en la presencia de un catalizador de metal con o sin una base en un disolvente inerte para producir compuestos isoquinolina de fórmula (XIII). Los catalizadores de metal incluyen, pero no se limitan a, sales o complejos fosfina de Cu, Pd, o Ni (por ejemplo, $Cu(OAc)_2$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $NiCl_2(PPh_3)_2$). Las bases pueden incluir, pero no se limitan a, carbonatos de metal alcalinotérreo, bicarbonatos de metal alcalinotérreo, hidróxidos de metal alcalinotérreo, carbonatos de metal alcalino, bicarbonatos de metal alcalino, hidróxidos de metal alcalino, hidruros de metal alcalino (preferiblemente hidruro de sodio), alcóxidos de metal alcalino (preferiblemente metóxido de sodio o etóxido de sodio), hidruros de metal alcalinotérreo, dialquilamidas de metal alcalino (preferiblemente diisopropilamida de litio), bis(trialquilsilil)amidas de metal alcalino (preferiblemente bis(trimetilsilil)amida de sodio), trialquilaminas (preferiblemente diisopropiletilamina o trietilamina) o aminas aromáticas (preferiblemente piridina). Los disolventes inertes pueden incluir, pero no se limitan a acetonitrilo, éteres dialquílicos

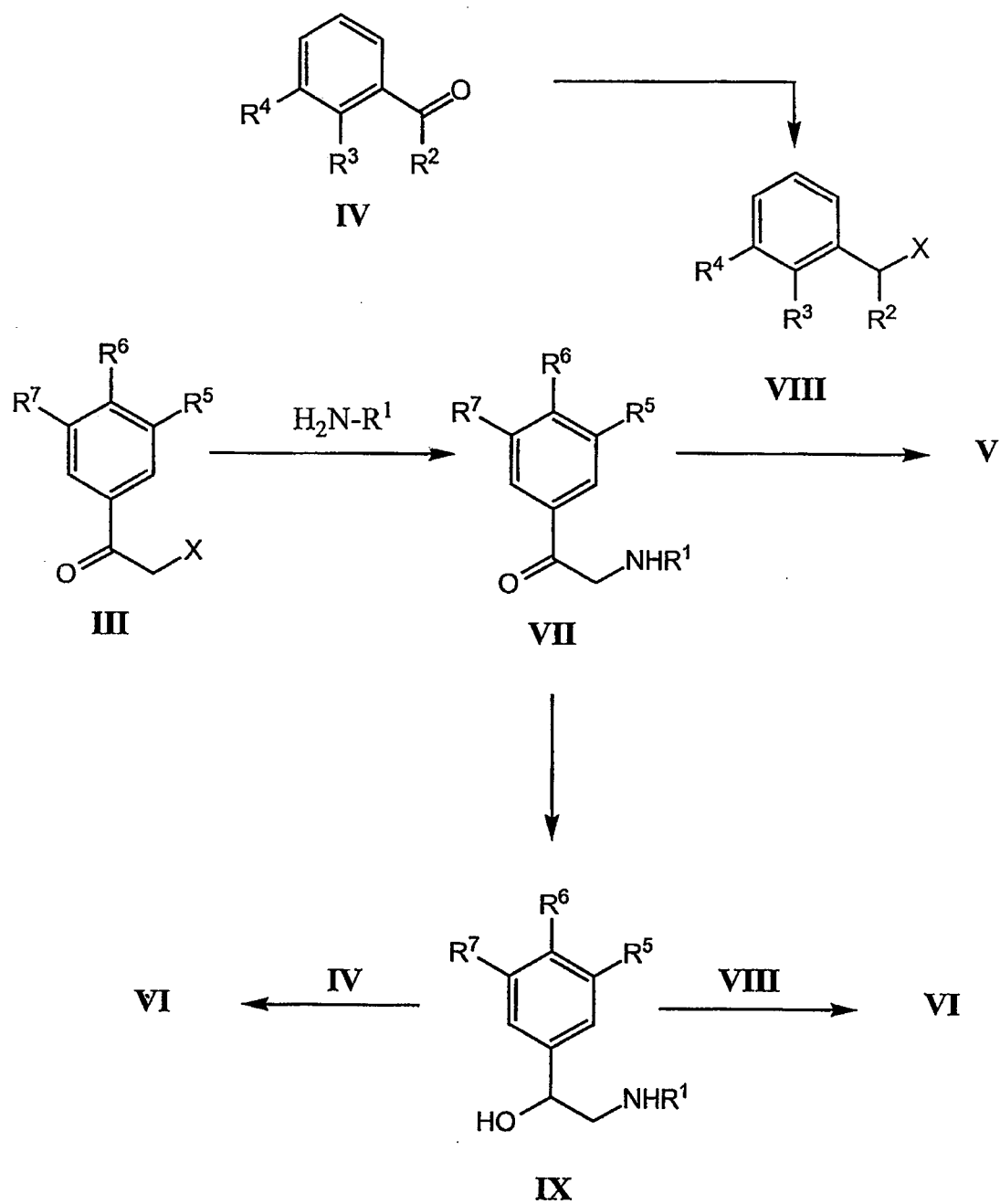
(preferiblemente éter dietílico), éteres cíclicos (preferiblemente tetrahydrofurano o 1,4-dioxano), N,N-dialquilacetamidas (preferiblemente dimetilacetamida), N,N-dialquilformamidas (preferiblemente dimetilformamida), dialquilsulfóxidos (preferiblemente sulfóxido de dimetilo), hidrocarburos aromáticos (preferiblemente benceno o tolueno) o haloalcanos (preferiblemente cloruro de metileno). Temperaturas de reacción preferidas varían desde temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente empleado. Las reacciones pueden realizarse en artículos de vidrio convencionales o en una de muchas unidades sintetizadoras paralelas disponibles en el comercio. Ácidos bóricos o ésteres de ácido bórico no disponibles en el comercio pueden obtenerse del haluro de arilo correspondiente opcionalmente sustituido como se describe por Gao, *et al.* (*Tetrahedron*, 1994, 50, 979-988).

[0098] Compuestos de fórmula (XIII) se convierten en las tetrahydroisoquinolinas objetivo de fórmula mediante un procedimiento de dos pasos empleando primero cuaternización de amina con un reactivo R¹ - LG, donde LG representa un grupo saliente apropiado tal como I, Br, O-triflato, O-tosilato, O-metanosulfonato, etc. Las reacciones se conducen de manera óptima en haloalcanos (preferiblemente cloruro de metileno), éteres dialquílicos (preferiblemente éter dietílico), éteres cíclicos (preferiblemente tetrahydrofurano o 1,4-dioxano) u otro disolvente inerte. Las reacciones se conducen en forma óptima a temperatura ambiente o por debajo de ella, y los tiempos de reacción varían desde 10 minutos a 24 horas. El segundo paso de la secuencia implica la reducción a las tetrahydroisoquinolinas de fórmulas IA-F. Óptimamente, se emplea un agente reductor suave, tal como por ejemplo, cianoborohidruro de sodio en la presencia de un catalizador ácido para facilitar la reacción. Orientación adicional para conducir efectivamente esta química puede encontrarse en las obras de Miller, *et al.* (*Synthetic Communications*, 1994, 24, 1187-1193) y Terashima, *et al.* (*Heterocycles*, 1987, 26, 1603-1610).

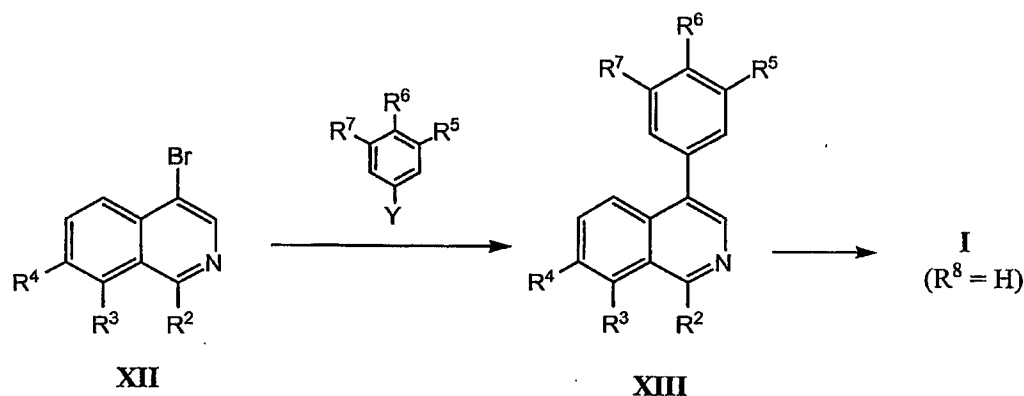
Esquema 1



Esquema 2



Esquema 4



[0099] Se observará que los compuestos útiles de acuerdo con la presente invención pueden contener centros asimétricos. Estos centros asimétricos pueden hallarse independientemente en cualquier configuración R o S y tales compuestos están en capacidad de rotar un plano de luz polarizada en un polarímetro. Si el compuesto hace que dicho plano de luz polarizada rote en una dirección anti-horaria, se dice que el compuesto es el (-) estereoisómero del compuesto. Si el compuesto hace que dicho plano de luz polarizada rote en una dirección horaria, se dice que el compuesto es el (+) estereoisómero del compuesto. Será evidente a los expertos en el arte que ciertos compuestos útiles de acuerdo con la invención pueden exhibir igualmente isomerismo geométrico. Hay que entender que la presente invención incluye isómeros geométricos individuales y estereoisómeros y sus mezclas, incluidas mezclas racémicas, de compuestos de fórmulas (IA-F) indicados más arriba en el texto. Tales isómeros pueden separarse de sus mezclas mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos, por ejemplo técnicas cromatográficas y técnicas de recristalización, o se preparan separadamente de los isómeros apropiados de sus intermedios.

[0100] Compuestos radiomarcados de la invención se sintetizan por un número de medios bien conocidos por las personas de habilidad ordinaria en el arte, por ejemplo, usando materiales de partida que incorporan uno o más radioisótopos.

[0101] Esta invención provee composiciones que contienen los compuestos descritos en esta solicitud, incluidas, en particular, composiciones farmacéuticas que comprenden cantidades terapéuticamente efectivas de los compuestos y portadores farmacéuticamente aceptables.

[0102] Es un objeto adicional de la invención proveer kits con una pluralidad de ingredientes activos (con o sin portador) que, juntos, pueden utilizarse efectivamente para llevar a cabo las novedosas terapias de combinación de la invención.

[0103] Es otro objeto de la invención proveer una composición farmacéutica novedosa que es efectiva, en y por sí misma, para utilización en una terapia benéfica de combinación porque incluye una pluralidad de ingredientes activos, que pueden utilizarse de acuerdo con la invención.

[0104] La invención provee igualmente kits o empaques individuales que combinan dos o más ingredientes activos útiles en tratar un trastorno descrito en esta solicitud. Un kit puede proveer (solo o en combinación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable), el compuesto de fórmulas (IA-F) y el ingrediente activo adicional (solo o en combinación con un diluyente o portador) seleccionado de un antagonista de receptor de serotonina 1A, un antagonista selectivo de receptor de neurocinina-1, y un precursor de norepinefrina.

[0105] En la práctica, compuestos de la presente invención pueden administrarse por lo general por vía parenteral, intravenosa, subcutánea, intramuscular, colónica, nasal, intraperitoneal, rectal u oral.

[0106] Los productos de acuerdo con la invención pueden presentarse en formas que permitan la administración por la ruta más apropiada, y la invención se refiere igualmente a composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un producto de acuerdo con la invención, las cuales son apropiadas para uso en medicina humana o veterinaria. Estas composiciones pueden prepararse de acuerdo con los métodos habituales, usando uno o más coadyuvantes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los coadyuvantes comprenden, entre otros, diluyentes, medios acuosos estériles y los diferentes disolventes orgánicos no tóxicos. Las

composiciones pueden presentarse en la forma de tabletas, píldoras, gránulos, polvos, soluciones o suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elíxires o jarabes, y pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo conformado por edulcorantes, saborizantes, colorantes, o estabilizantes con el fin de obtener preparaciones farmacéuticamente aceptables.

[0107] La elección del vehículo y el contenido de sustancia activa en el vehículo se determinan generalmente de acuerdo con la solubilidad y las propiedades químicas del producto, el modo particular de administración y las normas a observar en la práctica farmacéutica. Por ejemplo, para preparar tabletas pueden utilizarse excipientes tales como lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato dicálcico y agentes desintegrantes tales como almidón, ácidos algínicos y ciertos silicatos complejos combinados con lubricantes, tales como estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y talco. Para preparar una cápsula, es ventajoso utilizar lactosa y polietilen glicoles de alto peso molecular. Si se emplean suspensiones acuosas, éstas pueden contener agentes emulsionantes o agentes que faciliten la suspensión. Pueden usarse asimismo diluyentes tales como sacarosa, etanol, polietilen glicol, propilen glicol, glicerol y cloroformo o sus mezclas.

[0108] Para administración parenteral, se utilizan emulsiones, suspensiones o soluciones de los productos de acuerdo con la invención en aceite vegetal, por ejemplo aceite de ajonjolí, aceite de cacahuete o aceite de oliva, o soluciones acuosas-orgánicas tales como agua y propilen glicol, ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo, así como soluciones acuosas estériles de las sales farmacéuticamente aceptables. Las soluciones de las sales de los productos de acuerdo con la invención son especialmente útiles para administración mediante inyección intramuscular o subcutánea. Las soluciones acuosas, incluidas también soluciones de las sales en agua destilada pura, pueden emplearse para administración intravenosa con la condición que su pH se ajuste apropiadamente, que se amortigüen razonablemente y se hagan isotónicas con una cantidad

suficiente de glucosa o cloruro de sodio y que se esterilicen por calor, irradiación o microfiltración.

[0109] Composiciones apropiadas que contienen los compuestos de la invención pueden prepararse por medios convencionales. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden disolverse o suspenderse en un porador apropiado para uso en un nebulizador o una suspensión o solución en aerosol, o pueden absorberse o adsorberse e un portador sólido apropiado para uso en un inhalador de polvo seco.

[0110] Composiciones sólidas para administración rectal incluyen supositorios formulados de acuerdo con métodos conocidos y contienen por lo menos un compuesto de fórmulas (IA-F).

[0111] El porcentaje de ingrediente activo en las composiciones de la invención puede variar, siendo necesario que constituya una proporción tal que se obtenga una posología apropiada. Obviamente, pueden administrarse varias formas farmacéuticas unitarias a alrededor del mismo tiempo. La dosis empleada se determinará por el médico, y depende del efecto terapéutico deseado, la vía de administración y la duración del tratamiento, y la dolencia del paciente. En el adulto, las dosis van generalmente desde alrededor de 0.01 a alrededor de 100, preferiblemente alrededor de 0.01 a alrededor de 10, mg/kg de peso corporal al día mediante inhalación, desde alrededor de 0.01 a alrededor de 100, preferiblemente 0.1 a 70, más especialmente 0.5 a 10, mg/kg de peso corporal al día mediante administración oral, y desde alrededor de 0.01 a alrededor de 50, preferiblemente 0.01 a 10, mg/kg de peso corporal al día mediante administración intravenosa. En cada caso particular, las dosis se determinarán de acuerdo con los factores específicos del sujeto que se va a tratar, tales como la edad, peso, estado general de salud y otras características que pueden influir en la eficacia del producto medicinal.

[0112] Los productos de acuerdo con la invención pueden administrarse con la frecuencia que sea necesaria con el fin de 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 menos fuertes. Para otros pacientes, puede ser necesario tener tratamientos a largo plazo con un ritmo de 1 a 4 dosis al día, de acuerdo con los requerimientos fisiológicos de cada paciente particular. Generalmente, el producto activo puede administrarse oralmente 1 a 4 veces al día. Se sobreentiende que, para otros pacientes, será necesario prescribir no más de una o dos dosis al día.

[0113] La presente invención provee compuestos que inhiben la captura sináptica de norepinefrina, dopamina y serotonina y que se considera, por lo tanto, que son útiles en tratar un trastorno que se crea por, o depende de, la disponibilidad cada vez mayor de serotonina, norepinefrina o dopamina. Aunque los compuestos de las fórmulas (IA-F) inhiben la captación sináptica de norepinefrina, dopamina y serotonina, en cualquier compuesto individual, estos efectos inhibidores pueden manifestarse en concentraciones o dosis idénticas o ampliamente diferentes. Como resultado, algunos compuestos de las fórmulas (IA-F) son útiles en tratar tal trastorno con dosis con las cuales puede inhibirse sustancialmente la captura sináptica de norepinefrina, pero con las cuales no se inhibe sustancialmente la captura sináptica de serotonina o dopamina, o viceversa. Además, algunos compuestos de las fórmulas (IA-F) son útiles en tratar tal trastorno con dosis con las cuales puede inhibirse sustancialmente la captura sináptica de dopamina, pero con las cuales no se inhibe sustancialmente la captura sináptica de norepinefrina o serotonina, o viceversa. E, inversamente, algunos compuestos de las fórmulas (IA-F) son útiles en tratar tal trastorno con dosis con las cuales puede inhibirse sustancialmente la captura sináptica de serotonina, pero con las cuales no se inhibe sustancialmente la captura sináptica de norepinefrina o dopamina, o viceversa. Otros compuestos de fórmulas (IA-F) son útiles en tratar tal trastorno con dosis con las cuales se inhibe sustancialmente la captura sináptica de norepinefrina, dopamina y serotonina.

[0114] Las concentraciones o dosis con las cuales un compuesto de prueba inhibe la captura sináptica de norepinefrina, dopamina y serotonina se determina fácilmente por el uso de análisis y técnicas estándar bien

conocidos y valorados por una persona de habilidad ordinaria en el arte. Por ejemplo, el grado de inhibición con una dosis particular en ratas puede determinarse por el método de Dudley, *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 217, 834-840 (1981), el cual se incorpora por referencia.

[0115] La dosis inhibidora terapéuticamente efectiva es una que es efectiva en inhibir sustancialmente la captura sináptica de norepinefrina, la captura sináptica de dopamina, o la captura sináptica de serotonina o inhibir la captura sináptica de dos o más de captura de norepinefrina, dopamina y serotonina. La dosis inhibidora terapéuticamente efectiva puede determinarse fácilmente por aquellas personas expertas en el arte usando técnicas convencionales de búsqueda de rangos y obtenerse resultados análogos en los sistemas de prueba ya descritos.

[0116] Compuestos de esta invención proveen un índice terapéutico particularmente benéfico, relativo a otros compuestos disponibles para el tratamiento de trastornos similares. Sin pretender entrar en limitaciones teóricas, se cree que esto se debe, por lo menos en parte, a que algunos de los compuestos tienen afinidades de unión más elevadas, por ejemplo su habilidad de ser selectivos para la proteína transportadora norepinefrina ("NET") sobre los transportadores de otros neuroquímicos, por ejemplo, la proteína transportadora de dopamina ("DAT") y la proteína transportadora de serotonina ("SERT").

[0117] Las afinidades de unión se demuestran por un número de medios bien conocidos por los profesionales de habilidad ordinaria, incluidos, sin limitación, los descritos en la sección de Ejemplos incluida más adelante. En pocas palabras, por ejemplo, extractos de células con contenido de proteína, por ejemplo, células HEK293E, que expresan las proteínas transportadoras, se incuban con ligandos radiomarcados para las proteínas. La unión de los radioligandos a las proteínas es reversible en la presencia de otros ligandos de proteínas, por ejemplo, los compuestos de esta invención; dicha reversibilidad, como se describe más adelante, provee un medio de medir las afinidades de unión de los compuestos para las proteínas (K_i). Un valor K_i más alto para un compuesto es indicativo de

que el compuesto tiene menos afinidad de unión para una proteína que para un compuesto con un K_i más bajo; inversamente, valores K_i menores son indicativos de afinidades de unión más grandes.

[0118] En consecuencia, la diferencia en la selectividad del compuesto para las proteínas se indica por un K_i más bajo para la proteína para la cual el compuesto es más selectivo, y un K_i más alto para la proteína para la cual el compuesto es menos selectivo. Por lo tanto, entre más alta la relación en los valores K_i de un compuesto para la proteína A sobre la proteína B, mayor es la selectividad de los compuestos para ésta última sobre la primera (teniendo la primera un K_i más alto y la última un K_i inferior para ese compuesto). Los compuestos provistos en esta solicitud inducen menos efectos secundarios durante el uso terapéutico debido a su selectividad para la proteína transportadora de norepinefrina, como se indica por las relaciones de sus K_i para la unión a NET sobre aquellas para la unión a otras proteínas transportadoras, por ejemplo, DAT y SERT. Generalmente, algunos de los compuestos de esta invención tienen una relación K_i para DAT/NET de por lo menos alrededor de 2:1; tienen además generalmente una relación SERT/NET de por lo menos alrededor de 20:1.

[0119] Más aún, la evaluación *in vivo* de la actividad de compuestos en los transportadores NE y DA es, por ejemplo, determinando su capacidad de prevenir los efectos sedantes de la tetrabenazina (TBZ) (véase, por ejemplo, G. Stille, *Arzn. Forsch* 14:534-537, 1964, cuyo contenido se incorpora en esta solicitud por referencia). Dosis aleatorizadas y codificadas de compuestos de prueba se administran a ratones, como lo es luego una dosis de tetrabenazina. A continuación los animales se evalúan con respecto al antagonismo de la pérdida y exploratoria inducida por tetrabenazina y ptosis en intervalos específicos de tiempo luego de la administración del medicamento. La actividad exploratoria se evalúa, por ejemplo, poniendo al animal en el centro de un círculo y luego evaluando la cantidad de tiempo que toma para que el animal cruce el perímetro del círculo - generalmente, entre más tiempo tome el animal en hacer este cruce, mayor es la pérdida de actividad exploratoria. Más aún, se considera

que un animal tiene ptosis si sus párpados están cerrados por lo menos 50%. Se espera que más del 95% de los ratones de control (tratados con vehículo) exhiban pérdida exploratoria y ptosis; seguidamente se calcula la actividad relacionada con el compuesto como el porcentaje de ratones que no responden a la dosis de provocación con tetrabenazina, esperándose que compuestos terapéuticamente más efectivos sean mejores en reducir la pérdida de la conducta exploratoria y la ptosis.

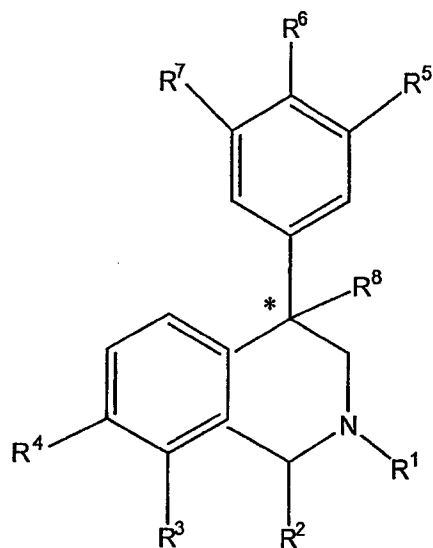
[0120] Por consiguiente, esta invención provee métodos de tratar sujetos afligidos por varios trastornos administrando a dichos sujetos una dosis de una composición farmacéutica contemplada en esta solicitud. Dichos trastornos incluyen, sin limitación, deterioro del conocimiento, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés agudo, fobia social, fobias simples, trastorno disfórico pre-menstrual, trastorno de ansiedad social, trastorno depresivo mayor, trastornos alimenticios, obesidad, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno por atracones compulsivos, trastornos de abusos de sustancias, dependencias de sustancias químicas, adicción a la nicotina, adicción a la cocaína, adicción al alcohol, adicción a las anfetaminas, síndrome de Lesch-Nyhan, enfermedades neurodegenerativas, síndrome de fase luteínica tardía, narcolepsia, síntomas psiquiátricos consistentes en ira, sensibilidad al rechazo, trastornos del movimiento, síndrome extrapiramidal, trastorno de tics, síndrome de piernas inquietas, discinesia tardía, trastorno alimenticio relacionado con el sueño, síndrome de comer por la noche, incontinencia urinaria por estrés, migraña, dolor neuropático, neuropatía diabética, síndrome de fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, disfunción sexual, eyaculación precoz e impotencia masculina. Los compuestos provistos en esta solicitud son particularmente útiles en el tratamiento de estos y otros trastornos debido, por lo menos en parte, a su capacidad de unirse selectivamente a las proteínas transportadoras para ciertos neuroquímicos con una afinidad mayor que a las proteínas transportadoras para otros neuroquímicos.

[0121] Los compuestos de la invención, sus métodos o preparación y su actividad biológica aparecerán más claramente a partir del examen de los

siguientes ejemplos, los cuales se presentan como ilustración únicamente y no deben considerarse como limitantes de la invención en su ámbito.

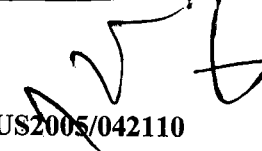
EJEMPLOS

[0122] Los compuestos enumerados en la siguiente Tabla 1 se elaboraron por los procesos descritos anteriormente. Condiciones específicas de reacción y procesamiento para la preparación de 2,7-dimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (ejemplo 1), 2,7-dimetil-4-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (ejemplo 4), 2,7-dimetil-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (ejemplo 6), 2,7-dimetil-8-fluoro-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (ejemplo 28), 4-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (ejemplo 70), 4-(3,4-difluorofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (ejemplo 78) y 4-(3,5-difluorofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (ejemplo 80) se dan a continuación de la tabla.



I

TABLA I:



Ej.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Mp(°C)
1	Me	H	H	Me	H	H	H	H	245-250 ^a
2	Me	H	H	Me	H	OMe	H	H	186-188 ^b
3	Me	H	H	Me	H	F	H	H	151-153 ^b
4	Me	H	H	Me	F	H	H	H	Oil, MS ^c
5	Me	H	H	Me	F	F	H	H	235-240 ^a
6	Me	H	H	Me	Me	F	H	H	Oil, MS ^c
7	Me	H	H	Me	Cl	F	H	H	243-253 ^a
8	Me	H	H	Me	Cl	H	H	H	226-230 ^c
9	Me	H	H	Me	H	Me	H	H	257-260 ^a
10	Me	H	H	Me	F	Me	H	H	230-231 ^a
11	Me	H	H	Me	H	Cl	H	H	208-210 ^b
12	Me	H	H	Me	F	Cl	H	H	240-249 ^a
13	Me	H	H	Me	Cl	Cl	H	H	245-246 ^a
14	Me	H	H	Et	H	H	H	H	160-162 ^d
15	Me	H	H	Et	F	F	H	H	140-141 ^d
16	Me	H	H	F	H	OMe	H	H	100-102 ^e
17	Me	H	H	F	F	OMe	H	H	225-230 ^a
18	Me	H	H	F	F	Me	H	H	240-241 ^f
19	Me	H	H	F	F	Cl	H	H	225-230 ^a
20	Me	H	H	F	F	F	H	H	232-235 ^f
21	Me	H	H	F	Cl	H	H	H	255-256 ^f
22	Me	H	H	CN	H	H	H	H	Oil, MS ^e
23	Me	H	H	CF ₃	H	H	H	H	257-275 ^a
24	Me	Me	H	Me	H	H	H	H	87-89 ^g
25	Me	Me	H	H	H	Cl	H	H	Oil, MS ^c
26	Me	Me	H	H	F	F	H	H	Oil, MS ^c
27	Me	H	Me	Me	H	H	H	H	108-113 ^h

Ej.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Mp(°C)
28	Me	H	F	Me	H	H	H	H	215-216 ^a
29	Me	H	Me	F	H	H	H	H	185-186 ⁱ
30	Me	H	OMe	Me	H	H	H	H	130-131 ^j
31	Me	H	OH	Me	H	H	H	H	260-261 ^k
32	Me	H	H	OCF ₃	H	H	H	H	150-151 ^d
33	Me	H	H	OMe	F	F	H	H	94-95 ^e
34	Me	H	H	OMe	Me	F	H	H	215-217 ^l
35	Me	H	H	OMe	F	Me	H	H	165-166 ^d
36	Me	H	H	OMe	Me	H	H	H	173-177 ^d
37	Me	H	H	O(Ph)	H	H	H	H	175-176 ^d
38	Me	H	H	O(4- OMePh)	H	H	H	H	165-166 ^d
39	Me	H	H	O(CH ₂ Ph)	H	H	H	H	155-156 ^m
40	Me	H	H	OH	Me	H	H	H	254-265 ⁿ
41	Me	H	H	OH	F	Me	H	H	186-187 ^b
42	Me	H	H	OH	Me	F	H	H	190-191 ^o
43	Me	H	H	OH	F	F	H	H	236-237 ⁿ
44	Me	H	H	H	CN	H	H	H	Oil, MS ^e
45	Me	H	Me	H	H	H	H	H	Oil, MS ^e
46	Me	H	Me	H	H	F	H	H	165-166 ^b
47	Me	H	Me	H	F	F	H	H	125-127 ^a
48	Me	H	Me	H	F	H	F	H	250-252 ^g
49	Me	H	Me	H	F	H	H	H	125-127 ^o
50	Me	H	Me	H	Me	F	H	H	Oil, MS ^e
51	Me	H	Me	H	Cl	F	H	H	243-260 ^a
52	Me	H	Me	H	Cl	Cl	H	H	246-248 ^a
53	Me	H	Me	H	Cl	H	H	H	228-230 ^a
54	Me	H	Me	H	H	Cl	H	H	200-202 ^p
55	Me	H	Me	H	F	Cl	H	H	218-228 ^a
56	Me	H	Me	H	H	OMe	H	H	79-81 ^e
57	Me	H	Me	H	H	CN	H	H	Oil, MS ^e
58	Me	H	Me	H	H	CF ₃	H	H	214-216 ^o
59	Me	H	Me	H	H	Me	H	H	Oil, MS ^e
60	Me	H	CH ₂ NHMe	H	H	H	H	H	278-282 ^a
61	Me	H	CH ₂ OH	H	H	H	H	H	144-146 ^q
62	Me	H	SO ₂ NH ₂	H	H	H	H	H	231-242 ^r
63	Me	H	SO ₂ NHMe	H	H	H	H	H	258-265 ^a
64	Me	H	OMe	H	H	Me	H	H	225-260 ^f
65	Me	H	OMe	H	F	H	F	H	165-166 ^b
66	Me	H	OMe	H	Cl	H	H	H	147-148 ^b
67	Me	H	OMe	H	Cl	Cl	H	H	230-235 ^p
68	Me	H	OMe	H	F	Cl	H	H	179-183 ^s
69	Me	H	OMe	H	Cl	F	H	H	245-252 ^a
70	Me	H	H	H	F	H	F	H	230-233 ^g
71	Me	H	H	H	F	H	Cl	H	205-207 ^a
72	Me	H	H	Me	F	H	F	H	230-231 ^a
73	Me	H	H	Me	F	H	Cl	H	180-200 ^a
74	Me	H	H	H	F	F	F	H	227-230 ^f

Ej.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Mp(°C)
75	Me	H	H	H	F	H	H	H	218-220 ^a
76	Me	H	H	H	F	Me	H	H	215-217 ^p
77	Me	H	H	H	Me	F	H	H	193-195 ^b
78	Me	H	H	H	F	F	H	H	200(Sub.) ^f
79	Me	H	H	H	Cl	H	H	H	218-220 ^a
80	Me	H	H	H	F	Cl	H	H	230-235 ^a
81	Me	H	H	H	Cl	F	H	H	Oil, MS ^c
82	Me	H	H	H	CN	H	H	H	Oil, MS ^c
83	Me	H	H	H	H	NHCOMe	H	H	183-189 ^q
84	Me	H	H	H	H	Cl	H	F	205-210 ^a
85	Me	Me	H	Me	F	H	F	H	194-197 ^f
86	Me	H	H	Me	F	F	F	H	269-274 ^a
87	Et	H	H	Me	H	F	H	H	Oil-MS ^c
88	Me	H	H	Me	H	F	H	OH	Oil-MS ^c
89	Me	H	F	CH ₂ Me	H	H	H	H	185-205 ^s
90	Me	H	H	CH ₂ NH ₂	H	H	H	H	176-177 ^u
91	Me	H	H	CH ₂ NHMe	H	H	H	H	160-163 ^u
92	Me	H	OH	CN	H	H	H	H	234-238 ^c
93	Me	H	H	CH ₂ OH	H	H	H	H	237-240 ^l
94	Et	H	H	H	H	H	H	H	172-174 ^b

Notas al pie de la Tabla 1 para las Formas de Sales de los ejemplos:

a - Mono Clorhidrato

b - Mono Maleato

c - Mono Clorhidrato • 0.2 Hidrato

d - Mono Fumarato

e - Base Libre - espectro de masa muestra el ión molecular

f - Mono Clorhidrato • 0.25 Hidrato

g - Mono Clorhidrato • 0.10 Hidrato

h - Mono Clorhidrato • 0.75 Hidrato

I - 1.5 Fumarato • 0.25 Hidrato

j - Mono Fumarato • 0.5 Éter Dietílico

k - Mono Hidrobromuro • 0.25 Hidrato

l - Mono Clorhidrato • 0.33 Hidrato

m - Mono Fumarato • 0.25 Hidrato

n - Mono Hidrobromuro

o - Mono Maleato • 0.25 Hidrato

p - Mono Clorhidrato • 0.5 Hidrato

q • 0.25 Hidrato

r - Mono Maleato • 0.25 Hidrato • 0.13 Etanol

s - Mono Sulfato

t - Diclorhidrato • 0.5 Hidrato

u - Bis Maleato

Ejemplo 1 - Preparación de 2,7-dimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisiquinolina

[0123] **Paso A:** Una solución de *m*-tolualdehído (500 mg, 4.16 mmol), y alcohol γ -(metilaminometil)bencílico (630 mg, 4.16 mmol) y ácido acético (0.5 ml) se agitó en metanol (16 ml) a 0°C bajo nitrógeno, a medida que se agregaba cianoborohidruro de sodio (784 mg, 12.5 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a 0°C y dos días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se llevó a pH 12 con 2N de hidróxido de sodio, se diluyó con agua, y se extrajo con éter dietílico (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró *in vacuo* para proporcionar el intermedio deseado (1.24g): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.08-7.35(m, 9H), 4.73-4.77 (m, 1H), 3.71 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.50 (d, J=13.0 Hz, 1H), 2.46-2.67 (m, 2H) 2.36 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); CI MS m/z = 256 [C₁₇H₂₁NOH-H]⁺.

[0124] **Paso B:** El producto del Paso A (1.24 g, 4.90 mmol) se agitó en cloruro de metileno (208 ml) y se trató gota a gota con ácido sulfúrico concentrado (98%, 10 ml) durante 3 minutos. Después de agitar durante 20 minutos, la reacción se diluyó con virutas de hielo y se hizo básica con 25% hidróxido de amonio acuoso. La mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno (3X) y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna, eluyendo con hexanos / acetato de etilo (5/1), produjo la tetrahidroisiquinolina deseada (0.23 g): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.17-7.31 (m, 5H), 6.87-6.89 (m, 2H), 6.75 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.20-4.26 (m, 1H), 3.72 (d, J=14.8 Hz, 1H), 3.57 (d, J=14.8 Hz, 1H), 2.96-3.10 (m, 1H), 2.51-2.58 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

[0125] **Paso C:** El producto del Paso B (0.23 g) se trató con HCl etéreo en metanol (5 ml) para producir un precipitado. Los disolventes y el HCl en exceso se retiraron *in vacuo* y el sólido resultante se recrystalizó de etanol / éter dietílico para proporcionar la sal HCl del objetivo (0.21 g) como un sólido blanco: mp 245-250°C; ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.86-7.40 (m, 7H), 6.74 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.52-4.64 (m, 3H), 3.72-3.88 (m, 1H), 3.45-3.55 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) $\square$ 130.6, 130.3, 129.1, 127.8, 59.3, 56.8, 44.5, 44.0, 21.1; IR (KBr) 2937, 2474, 1454, 701 cm^{-1} ; CI MS $m/z = 238$ [$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}+\text{H}$] $^+$. Anál. calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}\cdot\text{HCl}$: C, 74.57; H, 7.36; N, 5.12. Hallado: C, 74.20; H, 7.34; N, 4.82.

Ejemplo 4 - Preparación de 2,7-dimetil-4-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

[0126] **Paso A:** *m*-Tolualdehído (1.66 g, 14.0 mmol) se trató con metilamina (40% acuosa, 1.39 ml, 18.0 mmol) en metanol (20 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó 20 minutos y se trató con borohidruro de sodio (0.26 g, 7.0 mmol) en porciones. La reacción se agitó 1 hora y se trató con 3'-fluoro-2-bromoacetofenona (3.0 g, 14.0 mmol) seguida agitando durante 45 minutos a temperatura ambiente. La reacción se trató finalmente con borohidruro de sodio (0.52 g, 14.0 mmol) en porciones y se agitó continuamente de un día para otro. La reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (3 X 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por filtración y concentración *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con hexanos / acetato de etilo (3/1) produjo el aminoalcohol (4.3 g) como un aceite amarillo; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.08-7.30 (m, 7H), 4.73 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.60 (ABq, $J_{\text{AB}}=14.0$ HZ, 2H), 2.55 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); CI MS $m/z = 214$ [$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NFO}+\text{H}$] $^+$.

[0127] **Paso B:** El producto del Paso A (1.0 g, 4.0 mmol) se agitó en cloruro de metileno (100 ml) y se trató gota a gota con ácido sulfúrico concentrado (98%, 7.0 ml) durante 3 minutos. Después de agitar durante 1

hora, la reacción se diluyó con virutas de hielo y se hizo básica con 25% hidróxido de amonio acuoso. La mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno (3 X 100 ml) y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna, eluyendo con hexanos / acetato de etilo (3/1), produjo la tetrahidroisoquinolina deseada como un aceite amarillo: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.89-7.00 (m, 5H), 6.75 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.21 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 3.64 (ABq, $J_{AB}=15.0$ Hz, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); CI MS m/z = 256 $[\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NF}+\text{H}]^+$.

[0128] Paso C: El producto del Paso B se sometió a separación de HPLC quiral empleando una columna Chiral Technologies Chiracel[®] OD (5 cm X 50 cm) eluyendo con hexanos / isopropanol (9/1) para producir los enantiómeros (R), $[\alpha]_D^{25}$ -16.3 ($c=0.498$, MeOH) y (S), $[\alpha]_D^{25}$ +16.3 ($C=0.476$, MeOH) en orden de elución. El enantiómero (S)-(+ se trató con ácido maleico (1.0 equivalente) y la sal de maleato resultante se filtró y se secó a un peso constante. (S)-(+)-2,7-dimetil-4-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, sal maleato: mp 172-173.5°C.

Ejemplo 6 - Preparación de 2,7-dimetil-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1,2,3,4- tetrahidroisoquinolina

[0129] Paso A: *m*-Tolualdehído (4.0 g, 33.0 mmol) se trató con metilamine (40% acuosa, 3.36 ml, 43.0 mmol) en metanol (40 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó 20 minutos y se trató con borohidruro de sodio (0.64 g, 33.0 mmol) en porciones. La reacción se agitó 1 hora y se trató con 4'-fluoro-3'-metil-2-bromoacetofenona (7.69 g, 33.0 mmol) seguida por agitación durante 45 minutos a temperatura ambiente. La reacción se trató finalmente con borohidruro de sodio (1.0 g, 33 mmol) en porciones y se continuó la agitación de un día para otro. La reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (3

X 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por filtración y concentración *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con hexanos / acetato de etilo (2/1) produjo el aminoalcohol (65.3 g) como un aceite amarillo; CI MS $m/z = 286$ $[C_{18}H_{22}NFO+H]^+$.

[0130] Paso B: El producto del Paso A (0.52 g, 2.0 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (20 ml) y se trató gota a gota con ácido sulfúrico concentrado (98%, 3 ml). La reacción se agitó de un día para otro a temperatura ambiente, luego se diluyó con virutas de hielo y se hizo básica con 25% hidróxido de amonio acuoso. La mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno (3 X 50 ml) y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna, eluyendo con hexanos / acetato de etilo (3/1) produjo la tetrahidroisoquinolina deseada (0.08 g): ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.87-7.00 (m, 5H), 6.74 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.17 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 3.64 (ABq, $J_{AB}=15.0$ Hz, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); CI MS $m/z = 270$ $[C_{18}H_{20}NF+H]^+$.

Ejemplo 28 - Preparación de 2,7 dimetil-8-fluoro-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

[0131] Paso A: Una solución de alcohol γ -(metilaminometil)bencílico (745 mg, 4.9 mmol) y trietilamina (0.79 ml, 5.66 mmol) en acetonitrilo (45 ml) a 0°C bajo nitrógeno se trató gota a gota con bromuro 2-fluoro-3-metilbencílico (1.0 g, 4.9 mmol como una solución en acetonitrilo (25 ml). La reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 1.5 horas, seguida por dilución con agua y extracción con cloruro de metileno (3X). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron *in vacuo* para producir el producto de alquilación (1.35g): ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.23 (m,

5H), 7.08-7.17 (m, 2H), 6.97-7.06 (m, 1H), 4.71-4.82 (m, 1H), 3.79 (d, J=13.1 Hz, 1H), 3.62 (d, J=13.2 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

[0132] **Paso B:** El producto del Paso A (0.5 g, 1.8 mmol) se trató con ácido sulfúrico (3.7 ml) y se purificó por cromatografía en columna como se describe para ejemplo 1, Paso B para producir el producto deseado (0.33 g) como un aceite: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.06-7.37 (m, 5H), 6.88 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.54 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.18-4.27 (m, 1H), 3.86 (d, J=15.6 Hz, 1H), 2.94-3.04 (m, 1H), 2.49-2.59 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

[0133] **Paso C:** El producto del Paso B (0.33 g, 1.3 mmol) se trató con HCl etéreo como se describe en Ejemplo 1, Paso C para producir la sal clorhidrato anticipada (0.30 g): mp 215-216°C; ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.31-7.44 (m, 2H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.15 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.61 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.67-4.78 (m, 1H), 4.42-4.62 (m, 2H), 3.77-3.88 (m, 1H), 3.55 (t, J=12.0 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); IR (KBr) 3432, 2954, 2376, 1497, 1457, 1216, 1043, 704 cm^{-1} ; CI MS m/z = 256 $[\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NF}+\text{H}]^+$. Anál. calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NF}\cdot\text{HCl}$: C, 69.98; H, 6.56; N, 4.80. Hallado: C, 69.64; H, 6.49; N, 4.65.

Ejemplo 70 - Preparación de 4-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

[0134] **Paso A:** Bromuro de metilmagnesio se agregó gota a gota durante 5 minutos a una solución agitada de 4-cloro-3-fluorobenzaldehído (10.86 g, 68.5 mmol) en tetrahydrofurano anhidro (100 ml) a -78°C bajo nitrógeno. Después de agitar durante 15 minutos, se retiró el baño de enfriamiento, y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente. Luego de agitar 3 horas, la solución se vertió lentamente agitando en cloruro de amonio saturado (100 ml), después se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el disolvente se retiró *in vacuo* para producir el alcohol bencílico (11.89 g) como un aceite amarillo claro: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (t, J=7.8

Hz, 1H), 7.18 (dd, J=2.0, 10.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=1.7, 8.1 Hz, 1H), 4.83-4.92 (m, 1H), 2.01 (d, J=3.6 Hz, 1H), 1.47 (d, J=6.3 Hz, 3H), CI MS m/z = 175 [C₈H₈ClFO+H]⁺.

[0135] **Paso B:** El producto del Paso A (9.0 g, 52.0 mmol) en cloruro de metileno anhidro (60 ml) bajo nitrógeno se agregó mediante cánula a una suspensión agitada de clorocromato de piridinio (16.7 g, 77.0 mmol) y tierras de diatomeas (15 g) en cloruro de metileno anhidro (150 ml) a 0°C bajo nitrógeno. Después de agitar durante 26 horas, la mezcla heterogénea se diluyó con éter dietílico (300 ml), se agitó durante 1 hora, y se filtró. El filtrado se concentró *in vacuo* y el producto volátil se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (60 g) eluyendo con hexanos / acetato de etilo (9/1) para proporcionar la acetofenona deseada en rendimiento crudo cuantitativo: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.65-7.75 (m, 2H), 7.51 (t, J=7.6 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), CI MS m/z = 173 [C₈H₆ClFO+H]⁺.

[0136] **Paso C:** El producto del Paso B (52 mmol) se trató con tribromuro de tetrabutilamonio (25.5 g, 52.9 mmol) en metanol / cloruro de metileno (1/3, 240 ml) bajo nitrógeno. Luego de agitar 3 días a temperatura ambiente, los disolventes se retiraron *in vacuo*, y el residuo se disolvió en éter dietílico (200 ml), se lavó con agua (4 X 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (120 g) eluyendo con hexanos / acetato de etilo (30/1) produjo la γ-bromoacetofenona deseada (6.23 g) como un sólido cristalino: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.81 (m, 2H), 7.55 (t, J=7.7 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H); CI MS m/z = 251 [C₈H₅BrClFCH₂H]⁺.

[0137] **Paso D:** Metilamina (40 % en peso, acuosa, 18.0 mmol) se agregó a una solución agitada de benzaldehído (1.8 g, 17 mmol) en metanol (20 ml) bajo nitrógeno. Luego de agitar 10 minutos a temperatura ambiente, la solución se enfrió a 0°C y se trató con borohidruro de sodio (0.32 g, 8.5 mmol) en porciones. La reacción se agitó durante 15 minutos, se calentó a temperatura ambiente y se agitó 1 hora más, tras lo cual se

agregó el producto de Paso C (4.3 g, 17 mmol). La reacción se agitó 1 hora, se enfrió a 0°C y se trató nuevamente con borohidruro de sodio (0.32 g, 8.5 mmol) y se dejó agitando de un día para otro con calentamiento a temperatura ambiente. La solución se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (3 X 50 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron *in vacuo* para proporcionar el producto deseado como un aceite amarillo claro (1.77 g): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.39 (m, 6H), 7.17 (dd, $J=1.8, 10.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.69 (dd, $J=5.8, 8.2$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 2.45-2.57 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), CI MS $m/z = 294$ [$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClFNO}+\text{H}$] $^+$.

[0138] Paso E: El producto del Paso D (1.77 g, 6.0 mmol) se agitó en ácido sulfúrico concentrado (4.0 ml) y cloruro de metileno (40 ml) durante 15 minutos a temperatura ambiente. La reacción se vertió sobre hielo, se hizo alcalina con hidróxido de amonio concentrado, y se extrajo con éter dietílico. Los extractos de éter combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para producir el producto crudo como un aceite amarillo turbio (1.7 g): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.06-7.22 (m, 3H), 6.92-7.03 (m, 2H), 6.85 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.28 (t, $J=6.7$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J=15.1$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J=15.1$ Hz, 1H), 3.05 (dd, $J=5.6, 11.9$ Hz, 1H), 2.62 (dd, $J=8.0, 11.5$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H).

[0139] Paso F: El producto del Paso E (1.7 g, 6.0 mmol) se trató con HCl etéreo (1.0 M, 12.0 ml, 12.0 mmol) en metanol (20 ml) para producir un precipitado. Los disolventes y el HCl en exceso se retiraron *in vacuo* y el sólido resultante se recrystalizó de metanol / éter dietílico para proporcionar la sal HCl del objetivo (1.1 g) como un sólido blanco: mp 230-235°C; ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.51 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.26-7.39 (m, 3H), 7.18 (dd, $J=2.0, 10.2$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J=1.8, 8.3$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.68 (dd, $J=6.3, 11.3$ Hz, 1H), 4.59 (bs, 2H), 3.87 (dd, $J=6.2, 12.4$ Hz, 1H), 3.56 (t, $J=11.8$ Hz, 1H), 3.08 (s, 3H); IR (KBr) 3448, 2928, 2365, 1491, 1060, 747 cm^{-1} ; CI MS $m/z = 276$ [$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NClF}+\text{H}$] $^+$; anál. calc. para

C₁₆H₁₅NCIF-HCl: C, 61.55; H, 5.17; N, 4.49. Hallado : C, 61.20; H, 5.07; N, 4.32.

[0140] **Paso G:** El producto del Paso E se sometió a separación de HPLC quiral empleando una columna Chiral Technologies Chiracel® OD (2 cm X 20 cm) eluyendo con hexanos / isopropanol (9/1) para producir los enantiómeros (S) y (R) en orden de elución. Cada enantiómero se trató con ácido maleico (1.0 equivalente) y las sales maleato resultantes se filtraron y se secaron a peso constante. (S)-(+)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, sal maleato: mp 171-172°C; $[\alpha]_D^{25} + 16.0$ (c=0.200, MeOH). (R)-(-)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, sal maleato: mp 171-172°C; $[\alpha]_D^{25} -15.5$ (c=0.200, MeOH).

Ejemplo 78 - Preparación de 4-(3,4-difluorofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

[0141] **Paso A:** 3,4-Difluoroacetofenona (25.0 g, 160.0 mmol) se trató con ácido acético (250 ml) y bromo (8.23 ml, 160.0 mmol, solución en 13 ml ácido acético) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró *in vacuo* para retirar el ácido acético. El residuo se suspendió en carbonato de sodio saturado y se extrajo con cloruro de metileno varias veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para producir el derivado bromoacetofenona deseado (37.0 g) como un sólido cristalino amarillo: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 4.39 (s, 2H).

[0142] **Paso B:** El producto del Paso A (37.0 g, 158.0 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (290 ml) y se agregó gota a gota a una solución de N-bencil-N-metilamina (20.3 ml, 158.0 mmol) y trietilamina (22.0 ml, 158.0 mmol) en cloruro de metileno (312 ml). La adición se llevó a cabo durante 45 minutos a 0°C, se calentó a temperatura ambiente y se

dejó agitar 4 horas más. La reacción se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El producto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (600 g) eluyendo con hexanos / acetato de etilo (7/3) para obtener el producto de alquilación deseado como un aceite marrón claro, transparente (30.2 g): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87-7.73 (m, 2H), 7.35-7.15 (m, 6H), 3.68 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.34 (s, 3H).

[0143] Paso C: El producto del Paso B (15.0 g, 54.0 mmol) se disolvió en metanol (65 ml), se enfrió en un baño helado y se trató con borohidruro de sodio (1.38 g, 36.0 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 1 hora, seguida por extinción con agua y extracción con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para producir directamente el alcohol bencílico puro (14.4 g) como un aceite amarillo: ^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ 7.38-7.00 (m, 8H), 4.67 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 3.74 y 3.35 (ABq, $J_{\text{AB}}=13.2$ Hz, 2H), 2.50 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H). Anál. calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: C, 69.30; H, 6.19; N, 5.05. Hallado: C, 68.94; H, 6.21; N, 4.94.

[0144] Paso D: El producto del Paso C (14.4 g, 52.0 mmol) se agitó en ácido sulfúrico concentrado (27.0 ml) y cloruro de metileno (333 ml) durante 15 minutos a temperatura ambiente. La reacción se vertió sobre hielo, se hizo alcalina con hidróxido de amonio concentrado, y se extrajo con éter dietílico. Los extractos de éter combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *in vacuo*. El producto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con hexanos / acetato de etilo (1/1) para proporcionar la tetrahidroisoquinolina pura (11.4 g): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.36 (m, 1H), 6.83-7.20 (m, 6H), 4.20 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.95 (dd, $J=5.4, 11.5$ Hz, 1H), 2.58 (dd, $J=7.4, 11.3$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H).

[0145] Paso E: El producto del Paso D (0.8 g, 3.0 mmol) se trató con HCl etéreo como se describe en Ejemplo 1, Paso F para proporcionar la sal

clorhidrato anticipada (0.6 g): mp 200°C (sublimada); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.24-7.39 (m, 4H), 7.14-7.23 (m, 1H), 7.06-7.13 (m, 1H), 6.92 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.65 (dd, $J=6.1, 11.4$ Hz), 4.58 (s, 2H), 3.85 (dd, $J=6.2, 12.4$ Hz, 1H), 3.54 (t, $J=11.8$ Hz, 1H), 3.07 (s, 3H); IR (KBr) 3448, 2932, 2549, 1512, 1465, 1276, 742 cm^{-1} ; CI MS $m/z = 260$ [$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NF}_2+\text{H}$] $^+$. Anál. calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NF}_2\cdot\text{HCl}\cdot 0.25 \text{ H}_2\text{O}$: C, 64.00, H, 5.54; N, 4.66. Hallado: C, 64.11; H, 5.30; N, 4.62.

[0146] **Paso F:** El producto del Paso D se sometió a separación de HPLC quiral empleando una columna Chiral Technologies Chiracel[®]OD (2 cm X 20 cm) eluyendo con hexanos / isopropanol (9/1) para producir los enantiómeros (S) y (R) en orden de elución. Cada enantiómero se trató con ácido maleico (1.0 equivalente) y las sales maleato resultantes se filtraron y se secaron a peso constante. (S)-(-)-4-(3,4-difluorofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, sal maleato: mp 138-139°C; $[\alpha]_D^{25} -2.6$ ($c=0.366$, MeOH). (R)-(+)-4-(3,4-difluorofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, sal maleato: 138-139°C; $[\alpha]_D^{25} + 2.5$ ($c=0.386$, MeOH).

Ejemplo 80 - Preparación de 4-(3,5-difluorofenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

[0147] **Paso A:** Tribromuro de tetrabutilamonio (18.6 g, 38.6 mmol) se agregó a una solución agitada de 3,5-difluoroacetofenona (6.0 g, 38.6 mmol) en metanol / cloruro de metileno (1/3, 180 ml) bajo nitrógeno. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 72 horas, los disolventes se retiraron *in vacuo*. El residuo se disolvió en éter dietílico (200 ml), se lavó con agua (4 X 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se retiró *in vacuo* para producir una mezcla de la α -bromoacetofenona y el dimetilcetal correspondiente (9.0 g): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (dd, $J=2.0, 4.0$ Hz, 2H), 7.08 (m, 1H), 4.39 (s, 2H).

[0148] **Paso B:** Una la mezcla de producto de Paso A (3.5 g, 14.7 mmol) y N-metil-N-bencilamina (1.8 g, 14.7 mmol) en cloruro de metileno

(15 ml) se agregó a diisopropiletilamina (3.0 ml, 17 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5.5 horas, luego se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Luego de la filtración y concentración *in vacuo*, el material se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (140 g) eluyendo con hexanos / acetato de etilo / trietilamina (9/1/0.1) para proporcionar el producto de alquilación deseado (1.2g) como un aceite anaranjado: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (dd, $J=2.0, 4.0$ Hz, 2H), 7.33 (m, 5H), 7.00 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.36 (s, 3H).

[0149] Paso C: El producto del Paso B (1.1 g, 4.0 mmol) se disolvió en metanol, se enfrió en un baño helado y se trató con borohidruro de sodio (0.1 g, 2.7 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 1 hora, seguida por extinción con agua y extracción con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el alcohol bencílico (0.8 g) como un aceite anaranjado: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.30 (m, 5H), 6.90-6.82 (m, 1H), 6.70-6.60 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.73 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 2.55-2.40 (m, 2H), 2.29 (s, 3H).

[0150] Paso D: El producto del Paso C (0.4 g, 1.4 mmol) se agitó en ácido sulfúrico concentrado (1.5 ml) y cloruro de metileno (10 ml) durante 15 minutos a temperatura ambiente. La reacción se vertió sobre hielo, se hizo alcalina con hidróxido de amonio concentrado, y se extrajo con éter dietílico. Los extractos de éter combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (15 g) eluyendo con hexanos / acetato de etilo / trietilamina (9/1/0.1) produjo el objetivo (70 mg): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.07 (m, 4H), 6.87 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.77-6.62 (m, 2H), 4.21 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J=2.0$ Hz, 2H), 2.95 (dd, $J=5.0, 6.0$ Hz, 1H), 2.61 (dd, $J=6.0$ Hz, 7.0 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H).

[0151] Paso E: El producto del Paso D (70 mg, 0.27 mmol) se trató con HCl etéreo (1.0 M, 0.6 ml, 0.6 mmol) en metanol (1.4 ml) para producir un precipitado. Los disolventes y el HCl en exceso se retiraron *in vacuo* y

el sólido resultante se recrystalizó de metanol / éter dietílico para proporcionar la sal HCl del objetivo (53 mg) como un sólido blanco: mp 230-233°C; ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.36-7.28 (m, 3H), 6.99-6.90 (m, 4H), 4.67 (dd, $J=6.0, 6.0$ Hz, 1H), 4.58 (bs, 1H), 3.87 (dd, $J=6.0, 6.0$ Hz, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.08 (s, 3H); IR (KBr) 2931, 2473, 1625, 1598, 1462, 1119 cm^{-1} ; CI MS $m/z = 260$ [$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}+\text{H}$] $^+$; anál. calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}\cdot\text{HCl}\cdot\text{ClH}_2\text{O}$: C, 64.58; H, 5.49; N, 4.71. Hallado: C, 64.45; H, 5.43; N, 4.49.

Ejemplo 85 - Preparación de (3,5-difluoro)-4-fenil-1,2,7-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

[0152] **Paso A:** Nitrometano (1.6 mL, 30 mmol) se agregó gota a gota a una solución helada de fluoruro de tetrabutilamonio (7.5 mmol) en THF seco (20 mL). Una solución de 3,5-difluorobenzaldehído (2.85 g, 20.1 mmol) en THF seco (5 mL) se agregó gota a gota. A continuación se agregó trietilamina (2.8 mL, 20 mmol) gota a gota. Una solución de cloruro de *terc*-butildimetilsililo (4.54 g, 30.1 mmol) en THF seco (15 mL) se agregó gota a gota, haciendo que se formara un precipitado blanco. La reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y luego se filtró. El sólido se lavó con éter/hexanos. El filtrado se lavó (2x) con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró bajo presión reducida dejando un aceite amarillo. El aceite amarillo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (300 g) eluyendo con 30% EtOAc/hexanos para producir el producto compuesto (2.65g, 65%) como un aceite incoloro: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.98-6.95 (m, 2H), 6.80 (tt, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1H), 5.49-5.44 (m, 1H), 4.56-4.53 (m, 2H), 3.00 (d, $J=2.9$ Hz, 1H).

[0153] **Paso B:** Una suspensión del producto del Paso A (2.35 g, 11.6 mmol) y óxido de platino (0.20 g) en etanol absoluto (20 mL) se hidrogenó a 40 psig durante 4 horas. La reacción se filtró a través de un tapón de celita, el cual se lavó con más etanol absoluto. El disolvente se retiró *in vacuo* dejando el producto amina (1.97 g, 98%) como un sólido blanco: mp

54-58°C; ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.01-6.98 (m, 2H), 6.87-6.81 (m, 1H), 4.70 (dd, J = 8.2, 3.8 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 13.0, 3.8 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 13.0, 8.2 Hz, 1H).

[0154] Paso C: Una solución de 3-metilacetofenona (1.36 g, 10.1 mmol) y el producto del Paso B (1.75 g, 10.1 mmol) en tolueno (20 mL) se calentó a reflujo con eliminación azeotrópica de agua durante 4 horas bajo nitrógeno. El tolueno se retiró *in vacuo* dejando un aceite anaranjado. A una solución helada del aceite anaranjado en metanol (10 mL), se agregó NaBH_4 (0.44 g, 12 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C y luego, lentamente, se dejó calentar a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se tomó en agua y se extrajo (3 x) con éter. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el producto como una mezcla de diastereómeros (3.00 g, >100%) como un aceite amarillo: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.22-7.18 (m, 2H), 7.08-7.06 (m, 2H), 6.91-6.81 (m, 2H), 6.70-6.64 (m, 1H), 4.69-4.45 (m, 1H), 3.81-3.67 (m, 1H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.58-2.40 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.39-1.36 (m, 3H).

[0155] Paso D: H_2SO_4 concentrado (12.0 mL) se agregó a una solución helada agitada del producto crudo de Paso C (3.00 g, 10.3 mmol) en CH_2Cl_2 (105 mL). Luego de agitar 15 minutos, la mezcla de vertió sobre hielo, se hizo fuertemente alcalina con NH_4OH concentrado en exceso, y se extrajo (2 x) con Et_2O . Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y el disolvente se retiró *in vacuo*. El residuo (1.75 g) se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (145 g) eluyendo con 10% EtOAc /hexanos que contenían 1% Et_3N y luego 20% EtOAc /hexanos que contenían 1% Et_3N para proporcionar el producto, una mezcla de diastereómeros, (426 mg, 15%) como un aceite amarillo: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.04-6.61 (m, 6H), 4.22-3.99 (m, 2H), 3.49-3.29 (m, 1H), 3.19-2.92 (m, 1H), 2.34-2.32 (m, 3H), 1.52-1.47 (m, 3H).

[0156] Paso E: Formaldehído (37% en peso, 0.70 mL, 9.4 mmol) se agregó a una solución del producto del Paso D (426 mg, 1.56 mmol) en

metanol (16 mL). Luego de 1.5 horas, se agregó níquel de Raney (0.51 g), y la reacción se hidrogenó a 35 psig durante 21 horas. La reacción se filtró a través de una almohadilla de celita, que se lavó con metanol. El filtrado se evaporó *in vacuo*, dejando un líquido lechoso, el cual se extrajo con éter. El extracto de éter se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y el disolvente se retiró *in vacuo*. El residuo (392 mg) se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (150 g) eluyendo con 10% EtOAc/hexanos que contenían 1% Et₃N para producir el compuesto deseado (82 mg, 18%) como un aceite incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.97 (s, 1H), 6.92 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 6.78-6.61 (m, 4H), 4.11 (t, J= 6.4 Hz, 1H), 3.65 (q, J= 6.6 Hz, 1H), 3.04-2.86 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.45 (d, J= 6.6 Hz, 3H).

[0157] **Paso F:** Una solución 1 M HCl en éter (1.0 mL, 1.0 mmol) se agregó gota a gota a una solución agitada del producto del Paso E (82 mg, 0.28 mmol) en metanol (3 mL). Luego de 30 minutos, los disolventes y el HCl en exceso se retiraron *in vacuo*, y el residuo se precipitó de éter y se sonicó durante 30 minutos. El sólido blancuzco se aisló mediante filtración y seguidamente se secó a temperatura ambiente bajo vacío durante 24 horas para proporcionar el producto (78 mg, 83%) como un sólido blancuzco: mp 194-197 °C (con descomposición); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.14-7.12 (m, 2H), 7.00-6.81 (m, 4H), 4.65-4.59 (m, 2H), 3.66-3.64 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.75 (d, J= 6.5 Hz, 3H); IR (KBr) 2928, 2480, 1624, 1599, 1464, 1119, 975, 859 cm⁻¹; CI MS m/z = 288 [C₁₈H₁₉F₂N+H]⁺; HPLC >99%, t_r = 16.96 min; anál. calc. para C₁₈H₁₉F₂N·HCl·0.25H₂O: C, 65.85; H, 6.29; N, 4.27. Hallado: C, 65.98; H, 6.12; N, 4.16.

Ejemplo 89 - Preparación de (8-fluoro-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)-N-metilmetanamina

[0158] **Paso A:** Metilamina (15.3 mL, 40% solución acuosa, 177 mmol) se agregó a una solución agitada de 3-fluorobenzaldehído (20.0 g, 161 mmol) en MeOH (150 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 6 horas, la reacción se enfrió a 0 °C y luego se agregó NaBH₄ (6.10

g, 161 mmol) en porciones. Se retiró el baño de enfriamiento y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16.5 horas. La reacción se extinguió con H₂O, y se acidificó cuidadosamente con 2 N HCl, y luego se extrajo (3 x) con CH₂Cl₂. La fase acuosa se basificó entonces usando 6 N NaOH y luego se extrajo (4 x) con CH₂Cl₂. Los últimos extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el producto (21.51 g, 96%), como un aceite claro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (td, J= 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.28-7.19 (m, 1H), 7.14-6.98 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.47 (br s, 1H).

[0159] Paso B: Trietilamina (8.40 mL, 60.0 mmol) se agregó a una solución agitada del producto del Paso A (8.35 g, 60.0 mmol) y bromuro de fenacilo (11.94 g, 60.0 mmol) en CH₂Cl₂ (200 mL) a temperatura ambiente bajo N₂. Después de agitar durante 18 horas, la reacción se extinguió con una mezcla 10:1 de H₂O/6 N NaOH (33 mL) y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y el disolvente se evaporó *in vacuo*, proporcionando el producto crudo (17.08 g, teóricos = 15.44 g), como un aceite amarillo: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.00-7.94 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.48-7.37 (m, 3H), 7.30-7.21 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.39 (s, 3H); IR (solución CH₂Cl₂) 3055, 2925, 2850, 1682, 1598, 1490, 1450, 1266, 1225, 738, 703 cm⁻¹; CI MS m/z = 258 [C₁₆H₁₆FNO+H]⁺. Este material se utilizó sin manipulación adicional.

[0160] Paso C: Borohidruro de sodio (4.54 g, 120 mmol) se agregó en porciones a una solución agitada del producto del Paso B (17.1 g, -60.0 mmol) en MeOH (150 mL), enfriada a 0 °C bajo N₂. Después de agitar durante 4.5 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con H₂O (300 mL) y se extrajo (4 x) con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y el disolvente se evaporó *in vacuo*. La cromatografía del aceite amarillo residual (15.81 g) usando sílice (200 g) y la elución con 50% EtOAc/hexanos proporcionó el producto (14.81 g, 95% sobre 2 Pasos), como un aceite amarillo: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.22 (m, 7H),

7.15-7.01 (m, 2H), 4.75 (dd, $J = 8.3, 5.6$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.64 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 2.65-2.53 (m, 2H), 2.33 (s, 3H); IR (solución de CH_2Cl_2) 3062, 2849, 1587, 1491, 1455, 1333, 1266, 1228, 1094, 1062, 1023, 897, 877, 758, 738, 701 cm^{-1} ; CI MS $m/z = 260$ [$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FNO} + \text{H}$] $^{+}$.

[0161] Paso D: Ácido sulfúrico concentrado (24 mL) se agregó gota a gota a una solución agitada del producto del Paso C (14.8 g, 57.1 mmol) en CH_2Cl_2 (280 mL), se enfrió a 0 °C, usando un baño de agua helada. Se retiró el baño de enfriamiento una vez se completó la adición y la reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 20 minutos. La reacción se vertió entonces en una mezcla de hielo / agua (400 mL) y la mezcla resultante se basificó con una solución de NH_4OH concentrado a pH ~ 10 . La capa acuosa se extrajo (3 x) con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con una mezcla 2:1 de NaCl saturado / 1 N NaOH, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía del residuo (13.91 g) en sílice (450 g) y la elución con 33% EtOAc/hexanos proporcionó el producto (12.66 g, 92%), como un aceite amarillo: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.15 (m, 5H), 7.08-6.98 (m, 1H), 6.90-6.82 (m, 1H), 6.66 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.30-4.22 (m, 1H), 3.86 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.02 (dd, $J = 11.4, 5.6, 1.1$ Hz, 1H), 2.57 (dd, $J = 11.6, 8.7$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H); IR (solución de CH_2Cl_2) 2941, 2782, 1583, 1494, 1468, 1457, 1378, 1248, 1139, 1040, 887, 792, 764, 736, 701 cm^{-1} ; CI MS $m/z = 242$ [$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FN} + \text{H}$] $^{+}$.

[0162] Paso E: *t*-Butil litio (30 mL, 1.7 M en pentano, 50.5 mmol) se agregó gota a gota a una solución agitada del producto del Paso D (5.50 g, 22.8 mmol) y TMEDA (7.6 mL, 50.2 mmol) en Et_2O (120 mL) enfriado a -60 °C bajo N_2 . Después de agitar durante 45 minutos, se agregó DMF (7.0 mL, 91.2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -60 °C durante 1.5 horas. La reacción se extinguió con MeOH (10 mL), se calentó a temperatura ambiente, y luego se diluyó con H_2O (200 mL) y la capa acuosa se extrajo (4 x) con CH_2Cl_2 . El extracto CH_2Cl_2 combinado se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *in vacuo*. La cromatografía del residuo (9.05 g) en sílice (350 g) y la elución con 33% EtOAc/hexanos proporcionó el producto

(1.21 g, 20%), como un aceite marrón: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.32 (s, 1H), 7.56 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.34-7.21 (m, 3H), 7.19-7.10 (m, 2H), 6.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.31-4.23 (m, 1H), 3.90 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 3.04 (dd, $J = 11.9, 5.6, 1.0$ Hz, 1H), 2.61 (dd, $J = 11.7, 8.3$ Hz, 1H), 2.49 (s, 3H); CI MS $m/z = 270$ [$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FNO} + \text{H}$] $^+$.

[0163] Paso F: Metilamina (0.05 mL, 40% solución acuosa, 0.62 mmol) se agregó a una solución agitada de aldehído sin purificar 147 (0.15 g, -0.57 mmol) en MeOH (3 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 6 horas, la reacción se enfrió a 0°C y luego se agregó NaBH_4 (0.022 g, 0.57 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La reacción se extinguió con H_2O y se extrajo (4 x) con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía del residuo (0.18 g) usando sílice (10 g) y la elución con 88:12:1 CHCl_3 :MeOH: NH_4OH concentrado proporcionaron metilamina 147 (0.10 g), como un sólido marrón: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.12 (m, 5H), 7.02 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 3.86 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.52 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J = 11.3, 5.6, 0.9$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 11.5, 8.7$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.43 (s, 3H); CI MS $m/z = 285$ [$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_2 + \text{H}$] $^+$.

[0164] Paso G: Una solución de HCl etéreo (1.80 mL, 1 N, 1.80 mmol) se agregó a una solución del producto del Paso F (0.10 g, 0.35 mmol) en MeOH (0.5 mL) y Et_2O (5 mL) a temperatura ambiente, lo cual resultó en la formación de un sólido blancuzco. El sólido se aisló y luego se recrystalizó de MeOH/ Et_2O (3x) y el sólido se secó *in vacuo* (54°C) para producir la sal (0.083 g, 66%) como un sólido verde claro: mp $185\text{-}205^\circ\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.50-7.24 (m, 6H), 6.86-6.78 (m, 1H), 4.80-4.50 (m, 3H), 4.29 (s, 2H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.70-3.55 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.76 (s, 3H); IR (KBr) 3422, 2956, 2698, 1635, 1497, 1456, 1218, 1032, 895, 770, 703, 560 cm^{-1} ; CI MS $m/z = 285$ [$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_2 + \text{H}$] $^+$; HPLC 95.5%, $t_r = 10.96$ min; anál. calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 59.02; H, 6.60; N, 7.65. Hallado: C, 59.13; H, 6.73; N, 7.42.

Ejemplo 90 - Preparación de (2-metil-4-fenil-7-isoquinolinil)-N-metilmetanamina

[0165] Paso A: Metilamina (40% en peso, acuosa, 2.6 mL, 30 mmol) se agregó a una solución agitada de 3-bromobenzaldehído (5.44 g, 29.4 mmol) en MeOH (30 mL) bajo N₂. Luego de agitar 1 hora, la solución incolora se enfrió a 0°C y luego se agregó NaBH₄ (0.60 g, 16 mmol) en porciones. Después de agitar 1 hora, se retiró el baño de enfriamiento. Luego de agitar durante 90 minutos, la reacción se enfrió a 0 °C y a continuación se agregó bromuro de fenacilo (5.90 g, 29.6 mmol) en porciones durante 30 minutos. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la solución se enfrió a 0 °C y luego se agregó NaBH₄ (1.20 g, 31.7 mmol) en porciones durante 10 minutos. La solución se agitó por 24 horas, tiempo durante el cual la temperatura aumentó de 0 ° a 25 °C. La solución se diluyó con H₂O (400 mL), se extrajo (4 x) con éter. Los extractos de éter se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y el disolvente se retiró *in vacuo* para obtener el producto (9.21 g, 98%) como un aceite amarillo: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.21 (m, 9H), 4.77 (dd, J= 10.0, 4.0 Hz, 1H), 3.71 (d, J= 13.3 Hz, 1H), 3.51 (d, J= 13.3 Hz, 1H), 2.61-2.49 (m, 2H), 2.32 (s, 3H).

[0166] Paso B: H₂SO₄ concentrado (40.0 mL) se agregó gota a gota durante 15 minutos a una solución agitada del producto del Paso A (9.18 g, 28.7 mmol) en CH₂Cl₂ (300 mL). Luego de agitar 45 minutos, la mezcla se vertió sobre hielo, se hizo fuertemente alcalina con NH₄OH concentrado en exceso, se extrajo (3x) con Et₂O. Los extractos de éter se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, el disolvente se retiró *in vacuo*, y el residuo (7.29 g) se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (300 g) eluyendo con 10% EtOAc/hexanos que contenían 1% Et₃N para proporcionar el producto (2.05 g, 24%) como un aceite anaranjado: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.27 (m, 4H), 7.25-7.14 (m, 3H), 6.74 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 4.22-4.17

(m, 1H), 3.71 (d, J= 15.1 Hz, 1H), 3.57 (d, J= 15.1 Hz, 1H), 3.05- 2.99 (m, 1H), 2.54 (dd, J= 11.5, 8.7 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H).

[0167] Paso C: Una suspensión de bromuro del producto del Paso B (1.15 g, 3.81 mmol), cianuro de zinc (271 mg, 2.31 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (266 mg, 0.230 mmol) en DMF seco (5 mL) se calentó a 83°C durante 24 horas. Luego de dejar enfriar la reacción a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con tolueno y se lavó con 2 N NaOH. El extracto de tolueno se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró *in vacuo*. El residuo (1.20 g) se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (95 g) eluyendo con 20% EtOAc/hexanos que contenían 1% Et₃N para proporcionar el producto (673 mg, 71%) como un sólido amarillo: mp 103-104°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (s, 1H), 7.34-7.23 (m, 4H), 7.16-7.14 (m, 2H), 6.98 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 4.27 (t, J= 7.0 Hz, 1H), 3.75 (d, J= 15.2 Hz, 1H), 3.61 (d, J= 15.2 Hz, 1H), 3.07-3.03 (m, 1H), 2.59 (dd, J= 11.7, 8.4 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H); CI MS m/z = 249 [C₁₇H₁₆N₂H+H]⁺.

[0168] Paso D: Una solución del producto del Paso C (201 mg, 0.809 mmol) en THF seco (4 mL) se agregó gota a gota a una suspensión helada de hidruro de aluminio y litio (61 mg, 1.6 mmol) en THF seco (2 mL). La reacción se agitó durante 90 minutos enfriando simultáneamente y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 5 horas y luego se extinguió con EtOAc y una solución de Na₂SO₄ saturado. La reacción se diluyó con éter, se secó sobre Na₂SO₄ sólido, se filtró, y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (26 g) eluyendo con 12% metanol/cloroformo que contenía 1% NH₄OH concentrado para proporcionar el producto (134 mg, 66%) como un aceite incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.18 (m, 5H), 7.04 (s, 1H), 7.00 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 4.25 (t, J= 7.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.75 (d, J= 14.9 Hz, 1H), 3.60 (d, J= 14.9 Hz, 1H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.56 (dd, J= 11.4, 8.7 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).

[0169] Paso E: Una suspensión del producto del Paso D (53 mg, 0.21 mmol) y ácido maleico (25 mg, 0.22 mmol) en EtOH asoluto (10 mL) se

calentó en un baño maría a 40 °C hasta que se disolviera todo el sólido. Luego de 1 hora, la reacción se concentró *in vacuo*. El residuo se recrystalizó de etanol/éter produciendo la sal bis-maleato (43 mg, 42%) como un sólido verde: mp 176-177°C (con descomposición); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.40-7.30 (m, 5H), 7.22 (dd, J= 8.0, 1.3 Hz, 2H), 6.97 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 6.24 (s, 4H), 4.58 (dd, J= 11.3, 6.1 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.78 (dd, J= 12.3, 6.2 Hz, 1H), 3.45 (t, J=11.8 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H); HPLC 95.8%, *t_r* = 10.81 min; anál. calc. para C₁₇H₂₀N₂-2(C₄H₄O₄): C, 61.98; H, 5.82; N, 5.78. Hallado: C, 61.86; H, 5.82; N, 5.60.

Ejemplo 91 - Preparación de N-metil(2-metil-4-fenil-7-isoquinolinil)-N-metilmetanamina

[0170] **Paso A:** Una solución 1 M HCl en éter (3.0 mL, 3.0 mmol) se agregó gota a gota a una solución del producto del Paso C, Ejemplo 90 (82 mg, 0.32 mmol) en metanol (6 mL). Los disolventes y el HCl en exceso se retiraron *in vacuo* dejando un sólido verde. Una suspensión de este sólido verde, carbonato de potasio (199 mg, 1.44 mmol), y cloroformiato de etilo (0.20 mL, 2.1 mmol) en metanol (1 mL) y acetona (6 mL) se calentó a 50 °C durante 20 horas. Luego de dejar enfriar la reacción a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con salmuera y se extrajo (4 x) con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ sólido, se filtraron, y se concentraron *in vacuo* dejando el producto carbamato (99 mg, 88%) como un aceite anaranjado: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.14 (m, 5H), 6.98-6.93 (m, 2H), 6.83-6.76 (m, 1H), 4.30-4.10 (m, 5H), 3.77-3.58 (m, 2H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H); CI MS *m/z* = 325 [C₂₀H₂₄N₂O₂H]⁺.

[0171] **Paso B:** Hidruro de aluminio y litio (60 mg, 1.6 mmol) se agregó en porciones a una solución del producto del Paso A (99 mg, 0.30 mmol) en THF seco (5 mL). La reacción se calentó a reflujo durante 6 horas y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se extinguió con EtOAc y después con una solución de Na₂SO₄ saturado. La reacción se diluyó con éter, se secó sobre Na₂SO₄ sólido, se filtró, y se

concentró *in vacuo*. El residuo (81 mg) se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (8 g) eluyendo con 12% metanol/cloroformo que contenía 1% NH₄OH concentrado para proporcionar el producto compuesto (49 mg, 61%) como un aceite incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.17 (m, 5H), 7.04 (s, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.83-3.57 (m, 4H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.54 (dd, *J* = 11.4, 8.9 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.43 (s, 3H); CI MS *m/z* = 267 [C₁₈H₂₂N₂+H]⁺.

[0172] **Paso C:** Una suspensión del producto del Paso B (20 mg, 0.075 mmol) y ácido maleico (9 mg, 0.08 mmol) en EtOH absoluto (5 mL) se calentó en un baño maría a 40 °C hasta que se disolviera todo el sólido. Después de 2 horas, la reacción se concentró *in vacuo*. El residuo se recrystalizó de etanol/éter proporcionando el producto bis-maleato (13 mg, 35%) como un sólido marrón amarillento: mp 160-163 °C (con descomposición); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.41-7.31 (m, 5H), 7.24-7.21 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.24 (s, 4H), 4.57 (dd, *J* = 10.9, 5.7 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.76 (dd, *J* = 12.3, 6.2 Hz, 1H), 3.50-3.38 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.72 (s, 3H); HPLC 95.8%, *t_r* = 11.09 minutos.

Ejemplo 92 - Preparación de 8-hidroxi-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolincarbonitrilo

[0173] **Paso A:** Una solución de *N*-metil-2-metoxiamina (8.00 g, 52.9 mmol) y trietilamina (5.40 g, 53.0 mmol) en diclorometano (100 mL) se enfrió en un baño helado. Se agregó la 2-bromoacetofenona (10.5 g, 53.0 mmol), y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL) y MTBE (200 mL). Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con H₂O y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró para producir un aceite rojo, el cual se cromatografió (SiO₂, 20% EtOAc/hexanos) para proporcionar la aminocetona deseada como un aceite amarillo (12.6 g, 89%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.53-7.50 (m,

1H), 7.41 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 6.92 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 2.39 (s, 3H).

[0174] Paso B: El producto del Paso A (12.6 g, 46.8 mmol) se tomó en metanol (120 mL) y se enfrió en un baño helado. Se agregó borohidruro de sodio (1.76 g, 46.8 mmol) en porciones. La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a la mitad del volumen original. Se agregó agua (100 mL), y la mezcla se extrajo (3x) con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron para proporcionar el aminoalcohol deseado como un aceite amarillo claro (10.0 g, 79%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.21 (m, 6H), 6.94-6.85 (m, 3H), 4.78 (dd, $J=4.3, 9.6$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 2.62-2.57 (m, 2H), 2.28 (s, 3H).

[0175] Paso C: Ácido metanosulfónico (47.7 mL, 735 mmol) se agregó a temperatura ambiente a una solución del producto del Paso B (4.20 g, 13.7 mmol) en diclorometano (250 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 24 horas. Una vez completa la reacción, la reacción se hizo básico (pH ~ 11) con 2 N NaOH, y se extrajo (3 x) con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , EtOAc/hexanos, 2/3) para obtener el producto deseado como un aceite amarillo (5.67 g, 61%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.15 (m, 5H), 7.02 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.25 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (d, $J=16.2$ Hz, 1H), 3.36 (d, $J=16.2$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J=4.1, 15.3$ Hz, 1H), 2.58 (dd, $J=8.5, 11.4$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).

[0176] Paso D: Una solución del producto del Paso C (5.60 g, 22.1 mmol) en 48% ácido bromhídrico (60 mL) se hizo refluir a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y se recristalizó de etanol para proporcionar el producto deseado (4.74 g, 67%): ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.92 (s, 1H), 7.48-7.25 (m, 3H), 7.21 (d, $J=7.8$ Hz, 1H),

6.98 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.26 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 5.2, 11.3$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 7.1, 11.4$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H).

[0177] **Paso E:** Una mezcla del producto del Paso D (4.79 g, 14.7 mmol) y hexametilentetramina (2.06 g, 14.7 mmol) en ácido trifluoroacético (50 mL) se calentó a 80 °C durante 7 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*, en seguida se diluyó con agua (100 mL). La solución se hizo básica con Na_2CO_3 sólido. La solución resultante se extrajo con éter etílico (3 x), y las capas orgánicas combinadas se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , EtOAc/hexanos, 4/1) para proporcionar el producto deseado como un sólido blancuzco (2.47 mg, 49%): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11.42 (bs, 1H), 9.82 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.12-6.90 (m, 3H), 6.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.19 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 2.93 (dd, $J = 11.9, 6.28$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J = 11.4, 7.0$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H).

[0178] **Paso F:** El producto del Paso E (1.00 g, 2.87 mmol) se disolvió en agua (20 mL) antes del tratamiento con sulfato de sodio (100 mg) y sulfonato de hidroxilamina (0.32 mg 2.87 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas. La reacción se enfrió en un baño de agua helada y se trató con CH_2Cl_2 (20 mL). Se agregó bicarbonato de sodio (600 mg) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Los sólidos se extrajeron por filtración y se combinaron con la capa orgánica. La mezcla se concentró y se cromatografió (SiO_2 , EtOAc/hexanos, 1/1). Dos compuestos se eluyeron simultáneamente. La mezcla se trató con etanol (5 mL) y se filtró. El filtrado se concentró para producir el nitrilo deseado como un polvo blancuzco (130 mg, 17%): mp 234-238 °C (descompuesto); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.31-7.14 (m, 6H), 6.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.21 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.12 (bs, 1H), 3.61-3.50 (m, 2H), 2.72 (dd, $J = 5.4, 11.7$ Hz, 1H), 2.58 (dd, $J = 7.1, 11.5$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H). IR (KBr) 3427, 3026, 2940, 2207, 1590, 1454 cm^{-1} ; ESI MS $m/z = 265$ [$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O} + \text{H}$] $^+$; HPLC 96.3%, $t_r = 13.54$ minutos.

Ejemplo 93 - Preparación de (2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)metanol

[0179] Paso A: Una solución de Paso C, Ejemplo 90 (127 mg, 0.511 mmol) en tolueno seco (13 mL) se enfrió a -16°C y luego se agregó gota a gota 1 M DIBAL-H en tolueno (1.7 mL, 1.7 mmol). La reacción se agitó durante 45 minutos enfriando simultáneamente y luego se agregó EtOAc (1.1 mL). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 45 minutos y entonces se agregó 1 N H_2SO_4 (12 mL). La reacción se calentó a reflujo por 30 minutos. Luego de dejar enfriar la reacción a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua, se hizo básica con 2 N NaOH, y se extrajo (2 x) con CH_2Cl_2 . Los extractos de CH_2Cl_2 se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el producto deseado (112 mg, 87%) como un aceite amarillo: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.95 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.34-7.16 (m, 5H), 7.05 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.32 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J=15.1$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J=15.1$ Hz, 1H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.60 (dd, $J=11.6, 8.6$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H).

[0180] Paso B: A una solución helada del producto del Paso A (110 mg, 0.438 mmol) en metanol (20 mL) se agregó NaBH_4 (36 mg, 0.95 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente de un día para otro. La reacción se extinguió con agua y salmuera, y luego se extrajo (3 x) con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo (106 mg) se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (31 g) eluyendo con EtOAc para producir el alcohol deseado (44 mg, 40%) como un aceite amarillo: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.22 (m, 3H), 7.17 (dd, $J=6.6, 1.6$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.83 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.26 (dd, $J=8.6, 6.0$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J=14.9$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J=14.9$ Hz, 1H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.53 (dd, $J=11.5, 9.1$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H).

[0181] **Paso C:** Una solución 1 M HCl en éter (1.0 mL, 1.0 mmol) se agregó gota a gota a una solución agitada del producto del Paso B (44 mg, 0.17 mmol) en MeOH (2 mL). Los disolventes y el HCl en exceso se retiraron *in vacuo*, y el residuo se recrystalizó de MeOH-Et₂O para producir la sal (32 mg, 62%) como un sólido verde: mp 237-240 °C (con descomposición); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.42-7.31 (m, 3H), 7.27-7.23 (m, 4H), 6.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.60 (bs, 5H) 3.84 (dd, *J* = 12.4, 6.0 Hz, 1H), 3.65-3.45 (m, 1H), 3.08 (s, 3H); IR (KBr) 3356, 2934, 2596, 1495, 1456, 1428, 1049, 758, 703 cm⁻¹; ESI MS *m/z* = 254 [C₁₇H₁₉NOH-H]⁺; HPLC 94.9%, *t_r* = 12.83 min; anál. calc. para C₁₇H₁₉NO-HCl-0.33 H₂O: C, 69.03; H, 7.04; N, 4.74. Hallado: C, 68.89; H, 6.87; N, 4.61.

Ejemplo 94 - Preparación de 2-etil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

[0182] **Paso A:** Éter dimetílico y etilen glicol (20 mL) y 2 N Na₂CO₃ (12.2 mL) se rociaron con N₂ y se cargaron en un matraz de fondo redondo que contenía 4-bromoisoquinolina (2 g, 9.6 mmol), ácido fenilbórico (1.76 g, 14.4 mmol), y Pd(PPh₃)₄ (1.11 g, 0.96 mmol). Toda la solución se roció con N₂. La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo bajo N₂ de un día para otro. La solución se enfrió, se extinguió con NaHCO₃ saturado (230 mL), y se extrajo cinco veces con éter etílico. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y el disolvente se retiró *in vacuo* para proporcionar un aceite anaranjado. La cromatografía en columna (1:1 acetato de etilo/hexanos) produjo la isoquinolina pura como un aceite amarillo, el cual cristalizó luego de la refrigeración (2.21 g). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.29 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.91 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.66 (m, 2H), 7.46 (m, 5H).

[0183] **Paso B:** Triflato de etilo (383 mg, 2.15 mmol) se agregó gota a gota a una solución del producto del Paso A (400 mg, 1.95 mmol) en CH₂Cl₂ (24 mL) a 0°C bajo N₂. La solución se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se retiró el disolvente *in vacuo* para proporcionar la

sal triflato de la isoquinolina como un sólido blanco (420 mg, rendimiento del 56%). La sal triflato (420 mg, 1.09 mmol) se disolvió en MeOH (16 mL), y se agregó NaCNBH₃ (159 mg, 2.53 mmol) a la solución. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 5 minutos, y se agregaron unas cuantas gotas de verde bromocresol en MeOH. Se agregó a la solución HCl metanólico hasta que se observó un color amarillo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos agregando simultáneamente HCl metanólico para mantener un color amarillo. La mezcla de reacción se extinguió con H₂O (100 mL) y se basificó con 5% NaOH hasta que se observó un color azul. La solución resultante se extrajo 4 veces con éter etílico. El orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y el disolvente se retiró *in vacuo* para proporcionar el producto tetrahidroisoquinolina como un aceite claro (140 mg, rendimiento del 30%).

[0184] **Paso C:** La sal maleato se preparó agregando ácido maleico (68 mg, 0.59 mmol) y EtOH (2 mL) al producto del Paso B. Luego de la refrigeración y el retiro de EtOH, se obtuvo un sólido blanco (130 mg), mp=172-174°C. Base libre: ¹H NMR CDCl₃ δ 7.17 (m, 8H), 6.85 (d, 1H, *J*= 7.7 Hz), 4.28 (t, 1H, *J*= 7.5 Hz), 3.89 (d, 1H, *J*= 14.65 Hz), 3.62 (d, 1H, *J*= 14.65 Hz), 3.15 (dd, 1H, *J*= 5.7, 11.7 Hz), 2.57 (m, 2H), 1.16 (t, 3H, *J*= 7.2 Hz).

Análisis de Unión

Análisis de unión primaria:

[0185] Con el fin de evaluar la afinidad relativa de los diferentes compuestos en los transportadores NE, DA y 5HT, se desarrollaron líneas celulares HEK293E para expresar cada uno de los tres transportadores humanos. Los cADN que contenían las regiones codificadoras completas de cada transportador se amplificaron por PCR de bibliotecas de cerebro humano. Los cADN contenidos en los vectores pCRII se secuenciaron para verificar su identidad y luego se subclonaron en un plásmido de expresión establecido en un virus Epstein-Barr (E. Shen, GM Cooke, RA Horlick,

Gene 156:235-239, 1995). Este plásmido que contenía la secuencia codificadora para uno de los transportadores humanos se transfectó en células HEK293E. La transfección exitosa se verificó por la capacidad de bloqueadores de recaptura conocidos de inhibir la captura de NE, DA o 5HT tratadas con tritio.

[0186] Para la unión, las células se homogeneizaron, se centrifugaron y luego se resuspendieron en amortiguador de incubación (50mM Tris, 120mM NaCl, 5mM KCl, pH 7.4). Luego se agregó el radioligando apropiado. Para la unión de NET, se agregó [³H] nisoxetina (86.0 Ci/mmol, NEN/DuPont) a una concentración final de aproximadamente 5 nM. Para la unión de DAT, se agregó [³H] WIN 35,428 (84.5 Ci/mmol) a 15 nM. Para la unión de 5HTT, se agregó [³H] Citalapram (85.0 Ci/mmol) a 1 nM. A continuación se agregaron varias concentraciones (10^{-5} a 10^{-11} M) del compuesto de interés para desplazar el radioligando. La incubación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 1 hora en una placa de 96 pocillos. Luego de la incubación, las placas se pusieron en un cosechador y se lavaron rápidamente 4 veces con (50mM tris, 0.9% NaCl, pH 7.4) donde las membranas celulares que contenían el marcador radioactivo unido se atraparon en filtros Whatman GF/B. Se agregó mezcla de escintilación a los filtros, los cuales se contaron luego en un Packard TopCount. Se determinaron las afinidades de unión de los compuestos de interés mediante regresión de curva no lineal usando software GraphPad Prism 2.01. Se determinó la unión no específica mediante desplazamiento con mazindol 10 micromolar.

Análisis TBZ:

[0187] Con el fin de evaluar la actividad *in vivo* de los compuestos en los transportadores NE y DA, se determinó su capacidad de prevenir los efectos sedantes de la tetrabenazina (TBZ) (G. Stille, Arzn. Forsch 14:534-537, 1964). Ratones CFI machos (Charles River Breeding Laboratories) que pesaban 18-25 gm en el momento de los experimentos, se alojaron un mínimo de 6 días bajo condiciones ambientales cuidadosamente controladas

(22.2 + 1.1 C; 50% humedad media; 12 horas de ciclo de iluminación/24 horas). Se privó de alimento a los ratones la víspera (16-22 horas) antes de los experimentos. Los ratones se pusieron en cajas de "zapatos" policarbonatadas transparentes (17 cm x 28.5 cm x 12 cm). Se administraron p. o. (por vía oral) dosis aleatorizadas y codificadas de compuestos de prueba. Una dosis de 45 mg/kg de tetrabenazina se administra i.p. 30 minutos antes del tiempo de calificación. Todos los compuestos se administran en un volumen de 0.1 ml/10 gm de peso corporal. Los animales se evalúan con respecto a antagonismo de pérdida exploratoria inducida por tetrabenazina y ptosis en intervalos especificados de tiempo luego de la administración del medicamento. En el intermedio de tiempo designado, los ratones se examinan para detectar signos de actividad exploratoria y ptosis. La actividad exploratoria se evalúa poniendo el animal en el centro de un círculo de 5 pulgadas. Se dejaron 15 segundos para que el animal se moviera y cruzara el perímetro. Esto se considera antagonismo de tetrabenazina y se le asigna un puntaje de 0. La negativa a salir del círculo se considera como pérdida exploratoria y se le asigna un puntaje de 4. Se considera que un animal tiene ptosis si sus párpados están abiertos por lo menos un 50%, y se le asigna un puntaje de 4 si están completamente cerrados. Al hecho de no estar cerrados se le da un puntaje de de 0. Se espera que más del 95% de los ratones de control (tratados con vehículo) exhiban pérdida exploratoria y ptosis. Se calcula la actividad del medicamento como el porcentaje de ratones que no responden a la dosis de provocación de tetrabenazina.

Evaluación Estadística

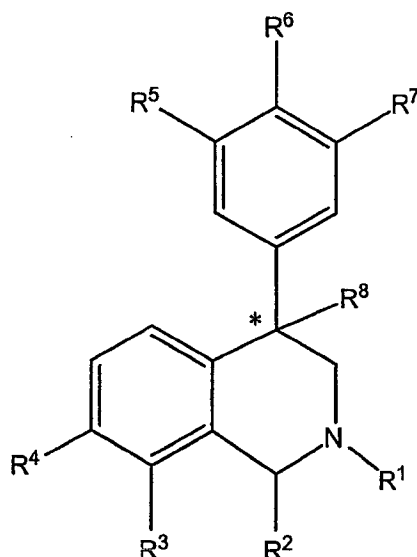
[0188] Las dosis efectivas medias (ED₅₀s) y límites de confianza del 95% se determinan numéricamente por los métodos de Thompson (1947) y Litchfield y Wilcoxon (1949).

179

LO QUE SE REIVINDICA ES:

1. Un método de tratar un trastorno seleccionado del grupo de trastornos conformado por deterioro del conocimiento, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés agudo, fobia social, fobias simples, trastorno disfórico pre-menstrual, trastorno de ansiedad social, trastorno depresivo mayor, trastornos alimenticios, obesidad, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno por atracones compulsivos, trastornos de abusos de sustancias, dependencias de sustancias químicas, adicción a la nicotina, adicción a la cocaína, adicción al alcohol, adicción a las anfetaminas, síndrome de Lesch-Nyhan, enfermedades neurodegenerativas, síndrome de fase luteínica tardía, narcolepsia, síntomas psiquiátricos consistentes en ira, sensibilidad al rechazo, trastornos del movimiento, síndrome extrapiramidal, trastorno de tics, síndrome de piernas inquietas, discinesia tardía, trastorno alimenticio relacionado con el sueño, síndrome de comer por la noche, incontinencia urinaria por estrés, migraña, dolor neuropático, neuropatía diabética, síndrome de fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, disfunción sexual, eyaculación precoz e impotencia masculina, en donde dicho método comprende:

Administrar a un paciente necesitado de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula IA-IF, que tiene la siguiente estructura:



IA-IF

en donde:

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

R^1 es C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alquenilo, C_2 - C_6 alquinilo, C_3 - C_6 cicloalquilo o C_4 - C_7 cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente, en cada ocurrencia, de C_1 - C_3 alquilo, halógeno arilo, -CN, $-OR^9$ y $-NR^9R^{10}$;

R^2 es H, C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alquenilo, C_2 - C_6 alquinilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_4 - C_7 cicloalquilalquilo o C_1 - C_6 haloalquilo;

R^3 es H, halógeno, $-OR^{11}$, $-S(O)_nR^{12}$, $-S(O)_nNR^{11}R^{12}$, -CN, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alquenilo, C_2 - C_6 alquinilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_4 - C_7 cicloalquilalquilo, -O(fenilo) o -O(bencilo), en donde cada uno de -O(fenilo) y -O(bencilo) se sustituye de manera opcional de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente, en cada ocurrencia, de halógeno, ciano, C_1 - C_4 alquilo, C_1 - C_4 haloalquilo, o C_1 - C_4 alcoxi, o en donde R^3 es un grupo C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alquenilo, C_2 - C_6 alquinilo, C_3 - C_6 cicloalquilo o C_4 - C_7 cicloalquilalquilo, entonces dicho grupo se sustituye de manera opcional con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente, en cada ocurrencia, de C_1 - C_3 alquilo, halógeno arilo, -CN, $-OR^9$ y $-NR^9R^{10}$;

con la condición que para compuestos de fórmula IA, R^3 es C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo o C_4-C_7 cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente, en cada ocurrencia, de C_1-C_3 alquilo, halógeno arilo, $-CN$, $-OR^9$ y $-NR^9R^{10}$;

con la condición que para compuestos de fórmula IB, R^3 es $-O(\text{fenilo})$, $-O(\text{bencilo})$, $-OC(O)R^{13}$ o $-S(O)_nR^{12}$, cada uno de $-O(\text{fenilo})$ y $-O(\text{bencilo})$ se sustituye de manera opcional de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente, en cada ocurrencia, de halógeno ciano, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo, o C_1-C_4 alcoxi;

R^4 es H, halógeno, $-OR^{11}$, $-S(O)_nR^{12}$, $-S(O)NR^{11}R^{12}$, $-CN$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_4-C_7 cicloalquilalquilo, $-O(\text{fenilo})$ o $-O(\text{bencilo})$, en donde cada uno de $-O(\text{fenilo})$ y $-O(\text{bencilo})$ se sustituye de manera opcional de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente, en cada ocurrencia, de halógeno ciano, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo, o C_1-C_4 alcoxi y en donde R^4 es un grupo C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo o C_4-C_7 cicloalquilalquilo, entonces dicho grupo se sustituye de manera opcional con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente, en cada ocurrencia, de C_1-C_3 alquilo, halógeno arilo, $-CN$, $-OR^9$ y $-NR^9R^{10}$;

con la condición que para compuestos de fórmula IC, R^4 es C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, o C_4-C_7 cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente;

con la condición que para compuestos de fórmula ID, R^4 es $-O(\text{fenilo})$, $-O(\text{bencilo})$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^{11}R^{12}$ o $-S(O)_nR^{12}$, cada uno de $-O(\text{fenilo})$ y $-O(\text{bencilo})$ se sustituye opcionalmente;

R^5 , R^6 y R^7 en compuestos de cada una de las fórmulas IA, IB, IC, ID, IE y IF son cada uno independientemente H, halógeno, $-OR^{11}$, $-S(O)_nR^{12}$, $-CN$, $-C(O)R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)R^{12}$, $-NR^{11}C(O)_2R^{12}$, $-NR^{11}C(O)NR^{12}R^{13}$, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo o C_4-C_7 cicloalquilalquilo, en donde cada uno

de R^5 , R^6 y R^7 es un grupo C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo o C_4-C_7 cicloalquilalquilo, entonces dicho grupo se sustituye de manera opcional con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente, en cada ocurrencia, de C_1-C_3 alquilo, halógeno, arilo, -CN, $-OR^9$ y $-NR^9R^{10}$, o R^5 y R^6 o R^6 y R^7 pueden ser $-O-C(R^{12})_2-O-$;

con la condición que para compuestos de fórmula IE por lo menos uno de R^5 o R^7 es fluoro, cloro, o metilo;

o R^5 y R^6 son cada uno independientemente $-O-C(R^{12})_2-O-$ en compuestos de las fórmulas IE, pero sólo donde R^7 es fluoro, cloro o metilo;

o R^7 y R^6 pueden independientemente también $-O-C(R^{12})_2-O-$ en compuestos de las fórmulas IE, pero sólo donde R^5 es fluoro, cloro o metilo;

R^8 es H, halógeno o OR^{11} , con la condición que para compuestos de fórmula IF, R^8 es halógeno;

R^9 y R^{10} son cada uno independientemente H, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo, C_1-C_4 alcoxialquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_4-C_7 cicloalquilalquilo, $-C(O)R^{13}$, fenilo o bencilo, donde fenilo o bencilo se sustituye de manera opcional de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente, en cada ocurrencia, de halógeno, ciano, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo y C_1-C_4 alcoxi;

o R^9 y R^{10} se toman, junto con el nitrógeno al cual se unen, para formar piperidina, pirrolidina, piperazina, N-metilpiperazina, morfolina o tiomorfolina;

R^{11} es H, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo, C_1-C_4 alcoxialquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_4-C_7 cicloalquilalquilo, $-C(O)R^{13}$, fenilo o bencilo, donde R^{11} es un grupo C_1-C_4 alquilo, fenilo o bencilo, entonces dicho grupo se sustituye de manera opcional de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente, en cada ocurrencia, de halógeno ciano, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo, o C_1-C_4 alcoxi;

R^{12} es H, amino, C_1-C_4 alquilo, $(C_1-C_4$ alquil)amino, C_1-C_4 haloalquilo, C_1-C_4 alcoxialquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_4-C_7

cicloalquilalquilo, fenilo o bencilo, donde fenilo o bencilo se sustituye de manera opcional de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente de halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, y C₁-C₄ alcoxi;

o R¹¹ y R¹² se toman, junto con el nitrógeno al cual se unen, para formar piperidina, pirrolidina, piperazina, N-metilpiperazina, morfolina o tiomorfolina;

con la condición que sólo uno de R⁹ y R¹⁰ o R⁹ y R¹⁰ se toman, junto con el nitrógeno al cual se unen, para formar piperidina, pirrolidina, piperazina, N-metilpiperazina, morfolina, o tiomorfolina;

R¹³ es C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo o fenilo;

n es 0, 1, ó 2, y;

arilo es fenilo, el cual se sustituye de manera opcional 1-3 veces con halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo y C₁-C₄ alcoxi, o su óxido, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es C₁-C₃ alquilo.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R¹ es CH₃.

4. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R² es H, C₁-C₄ alquilo o C₁-C₆ haloalquilo.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R² es H o CH₃.

6. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R³ es H o R³ es C₁-C₄ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo o C₄-C₇ cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente, en cada ocurrencia, de C₁-C₃ alquilo,

halógeno, arilo, -CN, -OR⁹ y -NR⁹R¹⁰, o R³ es -O(fenilo) o -O(bencilo) sustituido de manera opcional de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente, en cada ocurrencia, de halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, o C₁-C₄ alcoxi.

7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R³ es metilo, etilo, propilo, o isopropilo.

8. El método de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R³ es -O(fenilo) o -O-CH₂-(fenilo), cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente, en cada ocurrencia, de halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, o C₁-C₄ alcoxi.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R³ es H.

10. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁴ es H, o R⁴ es -NR¹¹R¹² o R⁴ es C₁-C₄ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo o C₄-C₇ cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente, o en donde R⁴ es -O(fenilo) o -O(bencilo), cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente, en cada ocurrencia, de halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, o C₁-C₄ alcoxi.

11. El método de acuerdo con la reivindicación 10, en donde R⁴ es metilo, etilo, propilo, o isopropilo.

12. El método de acuerdo con la reivindicación 10, en donde R⁴ es -O(fenilo) o -O(CH₂)fenilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado

independientemente, en cada ocurrencia, de halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, o C₁-C₄ alcoxi.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 10, en donde R⁴ es H.

14. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R³ y R⁴ son cada uno H o en donde R³ y R⁴ son cada uno halógeno.

15. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde uno de R³ y R⁴ es H y el otro es CH₃.

16. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁵, R⁶ y R⁷ son cada uno H, halógeno, -OR¹¹, -NR¹¹R¹², C₁-C₆ alquilo y C₁-C₆ alquilo sustituido.

17. El método de acuerdo con la reivindicación 16, en donde R⁵, R⁶ y R⁷ son cada uno H.

18. El método de acuerdo con la reivindicación 16, en donde uno de R⁵ o R⁷ es F, Cl o Me y el otro de R⁵ o R⁷ y R⁶ son H, halógeno, -OR¹¹, -NR¹¹R¹², o C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido.

19. El método de acuerdo con la reivindicación 18, en donde R⁵ es F, Cl o Me; y
R⁷ es H.

20. El método de acuerdo con la reivindicación 18, en donde R⁵ es F, Cl o Me; y
R⁶ es H.

21. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^8 es halógeno.

22. El método de acuerdo con la reivindicación 21, en donde R^8 es fluoro.

23. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R^1 es C_1 - C_3 alquilo;

R^2 es H, C_1 - C_4 alquilo o C_1 - C_6 haloalquilo;

R^3 es C_1 - C_4 alquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo o C_4 - C_7 cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional, o R^3 es -O(fenilo) o -O(bencilo), cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional, o R^3 es H;

R^4 es H, C_1 - C_4 alquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo o C_4 - C_7 cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente, en cada ocurrencia, de C_1 - C_3 alquilo, halógeno arilo, -CN, -OR⁹ y -NR⁹R¹⁰, o R^4 es -NR¹¹R¹², -O(fenilo) o -O(bencilo), en donde dicho -O(fenilo) o -O(bencilo) se sustituye de manera opcional de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente, en cada ocurrencia, de halógeno, ciano, C_1 - C_4 alquilo, C_1 - C_4 haloalquilo, o C_1 - C_4 alcoxi;

o R^3 y R^4 son cada uno halógeno;

R^5 , R^6 y R^7 son cada uno H, halógeno, -OR¹¹, -NR¹¹R¹², C_1 - C_6 alquilo sustituido de manera opcional, o uno de R^5 y R^7 es Cl, F o Me y el otro de R^5 y R^7 y R^6 es H, halógeno, -OR¹¹, -NR¹¹R¹², C_1 - C_6 alquilo o C_1 - C_6 alquilo sustituido.

24. El método de acuerdo con la reivindicación 23, en donde:

R^1 es CH₃;

R^2 es H o CH₃;

R^3 es H, F, metilo, etilo, propilo, isopropilo, -O(fenilo) o -O-CH₂-(fenilo), en donde dicho -O(fenilo) o -O-CH₂-(fenilo) se sustituye de

manera opcional de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente, en cada ocurrencia, de halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, o C₁-C₄ alcoxi;

R⁴ es H, F metilo, etilo, propilo, isopropilo, -O(fenilo) o -O-CH₂-(fenilo), en donde dicho -O(fenilo) o -O-CH₂-(fenilo) se sustituye de manera opcional de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente, en cada ocurrencia, de halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, o C₁-C₄ alcoxi;

R⁵, R⁶ y R⁷ son cada uno H o R⁵ es F, Cl o Me, o uno de R⁶ o R⁷ es H y el otro de R⁶ y R⁷ es halógeno, -OR¹¹, -NR¹¹R¹², o C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido.

25. El método de acuerdo con la reivindicación 23, en donde R⁸ es halógeno.

26. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el átomo de carbono designado * está en la configuración R.

27. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el átomo de carbono designado * está en la configuración S.

28. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el átomo de carbono designado * está en la configuración S o R.

29. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo de compuestos conformado por:

- 2,7-dimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 4-(4-metoxi)fenil-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 2,7-dimetil-4-(4-fluoro)fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 2,7-dimetil-4-(3-fluoro)fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 4-(3,4-difluoro)fenil-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 2,7-dimetil-4-(4-fluoro-3-metil)fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

17

4-(3-cloro-4-fluoro)fenil-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-(3-cloro)fenil-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
2,7-dimetil-4-(4-metil)fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
2,7-dimetil-4-(3-fluoro-4-metil)fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-(4-cloro)fenil-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-(4-cloro-3-fluoro)fenil-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-(3,4-dicloro)fenil-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
7-etil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-(3,4-difluoro)fenil-7-etil-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
7-fluoro-4-(4-metoxi)fenil-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
7-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxi)fenil-2-metil-1,2,3,4-
tetraidroisoquinolina;
7-fluoro-4-(3-fluoro-4-metil)fenil-2-metil-1,2,3,4-
tetraidroisoquinolina;
7-fluoro-4-(4-cloro-3-fluoro)fenil-2-metil-1,2,3,4-
tetraidroisoquinolina;
4-(3,4-difluoro)fenil-7-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-(3-cloro)fenil-7-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
7-ciano-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
2-metil-4-fenil-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-fenil-1,2,7-trimetil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-(4-cloro)fenil-1,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-(3,4-difluoro)fenil-1,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-fenil-2,7,8-trifluorometil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
2,7-dimetil-8-fluoro-4-fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
2,8-dimetil-7-fluoro-4-fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
2,7-dimetil-8-metoxi-4-fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
2,7-dimetil-8-idroxi-4-fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
2-metil-4-fenil-7-trifluorometoxi-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-(3,4-difluoro)fenil-7-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
4-(4-fluoro-3-metil)fenil-7-metoxi-2-metil-1,2,3,4-
tetraidroisoquinolina;

4-(3-fluoro-4-metil)fenil-7-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

7-metoxi-4-(3-metil)fenil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

2-metil-7-fenoxi-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

7-(4-metoxi)fenoxi-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

7-benciloxi-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

7-hidroxi-2-metil-4-(3-metil)fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

4-(3-fluoro-4-metil)fenil-7-hidroxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

4-(4-fluoro-3-metil)fenil-7-hidroxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

4-(3,4-difluoro)fenil-7-hidroxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

4-(3-ciano)fenil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

2,8-dimetil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

2,8-dimetil-4-(4-fluoro)fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

4-(3,4-difluoro)fenil-2,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

4-(3,5-difluoro)fenil-2,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

2,8-dimetil-4-(3-fluoro)fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

2,8-dimetil-4-(4-fluoro-3-metil)fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

4-(3-cloro-4-fluoro)fenil-2,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

4-(3,4-dicloro)fenil-2,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

4-(3-cloro)fenil-2,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

4-(4-cloro)fenil-2,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

4-(4-cloro-3-fluoro)fenil-2,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

2,8-dimetil-4-(4-metoxi)fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

4-(4-ciano)fenil-2,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

2,8-dimetil-4-(4-trifluorometil)fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

2,8-dimetil-4-(4-metil)fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

2-metil-8-(N-metilamino)metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

8-(hidroxi)metil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

2-metil-4-fenil-8-sulfonamida-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

2-metil-8-(N-metil)sulfonamida-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

8-metoxi-2-metil-4-(4-metil)fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

4-(3,5-difluoro)fenil-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

4-(3-cloro)fenil-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

4-(3,4-dicloro)fenil-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

4-(4-cloro-3-fluoro)fenil-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

4-(3-cloro-4-fluoro)fenil-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

4-(3,5-difluoro)fenil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

4-(3-cloro-5-fluoro)fenil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

4-(3,5-difluoro)fenil-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

4-(3-cloro-5-fluoro)fenil-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

2-metil-4-(3,4,5-trifluoro)fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

4-(3-fluoro)fenil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

4-(3-fluoro-4-metil)fenil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

4-(4-fluoro-3-metil)fenil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

4-(3,4-difluoro)fenil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

4-(3-cloro)fenil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

4-(4-cloro-3-fluoro)fenil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

4-(3-cloro-4-fluoro)fenil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

4-(3-ciano)fenil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

4-(4-acetanilida)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

4-(4-cloro)fenil-4-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

(3,5-difluoro)-4-fenil-1,2,7-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

(8-fluoro-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetraidro-7-isoquinolinil)-N-metilmetanamina;

(2-metil-4-fenil-7-isoquinolinil)-N-metilmetanamina;

N-metil(2-metil-4-fenil-7-isoquinolinil)-N-metilmetanamina;

8-hidroxi-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetraidro-7-isoquinolina carbonitrilo;

(2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)metanol; y
2-etil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina; y
su óxido, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco.

30. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de tabla C.

31. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el enantiómero se selecciona de tabla D.

32. El método de acuerdo con la reivindicación 30, en donde el compuesto es el (+) estereoisómero.

33. El método de acuerdo con la reivindicación 30, en donde el compuesto es el (-) estereoisómero.

34. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se administra con un portador farmacéuticamente aceptable.

35. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es deterioro cognitivo.

36. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es trastorno de ansiedad generalizada.

37. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es trastorno de estrés agudo.

38. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es fobia social.

39. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es fobia simple.

40. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es trastorno disfórico premenstrual.

41. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es trastorno de ansiedad social.

42. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es trastorno depresivo mayor.

43. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es un trastorno alimenticio.

44. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es obesidad.

45. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es anorexia nerviosa.

46. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es bulimia nerviosa.

47. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es trastorno por atracones compulsivos.

48. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es trastorno de abuso de sustancias.

49. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es dependencia de químicos.

50. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es adicción a la nicotina.

51. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es adicción a la cocaína.

52. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es adicción al alcohol.

53. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es adicción a las anfetaminas.

54. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es síndrome de Lesch-Nyhan.

55. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es enfermedad neurodegenerativa.

56. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es síndrome de fase luteínica tardía.

57. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es narcolepsia.

58. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es síntoma psiquiátrico consistente en ira.

59. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es sensibilidad al rechazo.

60. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es trastorno del movimiento.

61. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es síndrome extrapiramidal.

62. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es trastorno de tics.

63. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es síndrome de piernas inquietas.

64. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es discinesia tardía.

65. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es trastorno alimenticio relacionado con el sueño.

66. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es síndrome de comer por la noche.

67. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es neuropatía diabética.

68. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es síndrome de fibromialgia.

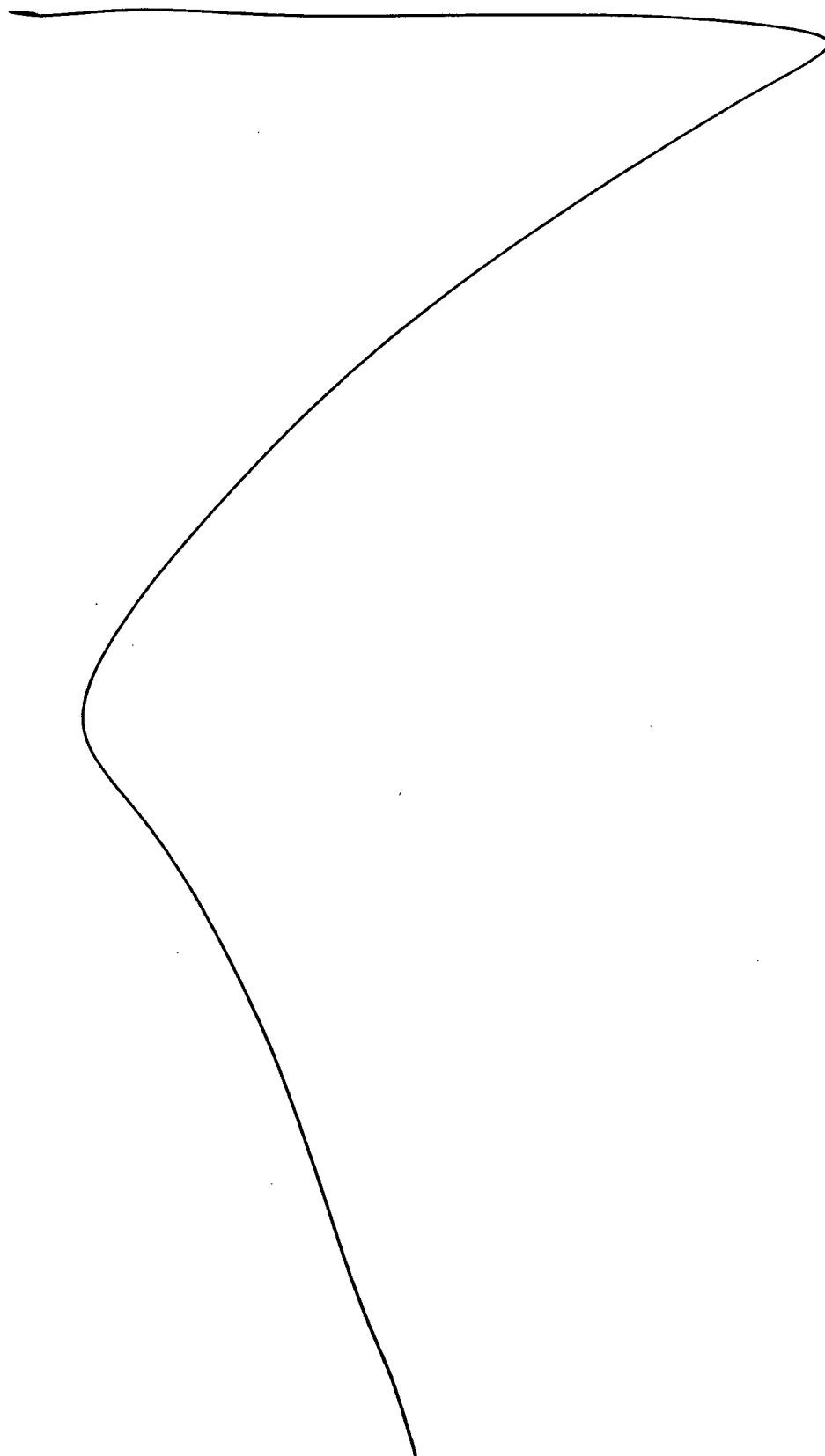
69. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es síndrome de fatiga crónica.

70. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es disfunción sexual.

195

71. El método de acuerdo con la reivindicación 70, en donde el trastorno es eyaculación precoz.

72. El método de acuerdo con la reivindicación 70, en donde el trastorno es impotencia masculina.



PATENT COOPERATION TREATY


 ENTERED
 Nixon Peabody LLP
 SEP 01 2006

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
 MICHAEL L. GOLDMAN
 NIXON PEABODY LLP
 CLINTON SQUARE, P.O. BOX 31051
 ROCHESTER, NY 14603-1051

PCT

FILE
 DKT

2809/1622

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
 THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
 THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
 SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
 (day/month/year)

30 AUG 2006

Applicant's or agent's file reference
 2809/001622

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.
 PCT/US05/42110

International filing date
 (day/month/year) 21 November 2005 (21.11.2005)

Applicant
 AMR TECHNOLOGY, INC.

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
 1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70.

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:
- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the ISA/ US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
 Commissioner for Patents
 P.O. Box 1450
 Alexandria, Virginia 22313-1450
 Facsimile No. (571) 273-3201

Authorized officer

James D. Anderson

Telephone No. 571-272-9038

Form PCT/ISA/220 (January 2004)

(See notes on accompanying sheet)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 2809/001622	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US05/42110	International filing date (day/month/year) 21 November 2005 (21.11.2005)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 22 November 2004 (22.11.2004)
Applicant AMR TECHNOLOGY, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the Report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of



the international application in the language in which it was filed.



a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐

With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐

Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐

Unity of invention is lacking (See Box No. III)

4. ☒

With regard to the title,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____



as suggested by the applicant.



as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.



as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐

none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/42110

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: A61K 31/472(2006.01)
C07D 217/04(2006.01)

USPC: 514/291

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
U.S. : 514/291Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
NONEElectronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
Please See Continuation Sheet

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/32624 A1 (DU PONT PHARMACEUTICALS COMPANY) 10 May 2001	1-72
---	(10.05.2001); page 3, line 11 to page 5, line 28, page 21, line 29 to page 24, line 7, page 25,	-----
Y	line 3 to page 28, line 9, Claims 36-49.	1-72
A	US 3,947,456 A (RHEOMER) 30 March 1976 (30.03.1976), whole document.	
A	US 4,340,600 A (BREMMER et al.) 20 July 1982 (20.07.1982) column 2, lines 8-27, column 2, lines 58-65.	1-72
X	US 3,666,763 A (GRETHE et al.) 30 May 1972 (30.05.1972) Abstract, column 1, lines 45-75, column 5, lines 50-67	1-6, 9-11, 13-17, 23- 24, 26-28, 34 and 42
X	CHERPILLOD, C. et al. A controlled trial with diclofenac, a new psychoactive drug, in the treatment of depression. J. Int. Med. Res. 1981, Vol. 9, No. 5, pages 324-329, especially Abstract.	1-6, 9, 14, 16, 18, 28, 34 and 42



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"B" earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 July 2006 (24.07.2006)

Date of mailing of the international search report

30 AUG 2006

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Authorized officer

James D. Anderson

Telephone No. 571-272-9038

Facsimile No. (571) 273-3201

ray

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US05/42110

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	☒ KIJHARA et al. Synthesis and pharmacological evaluation of phenolic 2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ols as a new norepinephrine potentiator. Drug Design and Discovery. 1994, Vol. 11, pages 175-183, entire document.	1-72

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US05/42110

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:
STN: CAPLUS, REGISTRY
search terms: structure search

PATENT COOPERATION TREATY

ENTERED
Nixon Peabody LLPFrom the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITYTo:
MICHAEL L. GOLDMAN
NIXON PEABODY LLP
CLINTON SQUARE, P.O. BOX 31051
ROCHESTER, NY 14603-1051

PCT

SEP 01 2006

FILE 2809/1622
WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Applicant's or agent's file reference 2809/001622		Date of mailing (day/month/year) 30 AUG 2006
FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below		
International application No. PCT/US05/42110	International filing date (day/month/year) 21 November 2005 (21.11.2005)	Priority date (day/month/year) 22 November 2004 (22.11.2004)
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC IPC: A61K 31/472(2006.01) USPC: 514/291		
Applicant AMR TECHNOLOGY, INC.		

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- | | | |
|-------------------------------------|--------------|--|
| ☒ | Box No. I | Basis of the opinion |
| ☐ | Box No. II | Priority |
| ☐ | Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability |
| ☐ | Box No. IV | Lack of unity of invention |
| ☒ | Box No. V | Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| ☐ | Box No. VI | Certain documents cited |
| ☐ | Box No. VII | Certain defects in the international application |
| ☐ | Box No. VIII | Certain observations on the international application |

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/ US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201	Date of completion of this opinion 03 August 2006 (03.08.2006)	Authorized officer James D. Anderson Telephone No. 571-272-9038
--	---	---

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (April 2005)

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US05/42110

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material

- ☐ a sequence listing
- ☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material

- ☐ on paper
- ☐ in electronic form

c. time of filing/furnishing

- ☐ contained in the international application as filed.
- ☐ filed together with the international application in electronic form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

207
International application No.
PCT/US05/42110

Box No. V Reasoned statement under Rule 43 *bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims <u>NONE</u>	YES
	Claims <u>1-72</u>	NO
Inventive step (IS)	Claims <u>NONE</u>	YES
	Claims <u>1-72</u>	NO
Industrial applicability (IA)	Claims <u>1-72</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO

2. Citations and explanations:

Please See Continuation Sheet

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US05/42110

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

V. 2. Citations and Explanations:

Claims 1-72 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by WO 01/32624 A1 (Published May 10, 2001), hereinafter "624". The '624 publication teaches the compounds of formula IA-IF as recited in the instant claims (Abstract; page 3, line 11 to page 5, line 28). The compounds taught in the reference are disclosed as being useful in treating disorders created by or dependent upon decreased availability of serotonin, norepinephrine or dopamine by administering to patients in need of treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula IA-IF (page 25, lines 5-8). A list of disorders, including the instantly recited disorders of claim 1 are provided in the reference (page 26, lines 29-34). Both the (+) and (-) stereoisomers of the compounds of formula IA-IF can be used in the methods and compositions described therein (page 27, lines 10-13). Thus, the '624 publication teaches all of the limitation of instant claims 1-72.

Claims 1-6, 9-11, 13-17, 23-24, 26-28, 34 and 42 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by U.S. Patent No. 3,666,763 (Issued May 30, 1972), hereinafter "763". The '763 patent teaches substituted 4-phenylisoquinolines that are useful in the treatment of depression (Abstract). The compounds recited in columns 1 and 2 encompass the instantly claimed compounds. For example, the compound taught in column 1, lines 50-60 of the reference wherein $R_1 = H$, $R_2 = \text{lower alkyl}$, $R_3 = H$ or lower alkyl, R_4 and $R_5 = H$ is identical to the instantly claimed compounds when $R^1 = \text{lower alkyl}$ (e.g. methyl), $R^2 = H$ or lower alkyl, R^3 and $R^4 = H$, R^5 , R^6 and $R^7 = H$ and $R^8 = OH$. The isoquinolines described in the reference are taught to be effective and active as antidepressants and hypotensive agents (column 5, lines 50-67). Thus, the reference teaches all of the limitations of instant claims 1-6, 9-11, 13-17, 23-24, 26-28, 34 and 42.

Claims 1-6, 9, 14, 16, 18, 28, 34 and 42 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by Cherpillod et al. (J. Int. Med. Res., 1981, vol. 9, no. 5, pages 324-329), hereinafter "Cherpillod". The reference teaches that diclofensine inhibits serotonin, noradrenalin and dopamine uptake and is useful in the treatment of depression (Abstract). The reference further teaches the drug may be more effective in treating patients "in whom a psycho-energizing and mood alleviating effect is desired" (Abstract). Diclofensine is identical to the instantly claimed compounds when $R^1 = \text{methyl}$, $R^2 = H$, $R^3 = H$, $R^4 = OMe$, $R^5 = H$, R^6 and $R^7 = Cl$ and $R^8 = H$. The reference thus teaches the treatment of depression using a compound encompassed by the instant claims.

Claims 1-72 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over WO 01/32624 A1 (Published May 10, 2001).
Form PCT/ISA/237 (Supplemental Box) (April 2005)

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

205
International application No.
PCT/US05/42110

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

hereinafter "624" in view of Kihara et al (Drug Design and Discovery, 1994, vol. 11, pages 175-183), hereinafter "Kihara". The '624 publication discloses as above. In summary, the reference discloses the instantly claimed compounds and further teaches the use of said compounds in the treatment of disorders created by or dependent upon decreased availability of serotonin, norepinephrine or dopamine. Kihara discloses that nomifensine is an inhibitor of norepinephrine and dopamine uptake and had been clinically used as an antidepressant (page 175). Analogues of nomifensine were synthesized that are identical to the instantly claimed compounds when $R^1 = \text{methyl}$, $R^2 = \text{H}$, R^3 and $R^4 = \text{H}$, $R^5 = \text{H}$, R^6 and $R^7 = \text{H}$, Cl or OH and $R^8 = \text{OH}$ (Figure 1, compounds 2a, 2d and 2f and Scheme 1, compounds 3a, 3b and 3c). The instant methods of treating the disorders selected from the list provided in instant Claim 1 lack an inventive step because the claimed compounds were known in the art to be inhibitors of norepinephrine, dopamine and serotonin reuptake and were disclosed in the '624 publication as being useful in treating the claimed disorders.

Claims 1-72 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 09 March 2006 (09.03.2006)		To: ENTERED Nixon Peabody LLP GOLDMAN, Michael, L. Nixon Peabody LLP Clinton Square, P.O. Box 3851 Rochester, New York 14603-1051 ETATS-UNIS D'AMERIQUE APR 06 2006 FILED 2809/1622 PCT	
Applicant's or agent's file reference 2809/001622		IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/US2005/042110	International filing date (day/month/year) 21 November 2005 (21.11.2005)		
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 22 November 2004 (22.11.2004)		
Applicant AMR TECHNOLOGY, INC.			

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
22 November 2004 (22.11.2004)	10/994,688	US	13 February 2006 (13.02.2006)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70 Form PCT/IB/304 (October 2005)	Authorized officer Carlos Roy - Gijsbertus Beijer Facsimile No. +41 22 740 14 35 Telephone No. +41 22 338 95 61
---	--

CRY5TOZU

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Nixon Peabody LLP

MAR 17 2006

GOLDMAN, Michael, L.
Nixon Peabody LLP
Clinton Square, P.O. Box 31051
Rochester, New York 14603-1051
United States of America

FILE

DKT

2809/1622
pk

Date of mailing (day/month/year) 07 March 2006 (07.03.2006)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 2809/001622	International application No. PCT/US2005/042110

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

AMR TECHNOLOGY, INC. (for all designated States except US)

International filing date : 21 November 2005 (21.11.2005)
Priority date(s) claimed : 22 November 2004 (22.11.2004)
Date of receipt of the record copy
by the International Bureau : 13 February 2006 (13.02.2006)
List of designated Offices :

AP : BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW
EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM
EP : AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR
OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG
National : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- time limits for entry into the national phase - see updated important information (as of April 2002)
- requirements regarding priority documents (if applicable)

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer: Sophie Chamot (Fax 338-8995)
Facsimile No. (41-22) 338.89.95 -	Telephone No. (41-22) 338 8061

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference (if desired) (12 characters maximum) 2809/001622

Box No. I TITLE OF INVENTION

4-PHENYL SUBSTITUTED TETRAHYDROISOQUINOLINES AND USE THEREOF TO BLOCK REUPTAKE OF NOREPINEPHRINE, DOPAMINE AND SEROTONIN

Box No. II APPLICANT

☐ This person is also inventor

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

AMR TECHNOLOGY, INC.
5429 Main Street, P.O. 2587
Manchester Center, VT 05255-2587
United States of America

Telephone No.

518-464-0279

Facsimile No.

518-464-3607

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

US

State (that is, country) of residence:

US

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☒ all designated States except the United States of America

☐ the United States of America only

☐ the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

MOLINO, Bruce F.
14 Cygnet Circle
Slingerlands, NY 12159
United States of America

This person is:

☐ applicant only

☐ applicant and inventor

☒ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☐ all designated States except the United States of America

☐ the United States of America only

☐ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒ agent

☐ common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

GOLDMAN, Michael L.; TISCHNER, Tate L.; CHOI, Alice Y.;
CONNOLLY, Noreen L.; GONSALVES, Andrew K.; LEINBERG,
Gunnar G.; MERKEL, Edwin V.; NOTO, Joseph M.; JONES, Shelley A.
Nixon Peabody LLP
Clinton Square, P.O. Box 31051
Rochester, NY 14603-1051
United States of America

Telephone No.

585-263-1304

Facsimile No.

585-263-1600

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

30,727

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

204

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S) <i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> BERKOWITZ, Barry 1 Sage Lane Framingham, MA 01701 United States of America	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☒ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> COHEN, Marlene 10532 Coppergate Carmel, IN 46032 United States of America	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☒ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> 	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> 	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

210

Box No. V DESIGNATIONS

The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.

However,

- ☐ DE Germany is not designated for any kind of national protection
- ☐ KR Republic of Korea is not designated for any kind of national protection
- ☐ RU Russian Federation is not designated for any kind of national protection

(The check-boxes above may be used to exclude (irrevocably) the designations concerned in order to avoid the ceasing of the effect, under the national law, of an earlier national application from which priority is claimed. See the Notes to Box No. V as to the consequences of such national law provisions in these and certain other States)

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 22 November 2004 (22.11.2004)	10/994,688	US		
item (2)				
item (3)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

- ☐ all items ☒ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA /US

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

		Number of declarations
☐ Box No. VIII (i)	Declaration as to the identity of the inventor	:
☐ Box No. VIII (ii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	:
☐ Box No. VIII (iii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	:
☐ Box No. VIII (iv)	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	:
☐ Box No. VIII (v)	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	:

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains: (a) in paper form, the following number of sheets: request (including declaration sheets) : 4 description (excluding sequence listings and/or tables related thereto) : 73 claims : 15 abstract : 1 drawings : Sub-total number of sheets : 93 sequence listings : tables related thereto : (for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below) Total number of sheets : 93 (b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i)) (i) ☐ sequence listings (ii) ☐ tables related thereto (c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii)) (i) ☐ sequence listings (ii) ☐ tables related thereto Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the ☐ sequence listings: ☐ tables related thereto: (additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)		This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item): 1. ☒ fee calculation sheet : 1 2. ☐ original separate power of attorney : 3. ☐ original general power of attorney : 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: : 5. ☐ statement explaining lack of signature : 6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): : 7. ☐ translation of international application into (language): : 8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material : 9. ☐ sequence listings in computer readable form (indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) : (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter : (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listings mentioned in left column : 10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings (indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application) : (ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater) : (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column : 11. ☐ other (specify): :	
Figure of the drawings which should accompany the abstract:		Language of filing of the international application: English	
Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request). Michael L. Goldman November 20, 2005 Date			

For receiving Office use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application:	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

For International Bureau use only	
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:	

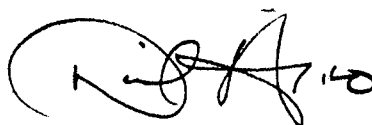
Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
- This public document
2. has been signed by **Thomas G. Clingan**
3. acting in the capacity of **County Clerk**
4. bears the seal/stamp of the county of **Albany**

Certified

5. At Albany, New York
6. the 23rd day of February 2007
7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York
8. No. A-132526A
9. Seal/Stamp
10. Signature



Daniel E Shapiro
Special Deputy Secretary of State



Brigard & Castro
BOGOTÁ, COLOMBIA

PODER**POWER OF ATTORNEY**Yo (nosotros) **AMR TECHNOLOGY, INC.**I (We) **AMR TECHNOLOGY, INC.**

domiciliado(s) en 5429 Main Street, P.O. Box 2587, Manchester Center, VT 05255-2587, Estados Unidos de América

domiciled in 5429 Main Street, P.O. Box 2587, Manchester Center, VT 05255-2587, United States of America

Nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas: administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia: o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñanzas, lemas comerciales, nombres comerciales, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio y/o dirección; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciliado(s) en la 7 No. 71-21, Torre B, Piso 4, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 200_

Firma

Nombre
Cargo

Hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names, slogans and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetable varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name, domicile and address related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem necessary to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm, desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time, I (we) hereby appoint **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciled in Carrera No. 71-21, Torre B, Piso 4, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in

this 22nd day of Feb. 200_7

Signature

Name

Title

Thomas E. D'Ambra
Thomas E. D'Ambra, Ph.D.
Chief Executive Officer

STATE OF NEW YORK,
COUNTY OF ALBANY, CLERK'S OFFICE. } ss.: 24

I, THOMAS G. CLINGAN, Clerk of the said County, and also Clerk of the Supreme and County Courts, being Courts of Record held therein, and having by law a seal, do hereby

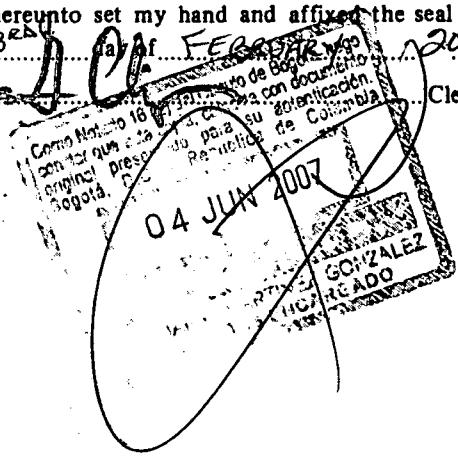
certify that VIRGINIA M. RICHMOND whose name is subscribed to the certificate of proof or acknowledgment of the annexed instrument and thereon written, or whose name is subscribed to the annexed jurat, was at the time of taking such proof or acknowledgment, or of administering such oath or affirmation

a NOTARY in and for said ALBANY Co, residing therein, duly commissioned and sworn, and authorized by the laws of said State to take the acknowledgment and proofs of deed or conveyances for land, tenements, or hereditaments and to administer oaths or affirmations in said county. And further, that I am well acquainted with the handwriting of said officer and verily believe that the signature to said jurat or certificate of proof or acknowledgment is genuine. That impression of seal of such officer is not required by law to be filed in my office.

IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed the seal of said courts and county, the 23rd day of FEBRUARY 2007

the

Clerk



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy de
personalmente compareció ante mi

ce

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que: él (ella) es

de AMR TECHNOLOGY, INC.

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del objeto social de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

Hoy de de , compareció(eron) ante mi

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

On this 22nd day of February of 2007 personally appeared before me

Thomas E. D'Ambra, Ph.D.
to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

Chief Executive Officer

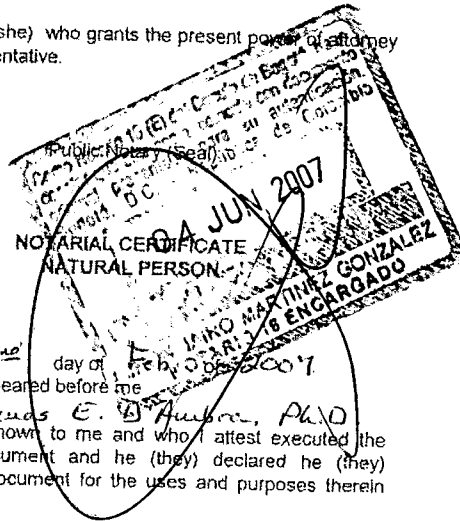
of AMR TECHNOLOGY, INC.

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of New York
under date of February 22, 2007

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.



On this 22nd day of February of 2007 personally appeared before me
Thomas E. D'Ambra, Ph.D.
who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Virginia M. Riggione

Notary Public (Seal)

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

VIRGINIA M. RIGGIONE
Notary Public, State of New York
No. 01R16138565
Qualified in Albany County
Commission expires: 12-19-2009

ALP

TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL del documento de Poder otorgado por **AMR Technology, Inc.**, con domicilio en 5429 Main Street, P.O. Box 2587, Manchester Center, VT 05255-2587, Estados Unidos de América.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Julio de 1961)

1. PAÍS: **ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**

ESTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR **THOMAS G. CLINGAN**

3. ACTUANDO EN CAPACIDAD DE **FUNCIONARIO DEL CONDADO**

4. LLEVA EL SELLO/TIMBRE DE CONDADO DE **ALBANY**



CERTIFICADO

5. EN **ALBANY**, NUEVA YORK 6. EL 23 DE FEBRERO DE 2007
7. POR SECRETARIO DE ESTADO ENCARGADO ESPECIAL, ESTADO DE NUEVA YORK
8. NO. A-132526A
9. SELLO/TIMBRE 10. FIRMA

(FIRMA)

Daniel E. Shapiro
Secretario de Estado Encargado Especial

21X

ESTADO DE NUEVA YORK)
Condado de Albany, Oficina del Funcionario)

Yo, THOMAS G. CLINGAN, Funcionario de dicho Condado, y también Funcionario de las Cortes Suprema y del Condado, siendo Cortes de Certificación con un sello por ley, por la presente certifico que Virginia M. Riggione cuyo nombre está suscrito en el certificado de prueba o reconocimiento del instrumento anexo y en adelante escrito, o cuyo nombre está suscrito en la declaración juramentada anexa, quien en tal momento de tomar tal prueba o reconocimiento, o de administrar tal juramento o afirmación era un Notario en y para dicho Condado de Albany, residente en el mismo, debidamente comisionada y jurada, y autorizada por las leyes de dicho Estado para recibir el reconocimiento y las pruebas de escritura o transferencias de tierras, propiedades o herencias y para administrar juramentos o afirmaciones en dicho condado. Y además, que tengo buen conocimiento de la caligrafía de dicho funcionario y creo que la firma en tal declaración juramentada o certificado de prueba o reconocimiento es genuina. La ley no requiere que tal impresión del sello de tal funcionario se presente en mi oficina.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he puesto mi firma y fijado el sello de tales cortes y condado, el 23 de Febrero 2007.

(firma)

Thomas E. D'Ambra
Funcionario

Hay un sello que dice:

VIRGINIA M. RIGGIONE
Notario Público, Estado de Nueva York
Código de Notarios: 01R6138565
Calificada en el Condado de Albany
Comisión Vence: 12-19-2009





No. 07-062941- -00000-0000

Fecha: 2007-06-21 17:06:50 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 217

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de 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 []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha 17 JUN. 2007

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia