



Organizacion CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN REGISTRO NACIONAL

07-62942

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO TETRAHIDROISOQUINOLINAS ARILO- Y HETEROARILO- SUSTITUIDAS Y SU
USO PARA BLOQUEAR LA RECAPTURA DE NOREPINEFRINA DOPAMINA Y
SEROTONINA.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/472, A61P 25/00.

71. SOLICITANTE AMR TECHNOLOGY, INC.

DOMICILIO MANCHESTER CENTER, VERMONT, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

74. APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

PETITORIO

AS: 104.015



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 No. 07-062942- -00000-0000
 Fecha: 2007-06-21 17:08:15 Dep. 2020 NUECREACIONES
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 152

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, VT 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 80 410.337 TP 57492

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **Bruce F. MOLINO; Barry BERKOWITZ; Marlene COHEN.**

Dirección: 14 Cygnet Circle, Slingerlands, NY 12159, Estados Unidos de América; 1 Sage Lane, Framingham, MA 01701, Estados Unidos de América; 10532 Coppergate, Carmel, IN 46032, Estados Unidos de América (Respectivamente)

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América (Respectivamente)

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/042347

Fecha 21-11-2005

Publicación Internacional No. WO 2006/058016 A2

Fecha 01-06-2006

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

7 Clasificación Internacional (51): A61K 31/47, B61P 25/00

8 Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

22-11-2004

(31) Número de Solicitud

10/994,956

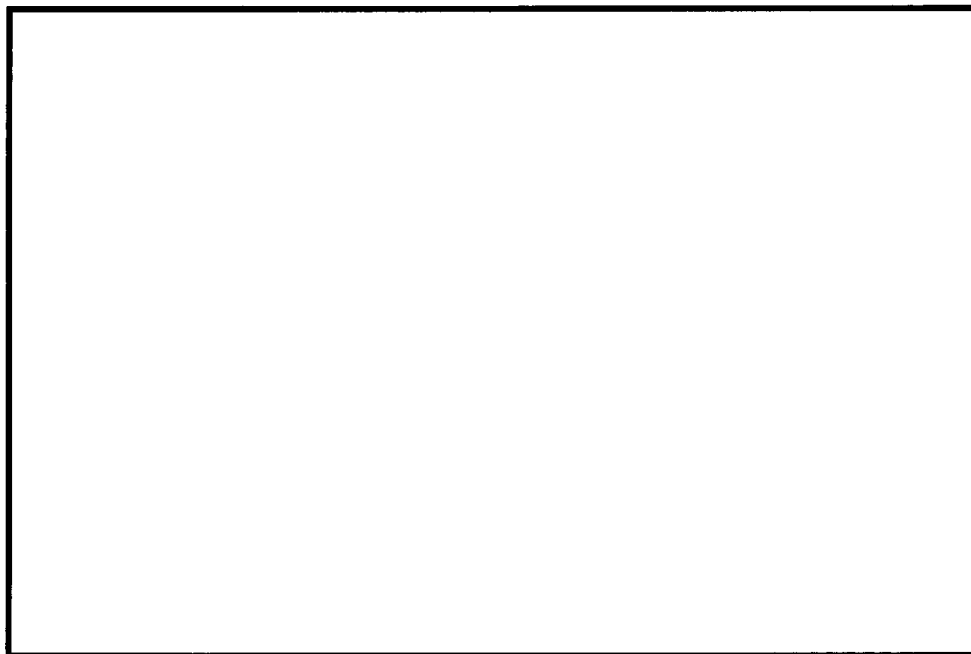
9 Comprobante de pago No. 07- 37,176

Fecha 21-06-2007

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 T.P. 57492 del C.S.J.

As 104.015

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-062942- -00000-0000

Fecha: 2007-06-21 17:08:15
 Tra. 11 PATENTEIYII
 Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONES
 Eve: 378 FASENACIONALI
 Folios: 152

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 37,176
 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	34944493	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

SON: 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/US2005/042347

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

TITULO TETRAHIDROISOQUINOLINAS ARILO- Y HETEROARILO- SUSTITUIDAS Y SU USO PARA
BLOQUEAR LA RECAPTURA...

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

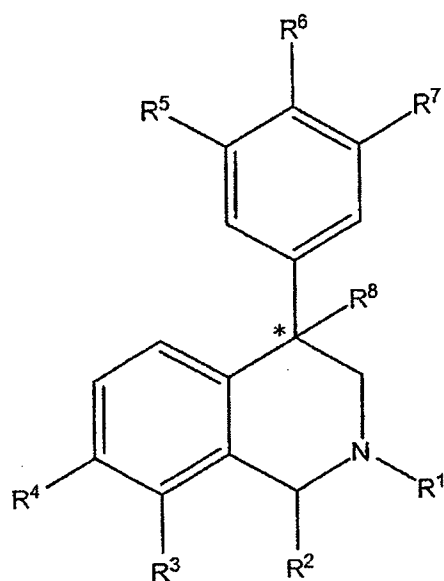
(10) International Publication Number
WO 2006/058016 A2(51) International Patent Classification:
A61K 31/47 (2006.01)(21) International Application Number:
PCT/US2005/042347(22) International Filing Date:
21 November 2005 (21.11.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
10/994,956 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, Indiana 46032 (US).(74) Agents: GOLDMAN, Michael et al.; NIXON PEABODY
LLP, Clinton Square, P.O. Box 31051, Rochester, NY
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 reportFor two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.(54) Title: ARYL-AND HETEROARYL-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 to a
patient in need of such treatment a therapeutically
effective amount of a compound of formula (I):
Wherein R¹-R⁸ are as described herein, R⁴ being
aryl or heteroaryl.

WO 2006/058016 A2

**ARYL- AND HETEROARYL-SUBSTITUTED
TETRAHYDROISOQUINOLINES AND USE THEREOF TO BLOCK
REUPTAKE OF NOREPINEPHRINE, DOPAMINE AND SEROTONIN**

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.

[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.

[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.

[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 a percentage of adults. Aside from hampering performance at school, and at work, 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 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 transporter protein (DAT/NET K_i 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 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 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* *J Pharm Med*, 1994, 49 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, 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.

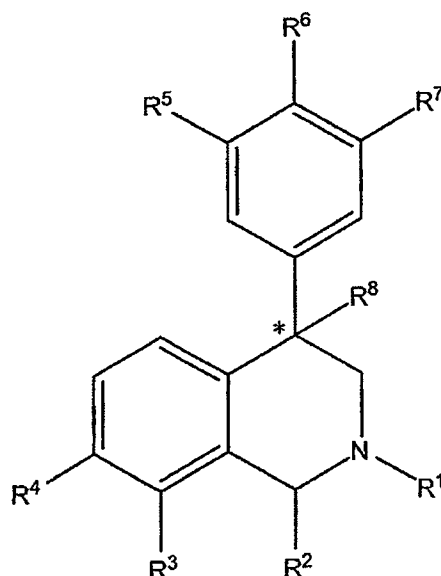
[0008] The present invention discloses novel aryl and heteroaryl substituted tetrahydroisoquinoline derivatives compounds which block reuptake of norepinephrine, dopamine, or serotonin, and are useful as alternatives to methylphenidate, and known psychostimulants, in the treatment of various disorders.

[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) 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.

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 (I):



(I)

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

R^4 is phenyl, naphthyl, indenyl, pyridyl, pyrimidinyl, triazinyl, triazolyl, furanyl, pyranal, indazolyl, benzimidazolyl, quinoliny, quinazolinyl, isoquinolinyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, benzthiazolyl, purinyl, isothiazolyl, indolyl, pyrrolyl, oxazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzthiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl or thiadiazolyl, wherein the R^4 group is optionally substituted with from 1 to 4 R^{14} substituents;

R^5 and R^6 and R^7 are each independently selected from the group: H, halogen, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)R^{12}$, $-NR^{11}C(O)_2R^{12}$, $-NR^{11}C(O)NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_nR^{12}$, $-CN$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cycloalkyl or C_4 - C_7 cycloalkylalkyl, and 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 independently selected at each occurrence thereof from the group: C_1 - C_3 alkyl, halogen, $-CN$, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$ and phenyl which is optionally substituted 1-3 times with a substituent selected from the group: halogen, cyano, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, or C_1 - C_4 alkoxy, $-CN$, $-OR^9$, or $-NR^9R^{10}$;

or R^5 and R^6 taken together may be $-O-C(R^{12})_2-O-$,

R^8 is H, halogen or OR^{11} ;

R^9 and R^{10} are each independently selected from the group 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 and benzyl, where phenyl or benzyl is optionally substituted from 1 to 3 times with a substituent selected independently at each occurrence thereof from the group: halogen, cyano, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl and C_1 - C_4 alkoxy;

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

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 phenyl or benzyl is optionally substituted 1 to 3 times with halogen, cyano, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, or C_1 - C_4 alkoxy;

R^{12} 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, phenyl or benzyl, where phenyl or benzyl is optionally substituted 1 to 3 times with halogen, cyano, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, or C_1 - C_4 alkoxy;

or R^{11} and R^{12} are taken together with the nitrogen to which they are attached to form a piperidine, pyrrolidine, piperazine, N-methylpiperazine, morpholine or thiomorpholine ring, with the proviso that only one of R^9 and R^{10} or R^{11} and R^{12} are taken together with the nitrogen to which they are attached to form a piperidine, pyrrolidine, piperazine, N-methylpiperazine, morpholine or thiomorpholine ring;

R^{13} is C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl or phenyl,

n is 0, 1, or 2; and,

R^{14} is independently selected at each occurrence from a substituent selected from the group: halogen, $-NO_2$, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)R^{12}$, $-NR^{11}C(O)_2R^{12}$, $-NR^{11}C(O)NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_nR^{12}$, $-CN$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, and C_4 - C_7 cycloalkylalkyl, where 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 independently selected at each occurrence from the group consisting of C_1 - C_3 alkyl, halogen, Ar, $-CN$, $-OR^9$, and $-NR^9R^{10}$, or

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 01/32625, which is hereby incorporated by reference in its entirety.

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:-

[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.

[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.

[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 groups include ethynyl, propynyl, *n*-butynyl, 2-butynyl, 3-methylbutynyl, and *n*-pentynyl.

[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; quinoliny; imidazolyl; thienopyridyl; quinazoliny; thienopyrimidyl; pyrrolopyridyl; imidazopyridyl; isoquinoliny; 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 formula (I) 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 atoms. Exemplary monocyclic cycloalkyl include cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, and the like.

[0021] The term "Cycloalkylalkyl" means an 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.

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, lactiobionate, 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 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 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 bases which include sodium hydride, sodium hydroxide, potassium hydroxide, calcium hydroxide, aluminium hydroxide, lithium hydroxide, magnesium hydroxide, and 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 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, 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, 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 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 metabolically cleavable groups of the compounds useful according to these inventions are cleaved *in vivo*, the compounds bearing such groups act as prodrugs. 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 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 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 by reference. Examples of prodrugs include, but are not limited to, acetate, formate and benzoate derivative 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 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 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.

[0029] The term "Pharmaceutical composition" means a composition comprising a compound of formula (I) 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, irritations 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

[0032] A preferred aspect of the invention is the compound of formula (I) wherein:

R¹ is C₁-C₆ alkyl;

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

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

R^4 is phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, triazinyl, triazolyl, furanyl, pyranyl, indazolyl, benzimidazolyl, quinolinyl, quinazolinyl, isoquinolinyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, benzthiazolyl, purinyl, isothiazolyl, indolyl, pyrrolyl, oxazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzthiazolyl, isoxazolyl, and pyrazolyl, each of which is optionally substituted with from 1 to 4 R^{14} ;

R^5 and R^6 and R^7 are each independently selected from the group: H, halogen, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)R^{12}$, $-S(O)_nR^{12}$, $-CN$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl or C_4 - C_7 cycloalkylalkyl, and wherein each of C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl and C_4 - C_7 cycloalkylalkyl is optionally substituted with from 1 to 3 substituents independently selected at each occurrence thereof from C_1 - C_3 alkyl, halogen, $-CN$, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$ and phenyl which is optionally substituted 1-3 times with halogen, cyano, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, or C_1 - C_4 alkoxy, $-CN$, $-OR^9$, or $-NR^9R^{10}$; or R^5 and R^6 may be $-O-C(R^{12})_2-O-$; and

R^{14} as being independently selected at each occurrence thereof from the group: halogen, $-NO_2$, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_nR^{12}$, $-CN$, $-C(O)R^{12}$, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, and C_4 - C_7 cycloalkylalkyl where C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, C_4 - C_7 cycloalkylalkyl are optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected at each occurrence thereof from C_1 - C_3 alkyl, halogen, Ar, $-CN$, $-OR^9$, or $-NR^9R^{10}$.

[0033] Another preferred aspect of the invention is a compound of formula (I) wherein:

R^1 is methyl, ethyl, propyl or isopropyl;

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

R^3 is H, halogen, $-OR^{11}$, $-S(O)_2R^{12}$, C_1-C_6 alkyl wherein C_1-C_6 alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected at each occurrence thereof from C_1-C_3 alkyl, halogen, Ar, $-CN$, $-OR^9$, or $-NR^9R^{10}$;

R^4 is pyridyl, pyrimidinyl, triazinyl, triazolyl, furanyl, pyranal, indazolyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, purinyl, isothiazolyl, indolyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, or pyrazolyl, each of which is optionally substituted with from 1 to 4 R^{14} ; and

R^5 , R^6 and R^7 are each independently selected from the group: H, halogen, $-OR^{11}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, and C_1-C_6 wherein C_1-C_6 alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected at each occurrence thereof from C_1-C_3 alkyl, halogen, AR, $-CN$, $-OR^9$, or $-NR^9R^{10}$.

[0034] Another preferred aspect of the invention is a compound of formula (I) wherein:

R^1 is CH_3 ;

R^2 and R^3 are each H;

R^5 and R^6 are each independently H, F, Cl, OH, OCH_3 or CH_3 ;

R^7 is H or F; and

R^8 is H, OH, or F.

[0035] Another preferred aspect of the invention is a compound of formula (I) wherein:

R^1 is C_1-C_6 alkyl, more preferably methyl.

[0036] Another preferred aspect of the invention is a compound of formula (I) wherein:

R^2 is H, C_1-C_6 alkyl or C_1-C_6 haloalkyl, preferably wherein R^2 is H or C_1-C_6 alkyl, more preferably H.

[0037] Another preferred aspect of the invention is a compound of formula (I) wherein R^3 is H, halogen, $-OR^{11}$, $-S(O)_2R^{12}$, C_1-C_6 alkyl or substituted C_1-C_6 alkyl, more preferably H.

[0038] Another preferred aspect of the invention is a compound of formula (I) wherein:

R^4 is optionally substituted aryl, or heteroaryl.

[0039] Another more preferred aspect of the invention is a compound of formula (I) wherein:

R^4 is pyridyl, pyrimidinyl, triazinyl, triazolyl, furanyl, pyranal, indazolyl, benzimidazolyl, quinolinyl, quinazolinyl, isoquinolinyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, benzthiazolyl, purinyl, isothiazolyl, indolyl, pyrrolyl, oxazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzthiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, phenyl, 2-chlorophenyl, 3-chlorophenyl, 4-chlorophenyl, 2-methoxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl or 4-dimethylaminophenyl, which is optionally substituted 1-4 times with R^{14} .

[0040] A further more preferred aspect of the invention is a compound of formula (I) wherein:

R^4 is selected from the group: 4-methyl-2-furanyl, 5-methyl-2-furanyl, 3-furanyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 3,5-dimethyl-4-isoxazolyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-methoxy-3-pyridyl, 6-methoxy-3pyridyl, 3,5-pyrimidinyl and 2,6-pyrimidinyl.

[0041] Another more preferred aspect of the invention is a compound of formula (I) wherein:

R^5 , R^6 and R^7 are each independently selected from the group: H, halogen, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, and optionally substituted C_1 - C_6 alkyl.

[0042] Another more preferred aspect of the invention is a compound of formula (I) wherein:

R^7 is H.

[0043] Another more preferred aspect of the invention is a compound of formula (I) wherein:

R^5 and R^6 are each independently selected from the group: H, F, Cl, OH, OCH_3 and CH_3 .

[0044] Another more preferred aspect of the invention is a compound of formula (I) wherein:

R^8 is H, OH, or F.

[0045] Another more preferred aspect of the invention is a compound of formula (I) wherein:

R^1 is C_1 - C_6 alkyl;

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

R^3 is H, halogen, $-OR^{11}$, $-S(O)_2R^{12}$, C_1 - C_6 alkyl or substituted C_1 - C_6 alkyl;

R^4 is aryl or heteroaryl; and

R^5 , R^6 and R^7 are each independently H, halogen, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, C_1-C_6 alkyl or substituted C_1-C_6 alkyl.

[0046] Another more preferred aspect of the invention is a compound of formula (I) wherein:

R^1 is methyl;

R^2 is H;

R^3 is H;

R^5 and R^6 are each independently H, F, Cl, OH, OMe, or Me;

R^7 is H or F;

R^8 is H, OH, or F; and

R^4 is phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, triazinyl, triazolyl, furanyl, pyranlyl, indazolyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, purinyl, isothiazolyl, indolyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, or pyrazolyl, each of which is optionally and independently substituted from 1-4 times with R^{14} .

[0047] Another more preferred aspect of the invention is a compound of formula (I) wherein

R^1 is methyl;

R^2 is H;

R^3 is H;

R^5 and R^6 are each H, F or CH_3 ;

R^7 is H;

R^8 is H; and

R^4 is phenyl, 2-chlorophenyl, 3-chlorophenyl, 4-chlorophenyl, 2-methoxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 4-dimethylaminophenyl, 4-methyl-2-furanyl, 5-methyl-2-furanyl and 3-furanyl, 2-thienyl and 3-thienyl, isoxazolyl which is 3,5-dimethyl-4-isoxazolyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-methoxy-3-pyridyl and 6-methoxy-3pyridyl or 3,5-pyrimidinyl or 2,6-pyrimidinyl.

[0048] Another more preferred aspect of the invention is a compound of formula (I) wherein the carbon atom designated * is in the R configuration.

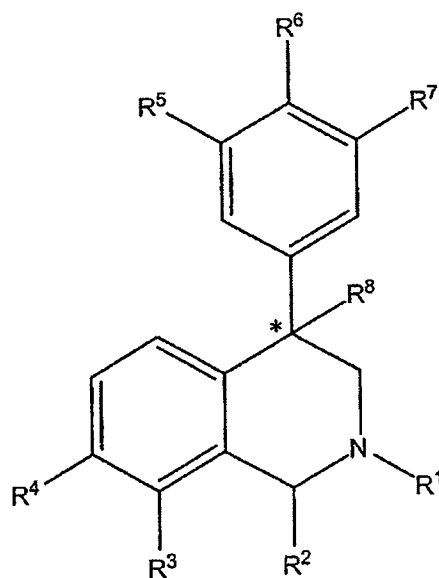
[0049] Another more preferred aspect of the invention is a compound of formula (I) wherein the carbon atom designated * is in the S configuration.

[0050] Another preferred aspect of the invention is a mixture of stereoisomeric compounds of formula (I) wherein * is in the S or R configuration.

[0051] Within these embodiments, the selection of a particular preferred substituent at any one of R^1 - R^8 does not affect the selection of a substituent at any of the others of R^1 - R^8 . That is, preferred compounds provided herein have any of the preferred substituents at any of the positions. For example, as described hereinabove, R^1 is preferably C_1 - C_6 alkyl; the selection of R^1 as any one of C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 or C_6 alkyl, does not limit the choice of R^2 in particular to any one of H, C_1 - C_6 alkyl, or C_1 - C_6 haloalkyl. Rather, for R^1 as any of C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 or C_6 alkyl, R^2 is any of H, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 or C_6 alkyl or C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 or C_6 haloalkyl. Similarly, the selection of R^2 as any of H, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 or C_6 alkyl or C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 or C_6 haloalkyl does not limit the selection of R^3 in particular to any one of H, halogen, $-OR^{11}$, $-S(O)_nR^{12}$, $-CN$, $-C(O)R^{12}$, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, C_4 - C_7 cycloalkylalkyl or substituted C_4 - C_7 cycloalkylalkyl.

[0052] More preferred compounds of the invention are those with the following substituents:

Table A



(I)

R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8
Me	H	H	phenyl	H	H	H	H
Me	H	H	2-chlorophenyl	H	H	H	H
Me	H	H	3-chlorophenyl	H	H	H	H
Me	H	H	4-chlorophenyl	H	H	H	H
Me	H	H	2-methoxyphenyl	H	H	H	H
Me	H	H	3-methoxyphenyl	H	H	H	H
Me	H	H	4-methoxyphenyl	H	H	H	H

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
Me	H	H	4-dimethylaminophenyl	H	H	H	H
Me	H	H	4-methyl-2-furanyl	H	H	H	H
Me	H	H	5-methyl-2-furanyl	H	H	H	H
Me	H	H	3-furanyl	H	H	H	H
Me	H	H	2-thienyl	H	H	H	H
Me	H	H	3-thienyl	H	H	H	H
Me	H	H	3,5-dimethyl-4-isoxazole	H	H	H	H
Me	H	H	2-pyridyl	H	H	H	H
Me	H	H	3-pyridyl	H	H	H	H
Me	H	H	4-pyridyl	H	H	H	H
Me	H	H	3-pyridyl	F	F	H	H
Me	H	H	2-methoxy-3-pyridyl	H	H	H	H
Me	H	H	6-methoxy-3-pyridyl	H	H	H	H
Me	H	H	3,5-pyrimidinyl	H	H	H	H
Me	H	H	3,5-pyrimidinyl	F	F	H	H
Me	H	H	3,5-pyrimidinyl	H	Me	H	H
Me	H	H	2,6-pyrimidinyl	H	H	H	H
Me	H	H	3,5-dimethyl-4-isoxazole	H	OMe	H	H
Me	H	H	2-pyridyl	H	OMe	H	H

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

That is, the specific compounds provided herein include:

- 4,7-diphenyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
- 7-(2-chloro)phenyl-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
- 7-(3-chloro)phenyl-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
- 7-(4-chloro)phenyl-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
- 7-(2-methoxy)phenyl-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
- 7-(3-methoxy)phenyl-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
- 7-(4-methoxy)phenyl-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
- 7-(4-N,N-dimethylamino)phenyl-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
- 7-[(4-methyl)-2-thienyl]-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
- 7-[(5-methyl)-2-furanyl]-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
- 7-(3-furanyl)-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
- 2-methyl-4-phenyl-7-(2-thienyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
- 2-methyl-4-phenyl-7-(3-thienyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
- 7-[(3,5-dimethyl)-4-isoxazole]-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

2-methyl-4-phenyl-7-(2-pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
2-methyl-4-phenyl-7-(3-pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
2-methyl-4-phenyl-7-(4-pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
4-(3,4-difluoro)phenyl-2-methyl-7-(3-pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
7-[(2-methoxy)-3-pyridyl]-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
7-[(6-methoxy)-3-pyridyl]-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
2-methyl-4-phenyl-7-(3,5-pyrimidyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
4-(3,4-difluoro)phenyl-2-methyl-7-(3,5-pyrimidyl)-1,2,3,4-
tetrahydroisoquinoline;
4-(4-methyl)phenyl-2-methyl-7-(3,5-pyrimidyl)-1,2,3,4-
tetrahydroisoquinoline;
2-methyl-4-phenyl-7-(2,6-pyrimidyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;
7-[(2,5-dimethyl-4-isoxazole)-4-(4-methoxy)phenyl-2-methyl-1,2,3,4-
tetrahydroisoquinoline; and

4-(4-methoxy)phenyl-2-methyl-7-(2-pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline or
an oxide thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof, a solvate thereof, or a
prodrug thereof.

[0053] Another preferred aspect of the invention is a mixture of compounds of
formula (I) wherein the compound of formula (I) is radiolabeled, i.e., wherein one or
more of the atoms described are replaced by a radioactive isotope of that atom (e.g., C
replaced by ^{14}C 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.

[0054] Another aspect of the invention is a therapeutically effective amount of
the compound (I) and a pharmaceutically acceptable carrier.

[0055] 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
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.

Preparation of Compounds of the Invention

[0056] 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.

[0057] 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.

[0058] A compound of formula (I) 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.

[0059] 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.

[0060] The novel tetrahydroisoquinoline reuptake inhibitors of formula (I) of this invention can be prepared by the general scheme outlined below (Scheme 1). The

R¹-substituted N-benzyl amines of formula (III) may be purchased from commercial sources, or alternatively, obtained from a simple reductive amination protocol. Thus, carbonyl containing compounds of formula (II) may be treated with H₂N-R¹ in lower alkyl alcoholic solvents (preferably methanol or ethanol) at temperatures at or below room temperature. The resulting imine may be reduced most commonly with alkaline earth borohydrides (preferably sodium borohydride) to provide the desired amine intermediates.

[0061] Treatment of intermediates of formula (III) with intermediates of formula (V) cleanly generates the alkylation products of formula (VI). 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 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 monitored by standard chromatographic and spectroscopic methods. The alkylation reaction is optionally run with the addition of a non-nucleophilic organic base such as, but not limited to, pyridine, triethylamine and diisopropyl ethylamine.

[0062] The aforementioned intermediate of formula (V) is conveniently purchased from commercial sources or prepared via treatment of an optionally substituted acetophenone of formula (IV) with common brominating agents such as, but not limited to, bromine, NBS, or tetrabutylammonium tribromide which readily affords the desired bromoacetophenones of formula (V). 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. Another embodiment of this methodology would include the use of chloroacetophenone compounds of formula (V).

[0063] The acetophenones of formula (IV) are also 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 (see, e.g., 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 (see, e.g., Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, New York, 1989, p. 604).

[0064] Reductions of compounds of formula (VI) to the benzyl alcohols of formula (VII) 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 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, or borane-tetrahydrofuran complex. One skilled in the art will understand the optimal combination of reducing agents and reaction conditions needed or may seek guidance from the text of Larock, R.C. (see above).

[0065] Compounds of formula (VII) may be cyclized to the tetrahydroisoquinoline compounds of formula (VIII) of this invention by brief treatment with a strong acid. Suitable acids include, but are not limited to, concentrated sulfuric acid, polyphosphoric acid, 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 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 (VII) 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, 28-35 and Wyrick *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1981, 24, 1013-1015.

[0066] Finally, the target compounds of formula (I) of this invention may be prepared by treatment of compounds of formula (VIII, X=Br, or I) with an aryl or heteroaryl boronic acids or aryl or heteroaryl boronic acid esters where Y is equivalent to B(OH)₂ or B(OR^a)(OR^b) (where R^a and R^b are lower alkyl, ie. C₁-C₆, or taken together, R^a and R^b are lower alkylene, ie. C₂-C₁₂) 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 (e.g. $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$). 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.

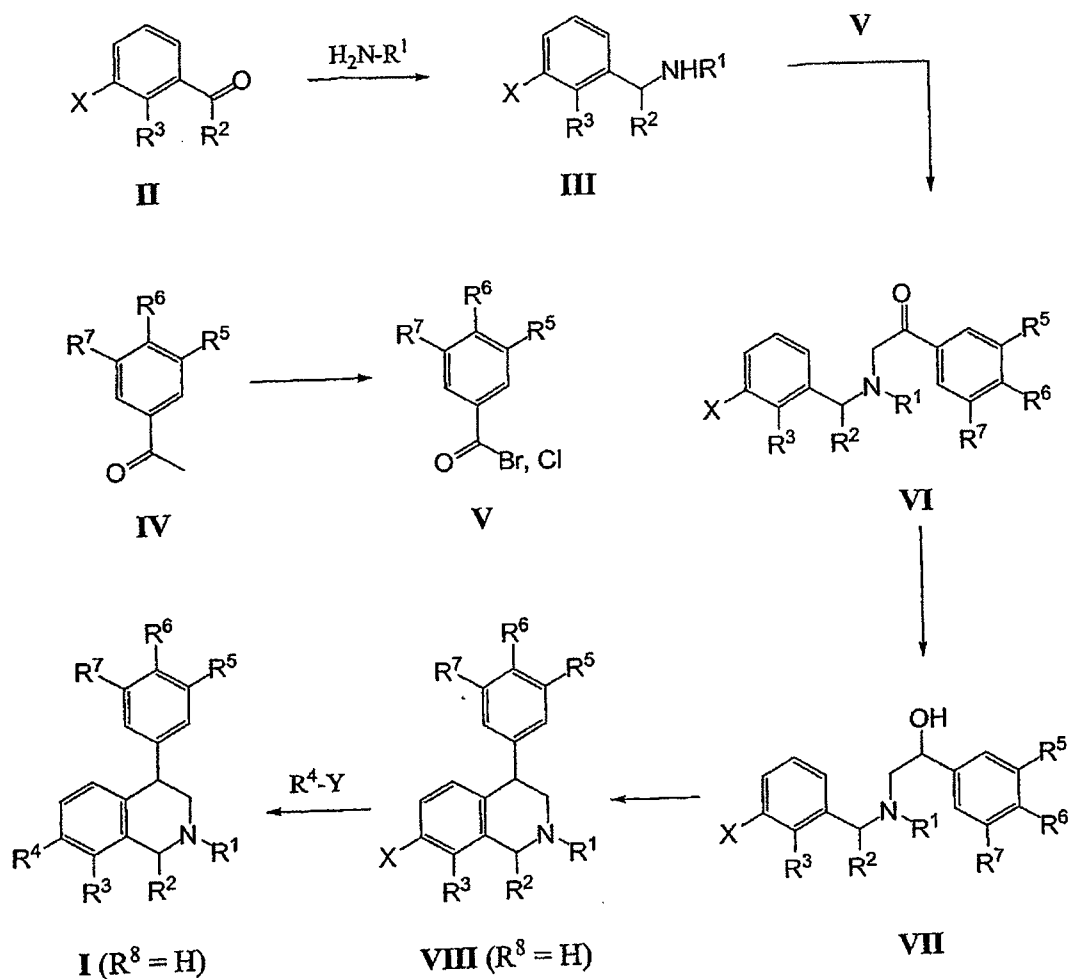
[0067] Compounds of formula (I) may be obtained in enantiomerically pure (R) and (S) form by crystallization with chiral salts as well known to one skilled in the art, or alternatively, may be isolated through chiral HPLC employing commercially available chiral columns.

[0068] Compounds of formula (I) wherein $\text{R}^8=\text{OH}$, of this invention may be prepared according to the teaching of Kihara *et al.*, *Tetrahedron*, 1992, 48, 67-78, and Blomberg *et al.*, *Synthesis*, 1977, p. 18-30. Thus ketone compounds of formula (VI) which possess an *ortho*-iodide may be treated with strong basis, 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 formula (I) wherein $\text{R}^8=\text{OH}$. 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. This cyclization is best performed when $\text{X}=\text{Br}$ to avoid over-reduction or intermolecular reactivity. Additionally, compounds of formula (I) wherein $\text{R}^8=\text{OH}$, may be readily alkylated (vide supra) to afford compounds of formula (I) wherein $\text{R}^8=\text{OR}^{11}$. Finally, further treatment of compounds of formula (I) wherein $\text{R}^8=\text{OH}$, with a halogenating reagent or specifically a fluorinating reagent such as, but not limited to, diethylaminosulfur trifluoride (DAST), readily provides compounds of formula (I) wherein $\text{R}^8=\text{F}$. Further reference may be gained from the review of Hudlicky, *Organic Reactions*, 1985, 35, p. 513-637.

[0069] The contents of the above-cited disclosures are incorporated herein by reference.

Scheme 1



[0070] 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 formula (I) 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.

[0071] 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.

[0072] 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.

[0073] 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 utilized for carrying out the novel combination therapies of the invention.

[0074] It is another object of the invention to provide a novel pharmaceutical composition 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.

[0075] The invention also provides kits or single packages combining two or more active ingredients useful in treating the disease. A kit may provide (alone or in combination with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier), the compound of formula (I) and the additional active ingredient (alone or in combination with diluent or carrier) selected from a serotonin 1A receptor antagonist, a selective neurokinin-1 receptor antagonist, and a norepinephrine precursor.

[0076] In practice compounds of the present invention may generally be administered parenterally, intravenously, subcutaneously intramuscularly, colonically, nasally, intraperitoneally, rectally or orally.

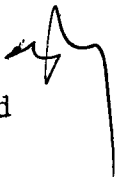
[0077] The products according to the invention may be presented in forms permitting administration by the most suitable route and the invention also relates to pharmaceutical compositions containing at least one product according to the invention which are suitable for use in human or veterinary medicine. These compositions may be prepared according to the customary methods, using one or 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, colorings, or stabilizers in order to obtain pharmaceutically acceptable preparations.

[0078] 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. 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.

[0079] 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 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 sodium chloride and that they are sterilized by heating, irradiation, or microfiltration.

[0080] 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 in a dry powder inhaler.

[0081] Solid compositions for rectal administration include suppositories formulated in accordance with known methods and containing at least one compound of formula (I). 

[0082] The percentage of active ingredient in the compositions of the invention 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 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.

[0083] 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 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.

[0084] The present invention provides compounds which inhibit synaptic norepinephrine, dopamine and serotonin uptake and are therefore believed to be 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 formula (I) 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 formula (I) 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 formula (I) are useful in treating such a disorder at doses at which synaptic dopamine uptake may be substantially inhibited but at which synaptic norepinephrine or serotonin uptake is not substantially inhibited, or visa versa. And, conversely, some compounds of the formula (I) 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 inhibited, or visa versa. Other compounds of formula (I) are useful in treating such a disorder at doses at which synaptic norepinephrine, dopamine and serotonin uptake are substantially inhibited.

[0085] 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.

[0086] 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 conventional range finding techniques and analogous results obtained in the test systems described above.

[0087] 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 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").

[0088] Binding affinities are demonstrated by a number of means well known 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 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.

[0089] 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 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 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.

[0090] Moreover, in vivo assessment of the activity of compounds at the NE and DA transporters is, for example, by determining their ability to prevent the sedative effects of tetrabenazine (TBZ) (see, e.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 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 its loss of exploratory activity. Furthermore, an animal is 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.

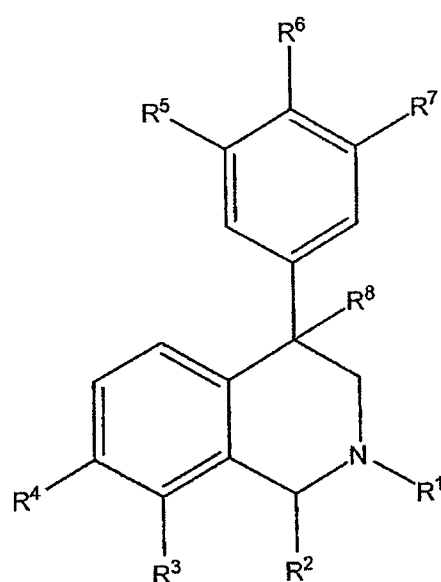
[0091] Accordingly, this invention provides methods of treating subjects afflicted with various disorders by administering to said subjects a dose of a pharmaceutical composition provided herein. Said disorders include, without limitation, cognition impairment, generalized anxiety disorder, acute stress 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.

[0092] The compounds of the invention, their methods of 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.

EXAMPLES

[0093] Compounds listed in Table 1 below (examples 1-26) were made according to the synthetic schemes set forth hereinabove, and have the melting points, or have been identified by mass spectroscopy (MS), as set forth in the table; where a compound is an oil or a solid, it is listed as such therein.

TABLE I



Ex.	R4	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	Mp (°C)
1	Me	H	H	phenyl	H	H	H	H	Oil, MS
2	Me	H	H	2-chlorophenyl	H	H	H	H	Oil, MS
3	Me	H	H	3-chlorophenyl	H	H	H	H	Oil, MS
4	Me	H	H	4-chlorophenyl	H	H	H	H	Oil, MS
5	Me	H	H	2-methoxyphenyl	H	H	H	H	Oil, MS
6	Me	H	H	3-methoxyphenyl	H	H	H	H	Oil, MS
7	Me	H	H	4-methoxyphenyl	H	H	H	H	Oil, MS
8	Me	H	H	4-dimethylaminophenyl	H	H	H	H	89-90
9	Me	H	H	4-methyl-2-furanyl	H	H	H	H	Oil, MS
10	Me	H	H	5-methyl-2-furanyl	H	H	H	H	63-66
11	Me	H	H	3-furanyl	H	H	H	H	188-189
12	Me	H	H	2-thienyl	H	H	H	H	Oil, MS
13	Me	H	H	3-thienyl	H	H	H	H	Oil, MS
14	Me	H	H	3,5-dimethyl-4-isoxazole	H	H	H	H	Oil, MS
15	Me	H	H	2-pyridyl	H	H	H	H	Oil, MS
16	Me	H	H	3-pyridyl	H	H	H	H	Oil, MS
17	Me	H	H	4-pyridyl	H	H	H	H	Oil, MS
18	Me	H	H	3-pyridyl	F	F	H	H	98-99.5
19	Me	H	H	2-methoxy-3-pyridyl	H	H	H	H	Oil, MS
20	Me	H	H	6-methoxy-3-pyridyl	H	H	H	H	Oil, MS
21	Me	H	H	3,5-pyrimidinyl	H	H	H	H	Oil, MS
22	Me	H	H	3,5-pyrimidinyl	F	F	H	H	Solid
23	Me	H	H	3,5-pyrimidinyl	H	Me	H	H	146-147.5
24	Me	H	H	2,6-pyrimidinyl	H	H	H	H	Oil, MS
25	Me	H	H	3,5-dimethyl-4-isoxazole	H	OMe	H	H	Oil, MS
26	Me	H	H	2-pyridyl	H	OMe	H	H	Oil, MS

Example 1 - Preparation of 4,7-diphenyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisquinoline

[0094] **Step A:** A solution of 3-bromobenzaldehyde (12.03 g, 7.3 ml, 65.0 mmol) and methylamine (40% aqueous, 7.3 ml, 84.5 mmol) in methanol (70 ml) was stirred for 10 minutes at room temperature under a nitrogen atmosphere yielding a faint yellow solution. Sodium borohydride (NaBH_4 , 1.23 g, 35.5 mmol) was added portionwise over five minutes and the resulting solution stirred for one hour. Solid 2-chloroacetophenone (10.1 g, 65.0 mmol) was added to the reaction mixture and the solution stirred an one hour at room temperature. When the reaction was complete by thin-layer chromatography (3:7 ethyl acetate/hexanes), a full equivalent of sodium borohydride (2.46 g, 65.0 mmol) was slowly added and the reaction stirred for twelve hours. The reaction was quenched with water (50 ml) and extracted with methylene chloride (3 x 40 ml). The combined organic extracts were washed with water (2 x 40 ml), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Chromatography (SiO_2 , 800 g, 3:7 ethyl acetate/hexanes) afforded the product as a viscous yellow liquid (8.95 g): ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.47-7.21 (m, 8H), 4.76 (dd, 1H, $J = 4.4, 9.9$ Hz), 3.91 (br s, 1 H), 3.60 (q, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.31 (s, 3H).

[0095] **Step B:** The product from Step A (3.50 g, 11.6 mmol) was stirred in methylene chloride (500 ml) at 0°C . To this was added 98% sulfuric acid (50 ml) dropwise over 30 minutes. The reaction was stirred an additional 30 minutes until thin-layer chromatography (2:1 ethyl acetate/hexanes) indicated the reaction complete. The solution was diluted with water (50 ml) and basified with the slow addition of 25% NH_4OH . The product was extracted with methylene chloride (3 x 50 ml) and the combined organic layers washed with water (2 x 50 ml), dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. Chromatography (SiO_2 , 300 g, 2:1 ethyl acetate/hexanes) afforded the product as a viscous light yellow oil (0.98 g): ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.32-7.14 (m, 7H), 6.74 (m, 1H), 4.20 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 3.65 (q, 2H), 3.02 (dd, 1H, $J = 5.7, 12.0$ Hz), 2.52 (dd, 1H, $J = 8.8, 11.5$ Hz), 2.42 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 144.1, 137.5, 136.3, 131.1, 129.4, 129.0, 128.4, 126.7, 120.0, 61.5, 58.0, 45.8, 45.5. HRMS-CI calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NBr}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 302.0540. Found 302.0535. The free base was converted to its maleate salt by dissolving the oil in a minimal amount of absolute ethanol, adding one equivalent of maleic acid and placing the solution at -30°C until crystal formation

occurred. Filtration yielded a white solid: mp 173.0-174.0°C. Anal. Calcd. For $C_{20}H_{20}NBrO_4$: C, 57.43; H, 4.829; N, 3.358. Found: C, 57.27; H 4.89; N, 3.27.

[0096] **Step C:** The product from Step B (0.100 g, 0.33 mmol) in ethylene glycol dimethyl ether (1 ml) which had been previously sparged under nitrogen for ten minutes was treated with 2N Na_2CO_3 (0.40 ml) followed by phenyl boronic acid (51 mg, 0.41 mmol) and a catalytic amount of $Pd(PPh_3)_4$ (39 mg, 0.033 mmol). The reaction heated to 70°C with agitation for eight hours during which time the solution slowly turned orange/brown. The reaction was diluted with 1 ml of water and extracted with methylene chloride (7 x 1 ml). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. Chromatography (SiO_2 , 60 g, 2:1 ethyl acetate/hexanes) afforded the pure product as an oil (50.2 mg): ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.58-7.22 (m, 12H), 6.94 (m, 1H), 4.31 (t, 1H, $J = 5.9$ Hz), 3.76 (q, 2H), 3.07 (dd, 1H, $J = 5.9, 11.4$ Hz), 2.61 (dd, 1H, $J = 8.8, 11.4$ Hz), 2.46 (s, 3H). HRMS-Cl calcd. for $C_{22}H_{22}N$ $[M+H]^+$ 300.1752. Found 300.1763.

[0097] Examples 2-8 were prepared according to the method exemplified for the preparation of Example 1.

Example 2 - Preparation of 7-(2-chloro)phenyl-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

[0098] The product from Example 1, Step B (0.200 g, 0.66 mmol) and 2-chlorophenyl boronic acid (157 mg, 1.00 mmol) afforded, after chromatography, the pure product as an oil (123 mg): ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.47-6.92 (m, 12H), 4.32 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz), 3.74 (q, 2H), 3.06 (dd, 1H, $J = 6.2, 11.7$ Hz), 2.62 (dd, 1H, $J = 8.5, 11.4$ Hz), 2.45 (s, 3H). HRMS-Cl calcd. for $C_{22}H_{21}NCl$ $[M+H]^+$ 334.1362. Found 334.1355.

Example 3 - Preparation of 7-(3-chloro)phenyl-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

[0099] The product from Example 1, Step B (0.100 g, 0.33 mmol) and 3-chlorophenyl boronic acid (65 mg, 0.41 mmol) afforded, after chromatography, the pure product as an oil (60.8 mg): ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.55 (m, 1H), 7.45-7.21 (m, 10H), 6.94 (m, 1H), 4.31 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz), 3.79 (q, 2H), 3.09 (dd, 1H, $J =$

5.5, 11.4 Hz), 2.65 (dd, 1H, J = 8.8, 11.7 Hz), 2.48 (s, 3H). HRMS-Cl calcd. for $C_{22}H_{21}NCl$ $[M+H]^+$ 334.1362. Found 334.1374.

Example 4 - Preparation of 7-(4-chloro)phenyl-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

[0100] The product from Example 1, Step B (0.200 g, 0.66 mmol) and 4-chlorophenyl boronic acid (157 mg, 1.00 mmol) afforded, after chromatography, the pure product as an oil (116 mg): ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.51-7.21 (m, 11H), 6.94 (m, 1H), 4.30 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 3.75 (q, 2H), 3.07 (dd, 1H, J = 5.9, 11.8 Hz), 2.60 (dd, 1H, J = 8.8, 11.8 Hz), 2.46 (s, 3H). HRMS-Cl calcd. for $C_{22}H_{21}NCl$ $[M+H]^+$ 334.1362. Found 334.1366.

Example 5 - Preparation of 7-(2-methoxy)phenyl-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

[0101] The product from Example 1, Step B (0.200 g, 0.66 mmol) and 2-methoxyphenyl boronic acid (152 mg, 1.00 mmol) afforded, after chromatography, the pure product as an oil (121 mg): ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.34-7.20 (m, 9H), 7.03-6.88 (m, 3H), 4.30 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 3.80 (s, 3H), 3.73 (q, 2H), 3.06 (dd, 1H, J = 5.5, 11.4 Hz), 2.60 (dd, 1H, J = 5.5, 11.4 Hz), 2.44 (s, 3H). HRMS-Cl calcd. for $C_{23}H_{24}NO$ $[M+H]^+$ 330.1858. Found 330.1874.

Example 6 - Preparation of 7-(3-methoxy)phenyl-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

[0102] The product from Example 1, Step B (0.200 g, 0.66 mmol) and 3-methoxyphenyl boronic acid (152 mg, 1.00 mmol) afforded, after chromatography, the pure product as an oil (112 mg): ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.36-6.85 (m, 12H), 4.30 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.80 (q, 2H), 3.10 (dd, 1H, J = 5.8, 11.7 Hz), 2.67 (dd, 1H, J = 8.7, 11.0 Hz), 2.48 (s, 3H). HRMS-Cl calcd. for $C_{23}H_{24}NO$ $[M+H]^+$ 330.1858. Found 330.1848.

Example 7 - Preparation of 7-(4-methoxy)phenyl-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

[0103] The product from Example 1, Step B (0.200 g, 0.66 mmol) and 4-methoxyphenyl boronic acid (152 mg, 1.00 mmol) afforded, after chromatography, the pure product as an oil (114 mg): ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.53-6.90 (m, 12H), 4.30 (t, 1H, $J = 5.8$ Hz), 3.84 (s, 3H), 3.73 (q, 2H), 3.06 (dd, 1H, $J = 6.6, 11.9$ Hz), 2.61 (dd, 1H, $J = 8.8, 11.7$ Hz), 2.46 (s, 3H). HRMS-Cl calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 330.1858. Found 330.1871.

Example 8 - Preparation of 7-(4-N,N-dimethylamino)phenyl-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

[0104] The product from Example 1, Step B (0.200 g, 0.66 mmol) and 4-N,N-dimethylaminophenyl boronic acid (165 mg, 1.00 mmol) afforded, after chromatography, the pure product as an oil that crystallized upon standing (103 mg): mp 89-90°C, ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.47 (m, 2H) 7.33-7.21 (m, 7H), 6.90 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 4.29 (t, 1H, $J = 5.8$ Hz), 3.84 (s, 3H), 3.74 (q, 2H), 3.05 (dd, 1H, $J = 5.5, 11.4$ Hz), 2.98 (s, 6H), 2.60 (dd, 1H, $J = 8.7, 11.3$ Hz), 2.45 (s, 3H). HRMS-Cl calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 343.2174. Found 343.2174.

Example 9 - Preparation of 7-[(4-methyl-2)thienyl]-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

[0105] **Step A:** To a solution of oxalyl chloride (8.72 ml, 99.33 mmol) in anhydrous methylene chloride (240 ml) at -78°C was added anhydrous dimethyl sulfoxide (14.12 ml, 199 mmol). After stirring for 15 minutes, 3-iodobenzyl alcohol was dissolved in 50 ml anhydrous methylene chloride and added dropwise to the chilled solution via syringe over four minutes. After 30 minutes, triethylamine (41.04 ml, 295 mmol) was added and stirred at -78°C for one hour before being warmed to 0°C. After one hour, the reaction was poured into water (1 L) and the layers separated. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (4 x 150 ml) and the combined organic extracts dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. Chromatography (SiO_2 , 300 g, 2:8 ethyl acetate/hexanes) yielded the product as an oil (26.83 g): ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.92 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz), 7.85 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.29 (t, 1H, $J = 8$ Hz).

[0106] **Step B:** The product from Step A (26.83 g, 0.115 mol) was stirred with aqueous methylamine (12.8 ml, 148 mmol) in methanol (115 ml) for 1 hour. Sodium borohydride (2.18 g, 0.058 mol) was added portionwise, and the resulting mixture stirred at room temperature overnight. Methanol was removed *in vacuo*, and distilled water (250 ml) added to the residue. The resulting solution was extracted with ethyl acetate (2 x 100 ml). The combined organic extracts were dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to yield an oil (28.61 g): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.69 (s, 1H), 7.58 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 7.27 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.05 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 3.69 (s, 2H), 2.43 (s, 3H).

[0107] **Step C:** To the product from Step B (28.6 g, 0.116 mol) in methylene chloride (194 ml) was added triethylamine (13.7 mL, 0.116 mol) and the solution chilled to 0°C. 2-Bromoacetophenone (28.86 g, 0.145 mol) in methylene chloride (182 mL) was added over 20 minutes and the reaction stirred at room temperature for 3 hours, quenched with water (500 ml) and the layers separated. The resulting aqueous layer was extracted with methylene chloride (5 x 100 ml) and the combined organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to yield a yellow oil. Column chromatography (SiO₂, 1.5 kg, 1:1 ethyl acetate/hexanes) afforded the pure product (16.05 g). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.95 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 7.32 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.05 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 3.81 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.37 (s, 3H).

[0108] **Step D:** The product from Step C (16.05 g, 44 mmol) in methanol (70 ml) was chilled to 0°C and sodium borohydride (1.53 g, 40.5 mmol) added portionwise to the solution. The reaction was stirred at 0°C for two hours and the methanol removed *in vacuo*. Distilled water (500 ml) was added to the residue and the solution was extracted with methylene chloride (3 x 100 ml). The combined organic extracts were dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to yield the product as a pale yellow solid (14.86 g) which was used without further purification. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.67 (s, 1H), 7.62 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.29 (m, 6H), 7.08 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 4.76 (dd, 1H, J = 4.0, 9.9 Hz), 3.90 (s, 1H), 3.67 (d, 1H, J = 13.18 Hz), 3.48 (d, 1H, J = 13.18 Hz), 2.57 (m, 2H), 2.37 (s, 3H).

[0109] **Step E:** The product from Step D (13.48 g, 36.7 mmol) in methylene chloride (148 ml) was chilled to 0°C followed by addition of AlCl₃ (10.77 g, 80.7 mmol) in methylene chloride (100 ml). The reaction was stirred for one hour at 0°C, warmed to room temperature and stirred for 1 hour. The solution was slowly poured onto ice/water and the layers separated. The aqueous phase was extracted with methylene chloride (4 x 100 ml) and the combined organic extracts dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to yield a red oil. Column chromatography (SiO₂, 1:1 ethyl acetate/hexanes) afforded the product as a yellow oil (5.59 g): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.40 (s, 1H), 7.37 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.23 (m, 5H), 6.61 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.20 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 3.69 (d, 1H, J = 15.2 Hz), 3.57 (d, 1H, J = 15.2 Hz), 3.02 (dd, 1H, J = 5.8, 11.5 Hz), 2.54 (dd, 1H, J = 8.6, 11.6 Hz), 2.42 (s, 3H).

[0110] **Step F:** The product from Step E (0.25 g, 0.72 mmol) in ethylene glycol dimethyl ether (3 ml), which had been previously sparged under nitrogen for ten minutes was treated with 2N Na₂CO₃ (1.6 ml) and 4-methylthiophene-2-boronic acid (152 mg, 1.07 mmol). A catalytic amount of Pd(PPh₃)₄ (83 mg, 0.072 mmol) was added and the reaction heated to reflux for four hours until thin-layer chromatography (2:1 ethyl acetate in hexanes) indicated the reaction complete. The reaction was cooled, quenched with saturated sodium bicarbonate (50 ml) and extracted with diethyl ether (4 x 25 ml). The combined organic extracts were dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to yield the product as a yellow oil. Chromatography (SiO₂, 50 g, 1:1 ethyl acetate/hexanes) afforded the pure product as a yellow oil (134 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.20 (m, 6H), 7.01 (s, 1H), 6.78 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 4.20 (t, 1H, J = 7.0 Hz), 3.72 (d, 1H, J = 14.65 Hz), 3.57 (d, 1H, J = 14.65 Hz), 2.98 (dd, 1H, J = 5.5, 10.6 Hz), 2.49 (dd, 1H, J = 8.6, 11.5 Hz), 2.38 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). HRMS-CI calcd for C₂₁H₂₂NS [M+H]⁺ 320.1473. Found 320.1472.

Examples 10-17 were prepared according to the method exemplified for the preparation of Examples 1, 9.

Example 10 - Preparation of 7-[(5-methyl-2)furanyl]-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

[0111] The product from Example 9, Step E (0.30 g, 0.86 mmol) and 5-methylfuran-2-boronic pinacol ester (268 mg, 1.29 mmol) afforded, after chromatography, the pure product as an orange oil which crystallized upon standing (188 mg): mp 63.0-66.0°C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.27 (m, 7H), 6.86 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.47 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 6.03 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 4.27 (t, 1H, J = 7.0 Hz), 3.79 (d, 1H, J = 14.46 Hz), 3.64 (d, 1H, J = 14.46 Hz), 3.05 (dd, 1H, J = 6.8, 11.5 Hz), 2.56 (dd, 1H, J = 8.8, 11.4 Hz), 2.44 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). HRMS-Cl calcd for C₂₁H₂₂NO [M+H]⁺ 304.1701. Found 304.1700.

Example 11 - Preparation of 7-(3-furanyl)-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

[0112] The product from Example 1, Step B (0.100 g, 0.33 mmol) and 3-furan boronic acid (46 mg, 0.41 mmol) afforded, after chromatography, the pure product as a solid (48.7 mg): mp 188.0 -189.0°C (dec). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.69 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.33-7.19 (m, 7H), 6.87 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 4.29 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 3.73 (q, 2H), 3.06 (dd, 1H, J = 5.9, 11.4 Hz), 2.57 (dd, 1H, J = 8.7, 11.3 Hz), 2.45 (s, 3H). HRMS-Cl calcd. for C₂₀H₂₀NO [M+H]⁺ 290.1545. Found 290.1558.

Example 12 - Preparation of 2-methyl-4-phenyl-7-(2-thienyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

[0113] The product from Example 1, Step B (0.100 g, 0.33 mmol) and 2-thiophene boronic acid (53 mg, 0.41 mmol) afforded, after chromatography, the pure product as an oil (68.6 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.33-7.19 (m, 9H), 7.06 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 4.28 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 3.73 (q, 2H), 3.06 (dd, 1H, J = 5.5, 11.7 Hz), 2.58 (dd, 1H, J = 8.8, 11.3 Hz), 2.45 (s, 3H). HRMS-Cl calcd. for C₂₀H₂₀NS [M+H]⁺ 306.1316. Found 306.1321.

Example 13 - Preparation of 2-methyl-4-phenyl-7-(3-thienyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

[0114] The product from Example 1, Step B (0.100 g, 0.33 mmol) and 3-thiophene boronic acid (53 mg, 0.41 mmol) afforded, after chromatography, the pure

product as an oil (62.8 mg): ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.41-7.21(m, 10H), 6.90 (m, 1H), 4.29 (t, 1H, $J = 6.2$ Hz), 3.74 (q, 2H), 3.05 (dd, 1H, $J = 5.8, 11.3$ Hz), 2.59 (dd, 1H, $J = 8.7, 11.3$ Hz), 2.46 (s, 3H). HRMS-CI calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 306.1316. Found 306.1303.

Example 14 - Preparation of 7-[(3,5-dimethyl-4-isoxazole)-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline]

[0115] The product from Example 9, Step E (0.25 g, 0.72 mmol) and 3,5-dimethylisoxazole-4-boronic acid (151 mg, 1.07 mmol) afforded, after chromatography, the product as a yellow oil which was further purified by reverse phase high pressure liquid chromatography on a C_{18} column using acetonitrile/water as eluent (109 mg): ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.28 (m, 5H), 6.94 (d, 3H, $J = 5.1$ Hz), 4.30 (t, 1H, $J = 7.1$ Hz), 3.80 (d, 1H, $J = 15.0$ Hz), 3.65 (d, 1H, $J = 15.0$ Hz), 3.08 (dd, 1H, $J = 5.7, 11.5$ Hz), 2.61 (dd, 1H, $J = 8.8, 11.7$ Hz), 2.46 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). HRMS-CI calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 319.1810. Found 319.1817.

Example 15 - Preparation of 2-methyl-4-phenyl-7-(2-pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

[0116] The product from Example 9, Step E (0.50 g, 1.43 mmol) in dimethylformamide (10 ml) was treated with pinacol diborane (400 mg, 1.58 mmol), potassium acetate (420 mg, 4.28 mmol) and [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene] dichloropalladium(II), complex with dichloromethane (1:1) (120 mg, 0.15 mmol). The mixture was heated to 80°C for two hours, cooled, and 2-bromopyridine (450 mg, 2.85 mmol), 2N Na_2CO_3 (14.25 ml), and [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene] dichloropalladium(II), complex with dichloromethane (1:1) (60mg, 0.075 mmol) added. The solution was heated to 80°C overnight, cooled to room temperature, and extracted with diethyl ether (8 x 20 ml). The combined organic extracts were washed with water (3 x 25 ml) and brine (1 x 25 ml), dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to yield the product as an oil. Chromatography (SiO_2 , 100 g, 5% methanol/ethyl acetate) afforded the product as a an oil which was further purified by reverse phase high pressure liquid chromatography on a C_{18} column using acetonitrile/water as eluent (31 mg): ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.67 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz), 7.71 (m, 3H), 7.26 (m, 6H), 6.98 (d,

1H, J = 8.0 Hz), 4.33 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 3.86 (d, 1H, J = 14.83 Hz), 3.70 (d, 1H, J = 14.83 Hz), 3.08 (dd, 1H, J = 5.8, 11.4 Hz), 2.60 (dd, 1H, J = 8.6, 11.5 Hz), 2.46 (s, 3H). HRMS-Cl calcd. for C₂₁H₂₁N₁ [M+H]⁺ 301.1705. Found 301.1690.

Example 16 - Preparation of 2-methyl-4-phenyl-7-(3-pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

[0117] The product from Example 1, Step B (0.100 g, 0.33 mmol) and 3-pyridine boronic acid (51 mg, 0.41 mmol) afforded, after chromatography, the pure product as an oil (67.2 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.83(m, 1H), 8.56 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.36-7.22 (m, 8H), 6.98 (m, 1H), 4.32 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 3.77 (q, 2H), 3.08 (dd, 1H, J = 4.8, 10.7 Hz), 2.61 (dd, 1H, J = 8.8, 11.7 Hz), 2.47 (s, 3H). HRMS-Cl calcd. for C₂₁H₂₁N₂, [M+H]⁺ 301.1705. Found 301.1688.

Example 17 - Preparation of 2-methyl-4-phenyl-7-(4-pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

[0118] The product from Example 9, Step E (0.37 g, 1.06 mmol) and 4-pyridyl boronic acid (196 mg, 1.59 mmol) afforded the product as a yellow oil which was further purified by reverse phase high pressure liquid chromatography on a C₁₈ column using acetonitrile/water as eluent (31 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.63 (d, 2H, J = 4.6 Hz), 7.48 (d, 2H, J = 4.7 Hz), 7.29 (m, 7H), 7.00 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 4.33 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 3.86 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 3.70 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 3.09 (dd, 1H, J = 5.5, 11.4 Hz), 2.63 (dd, 1H, J = 8.6, 11.5 Hz), 2.48 (s, 3H). HRMS-Cl calcd. for C₂₁H₂₁N₂ [M+H]⁺ 301.1705. Found 301.1679.

Example 18 - Preparation of 4-(3,4-difluoro)phenyl-2-methyl-7-(3-pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

[0119] Step A: To 3,4-difluoroacetophenone (15.0 g, 96.0 mmol) in methylene chloride (840 ml) was added tetrabutylammonium tribromide (48.6 g, 101 mmol). The resulting solution was stirred at room temperature for 48 hours. Concentration *in vacuo* afforded an orange liquid which was dissolved in ethyl acetate (100 ml) and washed with water (2 x 40 ml) to remove remaining tetrabutylammonium tribromide. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* yielding a crude yellow liquid (30.3 g). After 12 hours at 0°C, a solid

formed in the yellow oil; vacuum filtration followed by water washes (2 x 50 ml) afforded the product as a white solid (12.2 g): mp 30.0-31.0°C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.87-7.76 (m, 2H), 7.34-7.25 (m, 1H), 4.38 (s, 2H).

[0120] **Step B:** A solution of 3-bromobenzaldehyde (12.03 g, 7.3 ml, 65.0 mmol) and methylamine (40% aqueous, 7.3 ml, 84.5 mmol) in methanol (70 ml) was stirred for 10 minutes at room temperature. Sodium borohydride (1.23 g, 35.5 mmol) was added portionwise over five minutes and the solution stirred for one hour. The product from Step A (15.4 g, 65.0 mmol) was added to the reaction mixture and the reaction stirred for one hour. When the reaction was complete by thin-layer chromatography (3:7 ethyl acetate/hexanes), a full equivalent of sodium borohydride (2.46 g, 65.0 mmol) was slowly added and the reaction stirred for twelve hours. The reaction was quenched with water (50 ml) and the solution was extracted with methylene chloride (3 x 40 ml). The combined organic extracts were washed with water (2 x 40 ml), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Chromatography (SiO₂, 800 g, 3:7 ethyl acetate/hexanes) afforded the product as a viscous yellow oil, (4.55 g): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.45-7.39 (m, 2H), 7.26-7.02 (m, 4H), 4.70 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 3.96 (br s, 1H), 3.60 (q, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.31 (s, 3H).

[0121] **Step C:** To the product from Step B (4.55 g, 11.6 mmol) in methylene chloride (500 ml) at 0°C, was added 98% sulfuric acid (50 ml) dropwise over 30 minutes. The reaction was stirred at for 30 minutes until thin-layer chromatography (2:1 ethyl acetate/hexanes) indicated the reaction completion. The reaction was diluted with water (50 ml) and the solution slowly basified with 25% NH₄OH. The product was extracted with methylene chloride (3 x 50 ml) and the combined organic layers washed with water (2 x 50 ml), dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. Chromatography (SiO₂, 300 g, 2:1 ethyl acetate/hexanes) afforded the product as a viscous light yellow oil (1.34 g): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.26-6.89 (m, 5H), 6.74 (m, 1H), 4.13 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 3.62 (q, 2H), 2.93 (dd, 1H, J = 5.5, 11.7 Hz), 2.55 (dd, 1H, J = 7.3, 11.3 Hz), 2.41 (s, 3H). HRMS-Cl calcd. for C₁₆H₁₅NBrF₂ [M+H]⁺ 338.0356. Found 338.0340.

[0122] **Step D:** The product from Step C (0.800 g, 2.64 mmol) and 3-pyridyl boronic acid (111 mg, 0.9 mmol) afforded, after chromatography, the pure product as pink solid (0.545 mg): mp 98-99.5°C, ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.83 (m, 1H),

8.58 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.37-6.97 (m, 6H), 4.25 (t, 1H, J = 6.2 Hz), 3.74 (s, 2H), 3.74 (q, 2H), 3.00 (dd, 1H, J = 5.5, 11.4 Hz), 2.62 (dd, 1H, J = 7.0, 11.4 Hz), 2.45 (s, 3H). HRMS-Cl calcd. for $C_{21}H_{19}N_2F_2$ $[M+H]^+$ 337.1516. Found 337.1527.

Example 19 - Preparation of 7-[(2-methoxy)-3-pyridyl]-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

[0123] Step A: 3-Iodo-2-methoxypyridine (3.0 g, 12.8 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (42 ml) was treated with triisopropyl borate (3.7 ml, 16 mmol) cooled to -100°C in a liquid nitrogen/diethyl ether bath. To the cooled flask was added N-butyllithium/hexanes (10 ml, 16 mmol) dropwise via syringe. The solution was stirred for 90 minutes, warmed to room temperature, and stirred overnight. The reaction was quenched with 1N HCl (52 ml), stirred for 1 hour and neutralized to pH 8 with 50% NaOH. The basic solution was extracted with ethyl acetate (4 x 50 ml) and the combined organic extracts dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to yield the product as a brown oil. Chromatography (SiO_2 , 125 g, 1:9 ethyl acetate/hexanes) afforded the pure product as a white solid (0.225 g): ^1H NMR (d_6 -DMSO, 300 MHz) δ 8.19 (dd, 1H, J = 2.2, 5.1 Hz), 7.88 (m, 3H), 6.97 (dd, 1H, J = 5.1, 7.0 Hz), 3.87 (s, 3H).

[0124] Step B: The product from Example 9, Step E (0.37 g, 1.06 mmol) and the product from Example 19, Step A (220 mg, 1.44 mmol) were combined as described in the synthesis of Example 1, Step C to afford, after chromatography, the product as an oil which was further purified by reverse phase high pressure liquid chromatography on a C_{18} column using acetonitrile/water as eluent (165 mg, 52% yield): ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.14 (dd, 1H, J = 2.0, 4.9 Hz), 7.59 (dd, 1H, J = 1.8, 7.3 Hz), 7.28 (m, 7H), 6.94 (m, 2H), 4.30 (t, 1H, J = 7.0 Hz), 3.96 (s, 3H), 3.80 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 3.68 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 3.06 (dd, 1H, J = 5.5, 11.4 Hz), 2.62 (dd, 1H, J = 8.4, 11.3 Hz), 2.45 (s, 3H). HRMS-Cl calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$ $[M+H]^+$ 331.1810. Found 331.1829.

Example 20 - Preparation of 7-[(6-methoxy)-3-pyridyl]-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

[0125] Step A: 3-Bromo-6-methoxypyridine (2.0 g, 11.6 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (28 ml) was treated with triisopropyl borate (3.35 ml, 14.5 mmol) and cooled to -100°C in a liquid nitrogen/diethyl ether bath. To the cooled flask was added N-butyllithium/hexanes (8 ml, 12.8 mmol) dropwise with a syringe. The reaction was stirred for 90 minutes then warmed to room temperature overnight. The reaction was quenched with 1N HCl (47 ml), stirred for 1 hour and neutralized to pH 8 with 50% NaOH. The basic solution was extracted with ethyl acetate (4 x 50 ml) and the combined organic extracts dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to yield the product as a white solid. The solid was washed with diethyl ether, filtered and dried to yield the product as a white solid (0.860): ¹H NMR (d₆-DMSO, 300 MHz) δ 8.52 (dd, 1H, J = 2.2 Hz), 8.11 (s, 2H), 8.00 (dd, 3H, J = 2.1, 8.3 Hz), 6.76 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 3.85 (s, 3H).

[0126] Step B: The product from Example 9, Step E (0.50 g, 1.43 mmol) and the product from Example 20, Step A (294 mg, 1.92 mmol) were combined as described for the synthesis of Example 1, Step C to afford, after chromatography, the product as an oil (292 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.14 (dd, 1H, J = 2.0, 4.9 Hz), 7.59 (dd, 1H, J = 1.8, 7.3 Hz), 7.28 (m, 7H), 6.94 (m, 2H), 4.30 (t, 1H, J = 7.0 Hz), 3.96 (s, 3H), 3.80 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 3.68 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 3.06 (dd, 1H, J = 5.5, 11.4 Hz), 2.62 (dd, 1H, J = 8.4, 11.3 Hz), 2.45 (s, 3H). HRMS-Cl calcd. for C₂₂H₂₃N₂O [M+H]⁺ 331.1810. Found 331.1829.

Example 21 - Preparation of 2-methyl-4-phenyl-7-(3,5-pyrimidyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

[0127] Step A: To 5-bromopyrimidine (1.59 g, 10.0 mmol) in anhydrous diethyl ether (125 ml) at -78°C was added n-BuLi/hexanes (4.25 mmol, 12.5 mmol) over a five minute period. After stirring for 20 minutes triisopropyl borate (2.88 ml, 12.5 mmol) was added, and the reaction stirred two hours as the reaction slowly warmed to room temperature. Pinacol (1.60 g, 13.5 mmol) was added, and after ten minutes sufficient acetic acid (0.60 ml, 10.5 mmol) was added to neutralize the solution. The slurry was filtered through celite, and the filter was washed with diethyl

ether (5 x 50 ml). The crude product appeared as a yellow oily solid on the bed of celite and was isolated and recrystallized from hexanes, yielding an amorphous solid (0.40 g): CI MS m/z = 207 $[M+H]^+$.

[0128] **Step B:** The product from Example 1, Step B (0.200 g, 0.66 mmol) and the product from Example 21, Step A (206 mg, 1.00 mmol) were combined as described for the synthesis of Example 1, Step C to afford, after chromatography, the product as an oil, (9.2 mg): ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.19 (s, 1H), 8.93 (s, 2H), 7.36-7.21 (m, 7H), 7.03 (m, 1H), 4.34 (t, 1H, J = 6.2 Hz), 3.77 (q, 2H), 3.11 (dd, 1H, J = 5.8, 11.7 Hz), 2.59 (dd, 1H, J = 8.8, 11.3 Hz), 2.48 (s, 3H). HRMS-CI calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_3$ $[M+H]^+$ 302.1657. Found 302.1664.

Example 22 - Preparation of 4-(3,4-difluorophenyl)-2-methyl-7-(3,5-pyrimidyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

[0129] The product from Example 18, Step C (0.266 g, 0.79 mmol) in dimethylformamide (4.8 ml) was treated with pinacol diborane (220 mg, 0.87 mmol), potassium acetate (232 mg, 2.37 mmol) and [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene] dichloropalladium(II), complex with dichloromethane (1:1) (32mg, 0.04mmol). The mixture was heated to 80°C for two hours under N_2 , cooled, treated with 5-bromopyrimidine (251 mg, 1.58 mmol), 2N Na_2CO_3 (2 ml), and [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene] dichloropalladium(II), complex with dichloromethane (1:1) (32 mg, 0.04 mmol). The solution was heated to 80°C overnight, cooled to room temperature, and extracted with diethyl ether (3 x 20 ml). The combined organic extracts were washed with water (3 x 25 ml) and brine (1 x 25 ml), dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to yield the product as a red oil. Chromatography (SiO_2 , 100 g, 5% methanol/ethyl acetate) afforded the product as an oil: (72 mg): ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.19 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.14- 6.95 (m, 4H), 4.33 (t, 1H, J = 6.2 Hz), 3.75 (s, 2H), 3.00 (dd, 1H, J = 5.5, 11.7 Hz), 2.63 (dd, 1H, J = 7.3, 11.5 Hz), 2.46 (s, 3H). HRMS-CI calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{F}_2$ $[M+H]^+$ 338.1469. Found 338.1470.

Example 23 - Preparation of 4-(4-methylphenyl)-2-methyl-7-(3,5-pyrimidyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

[0130] **Step A:** 3-Bromobenzaldehyde (5.56 g, 30.0 mmol) and methylamine (40% aqueous, 3.35 ml, 39 mmol) in methanol (30 ml) was stirred for 10 minutes at room temperature under a nitrogen atmosphere. Sodium borohydride (NaBH_4 , 0.56 g, 15 mmol) was added portionwise over five minutes and the solution stirred for one hour. Solid 2-bromo-4'-methylacetophenone (6.4 g, 30.0 mmol) was added and the reaction stirred for one hour at room temperature. When the reaction was complete by thin-layer chromatography (3:7 ethyl acetate/hexanes), sodium borohydride (1.13 g, 30.0 mmol) was added and the reaction stirred for twelve hours. The reaction was quenched with water (50 ml) and extracted with methylene chloride (3 x 40 ml). The combined organic extracts were washed with water (2 x 40 ml) and dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Chromatography (SiO_2 , 200 g, 3:7 ethyl acetate/hexanes) afforded the product as a viscous yellow liquid (1.89 g): ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.42 (m, 2H), 7.20 (m, 7H), 4.75 (dd, 1H, $J = 3.6, 10.3$ Hz), 3.70 (d, 1H, $J = 13.0$ Hz), 3.50 (d, 1H, $J = 13.0$ Hz), 2.55 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

[0131] **Step B:** The product from Step A (5.52 g, 16.51 mmol) in methylene chloride (650 ml) at 0°C was treated with 98% sulfuric acid (65 ml) dropwise over 30 minutes. The reaction was stirred for 30 minutes, diluted with water (50 ml) and basified with 25% NH_4OH . The product was extracted with methylene chloride (3 x 50 ml) and the combined organic layers washed with water (2 x 50 ml), dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. Chromatography (SiO_2 , 300 g, 5% methanol/ethyl acetate) afforded the product as a viscous light yellow oil (0.50 g): ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.26-7.03 (m, 6H), 6.74 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 4.15 (m, 1H), 3.71 (d, 1H, $J = 15.0$ Hz), 3.56 (d, 1H, $J = 15.0$ Hz), 3.02 (dd, 1H, $J = 5.7, 11.5$ Hz), 2.51 (dd, 1H, $J = 9.1, 11.5$ Hz), 2.41 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

[0132] **Step C:** The product from Step B (0.361 g, 0.115 mmol) in dimethylformamide (6.9 ml) was treated with pinacol diborane (319 mg, 1.26 mmol), potassium acetate (338 mg, 3.45 mmol) and [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene] dichloropalladium(II), complex with dichloromethane (1:1) (47 mg, 0.06 mmol). The reaction was heated to 80°C for two hours, cooled, and treated with 5-bromopyrimidine (365.6 mg, 2.30 mmol), 2N Na_2CO_3 (2.9 ml), and [1,1'-

bis(diphenylphosphino) ferrocene] dichloropalladium(II), complex with dichloromethane (1:1) (47 mg, 0.06 mmol). This solution was heated to 80°C overnight, cooled to room temperature and extracted with diethyl ether (3 x 20 ml). The combined organic extracts were washed with water (3 x 25 ml) and brine (1 x 25 ml), dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to yield the product as a red oil. Chromatography (SiO₂, 50 g, 5% methanol/ethyl acetate) afforded the product as an oil: (105 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.19 (s, 1H), 8.92 (s, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.19 (m, 3H), 7.08 (d, 1H, 7.3), 4.29 (t, 1H, J = 6.2 Hz), 3.85 (d, 1H, J = 15.01 Hz), 3.68 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 3.07 (dd, 1H, J = 5.5, 11.6 Hz), 2.60 (dd, 1H, J = 8.8, 11.7 Hz), 2.47 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). CI MS m/z = 316 [M+H]⁺. The oil was then converted to its maleate salt by dissolving in a minimal amount of absolute ethanol, adding one equivalent of maleic acid and placing the solution at -30°C until crystal formation occurred. Filtration yielded a white solid: mp 146.0-147.5°C.

Example 24 - Preparation of 2-methyl-4-phenyl-7-(2,6-pyrimidyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

[0133] The product from Example 9, Step E (0.50 g, 1.43 mmol) in dimethylformamide (10 ml) was treated with pinacol diborane (400 mg, 1.58 mmol), potassium acetate (420 mg, 4.28 mmol) and [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene] dichloropalladium(II), complex with dichloromethane (1:1) (120 mg, 0.15 mmol). The reaction was heated to 80°C, cooled, and treated with 2-bromopyrimidine (453 mg, 2.85 mmol), 2N Na₂CO₃ (14.25 ml), and [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene] dichloropalladium (II), complex with dichloromethane (1:1) (60 mg, 0.075 mmol). This solution was heated to 80°C overnight, cooled to room temperature and extracted with diethyl ether (8 x 20 ml). The combined organic extracts were washed with water (3 x 25 ml) and brine (1 x 25 ml), dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to yield the product as an oil. Chromatography (SiO₂, 80 g, 5% methanol/ethyl acetate) afforded the product as an oil (184 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.79 (d, 2H, J = 4.7 Hz), 8.19 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.25 (m, 6H), 7.01 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 4.35 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 3.88 (d, 1H, J = 14.8 Hz), 3.72 (d, 1H, J = 14.8 Hz), 3.09 (dd, 1H, J = 5.7, 11.6 Hz), 2.61 (dd, 1H, J =

8.8, 11.4 Hz), 2.47 (s, 3H). HRMS-Cl calcd. for $C_{20}H_{20}N_3$ $[M+H]^+$ 302.1657. Found 302.1655.

Example 25 - Preparation of 7-(2,5-dimethyl-4-isoxazole)-4-(4-methoxy)phenyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

[0134] Example 25 was prepared by the method exemplified in Example 1, step C.

[0135] **Step A:** To 4-methoxyacetophenone (10.0g, 66.6 mmol) in acetic acid (100 ml) was added bromine (3.43ml, 66.6 mmol). The resulting solution was stirred at room temperature for 48 hours. Concentration *in vacuo* afforded an orange liquid which was made basic with saturated $NaHCO_3$ and the layers separated. The organic layer was washed with water (2 x 50 ml) and brine (1 x 50 ml), dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated to a red oil (15.34 g). Chromatography (SiO_2 , 500 g, 3:7 ethyl acetate/hexanes) afforded the product as a red oil (4.66 g): ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) • 7.97 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.96 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 4.4 (s, 2H), 3.90 (s, 3H).

[0136] **Step B:** A solution of 3-bromobenzaldehyde (3.76 g, 2.4 ml, 20.3 mmol) and methylamine (40% aqueous, 7.3 ml, 26.6 mmol) in methanol (22 ml) was stirred for 10 minutes at room temperature. Sodium borohydride (385 mg, 10.17 mmol) was added portionwise over five minutes and the solution stirred for one hour. The product from Step A (15.4 g, 65.0 mmol) was added to the reaction mixture and the reaction stirred for one hour. When the reaction was complete by thin-layer chromatography (3:7 ethyl acetate/hexanes), a full equivalent of sodium borohydride (769 mg, 20.3 mmol) was slowly added and the reaction stirred for one hour. The reaction was quenched with water (50 ml) and the solution was extracted with methylene chloride (3 x 40 ml). The combined organic extracts were washed with water (2 x 40 ml), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Chromatography (SiO_2 , 500 g, 3:7 ethyl acetate/hexanes) afforded the product as a viscous yellow oil, (3.51 g): ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) • 7.47-7.40 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 4H), 6.88 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 4.71 (dd, 1H, $J = 4.2, 10.8$ Hz), 3.80 (s, 3H), 3.69 (d, 1H, $J = 13.4$ Hz), 3.50 (d, 1H, $J = 13.4$ Hz), 2.60-2.46 (m, 2H), 2.31 (s, 3H).

[0137] **Step C:** The product from Step B (4.55 g, 11.6 mmol) in dichloroethane (34 ml) was added dropwise to methanesulfonic acid (53 ml) at 40°C over 5 minutes. The reaction was stirred at for 30 minutes at 40°C and then 60 minutes at 80°C until thin-layer chromatography (1:1 ethyl acetate/hexanes) indicated the reaction was complete. The reaction was poured onto ice (300 ml) and the solution slowly basified with NH₄OH (conc). The product was extracted with ethyl acetate (5 x 100 ml) and the combined organic layers washed with water (2 x 50 ml), dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. Chromatography (SiO₂, 250 g, 1:1 ethyl acetate/hexanes) afforded the product as a viscous light yellow oil (2.62 g): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) • 7.22 (t, 2H, J = 8.5 Hz), 7.08 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.83 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.75 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 4.18-4.11 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.71 (d, 1H, J = 15.20 Hz), 3.56 (d, 1H, J = 15.20 Hz), 2.98 (q, 1H, J = 4.4, 11.7 Hz), 2.50 (t, 1H, J = 10.0 Hz), 2.42 (s, 3H).

[0138] **Step D:** The product from Example 25, Step C (0.5 g, 1.5 mmol) and 3,5-dimethylisoxazole-4-boronic acid (317 mg, 2.25 mmol) afforded, after chromatography, the product as a yellow oil which was further purified by reverse phase high pressure liquid chromatography on a C18 column using acetonitrile/water as eluent (165 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz). 7.15 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.95 (s, 3H), 6.86 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 4.24 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.79 (d, 1H, J = 14.6 Hz), 3.62 (d, 1H, J = 15 Hz), 3.02 (q, 1H, J = 5.5, 11.4 Hz), 2.56 (t, 1H, J = 10.1 Hz), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.25 (s, 3H). HRMS-Cl calcd. for C₂₂H₂₅N₂O₂ [M+H]⁺ 349.1917. Found 349.1918.

Example 26 - Preparation of 4-(4-methoxy)phenyl-2-methyl-7-(2-pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

[0139] Example 26 was prepared by the method exemplified in Example 15.

[0140] The product from Example 25, Step C (0.5 g, 1.5 mmol) and 2-bromopyridine (474 mg, 3 mmol) afforded, after chromatography, the product as a yellow oil which was further purified by reverse phase high pressure liquid chromatography on a C18 column using acetonitrile/water as eluent (66 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz). 8.67 (d, 1H, J = 5 Hz), 7.76-7.63 (m, 4H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.12 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.99 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.85 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 4.27 (m, 1H), 3.86 (d, 1H, J = 15.2 Hz), 3.80 (s, 3H), 3.68 (d, 1H, J = 15.2 Hz), 3.04 (q,

1H, J = 5.8, 11.55 Hz), 2.55 (t, 1H, J = 10.1 Hz), 2.45 (s, 3H). HRMS-Cl calcd. for $C_{22}H_{23}N_2O$ $[M+H]^+$ 331.1811. Found 331.1832.

Binding Assays

Primary binding assays:

[0141] 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.

[0142] 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 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 (50 mM 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 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

[0143] 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 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 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 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 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.

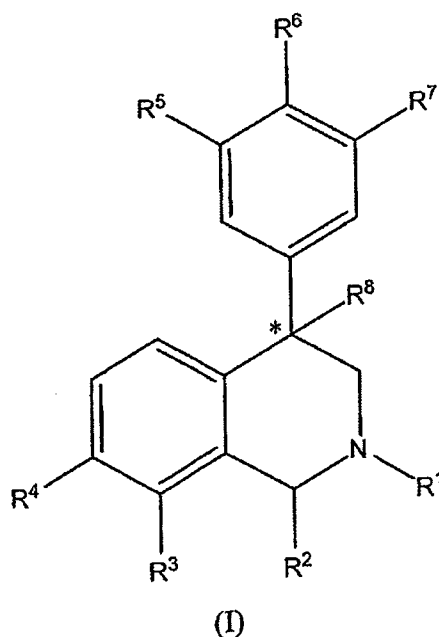
Statistical Evaluation

[0144] 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:

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 (I):



wherein:

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

R¹ 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

independently selected at each occurrence thereof from the group: C₁-C₃ alkyl, halogen, Ar, -CN, -OR⁹ and -NR⁹R¹⁰;

R² is H, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₄-C₇ cycloalkylalkyl or C₁-C₆ haloalkyl;

R³ is H, halogen, -OR¹¹, -S(O)_nR¹², -CN, -C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl or C₄-C₇ cycloalkylalkyl and wherein each of C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl and C₄-C₇ cycloalkylalkyl is optionally substituted with from 1 to 3 substituents

independently selected at each occurrence thereof from the group: C₁-C₃ alkyl, halogen, -CN, -OR⁹, -NR⁹R¹⁰ and phenyl which is optionally substituted 1-3 times with a substituent selected from the group: halogen, cyano, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, or C₁-C₄ alkoxy, -CN, -OR⁹, and -NR⁹R¹⁰;

R⁴ is phenyl, naphthyl, indenyl, pyridyl, pyrimidinyl, triazinyl, triazolyl, furanyl, pyranal, indazolyl, benzimidazolyl, quinolinyl, quinazolinyl, isoquinolinyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, benzthiazolyl, purinyl, isothiazolyl, indolyl, pyrrolyl, oxazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzthiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl or thiadiazolyl, wherein the R⁴ group is optionally substituted with from 1 to 4 R¹⁴ substituents;

R⁵ and R⁶ and R⁷ are each independently selected from the group: H, halogen, -OR¹¹, -NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)R¹², -NR¹¹C(O)₂R¹², -NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, -S(O)_nR¹², -CN, -C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl or C₄-C₇ cycloalkylalkyl, and wherein each of C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl and C₄-C₇ cycloalkylalkyl is optionally substituted with from 1 to 3 substituents independently selected at each occurrence thereof from the group: C₁-C₃ alkyl, halogen, -CN, -OR⁹, -NR⁹R¹⁰ and phenyl which is optionally substituted 1-3 times with a substituent selected from the group: halogen, cyano, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, or C₁-C₄ alkoxy, -CN, -OR⁹, or -NR⁹R¹⁰;

or R⁵ and R⁶ taken together may be -O-C(R¹²)₂-O-

R⁸ is H, halogen or OR¹¹;

R⁹ and R¹⁰ are each independently selected from the group H, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxyalkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₄-C₇ cycloalkylalkyl, -C(O)R¹³, phenyl and benzyl, where phenyl or benzyl is optionally substituted from 1 to 3 times

with a substituent selected independently at each occurrence thereof selected from the group consisting of: halogen, cyano, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl and C₁-C₄ alkoxy;

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

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 phenyl or benzyl is optionally substituted 1 to 3 times with halogen, cyano, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, or C₁-C₄ alkoxy;

R¹² is H, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxyalkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₄-C₇ cycloalkylalkyl, phenyl or benzyl, where phenyl or benzyl is optionally substituted 1 to 3 times with halogen, cyano, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, or C₁-C₄ alkoxy;

or R¹¹ and R¹² are taken together with the nitrogen to which they are attached to form a piperidine, pyrrolidine, piperazine, N-methylpiperazine, morpholine or thiomorpholine ring, with the proviso that only one of R⁹ and R¹⁰ or R¹¹ and R¹² are taken together with the nitrogen to which they are attached to form a piperidine, pyrrolidine, piperazine, N-methylpiperazine, morpholine or thiomorpholine ring;

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

n is 0, 1, or 2; and,

R¹⁴ is independently selected at each occurrence from a substituent selected from the group: halogen, -NO₂, -OR¹¹, -NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)R¹², -NR¹¹C(O)₂R¹², -NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, -S(O)_nR¹², -CN, -C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl, and C₄-C₇ cycloalkylalkyl, where C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl, and C₄-C₇ cycloalkylalkyl, are optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected at each occurrence from the group consisting of C₁-C₃ alkyl, halogen, Ar, -CN, -OR⁹, and -NR⁹R¹⁰, 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-C₆ alkyl.

3. The method according to claim 2, wherein R^1 is methyl.
4. The method according to claim 1, wherein R^2 is H, C_1-C_6 alkyl or C_1-C_6 haloalkyl.
5. The method according to claim 4, wherein R^2 is H or C_1-C_6 alkyl.
6. The method according to claim 5, wherein R^2 is H.
7. The method according to claim 1, wherein R^3 is H, halogen, OR^{11} , $S(O)_2R^{12}$, C_1-C_6 alkyl or substituted C_1-C_6 alkyl.
8. The method according to claim 7, wherein R^3 is H.
9. The method according to claim 1, wherein R^4 is phenyl optionally and independently substituted from 1 to 4 times with R^{14} .
10. The method according to claim 9, wherein the R^4 is phenyl, 2-chlorophenyl, 3-chlorophenyl, 4-chlorophenyl, 2-methoxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl or 4-dimethylaminophenyl.
11. The method according to claim 1, wherein R^4 is pyridyl, pyrimidinyl, triazinyl, triazolyl, furanyl, pyranal, indazolyl, benzimidazolyl, quinolinyl, quinazolinyl, isoquinolinyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, benzthiazolyl, purinyl, isothiazolyl, indolyl, pyrrolyl, oxazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzthiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, or thiadiazolyl, which is optionally substituted 1-4 times with R^{14} .
12. The method according to claim 11, wherein R^4 is 4-methyl-2-furanyl, 5-methyl-2-furanyl, 3-furanyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 3,5-dimethyl-4-isoxazolyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-methoxy-3-pyridyl, 6-methoxy-3-pyridyl, 3,5-pyrimidinyl, or 2,6-pyrimidinyl.

13. The method according to claim 1, wherein R^5 , R^6 and R^7 are each independently selected from the group: H, halogen, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, and optionally substituted C_1 - C_6 alkyl.

14. The method according to claim 13, wherein R^7 is H.

15. The method according to claim 14, wherein R^5 and R^6 are each H, F, Cl, OH, OCH_3 , or CH_3 .

16. The method according to claim 1, wherein R^8 is H, OH, or F.

17. The method according to claim 1, wherein R^1 is C_1 - C_6 alkyl;
 R^2 is H, C_1 - C_6 alkyl or C_1 - C_6 haloalkyl;
 R^3 is H, halogen, $-OR^{11}$, $-S(O)_2R^{12}$, C_1 - C_6 alkyl or substituted C_1 - C_6 alkyl;

R^4 is aryl or heteroaryl; and

R^5 , R^6 and R^7 are each independently selected from the group: H, halogen, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, C_1 - C_6 alkyl and substituted C_1 - C_6 alkyl.

18. The method according to claim 1, wherein R^1 is methyl;
 R^2 is H;
 R^3 is H;
 R^5 and R^6 are each independently selected from the group: H, F, Cl, OH, OCH_3 , and CH_3 ;

R^7 is H or F;

R^8 is H, OH, or F; and

R^4 is phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, triazinyl, triazolyl, furanyl, pyranlyl, indazolyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, purinyl, isothiazolyl, indolyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, or pyrazolyl, each of which R^4 is optionally and independently substituted from 1-4 times with R^{14} .

19. The method according to claim 1, wherein R^1 is methyl;
 R^2 is H;
 R^3 is H;
 R^5 and R^6 are each H, F, or CH_3 ;
 R^7 is H;
 R^8 is H; and
 R^4 is phenyl, 2-chlorophenyl, 3-chlorophenyl, 4-chlorophenyl, 2-methoxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 4-dimethylaminophenyl, 4-methyl-2-furanyl, 5-methyl-2-furanyl and 3-furanyl, 2-thienyl and 3-thienyl, 3,5-dimethyl-4-isoxazolyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-methoxy-3-pyridyl and 6-methoxy-3-pyridyl, 3,5-pyrimidinyl, or 2,6-pyrimidinyl.

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

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

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

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

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

69

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

7-[(4-methyl)-2-thienyl]-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

7-[(5-methyl)-2-furanyl]-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

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

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

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

7-[(3,5-dimethyl)-4-isoxazole]-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

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

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

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

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

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

7-[(6-methoxy)-3-pyridyl]-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

2-methyl-4-phenyl-7-(3,5-pyrimidyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

4-(3,4-difluoro)phenyl-2-methyl-7-(3,5-pyrimidyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

4-(4-methyl)phenyl-2-methyl-7-(3,5-pyrimidyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

2-methyl-4-phenyl-7-(2,6-pyrimidyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

7-(2,5-dimethyl-4-isoxazole)-4-(4-methoxy)phenyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline; and

4-(4-methoxy)phenyl-2-methyl-7-(2-pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline or an oxide thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof, a solvate thereof, or a prodrug thereof.

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

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

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

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

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

29. The method according to claim 1, wherein the disorder is simple phobia.

30. The method according to claim 1, wherein the disorder is premenstrual dysphoric disorder.

31. The method according to claim 1, wherein the disorder is social anxiety disorder.

32. The method according to claim 1, wherein the disorder is major depressive disorder.

33. The method according to claim 1, wherein the disorder is an eating disorder.

34. The method according to claim 1, wherein the disorder is obesity.

35. The method according to claim 1, wherein the disorder is anorexia nervosa.
36. The method according to claim 1, wherein the disorder is bulimia nervosa.
37. The method according to claim 1, wherein the disorder is binge eating disorder.
38. The method according to claim 1, wherein the disorder is substance abuse disorder.
39. The method according to claim 1, wherein the disorder is chemical dependency.
40. The method according to claim 1, wherein the disorder is nicotine addiction.
41. The method according to claim 1, wherein the disorder is cocaine addiction.
42. The method according to claim 1, wherein the disorder is alcohol addiction.
43. The method according to claim 1, wherein the disorder is amphetamine addiction.
44. The method according to claim 1, wherein the disorder is Lesch-Nyhan syndrome.
45. The method according to claim 1, wherein the disorder is neurodegenerative disease.

46. The method according to claim 1, wherein the disorder is late luteal phase syndrome.
47. The method according to claim 1, wherein the disorder is narcolepsy.
48. The method according to claim 1, wherein the disorder is psychiatric symptoms anger.
49. The method according to claim 1, wherein the disorder is rejection sensitivity.
50. The method according to claim 1, wherein the disorder is movement disorder.
51. The method according to claim 1, wherein the disorder is extrapyramidal syndrome.
52. The method according to claim 1, wherein the disorder is Tic disorder.
53. The method according to claim 1, wherein the disorder is restless leg syndrome.
54. The method according to claim 1, wherein the disorder is tardive dyskinesia.
55. The method according to claim 1, wherein the disorder is sleep related eating disorder.
56. The method according to claim 1, wherein the disorder is night eating syndrome.

57. The method according to claim 1, wherein the disorder is diabetic neuropathy.

58. The method according to claim 1, wherein the disorder is fibromyalgia syndrome.

59. The method according to claim 1, wherein the disorder is chronic fatigue syndrome.

60. The method according to claim 1, wherein the disorder is sexual dysfunction.

61. The method according to claim 60, wherein the disorder is premature ejaculation.

62. The method according to claim 60, wherein the disorder is male impotence.

**TETRAHIDROISOQUINOLINAS ARILO- Y HETEROARILO-
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-sináptica 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 compuestos por 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 α_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, 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 tetrahydroisoquinolinas 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 tetrahydroisoquinolina como anti-depresivos y antihipotensores. La Solicitud de Patente Canadiense No. 2,015,114, divulga el uso de derivados de fenil tetrahydroisoquinolina 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 tetrahydroisoquinolina como agentes anti-VIH. La Solicitud Internacional PCT No. WO98/40358 divulga que el uso de derivados de fenil tetrahydroisoquinolina es útil en el tratamiento de trastornos de las vías metabólicas de la glucosa. WO97/36876 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

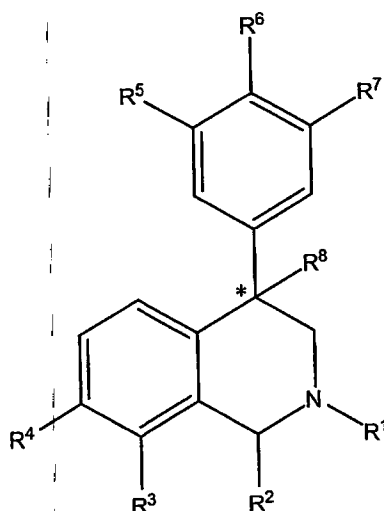
[0007] Nomofensine®, que es un derivado de tetrahydroisoquinolina 4-fenilo sustituida, es conocida por inhibir la captura neuronal de dopamina y otras catecolaminas y ha mostrado eficacia clínica para el ADHD. No obstante, la administración a largo plazo de Nomofensine® resulta anemia hemolítica inmunitaria 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 (Ki 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 compuestos por enfado, 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 (I):



(I)

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, del grupo: 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 $-OR^{11}$, $-S(O)_nR^{12}$, -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, o C_4-C_7 cicloalquilalquilo y 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 sustituye de manera opcional de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente, en cada ocurrencia, del grupo: C_1-C_3 alquilo, halógeno, -CN, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$ y fenilo, el cual se sustituye opcionalmente 1-3 veces con un sustituyente seleccionado del grupo: halógeno, ciano, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo, o C_1-C_4 alcoxi, -CN, $-OR^9$, y $-NR^9R^{10}$;

R^4 es fenilo, naftilo, indenilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, triazolilo, furanilo, piranilo, indazolilo, benzimidazolilo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, purinilo, isotiazolilo, indolilo, pirrolilo, oxazolilo, benzofuranilo, benztienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo, en donde el grupo R^4 se sustituye opcionalmente con desde 1 a 4 sustituyentes R^{14} ;

R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente del grupo: H, halógeno, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)R^{12}$, $-NR^{11}C(O)_2R^{12}$, $-NR^{11}C(O)NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_nR^{12}$, -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 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 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, halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, o C₁-C₄ alcoxi, -CN, -OR⁹, o -NR⁹R¹⁰;

o R⁵ y R⁶ tomados conjuntamente pueden ser -O-C(R¹²)₂-O-,

R⁸ es H, halógeno o OR¹¹;

R⁹ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente del grupo H, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ alcoxialquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₄-C₇ cicloalquilalquilo, -C(O)R¹³, fenilo y bencilo, donde fenilo o bencilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente, en cada una de sus ocurrencias, del grupo: halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo y C₁-C₄ alcoxi;

o R⁹ y R¹⁰ se toman conjuntamente con el nitrógeno, al cual se unen, para formar un anillo piperidina, pirrolidina, piperazina, N-metilpiperazina, morfolina o tiomorfolina;

R¹¹ es H, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ alcoxialquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₄-C₇ cicloalquilalquilo, -C(O)R¹³, fenilo o bencilo, donde fenilo o bencilo se sustituye opcionalmente 1 a 3 veces con halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, o C₁-C₄ alcoxi;

R¹² es H, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ alcoxialquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₄-C₇ cicloalquilalquilo, fenilo o bencilo, donde fenilo o bencilo se sustituye opcionalmente 1 a 3 veces con halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, o C₁-C₄ alcoxi;

o R¹¹ y R¹² se toman conjuntamente con el nitrógeno, al cual se unen, para formar un anillo piperidina, pirrolidina, piperazina, N-metilpiperazina, morfolina o tiomorfolina, con la condición que sólo uno de R⁹ y R¹⁰ o R¹¹ y R¹² se toman conjuntamente con el nitrógeno, al cual se unen, para formar un anillo 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,

R¹⁴ se selecciona independientemente, en cada ocurrencia, de un sustituyente seleccionado del grupo: halógeno, -NO₂, -OR¹¹, -NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)R¹², -NR¹¹C(O)₂R¹², -NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, -S(O)_nR¹², -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, y C_4-C_7 cicloalquilalquilo, 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, del grupo conformado por C_1-C_3 alquilo, halógeno, Ar, $-CN$, $-OR^9$, y $-NR^9R^{10}$, o su óxido, su sal farmacéuticamente aceptable, su solvato, o su profármaco.

[0011] Estos compuestos se describen completamente en la Publicación PCT No. WO 01/32625, la cual se incorpora aquí 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 alquínilo 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 alquínilo lineal. Grupos alquínilo ejemplares incluyen etínilo, propínilo, *n*-butínilo, 2-butínilo, 3-metilbutínilo, y *n*-pentínilo.

[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 hidrógeno 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*-toluoiltartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, *p*-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos y sales de quinalesaurilsulfonato, 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*, 17 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: amoníaco, etilenediamina, N-metil-glucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletilenediamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, 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, dicitclohexilamina, 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), alcóxicarbonilo (tal como etóxicarbonilo), trialkilsililo (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; Meods 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. Bundgard, 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 e 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 (I) 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 algínicos, 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] Un aspecto preferido de la invención es el compuesto de la fórmula(I) en donde:

R^1 es C_1 - C_6 alquilo;

R^2 es H, C_1 - C_6 alquilo o C_1 - C_6 haloalquilo;

R^3 es H, halógeno, $-OR^{11}$, $-S(O)_nR^{12}$, $-CN$, $-C(O)R^{12}$, C_1 - C_6 alquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo o C_4 - C_7 cicloalquilalquilo y en donde cada uno de C_1 - C_6 alquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo y C_4 - C_7 cicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente, en cada ocurrencia, de C_1 - C_3 alquilo, halógeno, $-CN$, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$, y fenilo, el cual se sustituye opcionalmente 1-3 veces con halógeno, ciano, C_1 - C_4 alquilo, C_1 - C_4 haloalquilo, o C_1 - C_4 alcoxi, $-CN$, $-OR^9$, o $-NR^9R^{10}$;

R^4 es fenilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, triazolilo, furanilo, piranilo, indazolilo, benzimidazolilo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, purinilo, isotiazolilo, indolilo, pirrolilo, oxazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, y pirazolilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con de 1 a 4 R^{14} ;

R^5 y R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente del grupo: H, halógeno, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)R^{12}$, $-S(O)_nR^{12}$, $-CN$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, C_1-C_6 alquilo, C_3-C_6 cicloalquilo o C_4-C_7 cicloalquilalquilo, y en donde cada uno de C_1-C_6 alquilo, C_3-C_6 cicloalquilo y C_4-C_7 cicloalquilalquilo se sustituye opcionalmente con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente, en cada ocurrencia, de C_1-C_3 alquilo, halógeno, $-CN$, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$ y fenilo, el cual se sustituye opcionalmente 1-3 veces con halógeno, ciano, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo, o C_1-C_4 alcoxi, $-CN$, $-OR^9$, o $-NR^9R^{10}$; o R^5 y R^6 pueden ser $-O-C(R^{12})_2-O-$; y

R^{14} seleccionándose independientemente, en cada ocurrencia, del grupo: halógeno, $-NO_2$, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_nR^{12}$, $-CN$, $-C(O)R^{12}$, C_1-C_6 alquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, y C_4-C_7 cicloalquilalquilo, donde C_1-C_6 alquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, 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, Ar, $-CN$, $-OR^9$, o NR^9R^{10} .

[0033] Otro aspecto preferido de la invención es un compuesto de la fórmula (I) en donde:

R^1 es metilo, etilo, propilo o isopropilo;

R^2 es H, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 haloalquilo;

R^3 es H, halógeno, $-OR^{11}$, $-S(O)_2R^{12}$, C_1-C_6 alquilo, en donde C_1-C_6 alquilo se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente, en cada ocurrencia, de C_1-C_3 alquilo, halógeno, Ar, $-CN$, $-OR^9$, o $-NR^9R^{10}$;

R^4 es piridilo, pirimidinilo, triazinilo, triazolilo, furanilo, piranilo, indazolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, purinilo, isotiazolilo, indolilo,

pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, o pirazolilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con desde 1 a 4 R¹⁴; y

R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente del grupo: H, halógeno, -OR¹¹, -S(O)₂R¹², -NR¹¹R¹², -C(O)R¹², y C₁-C₆ alquilo, en donde C₁-C₆ alquilo se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente, en cada ocurrencia, de C₁-C₃ alquilo, halógeno, AR, -CN, -OR⁹, o -NR⁹R¹⁰.

[0034] Otro aspecto preferido de la invención es un compuesto de la fórmula (I) en donde:

R¹ es CH₃;

R² y R³ son cada uno H;

R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente H, F Cl, OH, OCH₃ o CH₃;

R⁷ es H o F; y

R⁸ es H, OH, o F.

[0035] Otro aspecto preferido de la invención es un compuesto de la fórmula (I) en donde:

R¹ es C₁-C₆ alquilo, más preferiblemente metilo.

[0036] Otro aspecto preferido de la invención es un compuesto de la fórmula (I) en donde:

R² es H, C₁-C₆ alquilo o C₁-C₆ haloalquilo, preferiblemente en donde R² es H o C₁-C₆ alquilo, más preferiblemente H.

[0037] Otro aspecto preferido de la invención es un compuesto de la fórmula (I) en donde R³ es H, halógeno, -OR¹¹, -S(O)₂R¹², C₁-C₆ alquilo o C₁-C₆ alquilo sustituido, más preferiblemente H.

[0038] Otro aspecto preferido de la invención es un compuesto de la fórmula (I) en donde:

R⁴ es arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo.

[0039] Otro aspecto más preferido de la invención es un compuesto de la fórmula (I) en donde:

R⁴ es piridilo, pirimidinilo, triazinilo, triazolilo, furanilo, piranilo, indazolilo, benzimidazolilo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, purinilo, isotiazolilo, indolilo,

pirrolilo, oxazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo o 4-dimetilaminofenilo, el cual se sustituye opcionalmente 1-4 veces con R^{14} .

[0040] Un aspecto aún más preferido de la invención es un compuesto de la fórmula (I) en donde:

R^4 se selecciona del grupo: 4-metil-2-furanilo, 5-metil-2-furanilo, 3-furanilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 3,5-dimetil-4-isoxazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-metoxi-3-piridilo, 6-metoxi-3-piridilo, 3,5-pirimidinilo y 2,6-pirimidinilo.

[0041] Otro aspecto más preferido de la invención es un compuesto de la fórmula (I) en donde:

R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente del grupo: H, halógeno, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, -, $-S(O)_2R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, y C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido.

[0042] Otro aspecto más preferido de la invención es un compuesto de la fórmula (I) en donde:

R^7 es H.

[0043] Otro aspecto más preferido de la invención es un compuesto de la fórmula (I) en donde:

R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo: H, F, Cl, OH, OCH_3 y CH_3 .

[0044] Otro aspecto más preferido de la invención es un compuesto de la fórmula (I) en donde:

R^8 es H, OH, o F.

[0045] Otro aspecto más preferido de la invención es un compuesto de la fórmula (I) en donde:

R^1 es C_1-C_6 alquilo;

R^2 es H, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 haloalquilo;

R^3 es H, halógeno, $-OR^{11}$, $-S(O)_2R^{12}$, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alquilo sustituido;

R^4 es arilo o heteroarilo; y

R^5 , R^6 y R^7 son cada uno independientemente H, halógeno, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alquilo sustituido.

[0046] Otro aspecto más preferido de la invención es un compuesto de la fórmula (I) en donde:

R^1 es metilo;

R^2 es H;

R^3 es H;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente H, F, Cl, OH, OMe, o Me;

R^7 es H o F;

R^8 es H, OH, o F; y

R^4 es fenilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, triazolilo, furanilo, piranilo, indazolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, purinilo, isotiazolilo, indolilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, o pirazolilo, cada uno de los cuales se sustituye opcional e independientemente desde 1-4 veces con R^{14} .

[0047] Otro aspecto más preferido de la invención es un compuesto de la fórmula (I) en donde

R^1 es metilo;

R^2 es H;

R^3 es H;

R^5 y R^6 son cada uno H, F o CH_3 ;

R^7 es H;

R^8 es H; y

R^4 es fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-dimetilaminofenilo, 4-metil-2-furanilo, 5-metil-2-furanilo y 3-furanilo, 2-tienilo y 3-tienilo, isoxazolilo el cual es 3,5-dimetil-4-isoxazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-metoxi-3-piridilo y 6-metoxi-3-piridilo o 3,5-pirimidinilo o 2,6-pirimidinilo.

[0048] Otro aspecto más preferido de la invención es un compuesto de la fórmula (I) en donde el átomo de carbono designado * está en la configuración R.

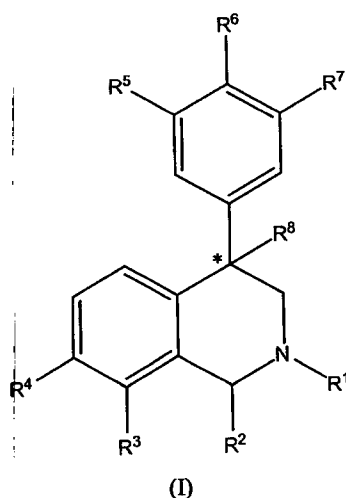
[0049] Otro aspecto más preferido de la invención es un compuesto de la fórmula (I) en donde el átomo de carbono designado * está en la configuración S.

[0050] Otro aspecto preferido de la invención es una mezcla de compuestos estereoisoméricos de fórmula (I) en donde * está en la configuración S o R.

[0051] En estas incorporaciones, la selección de un sustituyente preferido particular en uno cualquiera de R^1 - R^8 no afecta la selección de cualquiera de los demás R^1 - R^8 . Es decir, compuestos preferidos contemplados en esta solicitud tienen cualquiera de los sustituyentes preferidos en cualquiera de las posiciones. Por ejemplo, como se describe más arriba en el texto, R^1 es preferiblemente C_1 - C_6 alquilo; la selección de R^1 como uno cualquiera de C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 o C_6 alquilo, no limita la elección de R^2 en particular a uno cualquiera de H, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_6 haloalquilo. Mejor dicho, para R^1 como cualquiera de C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 o C_6 alquilo, R^2 es cualquiera de H, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 o C_6 alquilo o C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 o C_6 haloalquilo. Análogamente, la selección de R^2 como cualquiera de H, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 o C_6 alquilo o C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 o C_6 haloalquilo no limita la selección de R^3 en particular a uno cualquiera de H, halógeno, $-OR^{11}$, $-S(O)_nR^{12}$, $-CN$, $-C(O)R^{12}$, C_1 - C_6 alquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_4 - C_7 cicloalquilalquilo o C_4 - C_7 cicloalquilalquilo sustituido.

[0052] Compuestos más preferidos de la invención son aquellos con los siguientes sustituyentes:

Tabla A



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
Me	H	H	Fenilo	H	H	H	H
Me	H	H	2-clorofenilo	H	H	H	H
Me	H	H	3-clorofenilo	H	H	H	H
Me	H	H	4-clorofenilo	H	H	H	H
Me	H	H	2-metoxifenilo	H	H	H	H
Me	H	H	3-metoxifenilo	H	H	H	H
Me	H	H	4-metoxifenilo	H	H	H	H
Me	H	H	4-dimetilaminofenilo	H	H	H	H
Me	H	H	4-metil-2-furanilo	H	H	H	H
Me	H	H	5-metil-2-furanilo	H	H	H	H
Me	H	H	3-furanilo	H	H	H	H
Me	H	H	2-tienilo	H	H	H	H
Me	H	H	3-tienilo	H	H	H	H
Me	H	H	3,5-dimetil-4-isoxazol	H	H	H	H
Me	H	H	2-piridilo	H	H	H	H
Me	H	H	3-piridilo	H	H	H	H
Me	H	H	4-piridilo	H	H	H	H
Me	H	H	3-piridilo	F	F	H	H
Me	H	H	2-metoxi-3-piridilo	H	H	H	H
Me	H	H	6-metoxi-3-piridilo	H	H	H	H
Me	H	H	3,5-pirimidinilo	H	H	H	H
Me	H	H	3,5-pirimidinilo	F	F	H	H
Me	H	H	3,5-pirimidinilo	H	Me	H	H
Me	H	H	2,6-pirimidinilo	H	H	H	H
Me	H	H	3,5-dimetil-4-isoxazol	H	OMe	H	H
Me	H	H	2-piridilo	H	OMe	H	H

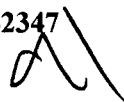
en donde el átomo de carbono designado * está en la configuración R o S.

Es decir, los compuestos específicos provistos en esta solicitud incluyen:

- 4,7-difenil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 7-(2-cloro)fenil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 7-(3-cloro)fenil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 7-(4-cloro)fenil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 7-(2-metoxi)fenil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 7-(3-metoxi)fenil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 7-(4-metoxi)fenil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 7-(4-N,N-dimetilamino)fenil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 7-[(4-metil)-2-tienil]-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 7-[(5-metil)-2-furanil]-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 7-(3-furanil)-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 2-metil-4-fenil-7-(2-tienil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

2-metil-4-fenil-7-(3-tienil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
7-[(3,5-dimetil)-4-isoxazol]-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina;
2-metil-4-fenil-7-(2-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
2-metil-4-fenil-7-(3-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
2-metil-4-fenil-7-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
4-(3,4-difluoro)fenil-2-metil-7-(3-piridil)-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina;
7-[(2-metoxi)-3-piridil]-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina;
7-[(6-metoxi)-3-piridil]-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina;
2-metil-4-fenil-7-(3,5-pirimidil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
4-(3,4-difluoro)fenil-2-metil-7-(3,5-pirimidil)-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina;
4-(4-metil)fenil-2-metil-7-(3,5-pirimidil)-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina;
2-metil-4-fenil-7-(2,6-pirimidil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
7-[(2,5-dimetil-4-isoxazol)-4-(4-metoxi)fenil-2-metil-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina; y
4-(4-metoxi)fenil-2-metil-7-(2-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
o su óxido, su sal farmacéuticamente aceptable, su solvato, o su
profármaco.

[0053] Otro aspecto preferido de la invención es una mezcla de compuestos de fórmula (I) en donde el compuesto de fórmula (I) 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.



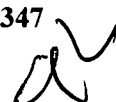
[0054] Otro aspecto de la invención es una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0055] 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 lútea 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.

Preparación de Compuestos de la Invención

[0056] 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.

[0057] 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.

[0058] Un compuesto de fórmula (I), 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 oxida a un N-óxido, preferiblemente haciéndolo 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.

[0059] 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.

[0060] Los novedosos inhibidores de recaptura a base de tetrahidrosioquinolina de fórmula (I) de esta invención pueden prepararse por el Esquema general bosquejado a continuación (Esquema 1). Las N-bencilaminas R¹-sustituidas de fórmula (III) pueden adquirirse de fuentes comerciales, o alternativamente, obtenerse de un sencillo protocolo de aminación reductora. En consecuencia, compuestos con contenido de carbonilo de fórmulas (II) pueden tratarse con en disolventes alcohólicos alquílicos inferiores (preferiblemente metanol o etanol) 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.

[0061] El tratamiento de intermedios de fórmula (III) con intermedios de fórmula (V) genera perfectamente productos de alquilación de fórmula

CM

(VI). 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 monitorea 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.

[0062] El intermedio ya mencionado de fórmula (V) se adquiere convenientemente de fuentes comerciales o se preparan por el tratamiento de una acetofenona opcionalmente sustituida de fórmula (IV) con agentes bromantes comunes tales como, pero no limitados a, bromo, NBS, o tribromuro de tetrabutilamonio, que fácilmente proporciona las bromoacetofenonas deseadas de fórmula (V). 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 el uso de compuestos de cloroacetofenona de fórmula (V).

[0063] Las acetofenonas de fórmula (IV) se encuentran disponibles también de fuentes comerciales o se obtienen convenientemente mediante varios métodos bien conocidos, incluido el tratamiento de los correspondientes intermedios de ácido benzoico con dos equivalentes estequiométricos de metil litio (véase, por ejemplo, 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 (véase, por ejemplo, R.C., Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, New York, 1989, p. 604).

[0064] La reducción de compuestos de fórmula (V) a los alcoholes bencílicos de fórmula (VII) 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, o 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. (ver más arriba).

[0065] Compuestos de fórmula (VII) pueden ciclarse en los compuestos tetrahydroisoquinolina de fórmula (VIII) 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.*, *Synesis*, 1990, 253-255). Las ciclaciones pueden efectuarse asimismo por tratamiento de compuestos de fórmula (VII) 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.

[0066] Finalmente, los compuestos objetivo de fórmula (I) de esta invención pueden prepararse por el tratamiento de compuestos de fórmula

(VIII, X=Br, o I) con ácidos aril- o heteroarilbóricos o ésteres de ácido aril- o heteroarilbórico, donde Y es equivalente B(OH)₂ o B(OR^a)(OR^b) (donde R^a y R^b son alquilo inferior, es decir, C₁-C₆, o tomados conjuntamente, R^a y R^b son alquileo inferior, es decir, C₂-C₁₂) en la presencia de un catalizador de metal, con o sin una base en un disolvente inerte para producir los compuestos de isoquinolina de fórmula (XIII). Los catalizadores de metal incluyen, pero no se limitan a, sales o complejos de fosfina de Cu, Pd, o Ni (por ejemplo, Cu(OAc)₂, PdCl₂(PPh₃)₂, NiCl₂(PPh₃)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.

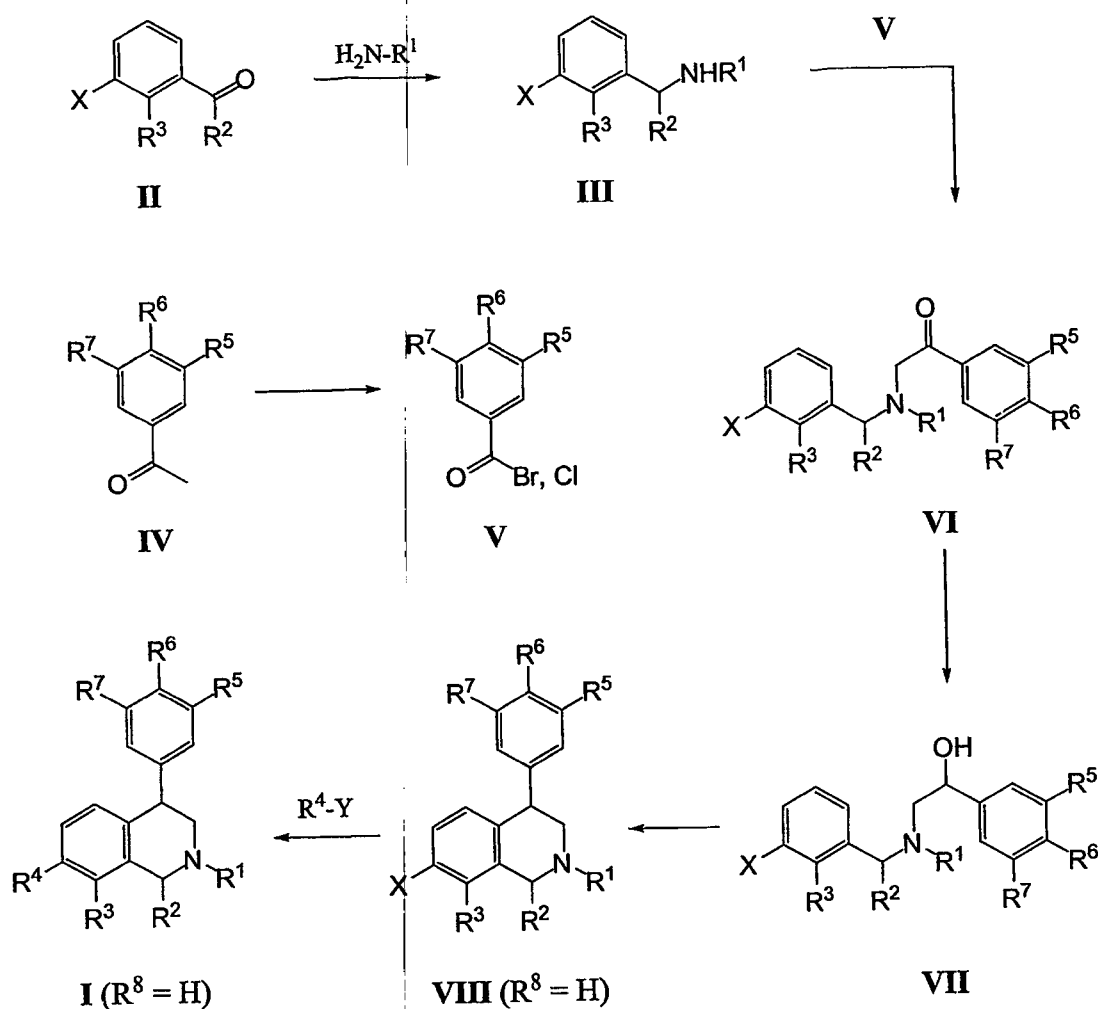
[0067] Compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse en forma (R) y (S) enantioméricamente pura por cristalización con sales quirales bien conocidas por un experto en el arte o, alternativamente, pueden aislarse mediante HPLC quiral empleando columnas quirales disponibles en el comercio.

[0068] Compuestos de fórmula (I) en donde $R^8=OH$, de esta invención, pueden prepararse de acuerdo con las enseñanzas de Kihara *et al*, *Tetrahedron*, 1992, 48, 67-78, y Blomberg *et al.*, *Synesis*, 1977, p. 18-30. En consecuencia, compuestos de cetona de fórmula (VI) que poseen un *orto*-yoduro pueden tratarse con una base fuerte, tal como, pero no limitada a, bases de alquilo inferior (C_{1-6}) litio (preferiblemente *t*-BuLi o *n*-BuLi) para proporcionar el intercambio anticipado halógeno-metal, seguida por ciclación intramolecular de Barbier para generar compuestos de fórmula (I) en donde $R=OH$. Son necesarios disolventes inertes tales como éteres dialquílicos (preferiblemente éter dietílico), éteres cíclicos (preferiblemente tetrahydrofurano o 1,4-dioxano) etc., y las temperaturas de reacción de mantienen bajas ($-78^{\circ}C$ a $-25^{\circ}C$) para evitar subproductos. Alternativamente, el intercambio halógeno-metal puede efectuarse también en la presencia de níquel de valencia cero, caso en el cual las N,N-dialquilformamidas (preferiblemente dimetilformamida) sirven como disolventes ideales. Esta ciclación se realiza en la mejor forma cuando $X=Br$ para evitar sobre-reducción o la reactividad intermolecular. Adicionalmente, compuestos de fórmula (I) en donde $R^8=OH$ pueden alquilarse fácilmente (véase más arriba) para proporcionar compuestos de fórmula (I) en donde $R^8=OR^{11}$. Finalmente, el tratamiento posterior de compuestos de fórmula (I) en donde $R^8=OH$, con un reactivo halogenante o específicamente fluorizante tal como, pero no limitado a, trifluoruro dietilaminosulfúrico (DAST), proporciona fácilmente compuestos de fórmula (I) en donde $R^8=F$. Una referencia adicional puede obtenerse de la reseña de Hudlicky, *Organic Reactions*, 1985, 35, p. 513- 637.

[0069] El contenido de las divulgaciones ya citadas se incorpora en esta solicitud por referencia.

OK

Esquema 1



[0070] 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 fórmula (I) 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 recrystalización, o se preparan separadamente de los isómeros apropiados de sus intermedios.

[0071] 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.

[0072] 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.

[0073] 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.

[0074] 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.

[0075] La invención provee igualmente kits o empaques individuales que combinan dos o más ingredientes activos útiles en tratar la enfermedad. Un kit puede proveer (solo o en combinación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable), el compuesto de fórmula (I) 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.

[0076] 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.

[0077] 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, elixires 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.

[0078] 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.

[0079] 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.

[0080] 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 portador 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.

[0081] Composiciones sólidas para administración rectal incluyen supositorios formulados de acuerdo con métodos conocidos y contienen por lo menos un compuesto de fórmula (I).

[0082] 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.

[0083] 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.

[0084] 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 (I) 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 fórmula (I) 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 fórmula (I) 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 fórmula (I) 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 fórmula (I) son útiles en tratar tal trastorno con dosis con las cuales se

inhibe sustancialmente la captura sináptica de norepinefrina, dopamina y serotonina.

[0085] 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.

[0086] 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.

[0087] 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").

[0088] 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.

[0089] 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.

[0090] 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, 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 especificados 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.

[0091] 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,

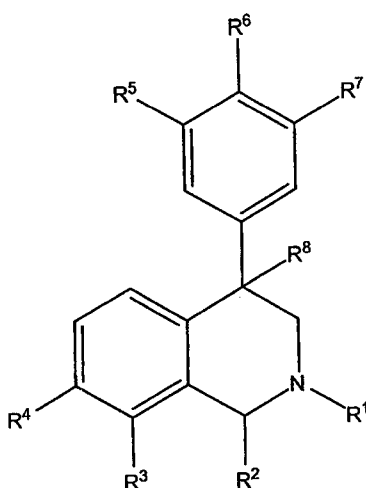
por lo menos en parte, a su capacidad de unirse selectivamente a las proteínas transportadoras para ciertos neuroquímicos con una afinidad mayor que a las proteínas transportadoras para otros neuroquímicos.

[0092] Los compuestos de la invención, sus métodos de 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

[0093] Los compuestos enumerados en la siguiente Tabla 1 (Ejemplos 1-26) se prepararon de acuerdo con los esquemas sintéticos expuestos anteriormente, y tienen los puntos de fusión, o se han identificado por espectroscopía de masa (MS), como se indica en la tabla; donde un compuesto es un aceite o un sólido, se relaciona en ella como tal.

TABLA I



Ej.	R ⁴	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Mp (°C)
1	Me	H	H	Fenilo	H	H	H	H	Oil, MS
2	Me	H	H	2-clorofenilo	H	H	H	H	Oil, MS
3	Me	H	H	3-clorofenilo	H	H	H	H	Oil, MS
4	Me	H	H	4-clorofenilo	H	H	H	H	Oil, MS
5	Me	H	H	2-metoxifenilo	H	H	H	H	Oil, MS
6	Me	H	H	3-metoxifenilo	H	H	H	H	Oil, MS
7	Me	H	H	4-metoxifenilo	H	H	H	H	Oil, MS
8	Me	H	H	4-dimetilaminofenilo	H	H	H	H	89-90
9	Me	H	H	4-metil-2-furanilo	H	H	H	H	Oil, MS
10	Me	H	H	5-metil-2-furanilo	H	H	H	H	63-66

Ej.	R ⁴	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Mp (°C)
11	Me	H	H	3-furanilo	H	H	H	H	188-189
12	Me	H	H	2-tienilo	H	H	H	H	Oil, MS
13	Me	H	H	3-tienilo	H	H	H	H	Oil, MS
14	Me	H	H	3,5-dimetil-4-isoxazol	H	H	H	H	Oil, MS
15	Me	H	H	2-piridilo	H	H	H	H	Oil, MS
16	Me	H	H	3-piridilo	H	H	H	H	Oil, MS
17	Me	H	H	4-piridilo	H	H	H	H	Oil, MS
18	Me	H	H	3-piridilo	F	F	H	H	98-99.5
19	Me	H	H	2-metoxi-3-piridilo	H	H	H	H	Oil, MS
20	Me	H	H	6-metoxi-3-piridilo	H	H	H	H	Oil, MS
21	Me	H	H	3,5-pirimidinilo	H	H	H	H	Oil, MS
22	Me	H	H	3,5-pirimidinilo	F	F	H	H	Solid
23	Me	H	H	3,5-pirimidinilo	H	Me	H	H	146-147.5
24	Me	H	H	2,6-pirimidinilo	H	H	H	H	Oil, MS
25	Me	H	H	3,5-dimetil-4-isoxazol	H	OMe	H	H	Oil, MS
26	Me	H	H	2-piridilo	H	OMe	H	H	Oil, MS

Ejemplo 1 - Preparación de 4,7-difenil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisiquinolina

[0094] Paso A: Una solución de 3-bromobenzaldehído (12.03 g, 7.3 ml, 65.0 mmol) y metilamina (40% acuoso, 7.3 ml, 84.5 mmol) en metanol (70 ml) se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno produciendo una solución amarillo pálido. Borohidruro de sodio (NaBH₄, 1.23 g, 35.5 mmol) se agregó en porciones durante cinco minutos y la solución resultante se agitó durante una hora. 2-Cloroacetofenona sólida (10.1 g, 65.0 mmol) se agregó a la mezcla de reacción y la solución se agitó una hora a temperatura ambiente. Una vez completa la reacción por cromatografía de capa fina (3:7 acetato de etilo/hexanos), se agregó lentamente un equivalente completo de borohidruro de sodio (2.46 g, 65.0 mmol) y la reacción se agitó durante doce horas. La reacción se extinguió con agua (50 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron *in vacuo*. Cromatografía (SiO₂, 800 g, 3:7 acetato de etilo/hexanos) proporcionó el producto como un líquido amarillo viscoso (8.95 g): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.47-7.21 (m, 8H), 4.76 (dd, 1H, J = 4.4, 9.9 Hz), 3.91 (br s, 1 H), 3.60 (q, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.31 (s, 3H).

[0095] Paso B: El producto del Paso A (3.50 g, 11.6 mmol) se agitó en cloruro de metileno (500 ml) a 0°C. A éste se agregó 98% ácido sulfúrico (50 ml) gota a gota durante 30 minutos. La reacción se agitó 30 minutos más hasta que la cromatografía de capa fina (2:1 acetato de etilo/hexanos) indicó la conclusión de la reacción. La solución se diluyó con agua (50 ml) y se basificó con la lenta adición de 25% NH₄OH. El producto se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. Cromatografía (SiO₂, 300 g, 2:1 acetato de etilo/hexanos) proporcionó el producto como un aceite amarillo pálido viscoso (0.98 g): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.32-7.14 (m, 7H), 6.74 (m, 1H), 4.20 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 3.65 (q, 2H), 3.02 (dd, 1H, J = 5.7, 12.0 Hz), 2.52 (dd, 1H, J = 8.8, 11.5 Hz), 2.42 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 144.1, 137.5, 136.3, 131.1, 129.4, 129.0, 128.4, 126.7, 120.0, 61.5, 58.0, 45.8, 45.5. HRMS-Cl calculado para C₁₆H₁₆NBr [M+H]⁺ 302.0540. Hallado 302.0535. La base libre se convirtió en su sal maleato disolviendo el aceite en una cantidad mínima de etanol absoluto, agregando un equivalente de ácido maleico y poniendo la solución a -30°C hasta que ocurrió la formación de cristales. La filtración produjo un sólido blanco: mp 173.0-174.0°C. Análisis calculado para C₂₀H₂₀NBrO₄: C, 57.43; H, 4.829; N, 3.358. Hallado: C, 57.27; H 4.89; N, 3.27.

[0096] Paso C: El producto del Paso B (0.100 g, 0.33 mmol) en dimetil éter etilén glicol (1 ml) que se había esparcido previamente bajo nitrógeno durante 10 minutos se trató con 2N Na₂CO₃ (0.40 ml), seguido por ácido fenilbórico (51 mg, 0.41 mmol) y una cantidad catalítica de Pd(PPh₃)₄ (39 mg, 0.033 mmol). La reacción se calentó a 70°C con agitación por ocho horas, tiempo durante el cual la solución se volvió lentamente anaranjada/marrón. La reacción se diluyó con 1 ml de agua y se extrajo con cloruro de metileno (7 x 1 ml). La capa orgánica combinada se concentró *in vacuo*. Cromatografía (SiO₂, 60 g, 2:1 acetato de etilo/hexanos) suministró el producto puro como un aceite (50.2 mg): ¹H

NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.58-7.22 (m, 12H), 6.94 (m, 1H), 4.31 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 3.76 (q, 2H), 3.07 (dd, 1H, J = 5.9, 11.4 Hz), 2.61 (dd, 1H, J = 8.8, 11.4 Hz), 2.46 (s, 3H). HRMS-CI calculado para C₂₂H₂₂N [M+H]⁺ 300.1752. Hallado 300.1763.

[0097] Ejemplos 2-8 se prepararon de acuerdo con el método ilustrado para la Preparación de Ejemplo 1.

Ejemplo 2 - Preparación de 7-(2-cloro)fenil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

[0098] El producto de Ejemplo 1, Paso B (0.200 g, 0.66 mmol) y ácido 2-clorofenilbórico (157 mg, 1.00 mmol) suministró, luego de la cromatografía, el producto puro como un aceite (123 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.47-6.92 (m, 12H), 4.32 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 3.74 (q, 2H), 3.06 (dd, 1H, J = 6.2, 11.7 Hz), 2.62 (dd, 1H, J = 8.5, 11.4 Hz), 2.45 (s, 3H). HRMS-CI calculado para C₂₂H₂₁NCl [M+H]⁺ 334.1362. Hallado 334.1355.

Ejemplo 3 - Preparación de 7-(3-cloro)fenil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

[0099] El producto de Ejemplo 1, Paso B (0.100 g, 0.33 mmol) y ácido 3-clorofenilbórico (65 mg, 0.41 mmol) suministró, luego de la cromatografía, el producto puro como un aceite (60.8 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.55 (m, 1H), 7.45- 7.21 (m, 10H), 6.94 (m, 1H), 4.31(t, 1H, J = 8.1 Hz), 3.79 (q, 2H), 3.09 (dd, 1H, J = 5.5, 11.4 Hz), 2.65 (dd, 1H, J = 8.8, 11.7 Hz), 2.48 (s, 3H). HRMS-CI calculado para C₂₂H₂₁NCl [M+H]⁺ 334.1362. Hallado 334.1374.

Ejemplo 4 - Preparación de 7-(4-cloro)fenil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

[0100] El producto de Ejemplo 1, Paso B (0.200 g, 0.66 mmol) y ácido 4-clorofenilbórico (157 mg, 1.00 mmol) suministró, luego de la cromatografía, el producto puro como un aceite (116 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.51-7.21 (m, 11H), 6.94 (m, 1H), 4.30 (t, 1H, J = 5.8 Hz),

3.75 (q, 2H), 3.07 (dd, 1H, J = 5.9, 11.8 Hz), 2.60 (dd, 1H, J = 8.8, 11.8 Hz), 2.46 (s, 3H). HRMS-CI calculado para $C_{22}H_{21}NCl$ $[M+H]^+$ 334.1362. Hallado 334.1366.

Ejemplo 5 - Preparación de 7-(2-metoxi)fenil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

[0101] El producto de Ejemplo 1, Paso B (0.200 g, 0.66 mmol) y ácido 2-metoxifenilbórico (152 mg, 1.00 mmol) suministró, luego de la cromatografía, el producto puro como un aceite (121 mg): ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.34-7.20 (m, 9H), 7.03-6.88 (m, 3H), 4.30 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 3.80 (s, 3H), 3.73 (q, 2H), 3.06 (dd, 1H, J = 5.5, 11.4 Hz), 2.60 (dd, 1H, J = 5.5, 11.4 Hz), 2.44 (s, 3H). HRMS-CI calculado para $C_{23}H_{24}NO$ $[M+H]^+$ 330.1858. Hallado 330.1874.

Ejemplo 6 - Preparación de 7-(3-metoxi)fenil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

[0102] El producto de Ejemplo 1, Paso B (0.200 g, 0.66 mmol) y ácido 3-metoxifenilbórico (152 mg, 1.00 mmol) suministró, luego de la cromatografía, el producto puro como un aceite (112 mg): ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.36-6.85 (m, 12H), 4.30 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.80 (q, 2H), 3.10 (dd, 1H, J = 5.8, 11.7 Hz), 2.67 (dd, 1H, J = 8.7, 11.0 Hz), 2.48 (s, 3H). HRMS-CI calculado para $C_{23}H_{24}NO$ $[M+H]^+$ 330.1858. Hallado 330.1848.

Ejemplo 7 - Preparación de 7-(4-metoxi)fenil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

[0103] El producto de Ejemplo 1, Paso B (0.200 g, 0.66 mmol) y ácido 4-metoxifenilbórico (152 mg, 1.00 mmol) suministró, luego de la cromatografía, el producto puro como un aceite (114 mg): ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.53-6.90 (m, 12H), 4.30 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 3.84 (s, 3H), 3.73 (q, 2H), 3.06 (dd, 1H, J = 6.6, 11.9 Hz), 2.61 (dd, 1H, J = 8.8, 11.7 Hz),

2.46 (s, 3H). HRMS-CI calculado para $C_{23}H_{24}NO$ $[M+H]^+$ 330.1858. Hallado 330.1871.

Ejemplo 8 - Preparación de 7-(4-N,N-dimetilamino)fenil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

[0104] El producto de Ejemplo 1, Paso B (0.200 g, 0.66 mmol) y ácido 4-N,N-dimetilaminofenilbórico (165 mg, 1.00 mmol) suministró, luego de la cromatografía, el producto puro como un aceite, que cristalizó luego de reposar (103 mg): mp 89-90°C, ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.47 (m, 2H) 7.33-7.21 (m, 7H), 6.90 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 4.29 (t, 1H, $J = 5.8$ Hz), 3.84 (s, 3H), 3.74 (q, 2H), 3.05 (dd, 1H, $J = 5.5, 11.4$ Hz), 2.98 (s, 6H), 2.60 (dd, 1H, $J = 8.7, 11.3$ Hz), 2.45 (s, 3H). HRMS-CI calculado para $C_{24}H_{27}N_2$ $[M+H]^+$ 343.2174. Hallado 343.2174.

Ejemplo 9 - Preparación de 7-[(4-metil-2)tienil]-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

[0105] **Paso A:** A una solución de cloruro de oxalilo (8.72 ml, 99.33 mmol) en cloruro de metileno anhidro (240 ml) a -78°C se agregó sulfóxido de dimetilo anhidro (14.12 ml, 199 mmol). Luego de agitar durante 15 minutos, alcohol 3-yodobencílico se disolvió en 50 ml cloruro de metileno anhidro y se agregó gota a gota a la solución enfriada mediante una jeringa durante cuatro minutos. Luego de 30 minutos, se agregó trietilamina (41.04 ml, 295 mmol) y se agitó a -78°C durante una hora antes de calentarse a 0°C. Transcurrida 1 hora, la reacción se vertió en agua (1 L) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico (4 x 150 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. Cromatografía (SiO_2 , 300 g, 2:8 acetato de etilo/hexanos) proporcionó el producto como un aceite (26.83 g): ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9.92 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz), 7.85 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.29 (t, 1H, $J = 8$ Hz).

[0106] Paso B: El producto del Paso A (26.83 g, 0.115 mol) se agitó con metilamina acuosa (12.8 ml, 148 mmol) en metanol (115 ml) durante 1 hora. Se agregó en porciones borohidruro de sodio (2.18 g, 0.058 mol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente de un día para otro. Metanol se retiró *in vacuo*, y se agregó agua destilada (250 ml) al residuo. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron *in vacuo* para proporcionar un aceite (28.61 g): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.69 (s, 1H), 7.58 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 7.27 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.05 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 3.69 (s, 2H), 2.43 (s, 3H).

[0107] Paso C: Al producto del Paso B (28.6 g, 0.116 mol) en cloruro de metileno (194 ml) se agregó trietilamina (13.7 mL, 0.116 mol) y la solución se enfrió a 0°C. Se agregó durante 20 minutos 2-bromoacetofenona (28.86 g, 0.145 mol) en cloruro de metileno (182 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se extinguió con agua (500 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa resultante se extrajo con cloruro de metileno (5 x 100 ml) y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró *in vacuo* para proporcionar un aceite amarillo. Cromatografía en columna (SiO₂, 1.5 kg, 1:1 acetato de etilo/hexanos) suministró el producto puro (16.05 g). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.95 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 7.32 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.05 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 3.81 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.37 (s, 3H).

[0108] Paso D: El producto del Paso C (16.05 g, 44 mmol) en metanol (70 ml) se enfrió a 0°C y se agregó en porciones borohidruro de sodio (1.53 g, 40.5 mmol) a la solución. La reacción se agitó a 0°C durante dos horas y el metanol se retiró *in vacuo*. Se agregó agua destilada (500 ml) al residuo y la solución se extrajo con cloruro de metileno (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el producto como un sólido amarillo pálido (14.86 g), el cual se utilizó sin purificación posterior. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.67 (s, 1H), 7.62 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.29

(m, 6H), 7.08 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 4.76 (dd, 1H, $J = 4.0, 9.9$ Hz), 3.90 (s, 1H), 3.67 (d, 1H, $J = 13.18$ Hz), 3.48 (d, 1H, $J = 13.18$ Hz), 2.57 (m, 2H), 2.37 (s, 3H).

[0109] Paso E: El producto del Paso D (13.48 g, 36.7 mmol) en cloruro de metileno (148 ml) se enfrió a 0°C , seguido por la adición de AlCl_3 (10.77 g, 80.7 mmol) en cloruro de metileno (100 ml). La reacción se agitó durante una hora a 0°C , se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 1 hora. La solución se vertió lentamente en agua helada y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (4 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron *in vacuo* para proporcionar un aceite rojo. Cromatografía en columna (SiO_2 , 1:1 acetato de etilo/hexanos) proporcionó el producto as un aceite amarillo (5.59 g): ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.40 (s, 1H), 7.37 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.23 (m, 5H), 6.61 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 4.20 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 3.69 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz), 3.57 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz), 3.02 (dd, 1H, $J = 5.8, 11.5$ Hz), 2.54 (dd, 1H, $J = 8.6, 11.6$ Hz), 2.42 (s, 3H).

[0110] Paso F: El producto del Paso E (0.25 g, 0.72 mmol) en dimetil éter y etilén glicol (3 ml), que se había esparcido previamente bajo nitrógeno durante 10 minutos se trató con 2N Na_2CO_3 (1.6 ml) y ácido 4-metiltiofen-2-bórico (152 mg, 1.07 mmol). Se agregó una cantidad catalítica de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (83 mg, 0.072 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante cuatro horas hasta que la cromatografía de capa fina (2:1 acetato de etilo en hexanos) indicó la conclusión de la reacción. La reacción se enfrió, se extinguió con bicarbonato de sodio saturado (50 ml) y se extrajo con éter dietílico (4 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el producto como un aceite amarillo. Cromatografía (SiO_2 , 50 g, 1:1 acetato de etilo/hexanos) suministró el producto puro como un aceite amarillo (134 mg): ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.20 (m, 6H), 7.01 (s, 1H), 6.78 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 4.20 (t, 1H, $J = 7.0$ Hz), 3.72 (d, 1H, $J = 14.65$ Hz), 3.57 (d, 1H, $J = 14.65$

Hz), 2.98 (dd, 1H, J = 5.5, 10.6 Hz), 2.49 (dd, 1H, J = 8.6, 11.5 Hz), 2.38 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). HRMS-CI calculado para $C_{21}H_{22}NS$ $[M+H]^+$ 320.1473. Hallado 320.1472.

Ejemplos 10-17 se prepararon de acuerdo con el método ilustrado para la Preparación de Ejemplos 1, 9.

Ejemplo 10 - Preparación de 7-[(5-metil-2)furanil]-2-metil-4-fenil-1,2,3,4- tetrahidroisoquinolina

[0111] El producto de Ejemplo 9, Paso E (0.30 g, 0.86 mmol) y éster pinacol 5-metilfuran-2-bórico (268 mg, 1.29 mmol) suministró, luego de la cromatografía, el producto puro como un aceite anaranjado, el cual cristalizó luego de reposar (188 mg): mp 63.0-66.0°C. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.27 (m, 7H), 6.86 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.47 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 6.03 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 4.27 (t, 1H, J = 7.0 Hz), 3.79 (d, 1H, J = 14.46 Hz), 3.64 (d, 1H, J = 14.46 Hz), 3.05 (dd, 1H, J = 6.8, 11.5 Hz), 2.56 (dd, 1H, J = 8.8, 11.4 Hz), 2.44 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). HRMS-CI calculado para $C_{21}H_{22}NO$ $[M+H]^+$ 304.1701. Hallado 304.1700.

Ejemplo 11 - Preparación de 7-(3-furanil)-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

[0112] El producto de Ejemplo 1, Paso B (0.100 g, 0.33 mmol) y ácido 3-furanbórico (46 mg, 0.41 mmol) suministró, luego de la cromatografía, el producto puro como un sólido (48.7 mg): mp 188.0 -189.0°C (dec). ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.69 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.33-7.19 (m, 7H), 6.87 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 4.29 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 3.73 (q, 2H), 3.06 (dd, 1H, J = 5.9, 11.4 Hz), 2.57 (dd, 1H, J = 8.7, 11.3 Hz), 2.45 (s, 3H). HRMS-CI calculado para $C_{20}H_{20}NO$ $[M+H]^+$ 290.1545. Hallado 290.1558.

Ejemplo 12 - Preparación de 2-metil-4-fenil-7-(2-tienil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

[0113] El producto de Ejemplo 1, Paso B (0.100 g, 0.33 mmol) y ácido 2-tiofenbórico (53 mg, 0.41 mmol) suministró, luego de la cromatografía, el

producto puro como un aceite (68.6 mg): ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.33-7.19 (m, 9H), 7.06 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 4.28 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 3/73 (q, 2H), 3.06 (dd, 1H, $J = 5.5, 11.7$ Hz), 2.58 (dd, 1H, $J = 8.8, 11.3$ Hz), 2.45 (s, 3H). HRMS-CI calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 306.1316. Hallado 306.1321.

Ejemplo 13 - Preparación de 2-metil-4-fenil-7-(3-tienil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

[0114] El producto de Ejemplo 1, Paso B (0.100 g, 0.33 mmol) y ácido 3-tiofenbórico (53 mg, 0.41 mmol) suministró, luego de la cromatografía, el producto puro como un aceite (62.8 mg): ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.41-7.21(m, 10H), 6.90 (m, 1H), 4.29 (t, 1H, $J = 6.2$ Hz), 3.74 (q, 2H), 3.05 (dd, 1H, $J = 5.8, 11.3$ Hz), 2.59 (dd, 1H, $J = 8.7, 11.3$ Hz), 2.46 (s, 3H). HRMS-CI calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 306.1316. Hallado 306.1303.

Ejemplo 14 - Preparación de 7-[(3,5-dimetil-4-isoxazol]-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

[0115] El producto de Ejemplo 9, Paso E (0.25 g, 0.72 mmol) y ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-bórico (151 mg, 1.07 mmol) suministró, luego de la cromatografía, el producto como un aceite amarillo, el cual se purificó posteriormente cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa en una columna C_{18} usando acetonitrilo/agua como eluyente (109 mg): ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.28 (m, 5H), 6.94 (d, 3H, $J = 5.1$ Hz), 4.30 (t, 1H, $J = 7.1$ Hz), 3.80 (d, 1H, $J = 15.0$ Hz), 3.65 (d, 1H, $J = 15.0$ Hz), 3.08 (dd, 1H, $J = 5.7, 11.5$ Hz), 2.61(dd, 1H, $J = 8.8, 11.7$ Hz), 2.46 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). HRMS-CI calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 319.1810. Hallado 319.1817.

Ejemplo 15 - Preparación de 2-metil-4-fenil-7-(2-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

[0116] El producto de Ejemplo 9, Paso E (0.50 g, 1.43 mmol) en dimetilformamida (10 ml) se trató con pinacol diborano (400 mg, 1.58 mmol), acetato de potasio (420 mg, 4.28 mmol) y [1,1'-

bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (120 mg, 0.15 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante dos horas, se enfrió, y se agregaron 2-bromopiridina (450 mg, 2.85 mmol), 2N Na₂CO₃ (14.25 ml), y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (60mg, 0.075 mmol). La solución se calentó a 80°C de un día para otro, se enfrió a temperatura ambiente, y se extrajo con éter dietílico (8 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 25 ml) y salmuera (1 x 25 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el producto como un aceite. Cromatografía (SiO₂, 100 g, 5% metanol/acetato de etilo) proporcionó el producto como un aceite, el cual se purificó posteriormente por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa en una columna C₁₈ usando acetonitrilo/agua como eluyente (31 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.67 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 7.71 (m, 3H), 7.26 (m, 6H), 6.98 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 4.33 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 3.86 (d, 1H, J = 14.83 Hz), 3.70 (d, 1H, J = 14.83 Hz), 3.08 (dd, 1H, J = 5.8, 11.4 Hz), 2.60 (dd, 1H, J = 8.6, 11.5 Hz), 2.46 (s, 3H). HRMS-CI calculado para C₂₁H₂₁N₁ [M+H]⁺ 301.1705. Hallado 301.1690.

Ejemplo 16 - Preparación de 2-metil-4-fenil-7-(3-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

[0117] El producto de Ejemplo 1, Paso B (0.100 g, 0.33 mmol) y ácido 3-piridinbórico (51 mg, 0.41 mmol) suministró, luego de la cromatografía, el producto puro como un aceite (67.2 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.83(m, 1H), 8.56 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.36-7.22 (m, 8H), 6.98 (m, 1H), 4.32 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 3.77 (q, 2H), 3.08 (dd, 1H, J = 4.8, 10.7 Hz), 2.61 (dd, 1H, J = 8.8, 11.7 Hz), 2.47 (s, 3H). HRMS-CI calculado para C₂₁H₂₁N₂, [M+H]⁺ 301.1705. Hallado 301.1688.

Ejemplo 17 - Preparación de 2-metil-4-fenil-7-(4-piridil)-1, 2,3,4-tetrahidroisoquinolina

[0118] El producto de Ejemplo 9, Paso E (0.37 g, 1.06 mmol) y ácido 4-piridilbórico (196 mg, 1.59 mmol) proporcionó el producto como un aceite amarillo, que se purificó posteriormente por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa en una columna C₁₈ usando acetonitrilo/agua como eluyente (31 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.63 (d, 2H, J = 4.6 Hz), 7.48 (d, 2H, J = 4.7 Hz), 7.29 (m, 7H), 7.00 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 4.33 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 3.86 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 3.70 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 3.09 (dd, 1H, J = 5.5, 11.4 Hz), 2.63 (dd, 1H, J = 8.6, 11.5 Hz), 2.48 (s, 3H). HRMS-CI calculado para C₂₁H₂₁N₂ [M+H]⁺ 301.1705. Hallado 301.1679.

Ejemplo 18 - Preparación de 4-(3 4-difluoro)fenil-2-metil-7-(3-piridil)-1,2,3,4- tetrahidroisoquinolina

[0119] **Paso A:** A 3,4-difluoroacetofenona (15.0 g, 96.0 mmol) en cloruro de metileno (840 ml) se agregó tribromuro de tetrabutilamonio (48.6 g, 101 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La concentración *in vacuo* suministró un líquido anaranjado, el cual se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (2 x 40 ml) para retirar el tribromuro de tetrabutilamonio restante. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró *in vacuo* proporcionando un líquido amarillo crudo (30.3 g). Después de 12 horas a 0°C, se formó un sólido en el aceite amarillo; la filtración por vacío, seguida por lavados con agua (2 x 50 ml), proporcionó el producto como un sólido blanco (12.2 g): mp 30.0-31.0°C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.87-7.76 (m, 2H), 7.34-7.25 (m, 1H), 4.38 (s, 2H).

[0120] **Paso B:** Una solución de 3-bromobenzaldehído (12.03 g, 7.3 ml, 65.0 mmol) y metilamina (40% acuoso, 7.3 ml, 84.5 mmol) en metanol (70 ml) se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se agregó borohidruro de sodio (1.23 g, 35.5 mmol) en porciones durante cinco minutos y la solución se agitó por una hora. El producto del Paso A (15.4 g, 65.0 mmol) se agregó a la mezcla de reacción y la reacción se agitó durante una hora. Una vez completa la reacción por cromatografía de capa

fina (3:7 acetato de etilo/hexanos), se agregó lentamente un equivalente completo de borohidruro de sodio (2.46 g, 65.0 mmol) y la reacción se agitó durante 12 horas. La reacción se extinguió con agua (50 ml) y la solución se extrajo con cloruro de metileno (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron *in vacuo*. Cromatografía (SiO₂, 800 g, 3:7 acetato de etilo/hexanos) proporcionó el producto como un aceite amarillo viscoso, (4.55 g): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.45-7.39 (m, 2H), 7.26-7.02 (m, 4H), 4.70 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 3.96 (br s, 1H), 3.60 (q, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.31 (s, 3H).

[0121] Paso C: Al producto del Paso B (4.55 g, 11.6 mmol) en cloruro de metileno (500 ml) a 0°C, se agregó 98% ácido sulfúrico (50 ml) gota a gota durante 30 minutos. La reacción se agitó durante 30 minutos hasta que la cromatografía de capa fina (2:1 acetato de etilo/hexanos) indicó la conclusión de la reacción. La reacción se diluyó con agua (50 ml) y la solución se basificó lentamente con 25% NH₄OH. El producto se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. Cromatografía (SiO₂, 300 g, 2:1 acetato de etilo/hexanos) proporcionó el producto como un aceite amarillo pálido viscoso (1.34 g): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.26-6.89 (m, 5H), 6.74 (m, 1H), 4.13 (t, 1H, J = 7.6 hz), 3.62 (q, 2H), 2.93 (dd, 1H, J = 5.5, 11.7 Hz), 2.55 (dd, 1H, J = 7.3, 11.3 Hz), 2.41 (s, 3H). HRMS-CI calculado para C₁₆H₁₅NBrF₂ [M+H]⁺ 338.0356. Hallado 338.0340.

[0122] Paso D: El producto del Paso C (0.800 g, 2.64 mmol) y ácido 3-piridilbórico (111 mg, 0.9 mmol) suministró, luego de la cromatografía, el producto puro como un sólido rosado (0.545 mg): mp 98-99.5°C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.83 (m, 1H), 8.58 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.37-6.97 (m, 6H), 4.25 (t, 1H, J = 6.2 Hz), 3.74 (s, 2H), 3.74 (q, 2H), 3.00 (dd, 1H, J = 5.5, 11.4 Hz), 2.62 (dd, 1H, J = 7.0, 11.4 Hz), 2.45 (s, 3H). HRMS-CI calculado para C₂₁H₁₉N₂F₂ [M+H]⁺ 337.1516. Hallado 337.1527.

Ejemplo 19 - Preparación de 7-[(2-metoxi)-3-piridil]-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

[0123] Paso A: 3-Yodo-2-metoxipiridina (3.0 g, 12.8 mmol) en tetrahydrofurano anhidro (42 ml) se trató con borato de triisopropilo (3.7 ml, 16 mmol) se enfrió a -100°C en un baño de nitrógeno líquido/éter dietílico. A un matraz enfriado se agregaron N-butil litio/hexanos (10 ml, 16 mmol) gota a gota mediante una jeringa. La solución se agitó durante 90 minutos, se calentó a temperatura ambiente, y se agitó de un día para otro. La reacción se extinguió con 1N HCl (52 ml), se agitó durante 1 hora y se neutralizó a pH 8 con 50% NaOH. La solución básica se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el producto como un aceite marrón. Cromatografía (SiO₂, 125 g, 1:9 acetato de etilo/hexanos) suministró el producto puro como un sólido blanco (0.225 g): ¹H NMR (d₆-DMSO, 300 MHz) δ 8.19 (dd, 1H, J = 2.2, 5.1 Hz), 7.88 (m, 3H), 6.97 (dd, 1H, J = 5.1, 7.0 Hz), 3.87 (s, 3H).

[0124] Paso B: El producto de Ejemplo 9, Paso E (0.37 g, 1.06 mmol) y el producto de Ejemplo 19, Paso A (220 mg, 1.44 mmol) se combinaron como se describe en la síntesis de Ejemplo 1, Paso C para proporcionar, luego de la cromatografía, el producto como un aceite, el cual se purificó posteriormente por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa en una columna C₁₈ usando acetonitrilo/agua como eluyente (165 mg, 52% de rendimiento): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.14 (dd, 1H, J = 2.0, 4.9 Hz), 7.59 (dd, 1H, J = 1.8, 7.3 Hz), 7.28 (m, 7H), 6.94 (m, 2H), 4.30 (t, 1H, J = 7.0 Hz), 3.96 (s, 3H), 3.80 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 3.68 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 3.06 (dd, 1H, J = 5.5, 11.4 Hz), 2.62 (dd, 1H, J = 8.4, 11.3 Hz), 2.45 (s, 3H). HRMS-CI calculado para C₂₂H₂₃N₂O [M+H]⁺ 331.1810. Hallado 331.1829.

Ejemplo 20 - Preparación de 7-[(6-metoxi)-3-piridil]-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

[0125] **Paso A:** 3-Bromo-6-metoxipiridina (2.0 g, 11.6 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (28 ml) se trató con borato de triisopropilo (3.35 ml, 14.5 mmol) y se enfrió a -100°C en un baño de nitrógeno líquido/éter dietílico. Al matraz enfriado se agregaron N-butil litio/hexanos (8 ml, 12.8 mmol) gota a gota con una jeringa. La reacción se agitó durante 90 minutos, luego se calentó a temperatura ambiente de un día para otro. La reacción se extinguió con 1N HCl (47 ml), se agitó durante 1 hora y se neutralizó a pH 8 con 50% NaOH. La solución básica se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el producto como un sólido blanco. El sólido se lavó con éter dietílico, se filtro y se secó para proporcionar el producto como un sólido blanco (0.860): ¹H NMR (d₆-DMSO, 300 MHz) δ 8.52 (dd, 1H, J = 2.2 Hz), 8.11 (s, 2H), 8.00 (dd, 3H, J = 2.1, 8.3 Hz), 6.76 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 3.85 (s, 3H).

[0126] **Paso B:** El producto de Ejemplo 9, Paso E (0.50 g, 1.43 mmol) y el producto de Ejemplo 20, Paso A (294 mg, 1.92 mmol) se combinaron como se describe para la síntesis de Ejemplo 1, Paso C para proporcionar, luego de la cromatografía, el producto como un aceite (292 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.14 (dd, 1H, J = 2.0, 4.9 Hz), 7.59 (dd, 1H, J = 1.8, 7.3 Hz), 7.28 (m, 7H), 6.94 (m, 2H), 4.30 (t, 1H, J = 7.0 Hz), 3.96 (s, 3H), 3.80 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 3.68 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 3.06 (dd, 1H, J = 5.5, 11.4 Hz), 2.62 (dd, 1H, J = 8.4, 11.3 Hz), 2.45 (s, 3H). HRMS-Cl calculado para C₂₂H₂₃N₂O [M+H]⁺ 331.1810. Hallado 331.1829.

Ejemplo 21 - Preparación de 2-metil-4-fenil-7-(3,5-pirimidil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

[0127] **Paso A:** A 5-bromopirimidina (1.59 g, 10.0 mmol) en éter dietílico anhidro (125 ml) a -78°C se agregaron n-BuLi/hexanos (4.25 mmol, 12.5 mmol) durante un período de 5 minutos. Luego de agitar

durante 20 minutos (2.88 ml, 12.5 mmol) se agregó borato de triisopropilo, y la reacción se agitó dos horas, a medida que la reacción se calentaba lentamente a temperatura ambiente. Se agregó pinacol (1.60 g, 13.5 mmol), y luego de diez minutos se agregó suficiente ácido acético (0.60 ml, 10.5 mmol) para neutralizar la solución. La suspensión se filtró a través de celita, y el filtro se lavó con éter dietílico (5 x 50 ml). El producto crudo apareció como un sólido amarillo aceitoso sobre el lecho de la celita y se aisló y re-cristalizó de hexanos, proporcionando un sólido amorfo (0.40 g): CI MS $m/z = 207 [M+H]^+$.

[0128] Paso B: El producto de Ejemplo 1, Paso B (0.200 g, 0.66 mmol) y el producto de Ejemplo 21, Paso A (206 mg, 1.00 mmol) se combinaron como se describe para la síntesis de Ejemplo 1, Paso C para proporcionar, luego de la cromatografía, el producto como un aceite, (9.2 mg): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.19 (s, 1H), 8.93 (s, 2H), 7.36-7.21 (m, 7H), 7.03 (m, 1H), 4.34 (t, 1H, $J = 6.2$ Hz), 3.77 (q, 2H), 3.11 (dd, 1H, $J = 5.8, 11.7$ Hz), 2.59 (dd, 1H, $J = 8.8, 11.3$ Hz), 2.48 (s, 3H). HRMS-CI calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_3 [M+H]^+$ 302.1657. Hallado 302.1664.

Ejemplo 22 - Preparación de 4-(3,4-difluorofenil)-2-metil-7-(3,5-pirimidil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

[0129] El producto de Ejemplo 18, Paso C (0.266 g, 0.79 mmol) en dimetilformamida (4.8 ml) se trató con pinacol diborano (220 mg, 0.87 mmol), acetato de potasio (232 mg, 2.37 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (32mg, 0.04mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante dos horas bajo N_2 , se enfrió, se trató con 5-bromopirimidina (251 mg, 1.58 mmol), 2N Na_2CO_3 (2 ml), y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (32 mg, 0.04 mmol). La solución se calentó a 80°C de un día para otro, se enfrió a temperatura ambiente, y se extrajo con éter dietílico (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 25 ml) y salmuera (1 x 25 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se

concentraron *in vacuo* para proporcionar el producto como un aceite rojo. Cromatografía (SiO₂, 100 g, 5% metanol/acetato de etilo) proporcionó el producto como un aceite: (72 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.19 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.14- 6.95 (m, 4H), 4.33 (t, 1H, J = 6.2 Hz), 3.75 (s, 2H), 3.00 (dd, 1H, J = 5.5, 11.7 Hz), 2.63 (dd, 1H, J = 7.3, 11.5 Hz), 2.46 (s, 3H). HRMS-CI calculado para C₂₀H₁₈N₃F₂ [M+H]⁺ 338.1469. Hallado 338.1470.

Ejemplo 23 - Preparación de 4-(4-metil)fenil-2-metil-7-(3,5-pirimidil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

[0130] Paso A: 3-Bromobenzaldehído (5.56 g, 3.5 ml, 30.0 mmol) y metilamina (40% acuoso, 3.35 ml, 39 mmol) en metanol (30 ml) se agitaron durante 10 minutos a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó en porciones borohidruro de sodio (NaBH₄, 0.56 g, 15 mmol) durante cinco minutos y la solución se agitó durante 1 hora. Se agregó 2-bromo-4'-metilacetofenona sólida (6.4 g, 30.0 mmol) y la reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Una vez completa la reacción por cromatografía de capa fina (3:7 acetato de etilo/hexanos), se agregó borohidruro de sodio (1.13 g, 30.0 mmol) y la reacción se agitó durante 12 horas. La reacción se extinguió con agua (50 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 40 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron *in vacuo*. Cromatografía (SiO₂, 200 g, 3:7 acetato de etilo/hexanos) proporcionó el producto como un líquido amarillo viscoso (1.89 g): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.42 (m, 2H), 7.20 (m, 7H), 4.75 (dd, 1H, J = 3.6, 10.3 Hz), 3.70 (d, 1H, J = 13.0 Hz), 3.50 (d, 1H, J = 13.0 Hz), 2.55 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

[0131] Paso B: El producto del Paso A (5.52 g, 16.51 mmol) en cloruro de metileno (650 ml) a 0°C se trató con 98% ácido sulfúrico (65 ml) gota a gota durante 30 minutos. La reacción se agitó durante 30 minutos, se diluyó con agua (50 ml) y se basificó con 25% NH₄OH. El producto se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml) y las capas orgánicas

combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. Cromatografía (SiO₂, 300 g, 5% metanol/acetato de etilo proporcionó el producto como un líquido amarillo pálido viscoso (0.50 g): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.26-7.03 (m, 6H), 6.74 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.15 (m, 1H), 3.71 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 3.56 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 3.02 (dd, 1H, J = 5.7, 11.5 Hz), 2.51 (dd, 1H, J = 9.1, 11.5 Hz), 2.41 (s, 3H₅), 2.33 (s, 3H).

[0132] Paso C: El producto del Paso B (0.361 g, 0.115 mmol) en dimetilformamida (6.9 ml) se trató con pinacol diborano (319 mg, 1.26 mmol), acetato de potasio (338 mg, 3.45 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (47 mg, 0.06 mmol). La reacción se calentó a 80°C durante dos horas, se enfrió, y se trató con 5-bromopirimidina (365.6 mg, 2.30 mmol), 2N Na₂CO₃ (2.9 ml), y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (47 mg, 0.06 mmol). Esta solución se calentó a 80°C de un día para otro, se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con éter dietílico (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 25 ml) y salmuera (1 x 25 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el producto como un aceite rojo. Cromatografía (SiO₂, 50 g, 5% metanol/acetato de etilo) proporcionó el producto como un aceite: (105 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.19 (s, 1H), 8.92 (s, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.19 (m, 3H), 7.08 (d, 1H, 7.3), 4.29 (t, 1H, J = 6.2 Hz), 3.85 (d, 1H, J = 15.01 Hz), 3.68 (d, 1H, J = 15.0 Hz) 3.07 (dd, 1H, J = 5.5, 11.6 Hz), 2.60 (dd, 1H, J = 8.8, 11.7 Hz), 2.47 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). CI MS m/z = 316 [M+H]⁺. El aceite se convirtió entonces en su sal maleato disolviendo en una cantidad mínima de etanol absoluto, agregando un equivalente de ácido maleico y poniendo la solución a -30°C hasta que ocurrió la formación de cristales. La filtración proporcionó un sólido blanco: mp 146.0-147.5°C.

Ejemplo 24 - Preparación de 2-metil-4-fenil-7-(2,6-pirimidil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

[0133] El producto de Ejemplo 9, Paso E (0.50 g, 1.43 mmol) en dimetilformamida (10 ml) se trató con pinacol diborano (400 mg, 1.58 mmol), acetato de potasio (420 mg, 4.28 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (120 mg, 0.15 mmol). La reacción se calentó a 80°C, se enfrió, y se trató con 2-bromopirimidina (453 mg, 2.85 mmol), 2N Na₂CO₃ (14.25 ml), y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (60 mg, 0.075 mmol). Esta solución se calentó a 80°C de un día para otro, se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con éter dietílico (8 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 25 ml) y salmuera (1 x 25 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron in vacuo para proporcionar el producto como un aceite. Cromatografía (SiO₂, 80 g, 5% metanol/acetato de etilo) proporcionó el producto como un aceite (184 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.79 (d, 2H, J = 4.7 Hz), 8.19 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.25 (m, 6H), 7.01 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 4.35 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 3.88 (d, 1H, J = 14.8 Hz), 3.72 (d, 1H, J = 14.8 Hz), 3.09 (dd, 1H, J = 5.7, 11.6 Hz), 2.61 (dd, 1H, J = 8.8, 11.4 Hz), 2.47 (s, 3H). HRMS-Cl calculado para C₂₀H₂₀N₃ [M+H]⁺ 302.1657. Hallado 302.1655.

Ejemplo 25 - Preparación de 7-(2,5-dimetil-4-isoxazol)-4-(4-metoxi)fenil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

[0134] Ejemplo 25 se preparó por el método ilustrado en Ejemplo 1, paso C.

[0135] **Paso A:** A 4-metoxiacetofenona (10.0g, 66.6 mmol) en ácido acético (100 ml) se agregó bromo (3.43ml, 66.6 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La concentración *in vacuo* suministró un líquido anaranjado, el cual se basificó con NaHCO₃ saturado y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml), se secó sobre sulfato de

magnesio anhidro y se evaporó a un aceite rojo (15.34 g). Cromatografía (SiO₂, 500 g, 3:7 acetato de etilo/hexanos) proporcionó el producto como un aceite rojo (4.66 g): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) • 7.97 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.96 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 4.4 (s, 2H), 3.90 (s, 3H).

[0136] Paso B: Una solución de 3-bromobenzaldehído (3.76 g, 2.4 ml, 20.3 mmol) y metilamina (40% acuoso, 7.3 ml, 26.6 mmol) en metanol (22 ml) se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se agregó borohidruro de sodio (385 mg, 10.17 mmol) en porciones durante 5 minutos y la solución se agitó por 1 hora. El producto del Paso A (15.4 g, 65.0 mmol) se agregó a la mezcla de reacción y la reacción se agitó durante 1 hora. Una vez completa la reacción por cromatografía de capa fina (3:7 acetato de etilo/hexanos), se agregó lentamente un equivalente completo de borohidruro de sodio (769 mg, 20.3 mmol) y la reacción se agitó por 1 hora. La reacción se extinguió con agua (50 ml) y la solución se extrajo con cloruro de metileno (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron *in vacuo*. Cromatografía (SiO₂, 500 g, 3:7 acetato de etilo/hexanos) proporcionó el producto como un aceite amarillo viscoso, (3.51 g): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) • 7.47-7.40 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 4H), 6.88 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 4.71 (dd, 1H, J = 4.2, 10.8 Hz), 3.80 (s, 3H), 3.69 (d, 1H, J = 13.4 Hz), 3.50 (d, 1H, J = 13.4 Hz), 2.60-2.46 (m, 2H), 2.31 (s, 3H).

[0137] Paso C: El producto del Paso B (4.55 g, 11.6 mmol) en dicloroetano (34 ml) se agregó gota a gota a ácido metanosulfónico (53 ml) a 40°C durante 5 minutos. La reacción se agitó durante 30 minutos a 40°C y luego 60 minutos a 80°C hasta que la cromatografía de capa fina (1:1 acetato de etilo/hexanos) indicó que la reacción estaba concluida. La reacción se vertió en hielo (300 ml) y la solución se basificó lentamente con NH₄OH (concentrado). El producto se extrajo con acetato de etilo (5 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. Cromatografía (SiO₂, 250 g, 1:1 acetato de etilo/hexanos)

proporcionó el producto como un aceite amarillo pálido viscoso (2.62 g): ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) • 7.22 (t, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.08 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.83 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.75 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 4.18-4.11 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.71 (d, 1H, $J = 15.20$ Hz), 3.56 (d, 1H, $J = 15.20$ Hz), 2.98 (q, 1H, $J = 4.4, 11.7$ Hz), 2.50 (t, 1H, $J = 10.0$ Hz), 2.42 (s, 3H).

[0138] Paso D: El producto de Ejemplo 25, Paso C (0.5 g, 1.5 mmol) y ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-bórico (317 mg, 2.25 mmol) suministró, luego de la cromatografía, el producto como un aceite amarillo, el cual se purificó posteriormente por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa en una columna C_{18} usando acetonitrilo/agua como eluyente (165 mg): ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz). 7.15 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.95 (s, 3H), 6.86 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 4.24 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.79 (d, 1H, $J = 14.6$ Hz), 3.62 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 3.02 (q, 1H, $J = 5.5, 11.4$ Hz), 2.56 (t, 1H, $J = 10.1$ Hz), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.25 (s, 3H). HRMS-CI calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 349.1917. Hallado 349.1918.

Ejemplo 26 - Preparación de 4-(4-metoxi)fenil-2-metil-7-(2-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

[0139] Ejemplo 26 se preparó por el método ilustrado en Ejemplo 15.

[0140] El producto de Ejemplo 25, Paso C (0.5 g, 1.5 mmol) y 2-bromopiridina (474 mg, 3 mmol) suministró, luego de la cromatografía, el producto como un aceite amarillo, el cual se purificó posteriormente por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa en una columna C_{18} usando acetonitrilo/agua como eluyente (66 mg): ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz). 8.67 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 7.76-7.63 (m, 4H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.12 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.99 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 6.85 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 4.27 (m, 1H), 3.86 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz), 3.80 (s, 3H), 3.68 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz), 3.04 (q, 1H, $J = 5.8, 11.55$ Hz), 2.55 (t, 1H, $J = 10.1$ Hz), 2.45 (s, 3H). HRMS-CI calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 331.1811. Hallado 331.1832.

Análisis de Unión

Análisis de unión primaria:

[0141] 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.

[0142] 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] Citolapram (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:

[0143] 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

178

medicamento como el porcentaje de ratones que no responden a la dosis de provocación de tetrabenazina.

Evaluación Estadística

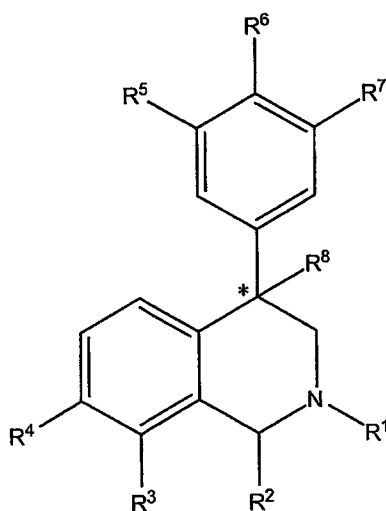
[0144] Las dosis efectivas medias (ED_{50} s) y límites de confianza del 95% se determinan numéricamente por los métodos de Thompson (1947) y Litchfield y Wilcoxon (1949).

129

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 compuestos por enfado, 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 (I):



(I)

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, del grupo: C_1-C_3 alquilo, halógeno, Ar, -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 $-OR^{11}$, $-S(O)_nR^{12}$, -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, o C_4-C_7 cicloalquilalquilo y 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 sustituye de manera opcional de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente, en cada ocurrencia, del grupo: C_1-C_3 alquil, halógeno, -CN, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$ y fenilo, el cual se sustituye opcionalmente 1-3 veces con un sustituyente seleccionado del grupo: halógeno, ciano, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo, o C_1-C_4 alcoxi, -CN, $-OR^9$, y $-NR^9R^{10}$;

R^4 es fenilo, naftilo, indenilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, triazolilo, furanilo, piranilo, indazolilo, benzimidazolilo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, purinilo, isotiazolilo, indolilo, pirrolilo, oxazolilo, benzofuranilo, benztienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo, en donde el grupo R^4 se sustituye opcionalmente con desde 1 a 4 sustituyentes R^{14} ;

R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente del grupo: H, halógeno, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)R^{12}$, $-NR^{11}C(O)_2R^{12}$, $-NR^{11}C(O)NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_nR^{12}$, -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 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 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, halógeno, ciano, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo, o C_1-C_4 alcoxi, -CN, $-OR^9$, o $-NR^9R^{10}$;

o R^5 y R^6 tomados conjuntamente pueden ser $-O-C(R^{12})_2-O-$,

R^8 es H, halógeno o OR^{11} ;

R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente del grupo 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 y bencilo, donde fenilo o bencilo se sustituye opcionalmente de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente, en cada ocurrencia, del grupo: 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 conjuntamente con el nitrógeno, al cual se unen, para formar un anillo 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 fenilo o bencilo se sustituye opcionalmente 1 a 3 veces con halógeno, ciano, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo, o C_1-C_4 alcoxi;

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 fenilo o bencilo se sustituye opcionalmente 1 a 3 veces con halógeno, ciano, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 haloalquilo, o C_1-C_4 alcoxi;

o R^{11} y R^{12} se toman conjuntamente con el nitrógeno, al cual se unen, para formar un anillo piperidina, pirrolidina, piperazina, N-metilpiperazina, morfolina o tiomorfolina, con la condición que sólo uno de R^9 y R^{10} o R^{11} y R^{12} se toman conjuntamente con el nitrógeno, al cual se unen, para formar un anillo 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,

R^{14} se selecciona independientemente, en cada ocurrencia, de un sustituyente seleccionado del grupo: halógeno, $-NO_2$, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)R^{12}$, $-NR^{11}C(O)_2R^{12}$, $-NR^{11}C(O)NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_nR^{12}$, $-CN$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, y C_4-C_7 cicloalquilalquilo, donde C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6

alquenilo, C₂-C₆ alquínilo, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo, se sustituyen opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente, en cada ocurrencia, del grupo conformado por C₁-C₃ alquilo, halógeno, Ar, -CN, -OR⁹, y -NR⁹R¹⁰, o su óxido, su sal farmacéuticamente aceptable, su solvato, o su profármaco.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es C₁-C₆ alquilo.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R¹ es metilo.

4. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R² es H, C₁-C₆ alquilo o C₁-C₆ haloalquilo.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R² es H o C₁-C₆ alquilo.

6. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R es H.

7. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R³ es H, halógeno, OR¹¹, S(O)₂R¹², C₁-C₆ alquilo o C₁-C₆ alquilo sustituido.

8. El método de acuerdo con la reivindicación 7, en donde R³ es H.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁴ es fenil sustituido opcional e independientemente desde 1 a 4 veces con R¹⁴.

10. El método de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el R⁴ es fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo o 4-dimetilaminofenilo.

11. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^4 es piridilo, pirimidinilo, triazinilo, triazolilo, furanilo, piranilo, indazolilo, benzimidazolilo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, purinilo, isotiazolilo, indolilo, pirrolilo, oxazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, o tiadiazolilo, el cual se sustituye opcionalmente 1-4 veces con R^{14} .

12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde R^4 es 4-metil-2-furanilo, 5-metil-2-furanilo, 3-furanilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 3,5-dimetil-4-isoxazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-metoxi-3-piridilo, 6-metoxi-3-piridilo, 3,5-pirimidinilo, o 2,6-pirimidinilo.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente del grupo: H, halógeno, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, y C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido.

14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en donde R^7 es H.

15. El método de acuerdo con la reivindicación 14, en donde R^5 y R^6 son cada uno H, F, Cl, OH, OCH_3 , o CH_3 .

16. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^8 es H, OH, o F.

17. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es C_1-C_6 alquilo;

R^2 es H, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 haloalquilo;

R^3 es H, halógeno, $-OR^{11}$, $-S(O)_2R^{12}$, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alquilo sustituido;

R^4 es arilo o heteroarilo; y

R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente del grupo: H, halógeno, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, C_1-C_6 alquilo y C_1-C_6 alquilo sustituido.

18. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es metilo;

R^2 es H;

R^3 es H;

R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo: H, F, Cl, OH, OCH_3 , y CH_3 ;

R^7 es H o F;

R^8 es H, OH, o F; y

R^4 es fenilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, triazolilo, furanilo, piranilo, indazolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, purinilo, isotiazolilo, indolilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, o pirazolilo, cada uno de los cuales R^4 se sustituye opcional e independientemente desde 1-4 veces con R^{14} .

19. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es metilo;

R^2 es H;

R^3 es H;

R^5 y R^6 son cada uno H, F, o CH_3 ;

R^7 es H;

R^8 es H; y

R^4 es fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-dimetilaminofenilo, 4-metil-2-furanilo, 5-metil-2-furanilo y 3-furanilo, 2-tienilo y 3-tienilo, 3,5-dimetil-4-isoxazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-metoxi-3-piridilo y 6-metoxi-3-piridilo, 3,5-pirimidinilo, o 2,6-pirimidinilo.

171

20. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el átomo de carbono designado * está en la configuración R.

21. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el átomo de carbono designado * está en la configuración S.

22. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el átomo de carbono designado * está en la configuración R o S.

23. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo conformado por:

- 4,7-difenil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 7-(2-cloro)fenil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 7-(3-cloro)fenil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 7-(4-cloro)fenil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 7-(2-metoxi)fenil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 7-(3-metoxi)fenil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 7-(4-metoxi)fenil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 7-(4-N,N-dimetilamino)fenil-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 7-[(4-metil)-2-tienil]-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 7-[(5-metil)-2-furanil]-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 7-(3-furanil)-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 2-metil-4-fenil-7-(2-tienil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 2-metil-4-fenil-7-(3-tienil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 7-[(3,5-dimetil)-4-isoxazol]-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 2-metil-4-fenil-7-(2-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 2-metil-4-fenil-7-(3-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

44

2-metil-4-fenil-7-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
4-(3,4-difluoro)fenil-2-metil-7-(3-piridil)-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina;
7-[(2-metoxi)-3-piridil]-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina;
7-[(6-metoxi)-3-piridil]-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina;
2-metil-4-fenil-7-(3,5-pirimidil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
4-(3,4-difluoro)fenil-2-metil-7-(3,5-pirimidil)-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina;
4-(4-metil)fenil-2-metil-7-(3,5-pirimidil)-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina;
2-metil-4-fenil-7-(2,6-pirimidil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
7-[(2,5-dimetil-4-isoxazol)-4-(4-metoxi)fenil-2-metil-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina; y
4-(4-metoxi)fenil-2-metil-7-(2-piridil)-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina o su óxido, su sal farmacéuticamente aceptable, su
solvato, o su profármaco.

24. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se administra con un portador farmacéuticamente aceptable.

25. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es deterioro cognitivo.

26. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es trastorno de ansiedad generalizada.

27. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es trastorno de estrés agudo.

28. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es fobia social.

29. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es fobia simple.

30. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es trastorno disfórico pre-menstrual.

31. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es trastorno de ansiedad social.

32. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es trastorno depresivo mayor.

33. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es trastorno alimenticio.

34. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es obesidad.

35. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es anorexia nerviosa.

36. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es bulimia nerviosa.

37. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es trastorno por atracones compulsivos.

38. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es trastorno de abuso de sustancias.

39. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es trastorno de dependencia de químicos.

40. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es adicción a la nicotina.

41. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es adicción a la cocaína.

42. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es adicción al alcohol.

43. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es adicción a las anfetaminas.

44. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es síndrome de Lesch-Nyhan.

45. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es enfermedad neurodegenerativa.

46. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es síndrome de fase luteínica tardía.

47. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es narcolepsia.

48. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es síntoma psiquiátrico consistente en ira.

49. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es sensibilidad al rechazo.

50. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es trastorno del movimiento.

51. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es síndrome extrapiramidal.

52. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es trastorno de tics.

53. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es síndrome de las piernas inquietas.

54. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es discinesia tardía.

55. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es trastorno alimenticio relacionado con el sueño.

56. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es síndrome de comer por la noche.

57. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es neuropatía diabética.

58. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es síndrome de fibromialgia.

59. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es síndrome de fatiga crónica.

140

1/10

60. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es disfunción sexual.

61. El método de acuerdo con la reivindicación 60, en donde el trastorno es eyaculación precoz.

62. El método de acuerdo con la reivindicación 60, en donde el trastorno es impotencia masculina.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

ENTERED
Nixon Peabody LLPGOLDMAN, Michael
NIXON PEABODY LLP
Clinton Square
P.O. Box 31051
Rochester, NY 14603-1051
United States of America

MAR 17 2006

FILE
DKT2809/001612
PAK

Date of mailing (day/month/year) 01 March 2006 (01.03.2006)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 2809/001612	International application No. PCT/US2005/042347

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 : 30 January 2006 (30.01.2006)

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, GO, 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 Facsimile No. (41-22) 338.90.90	Authorized officer: Rodrigo GARCIA CONDE Telephone No. (41-22) 338 9928
--	---

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 07 March 2006 (07.03.2006)	ENTERED APR 03 2006 FILE DKT
Applicant's or agent's file reference 2809/001612	
International application No. PCT/US2005/042347	
International publication date (day/month/year) Not yet published	
IMPORTANT NOTIFICATION International filing date (day/month/year) 21 November 2005 (21.11.2005) 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)	10/994,956	US	30 January 2006 (30.01.2006)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Carlos Roy - Gijsbertus Beijer Facsimile No. +41 22 740 14 35 Telephone No. +41 22 338 95 61
---	--

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) 2809/001612

Box No. I TITLE OF INVENTION
ARYL- AND HETEROARYL-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. Box 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.

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 <i>(that is, country)</i> of nationality:	State <i>(that is, country)</i> 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 <i>(that is, country)</i> of nationality:	State <i>(that is, country)</i> 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 <i>(that is, country)</i> of nationality:	State <i>(that is, country)</i> 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 <i>(that is, country)</i> of nationality:	State <i>(that is, country)</i> 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.	

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)	10/994,956	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) : 51
claims : 11
abstract : 1
drawings : 1

Sub-total number of sheets : 67

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 : 67

(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): :

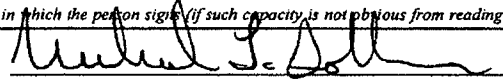
Number of items

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 21, 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

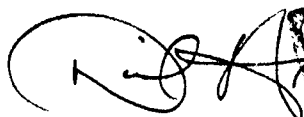
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

AS:102775

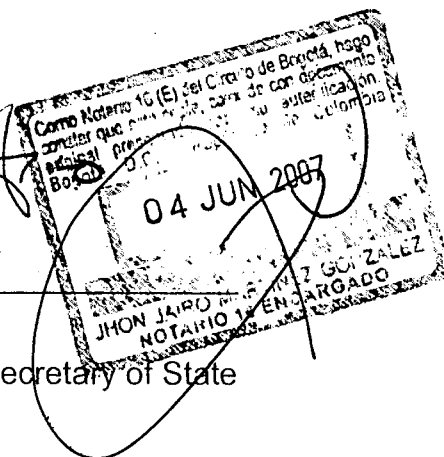
1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by **Thomas G. Clingan**
3. acting in the capacity of **County Clerk**
4. bears the seal/stamp of the county of **Albany**

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



Briganti & 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 prórrogas, 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.

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.

A éste efecto, lo(s) facuto(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.

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 pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

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.

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 7 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.

Otorgado y firmado en

hoy de de 200_

Firma

Nombre
Cargo

Granted and signed in

this 22nd day of Feb, 200_7

Signature

Name
Title
Thomas E. D'Ambra, Ph.D.
Chief Executive Officer

STATE OF NEW YORK,
COUNTY OF ALBANY, CLERK'S OFFICE. } ss.:

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

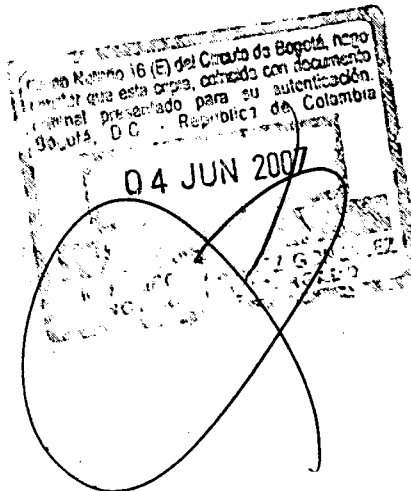
a NOTARY in and for said ALBANY Co, residing therein, duly commissioned and sworn, and authorized by the laws of said State to take the acknowledgment and proofs of deed or conveyances for land, tenements, or hereditaments and to administer oaths or affirmations in said county. And further, that I am 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

Thomas G. Clingan

Clerk



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy de
personalmente compareció ante mí

On this 22nd day of February of 2007 personally appeared before me

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que: él (ella) es

Thomas E. D'Ambrosia, 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

de AMR TECHNOLOGY, INC.

of AMR TECHNOLOGY, INC.

Sociedad legalmente constituida para un periodo 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.

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.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

Estado de
con fecha

State of New York
under date of February 22, 2007

y que quien confiere el presente poder es su representante.

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

Notario Público (sello)

Public Notary (Seal)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

Hoy de de , compareció(eron) ante mí

On this 22nd day of Feb. of 2007 personally appeared before me

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.

Thomas E. D'Ambrosia, Ph.D. who is(are) known to me and who attest to the foregoing document and he (they) declare that he (they) grant(s) the document for the uses and purposes herein expressed.

Notario Público (sello)

Notary Public (Seal)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

VIRGINIA M. RIGGIONE
Notary Public, State of New York
No. 01R16138565
Qualified in Albany County
Commission expires: 12-19-2007

51

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. **SELO/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

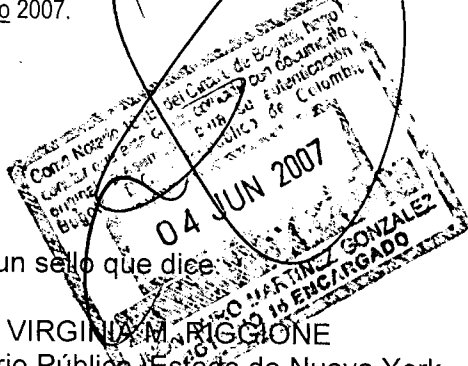
(FIRMA)

Daniel E. Shapiro
Secretario de Estado Encargado Especial

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.

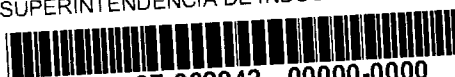


Hay un sello que dice:

VIRGINIA M. RIGGIONE
Notario Público, Estado de Nueva York
No. 01R16138565
Calificada en el Condado de Albany
Comisión Vence: 12-19-2009

(firma)

Thomas E. D'Ambra
Funcionario



No. 07-062942-00000-0000

Fecha: 2007-06-21 17:08:15
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONES
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 152

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 []

FL 13
Firma Responsable

Fecha 21 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