



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 257 168**

② Número de solicitud: 200402050

⑤ Int. Cl.:

C07D 217/04 (2006.01) **C07D 401/12** (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01) **C07D 417/12** (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01) **C07D 413/14** (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01) **A61K 31/47** (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01) **A61P 25/00** (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

⑫ Fecha de presentación: **18.08.2004**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **16.07.2006**

Fecha de la concesión: **27.04.2007**

⑮ Fecha de anuncio de la concesión: **01.06.2007**

⑰ Fecha de publicación del folleto de la patente:
01.06.2007

⑲ Titular/es: **LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.**
Avda. Mare de Déu de Montserrat, 221
08041 Barcelona, ES

⑳ Inventor/es: **Torrens Jover, Antoni;**
Mas Prió, Josep;
Yenes Mínguez, Susana;
García López, Mónica;
Dordal Zueras, Alberto;
Romero Alonso, Luz y
Buschmann, Helmut H.

㉑ Agente: **Arias Sanz, Juan**

㉒ Título: **Ligandos del receptor 5-HT₇.**

㉓ Resumen:

Ligandos del receptor 5-HT₇.

La invención se refiere a compuestos que tienen actividad farmacológica frente al receptor 5-HT₇, y más particularmente a algunos compuestos de tetrahidroisoquinolina-propilsulfonamida, a procedimientos de preparación de tales compuestos, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a su uso para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad en la que está implicado el 5-HT₇, tales como trastornos del SNC.

ES 2 257 168 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Ligandos del receptor 5-HT₇.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad farmacológica frente al receptor 5-HT₇, y más particularmente a algunos compuestos de sulfonamida sustituidos con tetrahidroisoquinolina, a procedimientos de preparación de tales compuestos, a composiciones farmacéuticas que los comprenden, y a su uso en terapia, en particular para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad en la que está implicado el 5-HT₇, tales como los trastornos del SNC.

Antecedentes de la invención

La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos se ha visto muy favorecida en los últimos años por el mejor entendimiento de la estructura de las proteínas y otras biomoléculas asociadas con enfermedades de interés. Una clase importante de proteínas que ha sido objeto de estudios en profundidad es la familia de los receptores de 5-hidroxitriptamina (serotonina, 5-HT). El receptor 5-HT₇ descubierto en 1993 pertenece a esta familia y ha suscitado un gran interés como un valioso y nuevo objetivo farmacológico (Terrón, J.A. *Idrugs*, **1998**, vol. 1, n° 3, páginas 302-310: “*The 5HT₇ receptor: A target for novel therapeutic avenues?*”).

Se han clonado receptores 5-HT₇ a partir de ADNc de rata, ratón, cobaya y humano, y muestran un alto grado de homología entre especies (aproximadamente el 95%), pero son únicos en que presentan una baja homología de secuencia con otros receptores 5-HT (inferior al 40%). Su patrón de expresión, en estructuras particulares del sistema nervioso central (SNC) (mayor en el hipotálamo (en el núcleo supraquiasmático en particular) y el tálamo) y otros tejidos periféricos (bazo, riñón, intestino, corazón y arteria coronaria), implica al receptor 5-HT₇ en una pluralidad de funciones y patologías. Esta idea se refuerza por el hecho de que varios agentes terapéuticos, tales como los antidepresivos tricíclicos, los antipsicóticos típicos y atípicos y algunos antagonistas del receptor 5-HT₂, muestran una afinidad de moderada a alta tanto para los receptores 5-HT₇ recombinantes como para los funcionales.

Funcionalmente, el receptor 5-HT₇ se ha implicado en la regulación de los ritmos circadianos en mamíferos (Loewenber, T.W. *et al. Neuron*, 1993, 11:449-458 “*A novel adenylyl cyclase-activating serotonin receptor (5-HT₇) implicated in the regulation of circadian rhythms*”). Se conoce que la interrupción de los ritmos circadianos se relaciona con varios trastornos del SNC que incluyen depresión, trastorno afectivo estacional, trastorno del sueño, síndrome del trabajador nocturno y síndrome del “jet lag” (síndrome de los husos horarios) entre otros.

Los primeros datos de distribución y farmacológicos sugieren que el receptor 5-HT₇ receptor está implicado en la vasodilatación de los vasos sanguíneos. Esto se ha demostrado *in vivo* (Terrón, J.A., *Br J Pharmacol*, **1997**, 121:563-571 “*Role of 5-HT₇ receptors in the long lasting hypotensive response induced by 5-hydroxytryptamina in the rat*”). Por lo tanto, los agonistas selectivos del receptor 5-HT₇ tienen potencial como agentes hipertensores novedosos.

El receptor 5-HT₇ también se ha relacionado con la fisiopatología de la migraña a través de la relajación del músculo liso de los vasos cerebrales (Schoeffter, P. *et al.*, **1996**, *Br J Pharmacol*, 117:993-994; Terrón, J.A., **2002**, *Eur. J. Pharmacol.*, 439:1-11 “*Is the 5-HT₇ receptor involved in the pathogenesis and prophylactic treatment of migraine?*”). De una forma similar, la implicación del 5-HT₇ en la relajación del músculo liso del tejido intestinal y del colon hace de este receptor un objetivo para el tratamiento del síndrome de intestino irritable (De Ponti, F. *et al.*, **2001**, *Drugs*, 61:317-332 “*Irritable bowel syndrome. New agents targeting serotonin receptor subtypes*”). Recientemente, se ha relacionado también con la incontinencia urinaria (*British J. of Pharmacology*, Sept. 2003, 140(1) 53-60: “*Evidence for the involvement of central 5HT₇ receptors in the micurition reflex in anaesthetized female rats*”).

A la vista de las potenciales aplicaciones terapéuticas de los agonistas o antagonistas del receptor 5HT₇, se ha dirigido un gran esfuerzo para encontrar ligandos selectivos. A pesar de estos intensos esfuerzos de investigación, se han publicado muy pocos compuestos con actividad antagonista selectiva del 5-HT₇ (Wesolowska, A., *Polish J. Pharmacol.*, 2002, 54: 327-341, “*In the search for selective ligands of 5-HT₅, 5-HT₆ and 5-HT₇ serotonin receptors*”).

El documento WO 97/48681 describe derivados de sulfonamida, que son antagonistas del receptor 5-HT₇, para el tratamiento de trastornos del SNC. El átomo de azufre está unido a un grupo aromático y a un grupo heterocíclico que contiene N, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno o azufre.

El documento WO 97/29097 describe derivados de sulfonamida para el tratamiento de trastornos en los que es beneficioso el antagonismo del receptor 5-HT₇. El átomo de azufre está unido a un grupo aromático y a un átomo de N sustituido con alquilo C₁-C₆.

El documento WO97/49695 describe derivados adicionales de sulfonamida en el que el N unido al átomo de azufre está también totalmente sustituido, por ejemplo formando parte de una piperidina.

ES 2 257 168 B1

El documento WO 03/048118 describe otro grupo de antagonistas del receptor 5HT₇. En este caso, derivados de aril y heteroarilsulfonamida en los que el grupo sulfonamida es un sustituyente en un anillo de cicloalcano o cicloalqueno que tiene adicionalmente un sustituyente amino. El N unido al átomo de azufre está totalmente sustituido.

5 El documento WO99/24022 describe derivados de tetrahydroisoquinolina para su uso frente a trastornos del SNC y su unión a receptores de serotonina, en particular 5-HT₇.

El documento WO 00/00472 se refiere a compuestos que son antagonistas del receptor 5-HT₇. Los compuestos contienen un heterociclo condensado que contiene N, tal como tetrahydroisoquinolina.

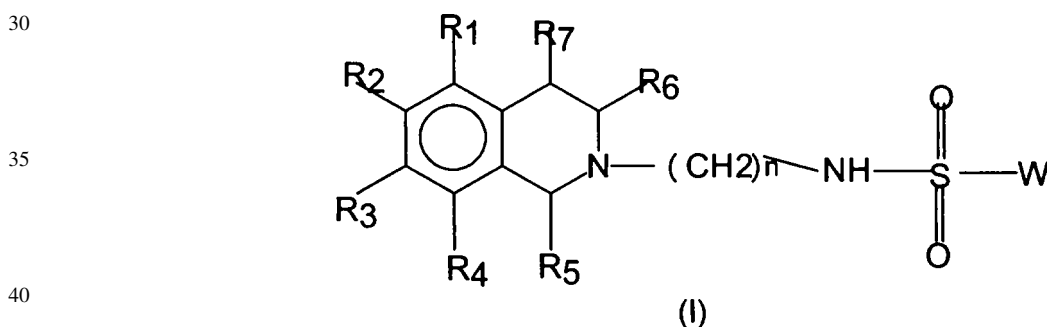
10 Los documentos EP 21580 y EP 76072 describen compuestos de sulfonamida que tienen actividad antiarrítmica, que se corresponden a la fórmula R₂N(CH₂)_n-NH-SO₂R₁, no se menciona actividad de 5-HT₇.

Todavía hay una necesidad de encontrar compuestos que tengan actividad farmacológica frente al receptor 5-HT₇, que sean tanto eficaces como selectivos, y que tengan buenas propiedades "como fármaco", es decir, buenas propiedades farmacéuticas relacionadas con la administración, la distribución, el metabolismo y la excreción.

Sumario de la invención

20 Ahora, hemos encontrado una clase estructuralmente distinta de compuestos sulfonamida que son inhibidores particularmente selectivos del receptor 5-HT₇. Los compuestos presentan un resto de tetrahydroisoquinolina, unido a través de una cadena de propileno lineal con un resto de sulfonamida. Se ha encontrado que cuando el N de la sulfonamida es una amina secundaria y la cadena de unión es -CH₂-CH₂-CH₂- los compuestos muestran valores de IC-50 en el intervalo nM (>10 nM) en receptores 5-HT₇ humanos y muestra al menos una selectividad de 30 veces para estos receptores frente a los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT_{5A}, D₁, D₂, D₃, D₄, adrenérgicos de tipo α_{1A}, α_{1B}, α_{1B}, β₁, y β₂.

En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I:



en la que

45 W es un alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -C=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ o halógeno, en los que

t es 1, 2 ó 3;

55 R₈ y R₉ se seleccionan cada uno de forma independiente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alcoxilo sustituido o no sustituido, ariloxilo sustituido o no sustituido, halógeno;

o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 Se prefiere que W sea aromático, preferiblemente arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, preferiblemente fenilo sustituido o no sustituido. Se han obtenido buenos resultados cuando W es fenilo sustituido por alquilo o halógeno.

65 Se prefiere que en el resto de tetrahydroisoquinolina R₅, R₆ y R₇ sean H.

En una realización R₁ y R₄ son también H.

ES 2 257 168 B1

Se obtienen buenos resultados cuando R₂ y R₃ son alcoxilo, en particular metoxilo.

En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto según se definió anteriormente o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto adicional la invención se refiere al uso de un compuesto según se definió anteriormente en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o estado mediada por 5-HT₇, es decir, enfermedades causadas por fallos en las funciones centrales y periféricas controladas por serotonina, tales como el dolor, trastorno del sueño, síndrome del trabajador nocturno, síndrome del “jet lag”, depresión, trastorno afectivo estacional, migraña, ansiedad, psicosis, esquizofrenia, trastornos del conocimiento y de la memoria, degeneración neuronal como resultado de acontecimientos isquémicos, enfermedades cardiovasculares tales como hipertensión, síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, colon espástico o incontinencia urinaria.

15 Descripción detallada de la invención

Los compuestos típicos de esta invención modulan de forma eficaz y selectiva la actividad del receptor 5-HT₇ sin la inhibición de otros receptores 5-HT tales como receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT_{5A}, D₁, D₂, D₃, D₄, y adrenérgicos de tipo α 1A, α 1B, α 1B, β 1, y β 2, así como adrenérgicos de tipo α 1A, α 1B, α 1B, β 1, y β 2, receptores de Taquiquinina NK-1 opiáceo, GABA, estrogeno, glutamato, adenosina, nicotínico o muscarínico, canales de calcio, potasio y sodio y transportadores de neurotransmisores (serotonina, dopamina, norepinefrina, GABA).

En la definición anterior de compuestos de fórmula (I) los siguientes términos tienen el significado indicado:

“Alquilo” se refiere a radicales de cadenas de hidrocarburos lineales o ramificadas, que consisten en átomos de carbono e hidrógeno, que no tienen saturación, que tienen de uno a ocho átomos de carbono y que están unidas al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, etc. Los radicales alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como un arilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcocicarbonilo, amino, nitro, mercapto, alquiltio, etc. Si están sustituidos por arilo tenemos un radical “Aralquilo”, tal como bencilo y fenetilo.

“Alqueniilo” se refiere a un radical alquilo que tienen al menos 2 átomos de C y que tiene uno o más enlaces insaturados.

“Cicloalquilo” se refiere a un radical estable monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros, que está saturado o parcialmente saturado, y que sólo consiste en átomos de carbono e hidrógeno, tal como ciclohexilo o adamantilo. A menos que se establezca específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término “cicloalquilo” se refiere a que incluye radicales cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como alquilo, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxilo, carboxilo, alcocicarbonilo, etc.

“Arilo” se refiere a radicales de anillo único y múltiples anillos, que incluyen radicales de múltiples anillos que contienen grupos arilos separados y/o condensados. Los grupos arilo típicos contienen de 1 a 3 anillos separados o condensados y desde 6 hasta aproximadamente 18 átomos de carbono de anillo, tales como radicales fenilo, naftilo, indenilo, fenantrilo o antracilo. El radical arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tales como hidroxilo, mercapto, halógeno, alquilo, fenilo, alcoxilo, haloalquilo, nitro, ciano, dialquilamino, aminoalquilo, acilo, alcocicarbonilo, etc.

“Heterociclilo” se refiere a un radical estable de anillo de 3 a 15 miembros que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, preferiblemente un anillo de 4 a 8 miembros con uno o más heteroátomos, más preferiblemente un anillo de 5 ó 6 miembros con uno o más heteroátomos. Para los fines de esta invención, el heterociclo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados, y el átomo de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo puede estar opcionalmente oxidado; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o totalmente saturado o ser aromático. Ejemplos de tales heterociclos incluyen pero no se limitan a, azepinas, benzimidazol, benzotiazol, furano, isotiazol, imidazol, indol, piperidina, piperazina, purina, quinolina, tiadiazol, tetrahidrofurano, cumarina, morfolina; pirrol, pirazol, oxazol, isoxazol, triazol, imidazol, etc.

“Alcoxilo” se refiere a un radical de la fórmula -ORa en la que Ra es un radical alquilo según se definió anteriormente, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, etc.

“Alcocicarbonilo” se refiere a un radical de la fórmula -C(O)ORa en la que Ra es un radical alquilo según se definió anteriormente, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, etc.

“Alquiltio” se refiere a un radical de la fórmula -SRa en la que Ra es un radical alquilo según se definió anteriormente, por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, etc.

ES 2 257 168 B1

“Amino” se refiere a un radical de la fórmula -NH₂, -NHR_a o -NR_aR_b, opcionalmente cuaternizado.

“Halógeno” o “halo” se refiere a bromo, cloro, yodo o flúor.

5 Las referencias en el presente documento a grupos sustituidos en los compuestos de la presente invención se refieren al resto especificado que puede sustituirse en una o más posiciones disponibles por uno o más grupos adecuados, por ejemplo, halógeno tal como flúor, cloro, bromo y yodo; ciano; hidroxilo; nitro; azido; alcanofilo tal como un grupo
10 alcanofilo C1-6 tal como acilo y similares; carboxamido; grupos alquilo incluyendo aquellos grupos que tienen de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono y, más preferiblemente, 1 - 3 átomos de carbono; grupos alqueno y alquino incluyendo grupos que tienen uno o más enlaces
15 insaturados y desde 2 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 2 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alcoxilo que tienen uno o más enlaces a oxígeno y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; ariloxilo tal como fenoxilo; grupos alquiltio incluyendo aquellos restos que tienen uno o más enlaces tioéter y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1
20 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfinilo incluyendo aquellos restos que tienen uno o más enlaces sulfinilo y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfonilo incluyendo aquellos restos que tienen uno o más enlaces sulfonilo y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos aminoalquilo tales como grupos que tienen uno o más átomos de N y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde
25 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; arilo carbocíclico que tiene 6 o más átomos de carbono, particularmente fenilo o naftilo y aralquilo tal como bencilo. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cada sustitución es independiente de la otra.

25 Compuestos individuales particulares de la invención incluyen los compuestos 1-127 en los ejemplos, bien como sales o como bases libres.

En una realización, la tetrahidroisoquinolina en los compuestos de fórmula I anteriores no está sustituida, R₁ a R₇ son todos H. Se obtienen buenos resultados de actividad con tales compuestos.

30 En otra realización R₂ y R₃ son alcoxilo, preferiblemente metoxilo y el resto de los sustituyentes de la tetrahidroisoquinolina (R₁ y R₄ hasta R₇) son H. En este caso parece que se mejora la selectividad.

35 En otra realización, el grupo W unido a la sulfonamida es aromático, tal como arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, preferiblemente fenilo sustituido o no sustituido. Se obtienen buenos resultados cuando W es fenilo no sustituido o fenilo sustituido con alquilo, alcoxilo o halógeno. En particular, se prefiere fenilo sustituido con halógeno, que tiene uno o más sustituyentes de halógeno que son iguales o diferentes.

40 Las realizaciones y preferencias anteriores, pueden combinarse para W, R₁ hasta R₇ para dar compuestos preferidos adicionales.

45 Compuestos representativos de las realizaciones anteriores que se prefieren son clorhidrato de [3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-amida del ácido naftaleno-1-sulfónico; clorhidrato de N-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-bencenosulfonamida; clorhidrato de N-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-4-metoxi-2,3,6-trimetil-bencenosulfonamida; 5-cloro-N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-2,4-difluoro-bencenosulfonamida. Aunque se enumeran las sales de clorhidrato, otras sales o las bases libres también forman parte de este grupo de compuestos preferidos.

50 A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la invención también se refiere a que incluyen compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras, a excepción de la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o por tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ¹³C o ¹⁴C o un nitrógeno enriquecido en ¹⁵N, están dentro del alcance de esta invención.

55 El término “sales, solvatos, profármacos farmacéuticamente aceptables” se refiere a cualquier sal, éster, solvato farmacéuticamente aceptable, o cualquier otro compuesto que, cuando se administra a un receptor es capaz de proporcionar (directamente o indirectamente) un compuesto según se describe en el presente documento. Sin embargo, se apreciará que las sales farmacéuticamente no aceptables también están dentro del alcance de la invención ya que
60 éstas pueden ser útiles en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. La preparación de sales, profármacos y derivados puede llevarse a cabo mediante métodos conocidos en la técnica.

65 Por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables de compuestos previstos en el presente documento, se sintetizan mediante métodos químicos convencionales a partir de un compuesto original que contiene un resto básico ó ácido. Generalmente, tales sales se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de los compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen sales de adición de ácido mineral tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato y sales de adición de ácido orgánico tales como,

por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato. Ejemplos de sales de adición de bases incluyen sales inorgánicas tales como, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, amonio, magnesio, aluminio y litio, y sales de bases orgánicas tales como, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquilenetanolamina, trietanolamina, glucamina y sales de aminoácidos básicos.

Los derivados o profármacos particularmente favoritos son aquellos que aumentan las biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando se administran tales compuestos a un paciente (por ejemplo, haciendo que un compuesto administrado por vía oral se absorba más fácilmente por la sangre), o que potencia la liberación del compuesto original en un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) con relación a la especie original.

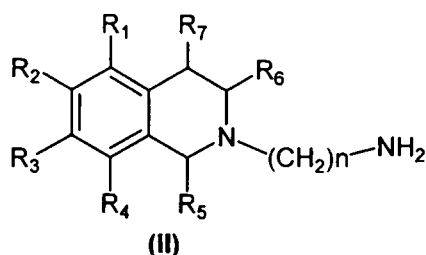
Cualquier compuesto que es un profármaco de un compuesto de fórmula (I) está dentro del alcance de la invención. El término "profármaco" se usa en su sentido más amplio y abarca aquellos derivados que se convierten en vivo en los compuestos de la invención. Tales derivados serán evidentes para aquellos expertos en la técnica, e incluyen, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula y sin limitación, los siguientes derivados de los compuestos presentes: ésteres, ésteres de aminoácido, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, carbamatos, y amidas.

Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos y se pretende que ambas formas están dentro del alcance de la presente invención. Los métodos de solvatación se conocen generalmente dentro de la técnica. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables. En una realización particular, el solvato es un hidrato.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales o solvatos están preferiblemente en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Por forma farmacéuticamente aceptable se entiende, entre otros, que tienen un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y no incluyendo material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70%, más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida, son superiores al 95% del compuesto de fórmula (I), o de sus sales, solvatos o profármacos.

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) anteriormente descrita pueden incluir enantiómeros, dependiendo de la presencia de centros quirales, o isómeros, dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo, Z, E). Los isómeros, enantiómeros o diastereoisómeros individuales y las mezclas de los mismos caen dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (I) definidos anteriormente pueden obtenerse mediante procedimientos sintéticos disponibles. Por ejemplo, pueden prepararse mediante el acoplamiento de un compuesto de fórmula (II):



en la que R1-R7 son según se definió en la fórmula (I) y n es 3, con un compuesto de fórmula (III):



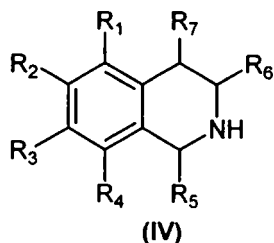
en la que W es según se definió en la fórmula (I) y X es un halógeno, normalmente Cl.

La reacción de compuestos de fórmulas (II) y (III) se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente aprótico, pero no se limita a ello, tal como diclorometano en presencia de una base orgánica, tal como diisopropilamina o trietilamina.

ES 2 257 168 B1

Los compuestos de fórmula (III) están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos convencionales.

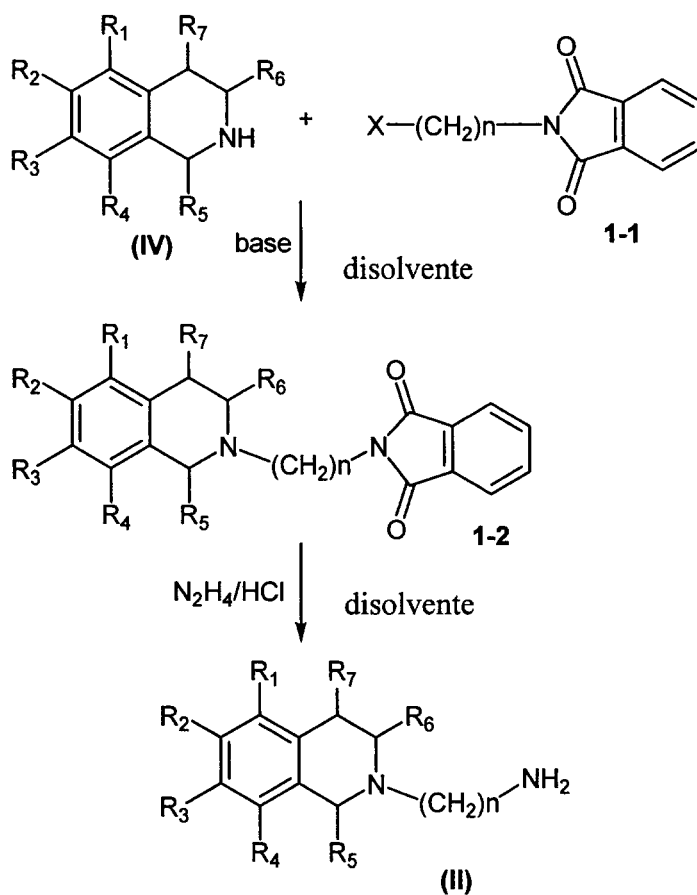
Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (IV) usando las reacciones y técnicas descritas a continuación. Los compuestos de fórmula (IV) están disponibles comercialmente o pueden prepararse según métodos conocidos.



Las reacciones se realizan en un disolvente apropiado para los reactivos y materiales empleados y adecuado para las transformaciones. La funcionalidad presente en la molécula debe ser coherente con las transformaciones propuestas. Esto a veces requerirá una selección de un esquema de proceso en particular sobre otro, para obtener el compuesto de la invención deseado. Los métodos preferidos incluyen pero no se limitan a, aquellos descritos a continuación. Se incorporan referencias para los métodos descritos citados.

Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse mediante alquilación tal como se muestra en el esquema 1.

Esquema 1



En la primera etapa, la amina de fórmula (IV) se deja reaccionar con una *N*-(*n*-halopropil)ftalimida (1-1) disponible comercialmente en presencia de una base y un disolvente apropiados. Las bases útiles incluyen, pero no se limitan a, carbonatos metálicos tales como K₂CO₃ o Cs₂CO₃, hidróxidos metálicos, aminas terciarias orgánicas o alcóxidos impedidos.

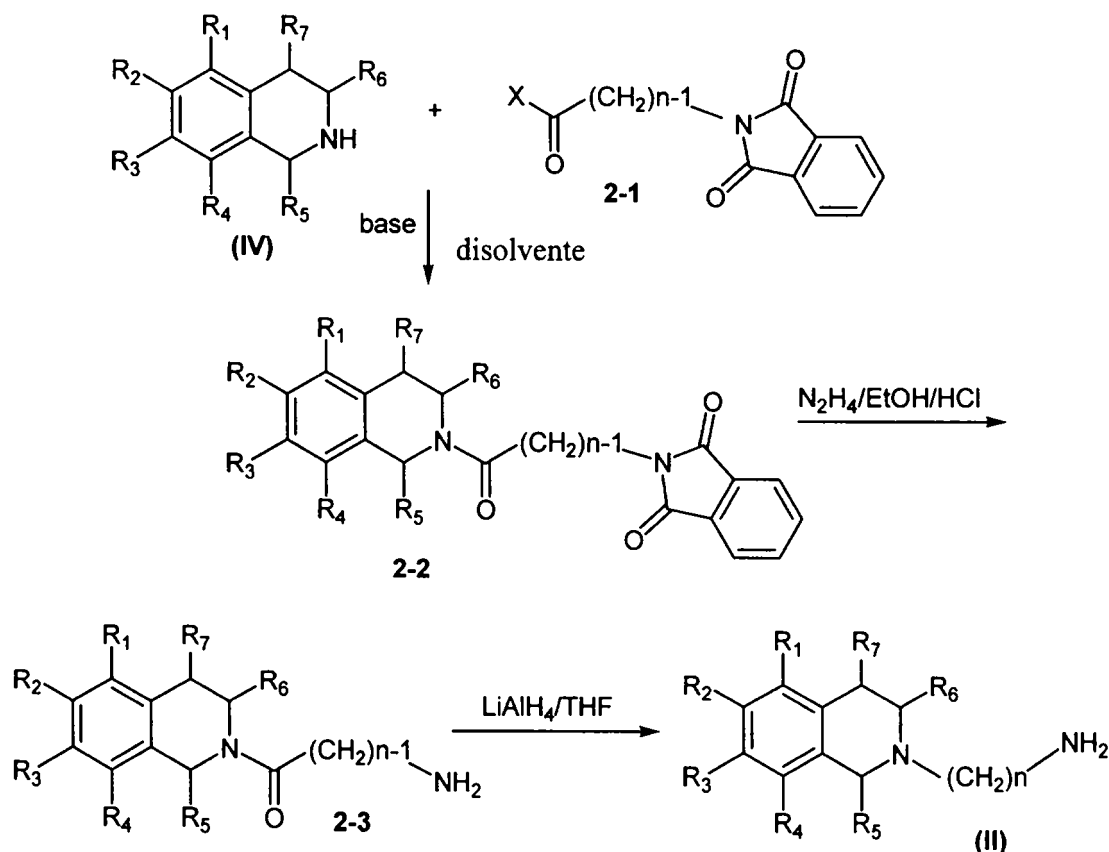
ES 2 257 168 B1

Los disolventes típicos incluyen líquidos apróticos polares, tales como DMF o THF o líquidos próticos tales como alcoholes. Se ha descrito previamente el uso de butanol o xileno (*J. Med. Chem.* **1996**, 39(5), 1125-1129, *J. Med. Chem.* **1999**, 42(4), 730-741) pero el rendimiento se mejora, (del 50% al 90%), con el uso de *N,N*-dimetilformamida y K_2CO_3 como la base.

En una segunda etapa, la hidrazinólisis del compuesto 1-2 alquilado, usando hidrazina en un disolvente prótico polar, tal como etanol, y ácido clorhídrico, da el compuesto deseado de fórmula (II).

En el esquema 2, se ilustra una ruta similar para los compuestos de fórmula (II).

Esquema 2



La acilación de compuestos de fórmula (IV) con derivados de carboxietilftalimidias (2-1), en lugar de la alquilación con *N*-(*n*-halopropil)ftalimidias (1-1), puede ser conveniente en algunos casos. Cuando X es un Cl, la base usada para la acilación podría ser una amina terciaria orgánica tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina y la hidrazinólisis puede realizarse tal como se cita en el esquema 1. Cuando X es un OH, debe usarse un reactivo de acoplamiento para la activación del grupo carboxilo. Se conocen muchos reactivos de acoplamiento en la bibliografía para formar enlaces amida de ácidos carboxílicos y aminas, que incluyen DCC, HBTU, TBTU, BOP, PyBOP, etc. Bases apropiadas para dichas reacciones de acoplamiento incluyen aminas terciarias tales como *N,N*-diisopropiletilamina, trietilamina, etc. Las especies activadas normalmente no se aíslan, pero se dejan reaccionar *in situ* con el componente de amina (IV).

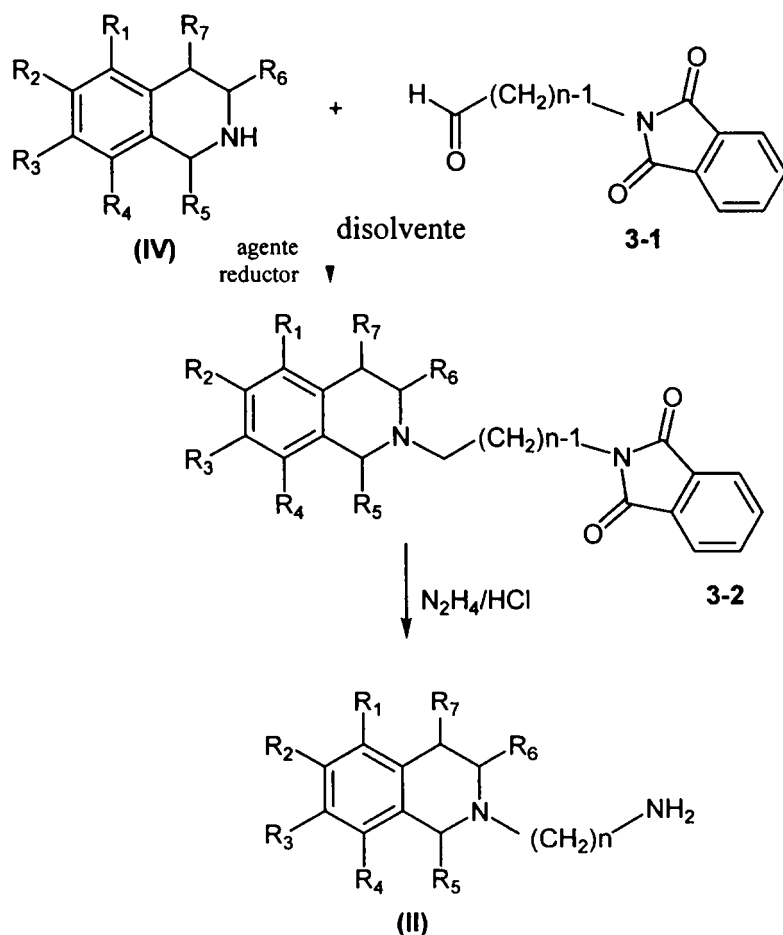
Tras la hidrazinólisis de la ftalimida 2-2, la reducción del producto intermedio 2-3 de amida puede realizarse con un agente reductor, tal como un borano o hidruro de litio y aluminio en un disolvente apropiado, normalmente THF (*J. Med. Chem.* **1987**, 30, 1186-1193, *Anales Química*, **1983**, 80, 283-290).

En el esquema 3, se ilustra un método similar para los compuestos de fórmula (II).

ES 2 257 168 B1

Esquema 3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



También puede realizarse una aminación reductora con ftalimidoetilaldehídos (3-1), seguido por hidrazinólisis. Puede realizarse la condensación de la amina (IV) con aldehídos 3-1 en presencia de un hidruro, tal como triacetoxiborohidruro de sodio $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ o cianoborohidruro de sodio (NaBH_4CN) (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 179-184). El producto intermedio de ftalimida 3-2 se trata según se describe en los esquemas 1 y 2 para obtener el compuesto deseado de fórmula (II).

En todos estos esquemas, pueden usarse otros grupos protectores para el átomo de nitrógeno, en lugar de la ftalimida. Algunos ejemplos incluyen otros derivados de imida cíclicos, tales como maleimidias o succinimidias, numerosos carbamatos, tales como BOC; Fmoc, etc., numerosas amidias, tales como acetamidias, y derivados de alquil y arilamina, tales como de *N*-bencilo o *N*-alilo. Ejemplos adicionales de grupos protectores del nitrógeno pueden encontrarse en libros de referencia tales como Greene y Wuts' "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1999.

En el esquema 4, se ilustra una secuencia alternativa para la preparación de algunos compuestos de fórmula (II).

ES 2 257 168 B1

Esquema 4

5

10

15

20

25

30

35

40

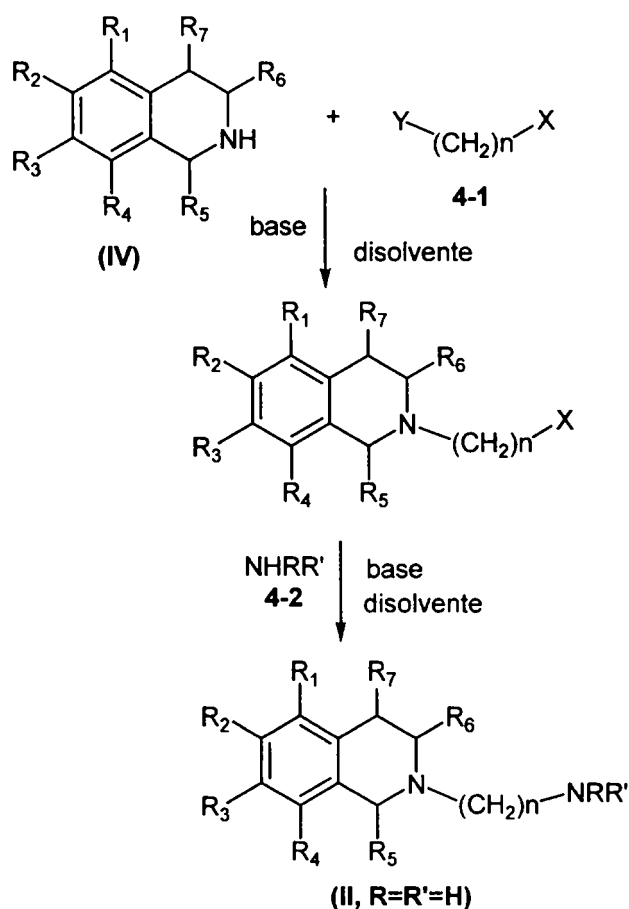
45

50

55

60

65



Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse de un modo secuencial mediante el tratamiento de un agente (4-1) dialquilante con la amina (IV) correspondiente en presencia de una base en un disolvente apropiado, seguido por la alquilación de otra amina (4-2).

Ejemplos de agentes (4-1) alquilantes útiles son aquellos en los que Y es un grupo saliente bueno a excelente, tal como Br, I, arilo o alquilsulfonato, etc. y X es a buen grupo saliente, tal como Br o Cl. Las bases útiles incluyen, pero no se limitan a, carbonatos metálicos tales como K₂CO₃ o Cs₂CO₃, hidróxidos metálicos, aminas terciarias orgánicas o alcóxidos impedidos.

Los disolventes típicos incluyen líquidos apróticos polares, tales como DMF o THF, o líquidos próticos tales como alcoholes. La velocidad de la segunda alquilación puede aumentarse, particularmente cuando X es Cl, mediante la adición de una cantidad catalítica de una sal de yoduro, tal como NaI o KI.

Los agentes alquilantes requeridos (4-1) generalmente están disponibles comercialmente.

Cuando sea conveniente, los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse tal como se muestra en el esquema 5.

Esquema 5

5

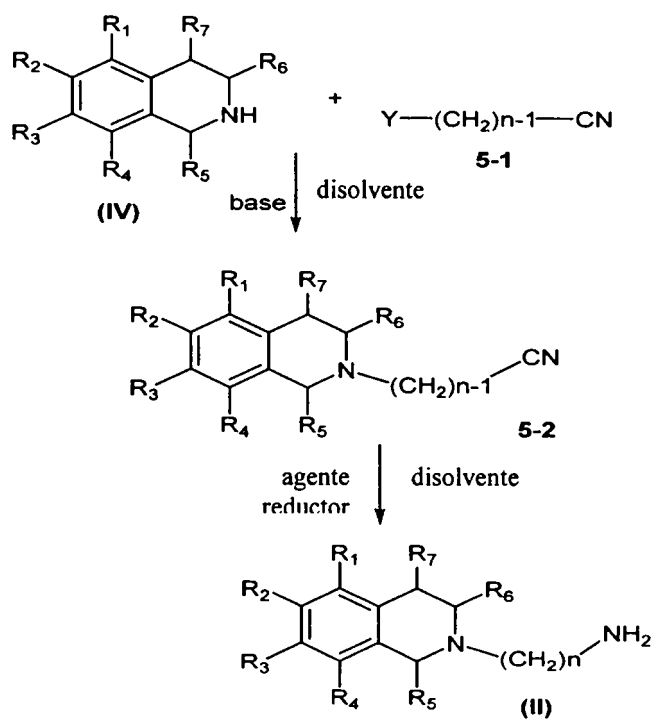
10

15

20

25

30



35

La alquilación de compuestos de fórmula (IV) con halopropanonitrilos (5-1) disponibles comercialmente puede realizarse en presencia de numerosas bases y disolventes citados en los esquemas anteriores. Para la reducción del grupo ciano de 5-2, pueden usarse agentes reductores comunes, tales como LiAlH_4 en THF. También es posible una hidrogenación catalítica con Pd/C en etanol (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 195-202, *J. Med. Chem.* **1999**, 42(4), 730-741).

40

En algunos casos, se prefiere una acilación con carboxinitrilos para formar una amida en lugar de la alquilación con los halonitrilos correspondientes (esquema 6).

45

(Esquema pasa a página siguiente)

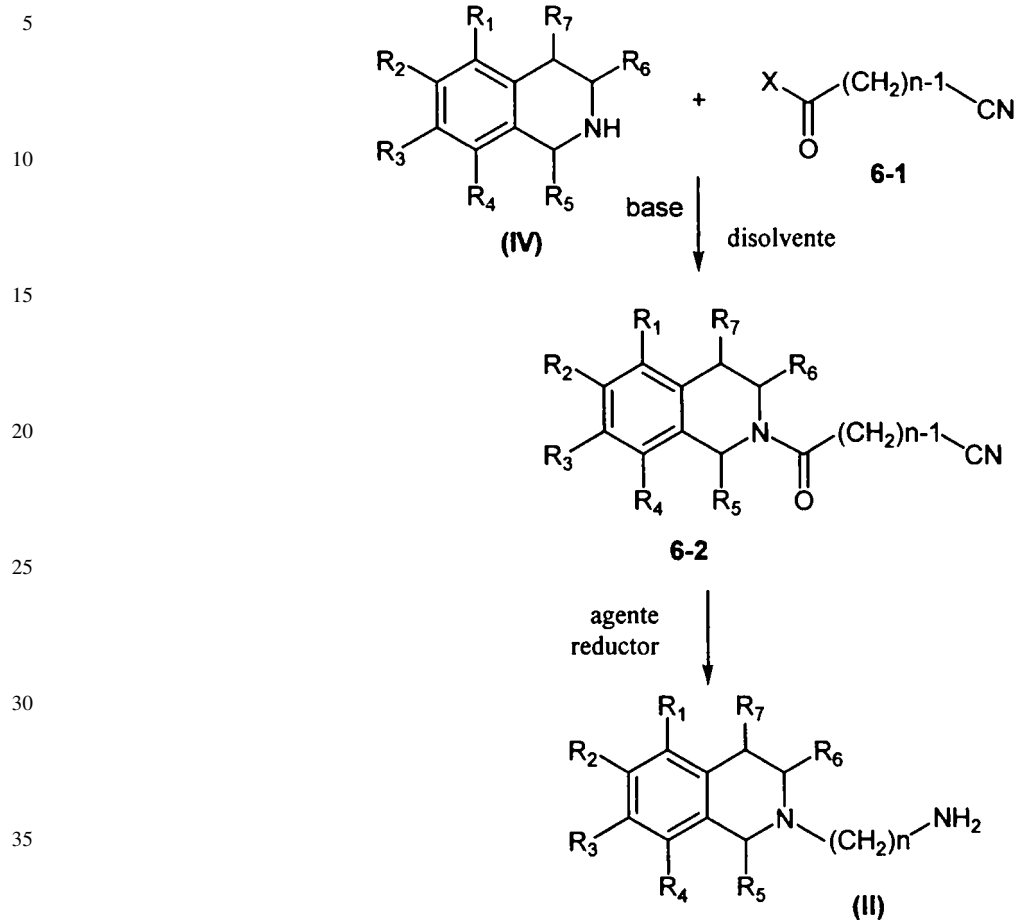
50

55

60

65

Esquema 6



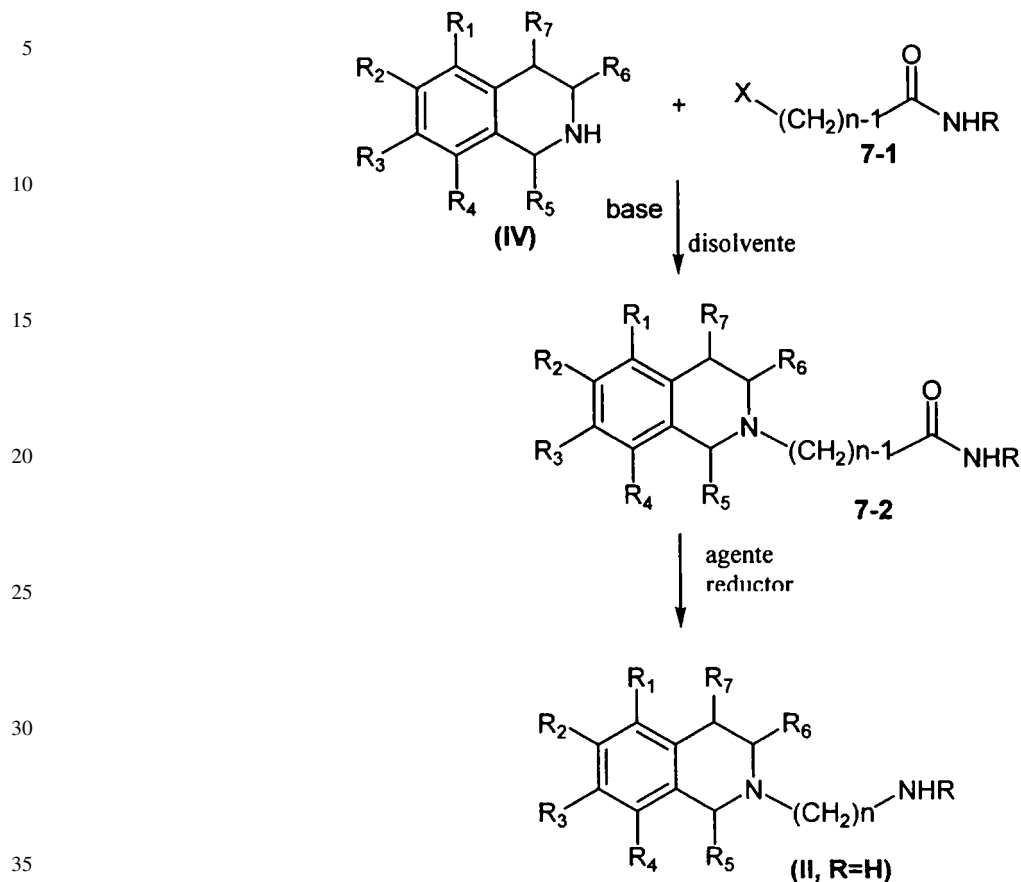
La acilación con compuestos 6-1, en la que X es a buen grupo saliente, tal como I, Br, arilo o alquilsulfonato, se lleva a cabo en presencia de una base y un disolvente apropiados, que se describieron en los esquemas anteriores. La reducción de un grupo ciano en uno cetónico de 6-2 puede realizarse simultáneamente en presencia de un exceso de un agente reductor tal como LiAlH_4 o borano. Cuando X es OH, debe usarse también un reactivo de acoplamiento para la activación del grupo carboxilo. Los reactivos de acoplamiento usados son los mismos que los citados en el esquema 2.

También es posible el esquema 6 cuando X es un H. Se lleva a cabo la aminación reductora mediante la condensación de una amina de fórmula (IV) con un aldehído 6-1 en una base y un disolvente apropiados, para formar un producto intermedio de imina o enamina, seguido por una reducción con un agente reductor, tal como un hidruro.

En el esquema 7, se ilustra una secuencia alternativa para la preparación de algunos compuestos de fórmula (II).

ES 2 257 168 B1

Esquema 7



Las minas de fórmula (IV) pueden alquilarse con halopropanamidas 7-1 en un disolvente y una base apropiados, los mismos que los citados en los esquemas anteriores. El producto intermedio (7-2) puede reducirse en presencia de un hidruro, tal como LiAlH_4 o borano.

Los productos de reacción obtenidos pueden purificarse, si se desea, mediante métodos convencionales, tales como cristalización, cromatografía y trituración. Cuando los procesos anteriormente descritos para la preparación de compuestos de la invención dan como resultado una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales, tales como cromatografía preparatoria. Si hay centros quirales, los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o pueden prepararse enantiómeros individuales mediante síntesis enantioespecífica o mediante resolución.

Una forma farmacéuticamente aceptable preferida es la forma cristalina, que incluye tal forma en la composición farmacéutica. En el caso de sales y solvatos, los restos fónicos y disolventes adicionales también deben ser no tóxicos. Los compuestos de la invención pueden presentar diferentes formas polimórficas, se pretende que la invención englobe todas estas formas.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por 5-HT₇, método que comprende administrar a un paciente que necesite tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica del mismo. Entre las enfermedades mediadas por 5-HT₇ que pueden tratarse están las enfermedades causadas por fallos en las funciones centrales y periféricas controladas por serotonina, tales como trastorno del sueño, síndrome del trabajador nocturno, síndrome del "jet lag", depresión, trastorno afectivo estacional, migraña, ansiedad, psicosis, esquizofrenia, trastornos del conocimiento y de la memoria, degeneración neuronal como resultado de acontecimientos isquémicos, enfermedades cardiovasculares tales como hipertensión, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, colon espástico o incontinencia urinaria.

La presente invención proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de esta invención, o una sal, derivado, profármaco o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un portador, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptable, para la administración a un paciente.

Ejemplos de composiciones farmacéuticas incluyen cualquier composición sólida (comprimidos, pastillas, cápsulas, gránulos etc.) o líquida (soluciones, suspensiones o emulsiones) para su administración oral, tópica o parenteral.

En una realización preferida las composiciones farmacéuticas están en forma oral, bien sólida o líquida. Formas farmacéuticas adecuadas para la administración oral pueden ser comprimidos, cápsulas, jarabes o soluciones y pueden contener excipientes convencionales conocidos en la técnica, tales como agentes aglutinantes, por ejemplo sirope, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato cálcico, sorbitol o glicina; lubricantes para la preparación de comprimidos, por ejemplo estearato de magnesio; disgregantes, por ejemplo almidón, polivinilpirrolidona, glicolato sódico de almidón o celulosa microcristalina; o agentes humectantes farmacéuticamente aceptable tales como laurilsulfato sódico.

Las composiciones sólidas orales pueden prepararse mediante métodos convencionales de mezclado, relleno o preparación de comprimidos. Las operaciones de mezclado repetidas pueden usarse para distribuir el principio activo por la totalidad de esas composiciones empleando grandes cantidades de agentes de carga. Tales operaciones son convencionales en la técnica. Los comprimidos pueden prepararse, por ejemplo, mediante granulación en húmedo o en seco, y recubrirse de forma opcional según métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal, en particular con un recubrimiento entérico.

Las composiciones farmacéuticas, también pueden adaptarse para la administración parenteral, tales como soluciones estériles, suspensiones o productos liofilizados en una forma farmacéutica unitaria apropiada. Pueden usarse excipientes adecuados, tales como agentes de granel, agentes tamponantes o tensioactivos.

Las formulaciones mencionadas se prepararán usando métodos habituales tales como aquellos descritos o referidos en las Farmacopeas Española y de los Estados Unidos y en textos de referencia similares.

La administración de los compuestos o composiciones de la presente invención puede ser mediante cualquier método adecuado, tal como infusión intravenosa, preparaciones orales y administración intraperitoneal e intravenosa. Se prefiere la administración oral debido a la comodidad para el paciente y al carácter crónico de las enfermedades que se van a tratar.

Generalmente una cantidad eficaz administrada de un compuesto de la invención dependerá de la eficacia relativa del compuesto elegido, de la gravedad del trastorno que se está tratando y del peso del paciente. Sin embargo, los compuestos activos se administrarán normalmente una o más veces al día por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 veces al día, con dosis diarias totales habituales en el intervalo de desde 0,1 hasta 1000 mg/kg/día.

Los compuestos y composiciones de esta invención pueden usarse con otros fármacos para proporcionar una terapia de combinación. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición o facilitarse como una composición separada para su administración al mismo tiempo o en momentos diferentes.

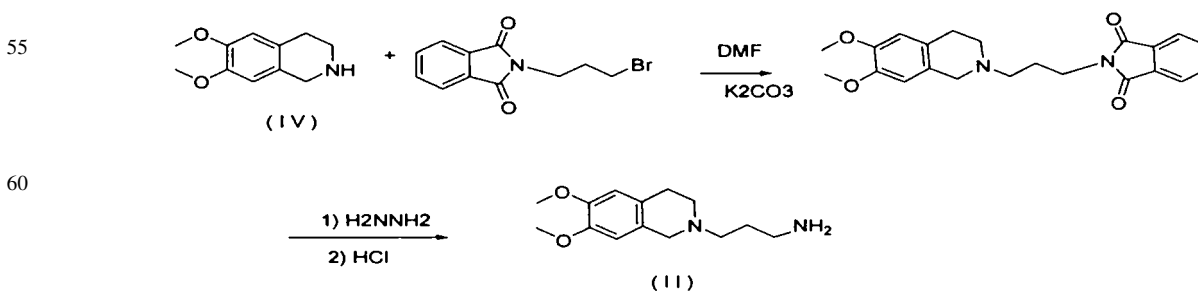
Los siguientes ejemplos se dan solo como una ilustración adicional de la invención, no deben tomarse como una definición de los límites de la invención.

Ejemplos

Los materiales de partida de fórmula general (II) se prepararon por medio de métodos convencionales de química orgánica conocidos por los expertos en la técnica. La preparación de algunos de los productos intermedios de fórmulas generales (II) y (IV) se muestra a continuación:

Ejemplo A

Síntesis de un compuesto de fórmula general (II)



ES 2 257 168 B1

a) 2-[3-(6,7-Dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-isoindol-1,3-diona

Se agitó una mezcla de clorhidrato de 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (6,89 g, 0,030 moles), *N*-(3-bromopropil)ftalimida (8,04 g, 0,030 moles), carbonato potásico (16,50 g, 0,120 moles) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (120 mL), toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se disolvió en agua (120 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL), se lavó con agua, la fase orgánica se secó y se evaporó dando (10,85 g, rendimiento del 93%) que se usó sin purificación adicional.

b) Diclorhidrato de 3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propilamina

Una disolución de 2-[3-(6,7-Dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-isoindol-1,3-diona (10,46 g, 0,0275 moles) e hidrazina hidratada (8,6 mL, 0,275 moles) en etanol (250 mL) se puso a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió y se trató con una cantidad adicional de etanol (250 mL) y se concentró en HCl (35 mL). Después, la mezcla de reacción se puso a reflujo durante 4 h y se dejó toda la noche en una nevera. Se filtró el precipitado y se evaporó el disolvente. El residuo se basificó con hidróxido amónico (90 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 90 mL), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se disolvió en 75 mL de etanol. Se añadió entonces una disolución 2,8 M de cloruro de hidrógeno en etanol (25 mL). El diclorhidrato formado se recogió por filtración y se cristalizó en metanol y 2-propanol dando (6,93 g, rendimiento del 78%) como un sólido blanco.

Punto de fusión: 249-250°C.

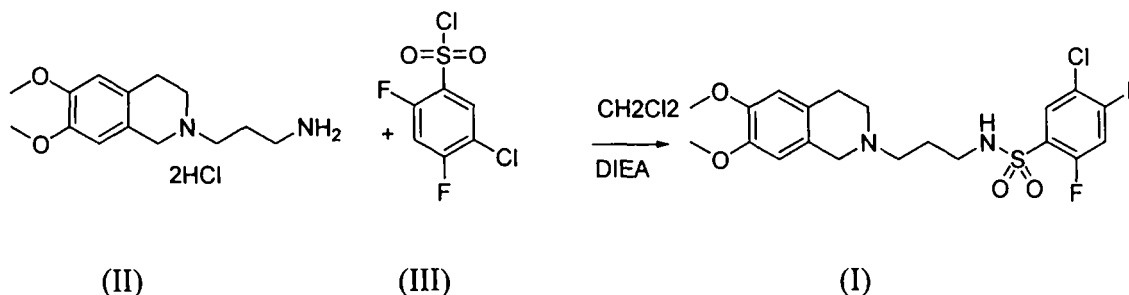
IR cm⁻¹ (KBr) : 3437, 2933, 2569, 1523, 1255, 1227, 1123, 995.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,72 (qt, *J*=7,14 Hz, 2 H), 2,53 (t, *J*=7,51 Hz, 2 H), 2,68 (t, *J*=5,13 Hz, 2 H), 2,77 (q, *J*=6,96 Hz, 4 H), 3,52 (s, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 6,49 (s, 1 H), 6,56 (s, 1 H)

Ejemplo B

Los compuestos de fórmula general (I) se prepararon mediante el acoplamiento de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) por medio de métodos convencionales de química orgánica conocidos por los expertos en la técnica.

5-Cloro-*N*-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-2,4-difluoro-bencenosulfonamida (comp. 48)



A una disolución de diclorhidrato de 3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propilamina (323 mg, 1 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (517 mg, 4 mmoles) en CH₂Cl₂ (15 mL), se añadió cloruro de 3-cloro-4,6-difluoro-bencenosulfonilo (259 mg, 1,05 mmoles) y se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La disolución resultante se lavó con agua (3 x 20 mL) y se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó hasta sequedad. La base libre se disolvió en 2-propanol (5 mL). El producto se cristalizó en 2-propanol (5 mL), se recogió por filtración, y se secó a vacío dando un sólido blanco (401 mg, 87%).

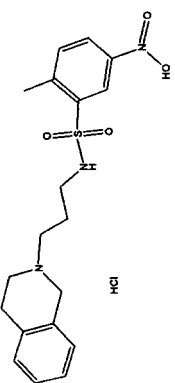
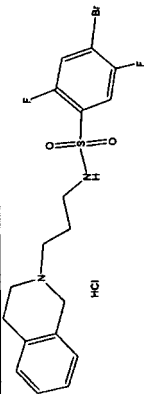
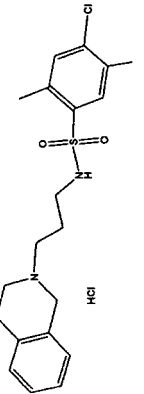
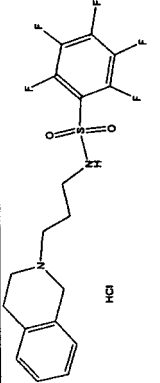
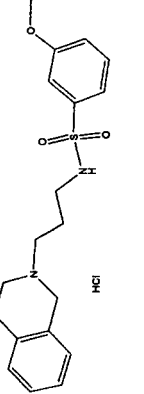
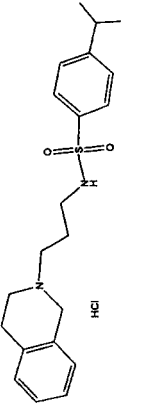
Punto de fusión: 110-2°C

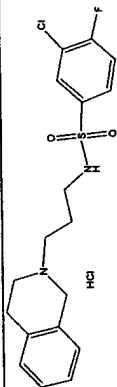
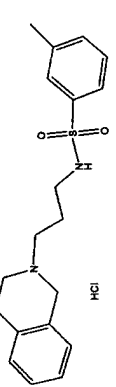
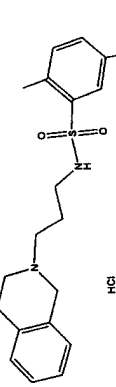
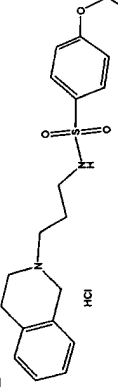
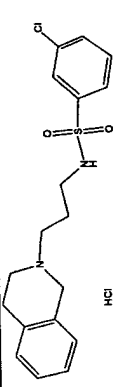
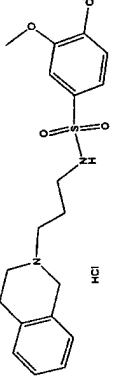
IR cm⁻¹(KBr) : 2946, 1598, 1520, 1476, 1466, 1403, 1341, 1257, 1130, 1106, 1019, 894, 628, 546.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,59 (m, 2 H), 2,36 (t, *J*=6,81 Hz, 2 H), 2,61 (m, 2 H), 2,93 (t, *J*=6,74 Hz, 2 H), 3,26 (m, 4 H), 3,66 (s, 6 H), 6,55 (s, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 7,79 (t, *J*=9,59 Hz, 1 H), 7,89 (t, *J*=7,69 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H)

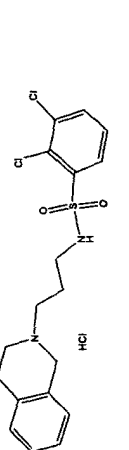
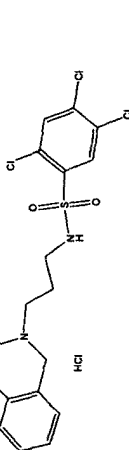
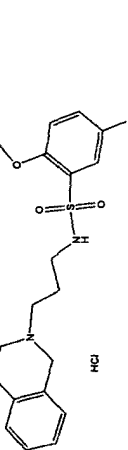
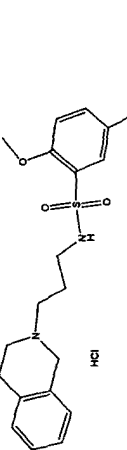
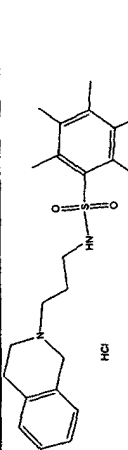
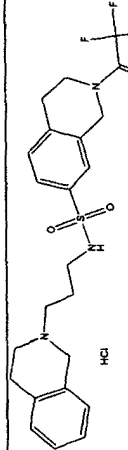
EM (APCI (M+H)⁺) 461

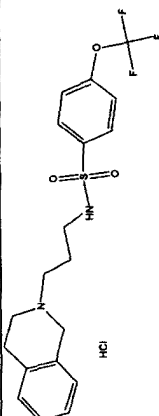
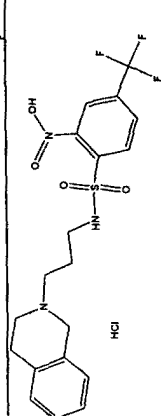
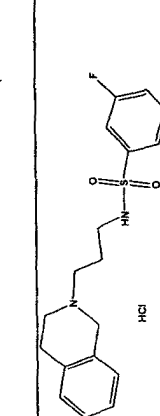
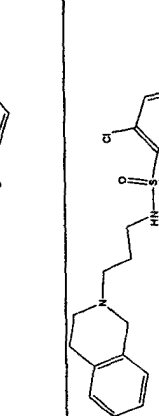
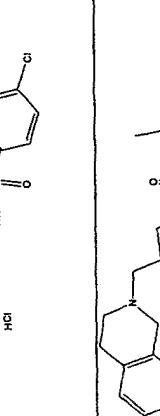
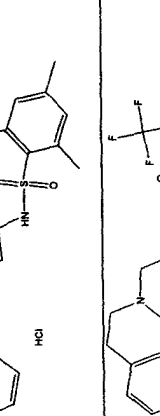
En la tabla I, a continuación, se muestran los datos espectroscópicos para la identificación de algunos compuestos de sulfonamida de la invención que tienen la fórmula general (I), preparados de forma análoga a los métodos descritos en los ejemplos anteriores:

N°	ESTRUCTURA	Fórmula	¹ H-RMN	EM (APCI (M+H) ⁺)
1		Clorhidrato de N-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-2-metil-5-nitro-bencenosulfonamida		390
2		Clorhidrato de 4-bromo-N-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida		445
3		Clorhidrato de 4-cloro-N-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-2,5-dimetil-bencenosulfonamida		393
4		Clorhidrato de N-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-2,3,4,5,6-pentafluoro-bencenosulfonamida		421
5		Clorhidrato de N-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-3-metoxi-bencenosulfonamida		361
6		Clorhidrato de N-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-4-isopropil-bencenosulfonamida		373

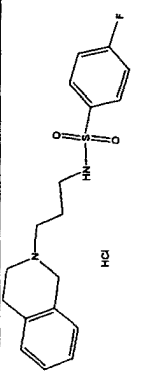
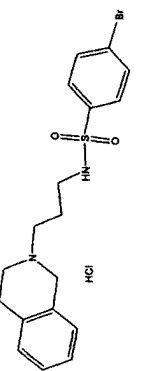
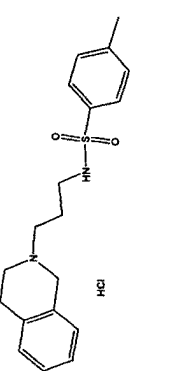
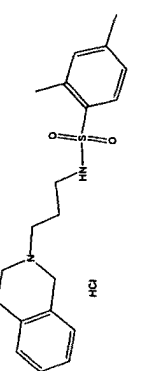
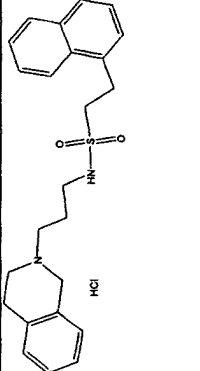
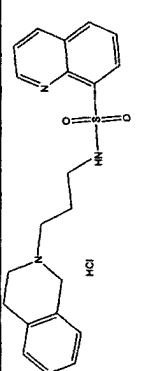
7		Cloridrato de 3-cloro-N-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-4-fluoro-bencenosulfonamida	<p>383</p> <p>¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,93 (m, 2 H), 2,87 (m, 2 H), 2,99 (m, 1 H), 3,17 (m, 3 H), 3,30 (m, 1 H), 3,64 (m, 1 H), 4,24 (dd, J=14,86, 8,42 Hz, 1 H), 4,48 (m, 1 H), 7,23 (m, 4 H), 7,67 (m, 1 H), 7,82 (m, J=7,47, 3,54, 2,21, 1,11 Hz, 1 H), 8,00 (m, 2 H), 10,49 (s, 1 H)</p>
8		Cloridrato de N-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-3-metil-bencenosulfonamida	<p>345</p>
9		Cloridrato de N-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-5-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida	<p>363</p>
10		Cloridrato de N-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-4-isopropoxi-bencenosulfonamida	<p>389</p>
11		Cloridrato de 3-cloro-N-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-bencenosulfonamida	<p>365</p> <p>¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,93 (m, 2 H), 2,86 (q, J=6,64 Hz, 2 H), 3,15 (m, 1 H), 3,18 (m, 3 H), 3,28 (m, 1 H), 3,63 (m, 1 H), 4,23 (dd, J=14,42, 7,54 Hz, 1 H), 4,47 (m, 1 H), 7,21 (m, 4 H), 7,64 (m, 1 H), 7,77 (m, 3 H), 8,01 (t, J=6,08 Hz, 1 H), 10,49 (s, 1 H)</p>
12		Cloridrato de N-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-3,4-dimetoxi-bencenosulfonamida	<p>391</p>

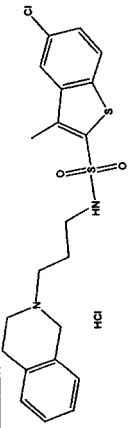
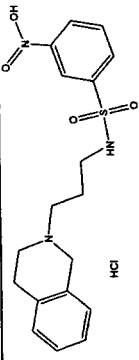
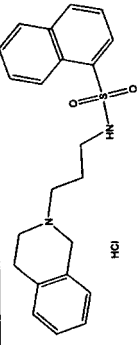
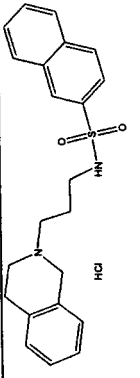
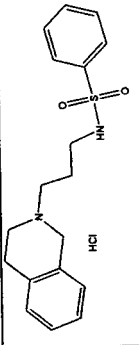
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

399		Clorhidrato de 2,3-dicloro-N-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-bencenosulfonamida		13
433		Clorhidrato de 2,4,5-tricloro-N-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-bencenosulfonamida		14
439		Clorhidrato de 5-bromo-N-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-2-metoxi-bencenosulfonamida		15
391		Clorhidrato de N-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-2,5-dimetoxi-bencenosulfonamida		16
401		Clorhidrato de N-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-2,3,4,5,6-pentametil-bencenosulfonamida		17
482		Clorhidrato de [3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-amida del ácido 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-7-sulfónico		18

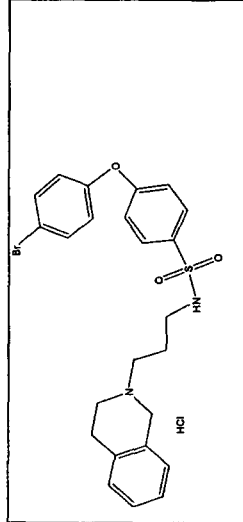
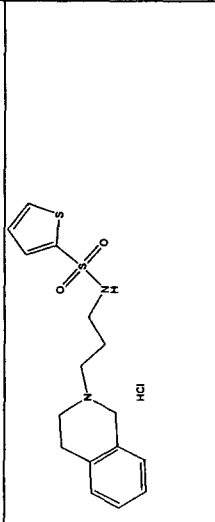
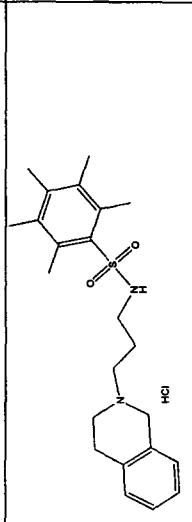
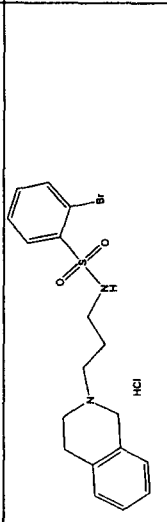
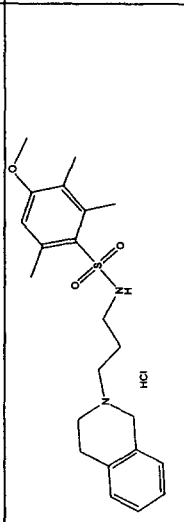
5	415				
10	444				
15	349				
20	399				
25	373				
30	399				
35		Clorhidrato de N-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida			
40		Clorhidrato de N-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-2-nitro-4-trifluorometil-bencenosulfonamida			
45		Clorhidrato de N-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-3-fluoro-bencenosulfonamida			
50		Clorhidrato de 2,4-dicloro-N-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-bencenosulfonamida			
55		Clorhidrato de N-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-2,4,6-trimetil-bencenosulfonamida			
60		Clorhidrato de N-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida			
65	19				
	20				
	21				
	22				
	23				
	24				

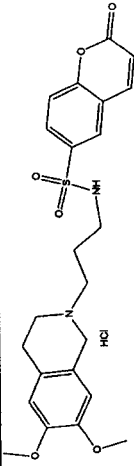
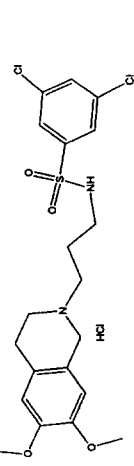
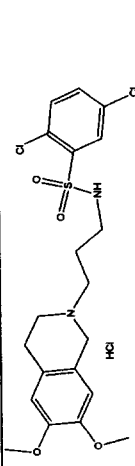
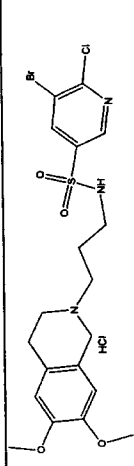
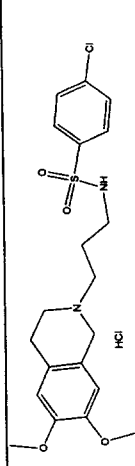
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

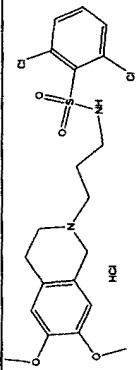
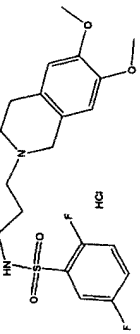
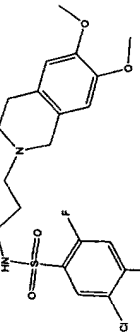
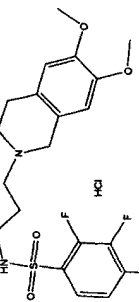
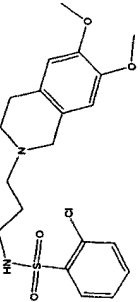
25		Clorhidrato de N-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-4-fluoro-bencenosulfonamida	349
26		Clorhidrato de 4-bromo-N-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-bencenosulfonamida	409
27		Clorhidrato de N-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-4-metil-bencenosulfonamida	345
28		Clorhidrato de N-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-2,4-dimetil-bencenosulfonamida	359
29		Clorhidrato de [3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-amida del ácido 2-naftalen-1-il-etanosulfónico	409
30		Clorhidrato de [3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-amida del ácido quinolina-8-sulfónico	382

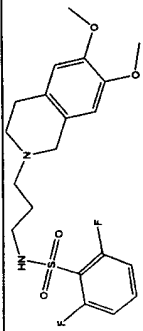
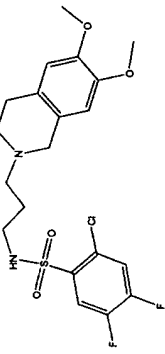
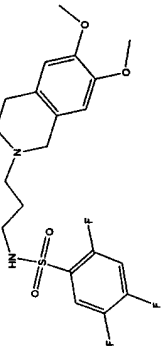
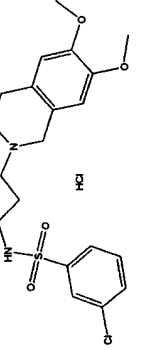
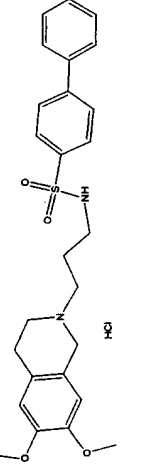
435		Clorhidrato de [3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-amida del ácido 5-cloro-3-metilbenzo[<i>b</i>]tiofeno-2-sulfónico		31
376		Clorhidrato de N-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-3-nitrobenenosulfonamida		32
381	<p>1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,89 (m, 2 H), 2,87 (q, J=6,35 Hz, 2 H), 2,97 (m, 1 H), 3,15 (m, 3 H), 3,27 (s, 1 H), 3,55 (m, 1 H), 4,14 (dd, J=15,45, 8,27 Hz, 1 H), 4,38 (m, 1 H), 7,18 (m, 4 H), 7,68 (m, 3 H), 8,14 (m, 4 H), 8,62 (d, J=8,20, 1 H), 10,40 (s, 1 H)</p>	Clorhidrato de [3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-amida del ácido naftaleno-1-sulfónico		33
381		Clorhidrato de [3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico		34
331	<p>1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,92 (m, 2 H), 2,83 (q, J=6,54 Hz, 2 H), 2,98 (m, 1 H), 3,17 (t, J=10,69 Hz, 3 H), 3,28 (m, 1 H), 3,62 (m, 1 H), 4,22 (dd, J=15,30, 8,27 Hz, 1 H), 4,46 (d, J=13,91 Hz, 1 H), 7,23 (m, 4 H), 7,61 (m, 3 H), 7,81 (m, 3 H), 10,57 (s, 1 H)</p>	Clorhidrato de N-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-bencenosulfonamida		35

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

36		<p>Clorhidrato de 4-(4-bromo-fenoxi)-N-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-bencenosulfonamida</p>	501
37		<p>Clorhidrato de tiofeno-2-sulfónico ácido [3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-amida</p>	337
38		<p>Clorhidrato de N-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-2,3,4,5,6-pentametilbencenosulfonamida</p>	401
39		<p>Clorhidrato de 2-bromo-N-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-bencenosulfonamida</p>	409
40		<p>Clorhidrato de N-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-4-metoxi-2,3,6-trimetilbencenosulfonamida</p>	403

459		Clorhidrato de [3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-amida del ácido 2-oxo-2H-cromeno-6-sulfónico		41
459		Clorhidrato de 3,5-dicloro-N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-bencenosulfonamida		42
459	<p>1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,93 (m, 2 H), 2,94 (m, 3 H), 3,12 (m, 3 H), 3,27 (m, 1 H), 3,60 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 4,11 (dd, J=14,92, 6,87 Hz, 1 H), 4,34 (d, J=15,01 Hz, 1 H), 6,79 (d, J=7,32 Hz, 2 H), 7,75 (m, 2 H), 7,92 (d, J=2,38 Hz, 1 H), 8,30 (t, J=5,77 Hz, 1 H), 10,61 (s, 1 H)</p>	Clorhidrato de 2,5-dicloro-N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-bencenosulfonamida		43
504		Clorhidrato de [3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-amida del ácido 5-bromo-6-cloro-piridina-3-sulfónico		44
425		Clorhidrato de 4-cloro-N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-bencenosulfonamida		45

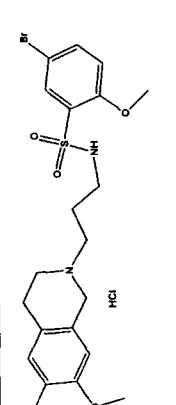
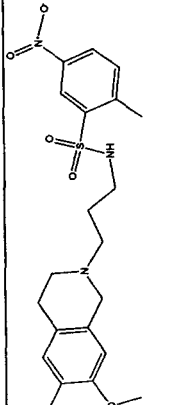
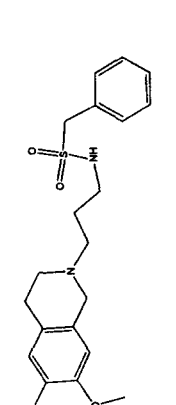
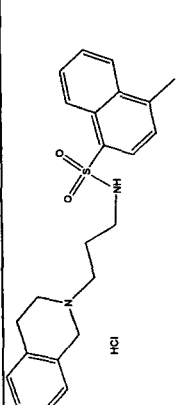
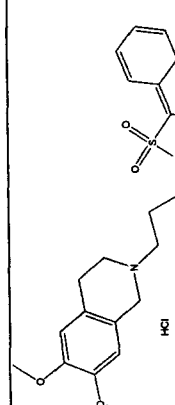
459		Clorhidrato de 2,6-dicloro-N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-bencenosulfonamida		46
427		Clorhidrato de N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida		47
461	<p>1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,59 (m, 2 H), 2,36 (t, J=6,81 Hz, 2 H), 2,61 (m, 2 H), 2,93 (t, J=6,74 Hz, 2 H), 3,26 (m, 4 H), 3,66 (s, 6 H), 6,55 (s, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 7,79 (t, J=9,59 Hz, 1 H), 7,89 (t, J=7,69 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H)</p>	5-Cloro-N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-2,4-difluoro-bencenosulfonamida		48
445		Clorhidrato de N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-2,3,4-trifluoro-bencenosulfonamida		49
425		2-Cloro-N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-bencenosulfonamida		50

51		<p>N-[3-(6,7-dimethoxy-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-2,6-difluorobencenosulfonamida</p>	427
52		<p>2-Cloro-N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-4,5-difluorobencenosulfonamida</p>	461
53		<p>N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-2,4,5-trifluorobencenosulfonamida</p>	445
54		<p>Clorhidrato de 3-cloro-N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-bencenosulfonamida</p>	425
55		<p>Clorhidrato de [3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-amida del ácido bifenil-4-sulfónico</p>	467

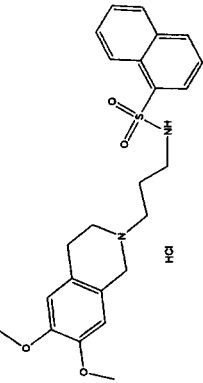
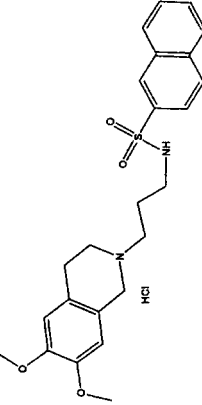
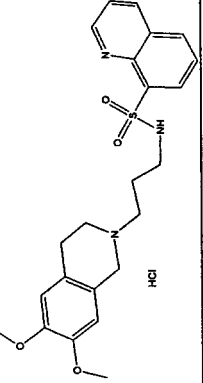
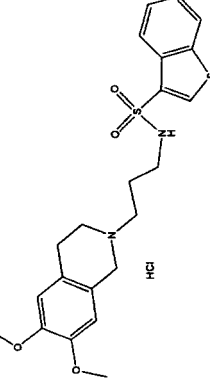
¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,93 (m, 2 H), 2,87 (m, 3 H), 3,04 (m, 1 H), 3,17 (m, 3 H), 3,57 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 4,10 (m, 1 H), 4,35 (m, 1 H), 6,78 (d, J=8,64 Hz, 2 H), 7,64 (m, 1 H), 7,77 (m, 3 H), 8,02 (t, J=6,08 Hz, 1 H), 10,49 (s, 1 H)

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

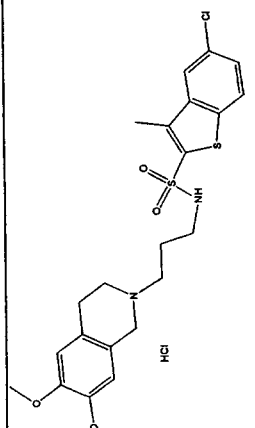
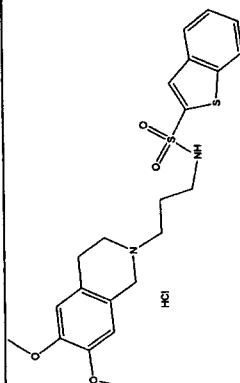
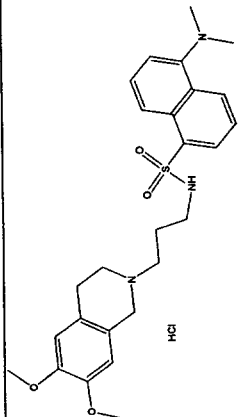
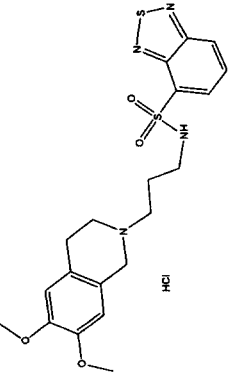
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

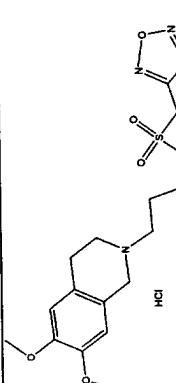
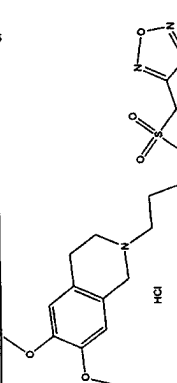
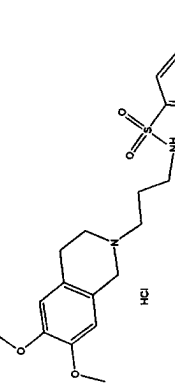
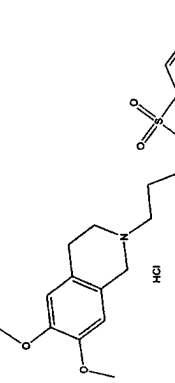
499	450	405	395	455
<p>Clorhidrato de 5-bromo-N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-2-metoxibencenosulfonamida</p>	<p>N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-2-nitrobencenosulfonamida</p>	<p>N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-C-fenilmetanosulfonamida</p>	<p>Clorhidrato de [3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-amida del ácido 4-metil-naftaleno-1-sulfónico</p>	<p>Clorhidrato de [3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-amida del ácido 4-metil-naftaleno-1-sulfónico</p>
				
56	57	58	59	60

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

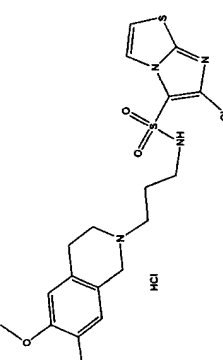
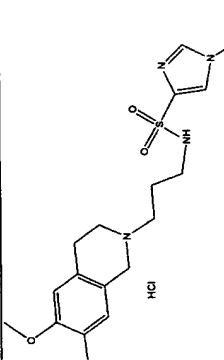
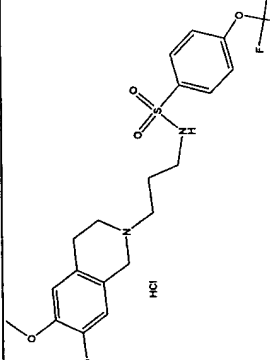
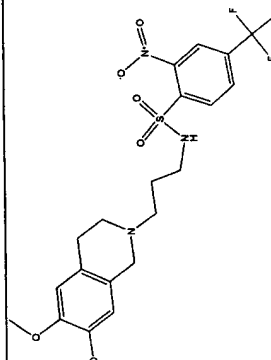
441	441	442	447
<p>Clorhidrato de [3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-amida del ácido naftaleno-1-sulfónico</p>	<p>Clorhidrato de [3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico</p>	<p>Clorhidrato de [3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-amida del ácido quinolina-8-sulfónico</p>	<p>Clorhidrato de [3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-amida del ácido benzo[b]tiofeno-3-sulfónico</p>
			
61	62	63	64

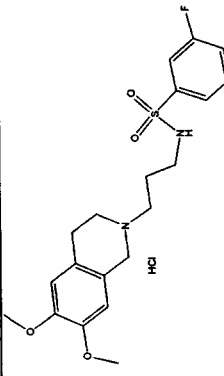
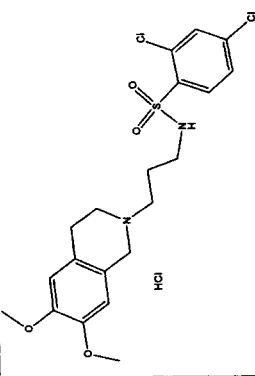
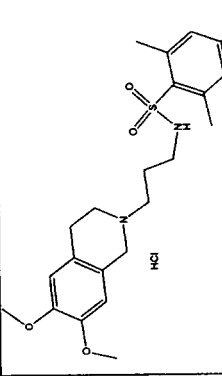
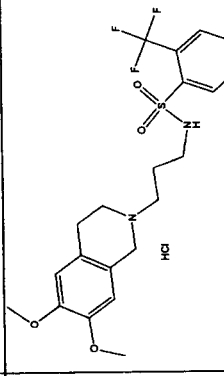
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

495	447	484	449
<p>Clorhidrato de [3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfónico</p>	<p>Clorhidrato de [3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-amida del ácido benzo[b]tiofeno-2-sulfónico</p>	<p>Clorhidrato de [3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-amida del ácido 5-dimetilamino-naftaleno-1-sulfónico</p>	<p>Clorhidrato de [3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-amida del ácido benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico</p>
			
65	66	67	68

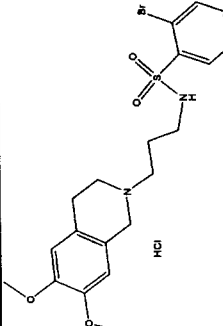
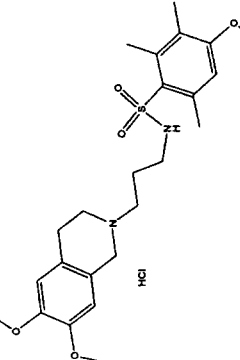
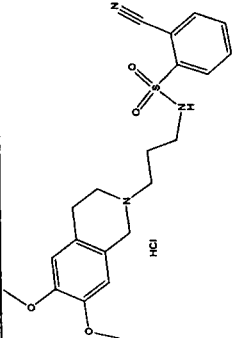
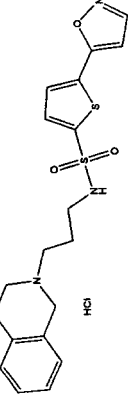
433	467	409	419
<p>Clorhidrato de [3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-amida del ácido benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfónico</p>	<p>Clorhidrato de [3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-amida del ácido 7-cloro-benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfónico</p>	<p>Clorhidrato de N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-4-fluoro-bencenosulfonamida</p>	<p>Clorhidrato de N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-4-etil-bencenosulfonamida</p>
			
69	70	71	72

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

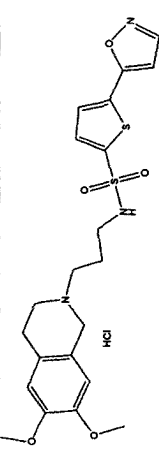
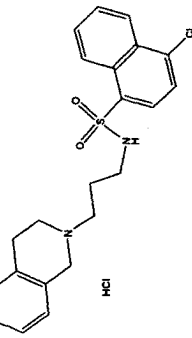
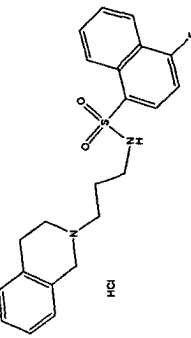
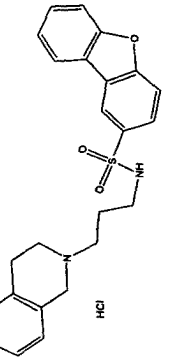
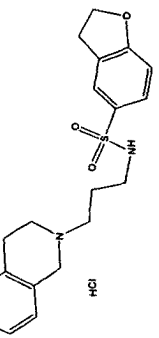
471	395	475	467
Clorhidrato de [3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-amida del ácido 6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico	Clorhidrato de [3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico	Clorhidrato de N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida	N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-2-nitro-4-trifluorometil-bencenosulfonamida
			
73	74	75	76

409	459	433	459
<p>Clorhidrato de N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-3-fluoro-bencenosulfonamida</p>	<p>Clorhidrato de 2,4-dicloro-N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-bencenosulfonamida</p>	<p>Clorhidrato de N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-2,4,6-trimetil-bencenosulfonamida</p>	<p>Clorhidrato de N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida</p>
			
77	78	79	80

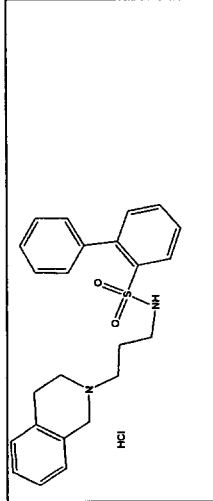
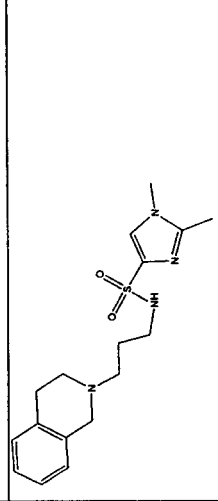
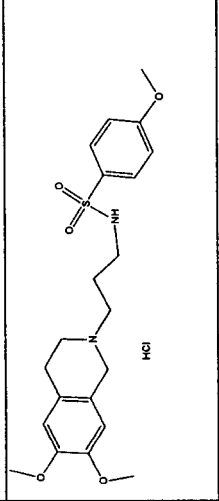
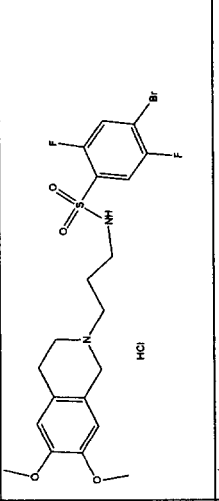
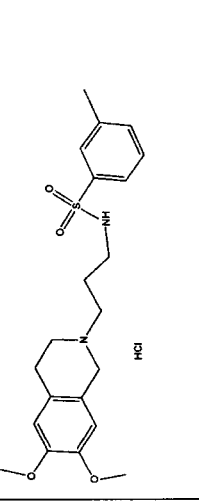
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

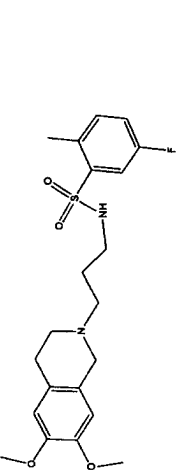
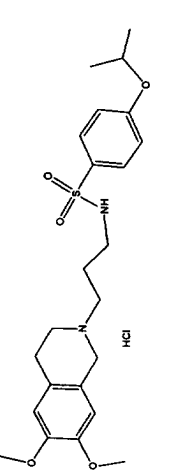
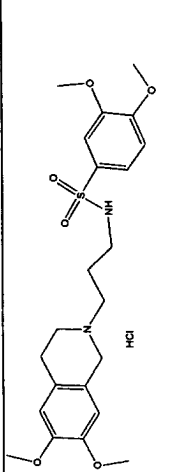
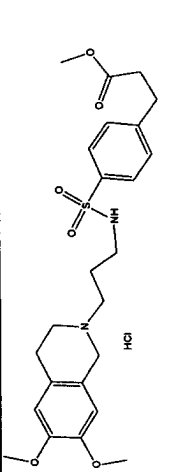
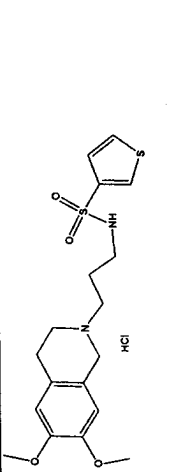
<p style="text-align: center;">469</p>	<p style="text-align: center;">463</p>	<p style="text-align: center;">416</p>	<p style="text-align: center;">404</p>
<p style="text-align: center;">Clorhidrato de 2-bromo-N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-bencenosulfonamida</p>	<p style="text-align: center;">Clorhidrato de N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-4-metoxi-2,3,6-trimetilbencenosulfonamida</p>	<p style="text-align: center;">Clorhidrato de 2-ciano-N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-bencenosulfonamida</p>	<p style="text-align: center;">Clorhidrato de [3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-amida del ácido 5-isoxazol-5-il-tiofeno-2-sulfónico</p>
			
<p style="text-align: center;">81</p>	<p style="text-align: center;">82</p>	<p style="text-align: center;">83</p>	<p style="text-align: center;">84</p>

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

464	415	399	421	373
Clorhidrato de [3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-amida del ácido 5-isoxazol-5-il-tiofeno-2-sulfónico	Clorhidrato de [3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-amida del ácido 4-cloro-naftaleno-1-sulfónico	Clorhidrato de [3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-amida del ácido 4-fluoro-naftaleno-1-sulfónico	Clorhidrato de [3-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-amida del ácido dibenzofuran-2-sulfónico	Clorhidrato de [3-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-5-sulfónico
				
85	86	87	88	89

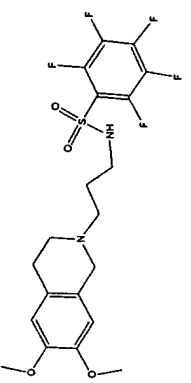
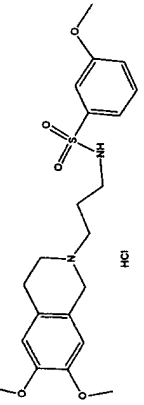
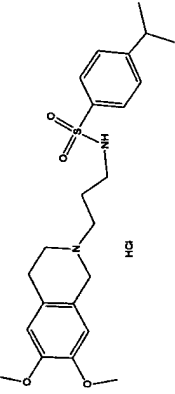
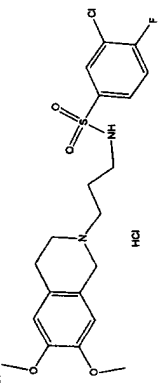
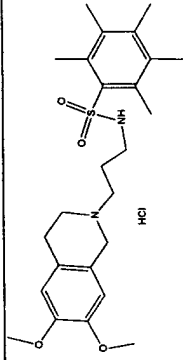
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

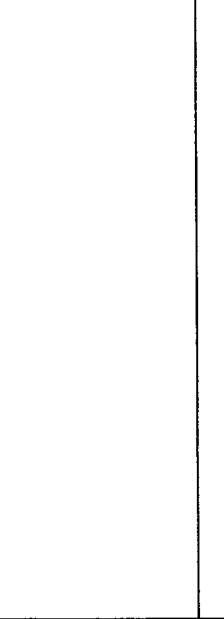
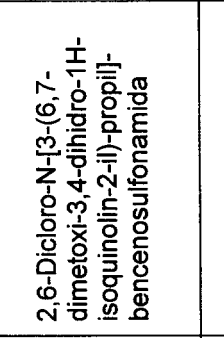
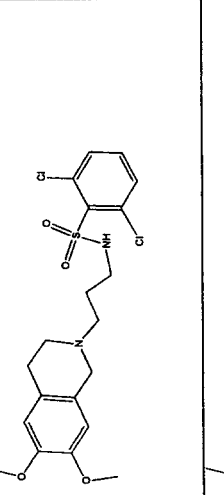
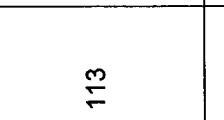
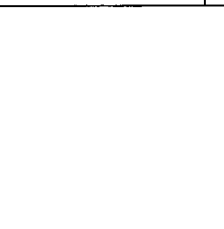
407	349	421	505	405
<p>Clorhidrato de [3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-amida del ácido bifeníl-2-sulfónico</p>	<p>[3-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-amida del ácido 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico</p>	<p>Clorhidrato de N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-4-metoxi-bencenosulfonamida</p>	<p>Clorhidrato de 4-bromo-N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-2,5-difluorobencenosulfonamida</p>	<p>Clorhidrato de N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-3-metil-bencenosulfonamida</p>
				
90	91	92	93	94

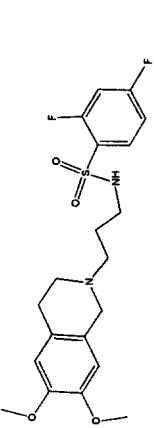
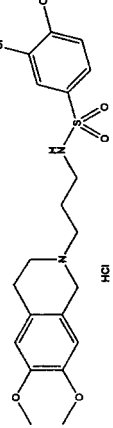
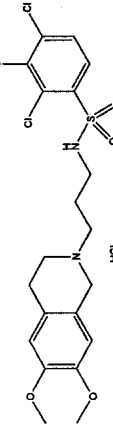
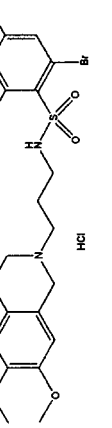
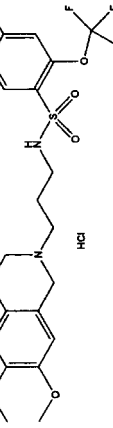
423	449	451	397	477
<p>N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-5-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida</p>	<p>Clorhidrato de N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-4-isopropoxi-bencenosulfonamida</p>	<p>Clorhidrato de N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-3,4-dimetoxi-bencenosulfonamida</p>	<p>Clorhidrato de [3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-amida del ácido tiofeno-3-sulfónico</p>	<p>Clorhidrato del éster metílico del ácido 3-{4-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propilsulfamoil]-fenil}-propiónico</p>
				
95	96	97	98	99

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

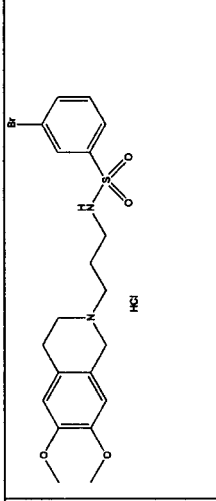
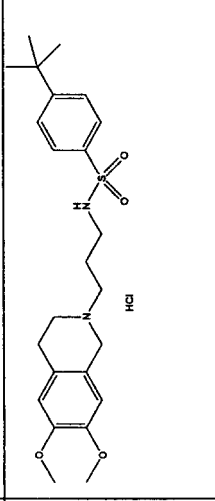
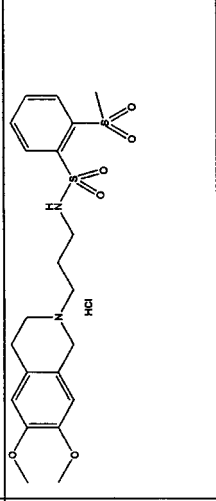
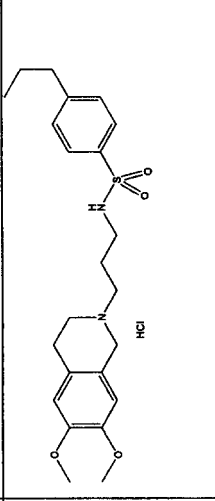
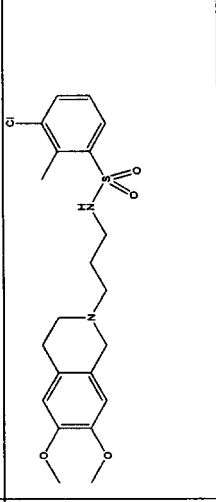
100		Clorhidrato de N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-2-metoxi-4-metil-bencenosulfonamida	435
101		Clorhidrato de 4-cloro-N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida	461
102		2-Cloro-N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-6-metil-bencenosulfonamida	439
103		Oxalato de N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-2,5-dimetoxi-bencenosulfonamida	451
104		4-Cloro-N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-2,5-dimetil-bencenosulfonamida	453

5	481	
10	421	
15	433	
20	443	
25	461	
35	<p>N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-2,3,4,5,6-pentafluoro-bencenosulfonamida</p> 	
40	<p>Clorhidrato de N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-3-metoxi-bencenosulfonamida</p> 	
45	<p>Clorhidrato de N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-4-isopropil-bencenosulfonamida</p> 	
50	<p>Clorhidrato de 3-cloro-N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-4-fluoro-bencenosulfonamida</p> 	
55	<p>Clorhidrato de N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-2,3,4,5,6-pentametil-bencenosulfonamida</p> 	
60	105	106
65	107	108
		109

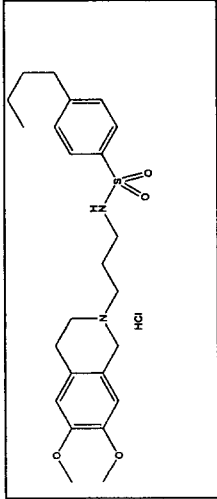
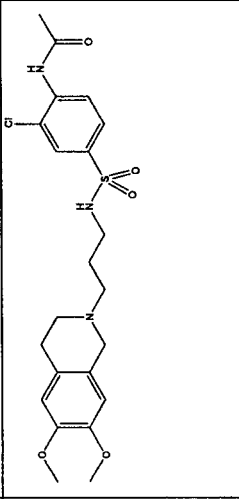
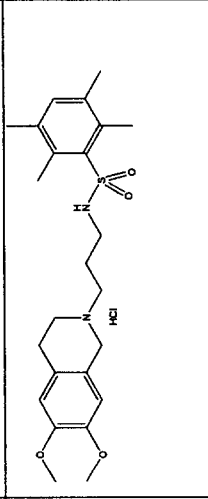
5 10 15 20 25 30	459	493	459	459	505
35 40 45	2,3-Dicloro-N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-bencenosulfonamida	2,4,5-Tricloro-N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-bencenosulfonamida	N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida	2,6-Dicloro-N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-bencenosulfonamida	5-Bromo-N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-2,4-difluoro-bencenosulfonamida
50 55 60					
65	110	111	112	113	114

427		N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-2,4-difluorobenzenosulfonamida		115
459		Clorhidrato de 3,4-dicloro-N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-benzenosulfonamida		116
493		Clorhidrato de 2,3,4-Tricloro-N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-benzenosulfonamida		117
505		Clorhidrato de 2-bromo-N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-4,6-difluorobenzenosulfonamida		118
493		Clorhidrato de N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-4-fluoro-2-trifluorometoxi-benzenosulfonamida		119

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

120		Clorhidrato de 3-bromo-N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-bencenosulfonamida	469
121		Clorhidrato de 4-terc-butil-N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-bencenosulfonamida	447
122		Clorhidrato de N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-2-metansulfonil-bencenosulfonamida	469
123		Clorhidrato de N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-4-bencenosulfonamida	433
124		3-Cloro-N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-2-metil-bencenosulfonamida	439

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

125		<p>Clorhidrato de 4-butil-N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-bencenosulfonamida</p>	447
126		<p>N-{2-cloro-4-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propilsulfamoyl]-fenil}-acetamida</p>	482
127		<p>Clorhidrato de N-[3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propil]-2,3,5,6-tetrametilbencenosulfonamida</p>	447

Ensayos biológicos*Unión a radioligandos*

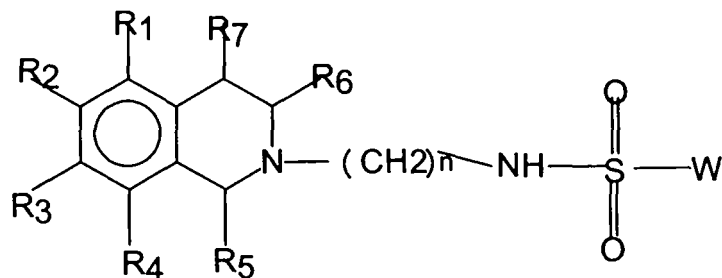
5 El ensayo de unión a radioligandos se realizó usando el receptor de serotonina humano clonado, subtipo 7 (h5HT₇), expresado en células CHO (células de ovario de hámster), recubierto en microplacas Flashplate (Basic FlashPlate Cat.: SMP200) de PerkinElmer (Cat.: 6120512). El protocolo del ensayo fue esencialmente el protocolo recomendado en la hoja de datos técnicos de PerkinElmer Life y Analytical Sciences. La razón de masa de proteína de membrana/pocillo fue normalmente de 12 μg y la razón receptor/pocillo fue aproximadamente de 9-10 fmoles. Las microplacas Flashplate[®] se dejaron equilibrar a temperatura ambiente durante una hora antes de la adición de los componentes de la mezcla de ensayo. El tampón de unión fue: Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, que contiene MgCl₂ 10 mM, EDTA 0,5 mM y BSA al 0,5%. El radioligando fue [¹²⁵I]LSD a una concentración final de 0,82 nM. Se determinó la unión no específica con clozapina 50 μM . El volumen del ensayo fue de 25 μgl . Se sellaron las microplacas Flashplate con TopSeal-A (lámina autoadhesiva para tapar microplacas Flashplate), y se incubaron a temperatura ambiente durante 15 240 minutos en un lugar oscuro. Se cuantificó la radiactividad mediante espectrofotometría de centelleo de líquidos (Wallac 1450 Microbeta Trilux) con un retardo en el recuento de 4 minutos antes del recuento y un tiempo de recuento de 30 segundos por pocillo. Se analizaron los datos de unión en competición usando el programa LIGAND (Munson y Rodbard, LIGAND: A versatile, computerized approach for caracterización of ligand-binding systems. (Un enfoque versátil, informatizado para la caracterización de los sistemas de unión a ligandos) *Anal. Biochem.* 107: 220-239, 20 1980) y los ensayos se realizaron en determinaciones por triplicado para cada punto. En la tabla 2 a continuación, se facilitan los resultados para los compuestos representativos:

TABLA 2

Compuesto	5-HT ₇ CI-50 (nM)
33	383,8
35	136,1
40	112,4
43	89,5
48	64,8

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula I:



(I)

en la que

W es alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo formado por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -C=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ o halógeno, en los que

t es 1,2 ó 3;

R₈ y R₉ se seleccionan cada uno de forma independiente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alcoxilo sustituido o no sustituido, ariloxilo sustituido o no sustituido, halógeno;

o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque W es un grupo aromático seleccionado de arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, preferiblemente fenilo sustituido o no sustituido.

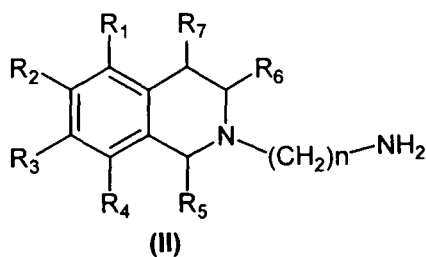
3. Compuesto según la reivindicación 2, **caracterizado** porque W se selecciona de fenilo no sustituido o fenilo sustituido con alquilo, alcoxilo y/o halógeno.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque R₅, R₆ y R₇ son H.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque R₁ y R₄ son H.

6. Compuesto según las reivindicaciones 4 y 5, en el que R₂ y R₃ son alcoxilo, preferiblemente metoxilo.

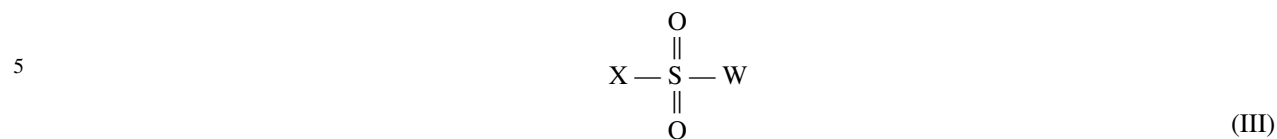
7. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que comprende el acoplamiento de un compuesto de fórmula (II):



(II)

ES 2 257 168 B1

en la que n es 3 y R1-R7 son tal como se definieron en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (III):



10 en la que W es tal como se definió en la fórmula (I) y X es un halógeno, preferiblemente Cl.

8. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, para administración oral.

10. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la fabricación de un medicamento.

20 11. Uso según la reivindicación 10, en el que el medicamento es para el tratamiento de una enfermedad o estado mediado por 5-HT₇.

25 12. Uso según la reivindicación 11, en la que la enfermedad es trastorno del sueño, síndrome del trabajador nocturno, síndrome del "jet lag", depresión, trastorno afectivo estacional, migraña, ansiedad, psicosis, esquizofrenia, dolor, trastornos del conocimiento y de la memoria, degeneración neuronal como resultado de acontecimientos isquémicos, enfermedades cardiovasculares tales como hipertensión, síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, colon espástico o incontinencia urinaria.

30

35

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 257 168

② Nº de solicitud: 200402050

③ Fecha de presentación de la solicitud: **18.08.2004**

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ **Int. Cl.:** Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 03037887 A1 (ASTRAZENECA AB; ANGST CHRISTOF; HAEBERLEIN MARKUS; HILL) 08.05.2003, ejemplos.	1-13
A	WO 9729097 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC; FORBES IAN THOMSON) 14.08.1997, ejemplos.	1-13
A	US 6025367 A (FORBES IAN THOMSON; RAHMAN SHIRLEY KATHERINE) 15.02.2000, ejemplos.	1-13

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

26.06.2006

Examinador

H. Aylagas Cancio

Página

1/2

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D 217/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)