

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PF

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



10-161456

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-161456-00000-0000

Fecha: 2010-12-23 12:24:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11: PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 205

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

DERIVADOS DE ISOQUINOLINONA COMO ANTAGONISTAS DE NK3

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

H. LUNDBECK A/S

DOMICILIO

VAKBY-COPENHAGEN, DINAMARCA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

23-01-2011

(FORMA P-10)

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-161456- -00000-0000

Fecha: 2010-12-23 12:24:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 205

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: H. LUNDBECK A/S
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Dinamarca.

Dirección: 9 Ottliavej,
2500 Valby-Copenhagen,
Dinamarca

Domicilio: Valby-Copenhagen,
Dinamarca

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número 35.456.344 T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Nikolay KHAZHIN
Teglårdsvej 545 2. tv.,
3050 Humlebæk,
Dinamarca

3. Søren Møller NIELSEN
Åmosevej 15,
3400 Hillerød,
Dinamarca

2. Karsten JUHL
Brydeholm 56,
2670 Greve,
Dinamarca

4. Klaus Bæk SIMONSEN
Læssøegade 75,
5230 Odense M,
Dinamarca

5

PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/057660 Fecha: 19 de junio de 2009
Publicación Internacional No. WO 2009/156339 A1 Fecha: 30 de diciembre de 2009

6

Título (54)
DERIVADOS DE ISOQUINOLINONA COMO ANTAGONISTAS DE NK3

7

Clasificación Internacional (51) C07D 401/004

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DK

(32) Fecha

23 de junio de 2008

(31) Número de Solicitud

PA200800859

9

Comprobante de pago No.: 10-104,295
Comprobante de pago No.: 10-108,542
Comprobante de pago No.: 10-108,546
Comprobante de pago No.: 10-108,625
Comprobante de pago No.: 10-108,657

Fecha: 7 de diciembre de 2010
Fecha: 20 de diciembre de 2010
Fecha: 20 de diciembre de 2010
Fecha: 20 de diciembre de 2010
Fecha: 20 de diciembre de 2010

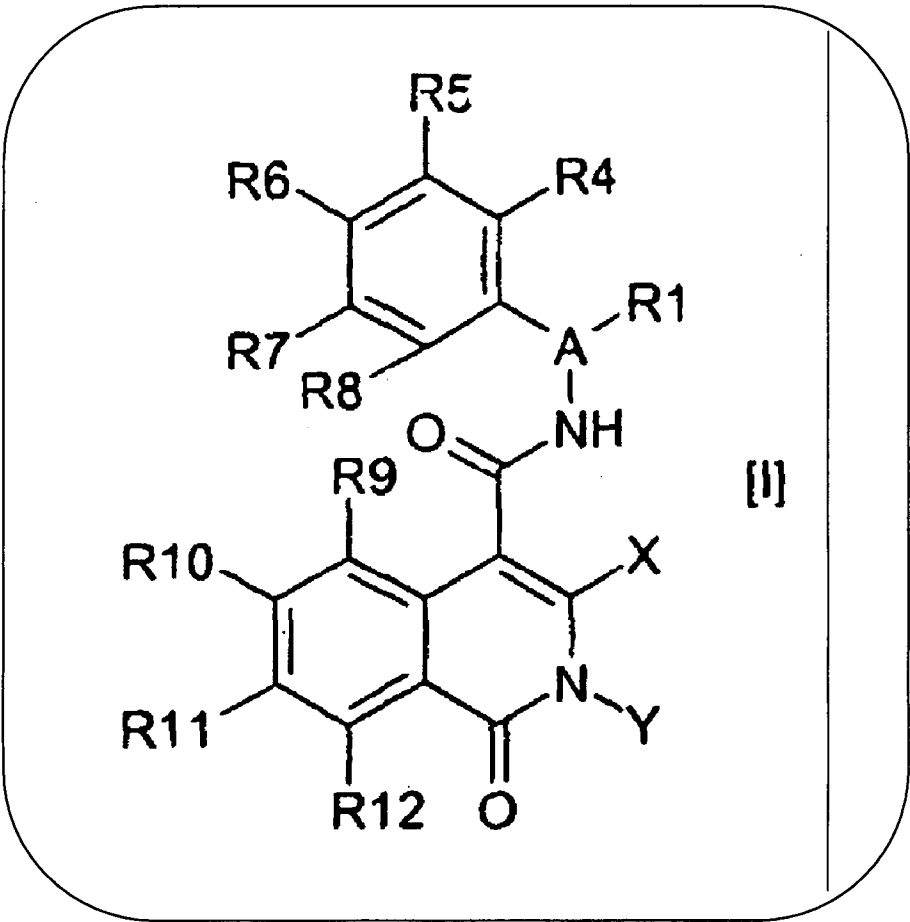
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 18 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$468.000.oo.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZFIRMA : Luz Clemencia De Páez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

ASA

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/156339 A1

Descripción:

Páginas 70 en el idioma original

Páginas 80 en español

Reivindicaciones: Número (s) 28

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñanzas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)
H. LUNDBECK A/S

of/domiciliado (s) en 9, Ottiliavej, DK-2500,
Copenhagen, DENMARK

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñanzas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequel by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives with

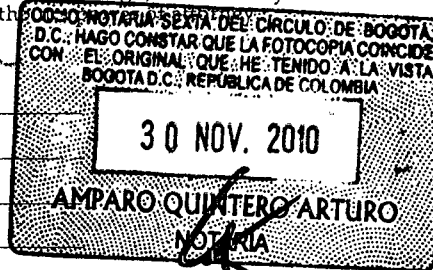
Given and signed this/Dado y firmado hoy
11 June 1998

in/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

John Meidahl Petersen
Signature
John Meidahl Petersen
Patent Department

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-1 (MINUTA N° 12.1.1.2.5)



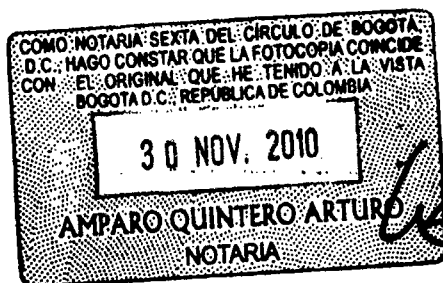
164033 06 0001.2101 12.06.98 RA
60100-02364/98 200.00 K

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

certification, on (1)
which grants the
exercise of its
to execute the
effect, please
acts (1), (2)

La suscrita Ilse Greby, notario público de Copenhague, Dinamarca, certifica que el señor

John Meidahl Petersen,

que en la fecha de hoy ha firmado ante mí el presente documento, está autorizado, según documentos justificativos que juzgo suficientes, para usar la firma de la sociedad denominada

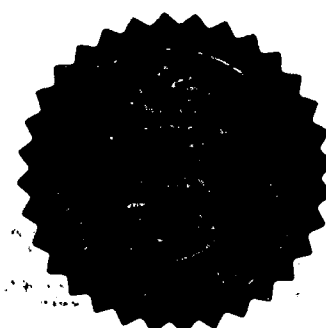
H. LUNBECK A/S,

domiciliada en 9, Ottiliavej, DK-2500 Copenhague, Dinamarca, y que legalmente existe y actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del Dinamarca.

En fé de lo cual pongo mi firma y el sello notarial.

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1998.

Ilse Greby
Ilse Greby
notario público



Derechos: 200,- DKK.

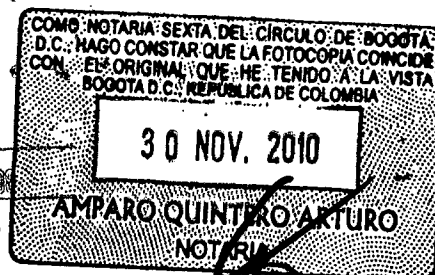


SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

ILSE GREBY

COPENHAGUE, EL 10 JUN 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.

Ingeborg Elgaard
INGEBORG ELGAARD





The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Denmark

of the municipality of Copenhagen
which company was established 14th October 1950
under registration number A/S 22.472
in the Danish Commerce and Companies Agency incorporated with
limited liability, is legally existing as a Danish Public
Company, limited by shares, and duly registered and incor-
porated under the provisions of the Company Legislation of the
Kingdom of Denmark.



Copenhagen, 11th May 1998

Pia Sødequist
Pia Sødequist

THE TRUE SIGNATURE OF

P. A. SØDEQUIST

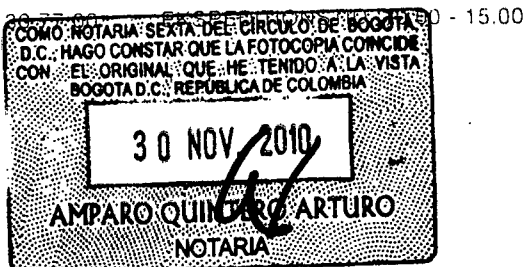
FOR THE MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS.

18 MAY 1998

FOR THE MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS.

E. A.

Inger Elgaard
INGER ELGAARD



8

CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

El suscrito, Cónsul de Colombia en Copenhague, Dinamarca, vistos los documentos presentados por los interesados,

C E R T I F I C A :

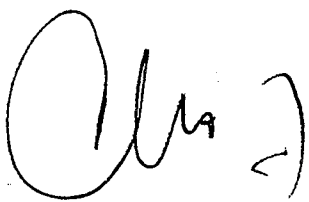
Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

Que la firma H. LUNDBECK A/S. existe legalmente, que ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes danesas y que el Sr. John Meidahl Petersen está autorizado para firmar el documento, de cuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr. A/S 22472, cuya copia se adjunta.

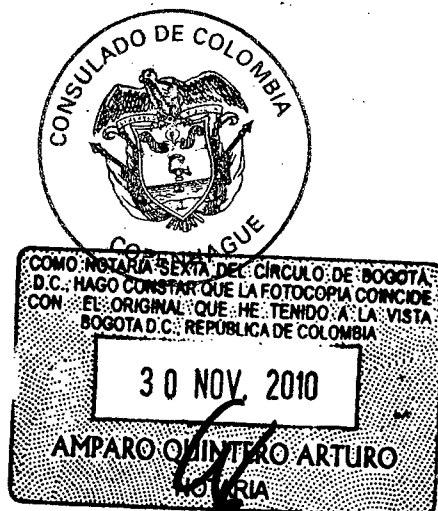
El suscrito Cónsul de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento.

"Se pagarán en Colombia los impuestos de Timbre que se ocasionen al ejecutar en Colombia las obligaciones emanadas del presente documento de conformidad con el artículo 519 del Estatuto tributario."

Copenhague, Junio 23 de 1.998.


CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia

Pagado : Impuesto Timbre USD. 6.00
Derechos Consulares USD: 100.00



9

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0807981 al español de un documento escrito en inglés, preparada por Jaime Armando Garavito Burgos, Traductor Oficial debidamente reconocido por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobado por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia mediante Resolución N° 034 de enero 11 de 1983

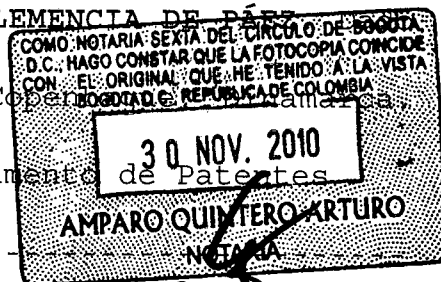
(En la parte superior central de las tres primeras páginas aparece sello redondo en relieve de la Embajada de Colombia en Copenhague, Dinamarca)

(Adherido en la esquina superior izquierda de las dos primeras hojas del documento aparece sello rojo de oblea, junto con sello en tinta del Notario Público de Copenhague, Dinamarca)

Documento escrito en inglés y español por medio del cual
H. LUNDBECK A/S, otorga poder a favor de GERMÁN CAVELIER,

GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca

(firmado) John Meidahl Petersen, Departamento de Patentes



CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) en español referente a la existencia legal de la sociedad H. LUNDBECK A/S y su representante autorizado John Meidahn Petersen, expedida el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca. (firmado) Ilse Greby, Notario Público (Aparece adherido sello notarial rojo de oblea)

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Copenhague, Dinamarca legaliza la firma de Ilse Greby, Notario Público el 19 de junio de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

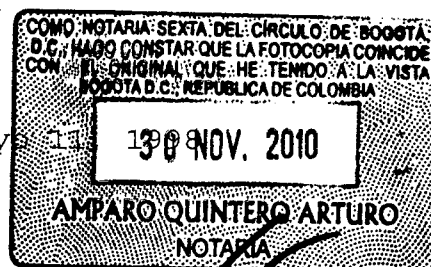
atestigua que

*"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Dinamarca*

del municipio de Copenhague, compañía que fue establecida el 14 de octubre de 1950 bajo el número de registro A/S 22.472 en la Agencia Danesa de Comercio y de Compañías constituida con responsabilidad limitada, existe legalmente como una Compañía Pública Danesa, limitada por acciones y debidamente registrada y constituida bajo las disposiciones de la Legislación de Compañías del Reino de Dinamarca.

(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo 11
(firmado)
Pia Sødequist



EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN COPENHAGUE, DINAMARCA CERTIFICA LA FIRMA DE PIA SØDEQUIST el 14 de mayo de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

N° 33-98. EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA en Copenhague, Dinamarca, certifica las funciones y firma de Inger Elgaard, el 23 de junio de 1988. Pagado impuesto de timbre y derechos

consulares. (firmado) CARLOS ARTURO MORALES, Cónsul de Colombia

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES en Santafé de Bogotá, D.C. certifica la firma y las funciones de Carlos Morales, el 1 de julio de 1998. N° 051248. (firmado) Jefe de Legalizaciones.

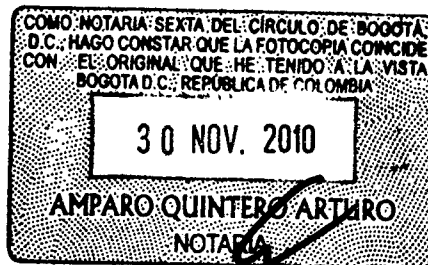
Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

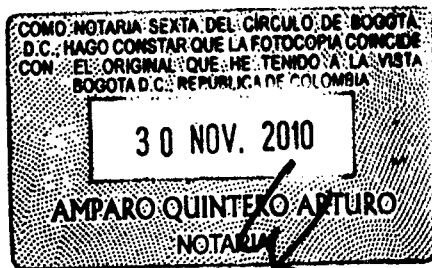
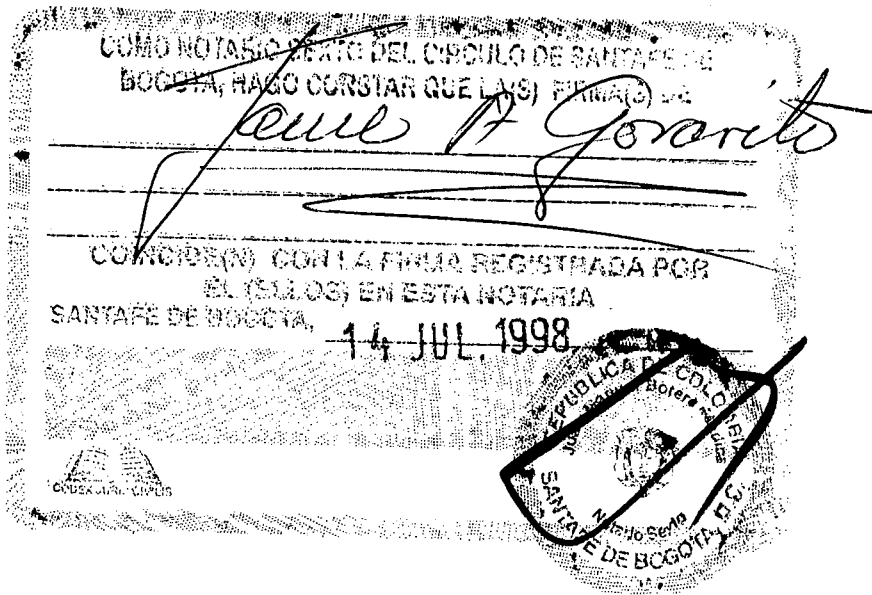
Santafé de Bogotá, D.C., julio 8 de 1998

COLO: 3003-801-001-0
WPCL3003- ID # 19

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 JUL 14 PM 12:18
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.
054833
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA





BOGOTA D.C. 30 NOV 2010
BOGOTA D.C. 30 NOV 2010

633423

BOGOTA D.C. 30 NOV 2010
BOGOTA D.C. 30 NOV 2010

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señor Jefe de la

DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Poderdante: H. LUNDBECK A/S

Poder conferido el: 11-06-98

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional N° 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

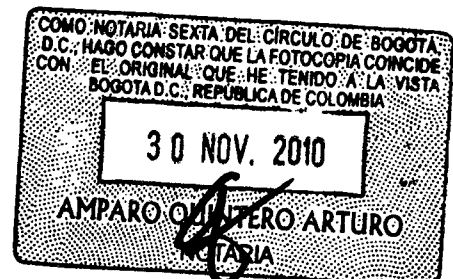
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Santafé de Bogotá D. C.

19 MAYO 1999

Ante MÍ JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Compareció(eron) personalmente,

quien(es) exhibió(eron) la(s) C. C.

2877924
438019

y la(s) Libreta(s) Militar(es):

802 = 832
31929

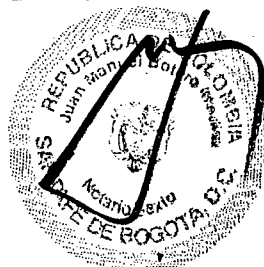
Identificado en Bogotá y declarando que la
presente documentación es copia
fidelidad del original que he tenido a la vista
en conformidad con lo establecido en el artículo 100

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

30 NOV. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIO

[Handwritten signature]



CAVELIER
ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : H. LUNDBECK A/S

Poder conferido el : 11/06/1998

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

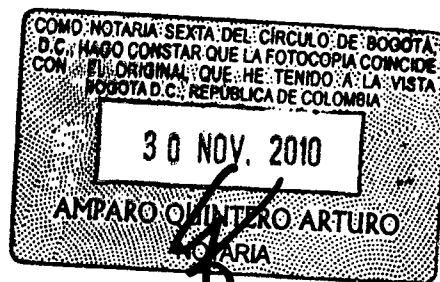
Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

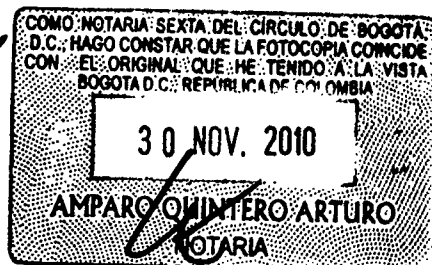
T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C. **22 OCT 2009**
 Ante mí **AMPARO QUINTERO ARTURO**,
 NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
 BOGOTÁ, D.C.
 Comparado(aron) **Emilio Ferrero**
Williamson y Luz Clemencia
Suárez de Róz
 Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.
CC 438019 TP 3429
CC 35456344 TP 23555
 Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
 en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia se firma esta diligencia.

Luz Clemencia Suárez de Róz



2011



Grundafg. 521386 02 0000.0023
60600-02104/2010



01.12.2010 RA
100,00 K

2112



True copy certified

01 DEC. 2010

Notariate of Copenhagen, Denmark

N.E. Christensen
N.E. Christensen

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Danmark

Country: Denmark

Dette offentlige dokument / This public document

2. er underskrevet af / has been signed by

N.E. Christensen

3. i egenskab af / acting in the capacity of

Notar / Notary Public

4. er forsynet med segl/stempel af / bears the seal/stamp of

Københavns Retskreds / Copenhagen County Court

Attesteret / Certified

5. i København

at Copenhagen

6. den 2. december 2010

the 02 December 2010

7. af Udenrigsministeriet

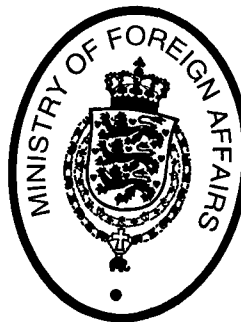
by the Ministry of Foreign Affairs of Denmark

8. Nr. / N° DNK-00183026

9. Segl/stempel / Seal/stamp:

10. Underskrift / Signature

Ole Schmidt



ASSIGNMENT

We,

Nikolay Khanzhin
Teglårdsvej 545, 2. tv
DK-3050 Humlebæk
Denmark

Søren Møller Nielsen
Åmosevej 15
DK-3400 Hillerød
Denmark

Karsten Juhl
Brydeholm 56
DK-2670 Greve
Denmark

Klaus Bæk Simonsen
Læssøegade 75
DK-5230 Odense M
Denmark

as the inventors, do hereby agree to assign, and hereby do assign, transfer and set over to

H. LUNDBECK A/S
9, Ottiliavej
DK-2500 Valby
DENMARK

(hereinafter designated the assignee), its successors, assignees and legal representatives, the entire right, title and interest in and to all subject matter invented by us and disclosed in Danish Patent Application No PA 200800859 filed on 23 June 2008 and corresponding patent applications, entitled

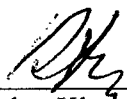
Isoquinolinone derivatives as NK3 antagonists

and in and to any and all divisional applications thereof; and in and to all corresponding patent applications and all Convention and Treaty Rights of any kind in all countries throughout the world, for all such subject matter.

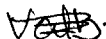
Further, we agree that we will communicate to said assignee or its representatives, any facts known to us respecting said invention, and testify in any legal proceedings, sign all lawful papers, execute all necessary assignment papers to cause any and all patents on said invention to be issued to said assignee, make all rightful oaths and generally do everything necessary or desirable to aid said assignee, its successors and assignees, to obtain and enforce proper protection for said invention.

The assignment does not involve payment of a consideration exceeding DKK 10 000.

Valby, 28 May 2009



Nikolay Khanzhin



Karsten Juhl

Søren Møller Nielsen

Klaus Bæk Simonsen

ASSIGNMENT

We,

Nikolay Khanzhin
Teglgårdsvej 545, 2. tv
DK-3050 Humlebæk
Denmark

Søren Møller Nielsen
Åmosevej 15
DK-3400 Hillerød
Denmark

Karsten Juhl
Brydeholm 56
DK-2670 Greve
Denmark

Klaus Bæk Simonsen
Læssøegade 75
DK-5230 Odense M
Denmark

as the inventors, do hereby agree to assign, and hereby do assign, transfer and set over to

H. LUNDBECK A/S
9, Ottiliavej
DK-2500 Valby
DENMARK

(hereinafter designated the assignee), its successors, assignees and legal representatives, the entire right, title and interest in and to all subject matter invented by us and disclosed in Danish Patent Application No PA 200800859 filed on 23 June 2008 and corresponding patent applications, entitled

Isoquinolinone derivatives as NK3 antagonists

and in and to any and all divisional applications thereof; and in and to all corresponding patent applications and all Convention and Treaty Rights of any kind in all countries throughout the world, for all such subject matter.

Further, we agree that we will communicate to said assignee or its representatives, any facts known to us respecting said invention, and testify in any legal proceedings, sign all lawful papers, execute all necessary assignment papers to cause any and all patents on said invention to be issued to said assignee, make all rightful oaths and generally do everything necessary or desirable to aid said assignee, its successors and assignees, to obtain and enforce proper protection for said invention.

The assignment does not involve payment of a consideration exceeding DKK 10 000.

Nikolay Khanzhin

Valby, 28 May 2009

Karsten Juhl

Søren Møller Nielsen

Klaus Bæk Simonsen

58

ASSIGNMENT

We,

Nikolay Khanzhin
Teglgårdsvej 545, 2. tv
DK-3050 Humlebæk
Denmark

Søren Møller Nielsen
Åmosevej 15
DK-3400 Hillerød
Denmark

Karsten Juhl
Brydeholm 56
DK-2670 Greve
Denmark

Klaus Bæk Simonsen
Læssøegade 75
DK-5230 Odense M
Denmark

as the inventors, do hereby agree to assign, and hereby do assign, transfer and set over to

H. LUNDBECK A/S
9, Ottiliavej
DK-2500 Valby
DENMARK

(hereinafter designated the assignee), its successors, assignees and legal representatives, the entire right, title and interest in and to all subject matter invented by us and disclosed in Danish Patent Application No PA 200800859 filed on 23 June 2008 and corresponding patent applications, entitled

Isoquinolinone derivatives as NK3 antagonists

and in and to any and all divisional applications thereof; and in and to all corresponding patent applications and all Convention and Treaty Rights of any kind in all countries through out the world, for all such subject matter.

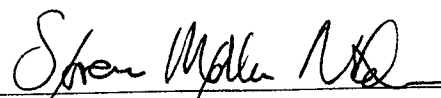
Further, we agree that we will communicate to said assignee or its representatives, any facts known to us respecting said invention, and testify in any legal proceedings, sign all lawful papers, execute all necessary assignment papers to cause any and all patents on said invention to be issued to said assignee, make all rightful oaths and generally do everything necessary or desirable to aid said assignee, its successors and assignees, to obtain and enforce proper protection for said invention.

The assignment does not involve payment of a consideration exceeding DKK 10 000.

Nikolay Khanzhin

Karsten Juhl

Valby, 28 May 2009



Søren Møller Nielsen

Klaus Bæk Simonsen

19

ASSIGNMENT

We,

Nikolay Khanzhin
Teglgårdsvej 545, 2. tv
DK-3050 Humlebæk
Denmark

Søren Møller Nielsen
Åmosevej 15
DK-3400 Hillerød
Denmark

Karsten Juhl
Brydeholm 56
DK-2670 Greve
Denmark

Klaus Bæk Simonsen
Læssøegade 75
DK-5230 Odense M
Denmark

as the inventors, do hereby agree to assign, and hereby do assign, transfer and set over to

H. LUNDBECK A/S
9, Ottiliavej
DK-2500 Valby
DENMARK

(hereinafter designated the assignee), its successors, assignees and legal representatives, the entire right, title and interest in and to all subject matter invented by us and disclosed in Danish Patent Application No PA 200800859 filed on 23 June 2008 and corresponding patent applications, entitled

Isoquinolinone derivatives as NK3 antagonists

and in and to any and all divisional applications thereof; and in and to all corresponding patent applications and all Convention and Treaty Rights of any kind in all countries throughout the world, for all such subject matter.

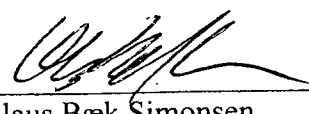
Further, we agree that we will communicate to said assignee or its representatives, any facts known to us respecting said invention, and testify in any legal proceedings, sign all lawful papers, execute all necessary assignment papers to cause any and all patents on said invention to be issued to said assignee, make all rightful oaths and generally do everything necessary or desirable to aid said assignee, its successors and assignees, to obtain and enforce proper protection for said invention.

The assignment does not involve payment of a consideration exceeding DKK 10 000.

Nikolay Khanzhin

Karsten Juhl

Søren Møller Nielsen

Valby, 28 May 2009 

Klaus Bæk Simonsen

TRADUCCIÓN OFICIAL 375/2010 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN IDIOMA INGLÉS REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL AUTORIZADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 Y DEBIDAMENTE INSCRITO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA.

CESIÓN

NOSOTROS, NIKOLAY KHANZHIN, Teglgårdsvej 545, 2, tv, DK-3050 Humlebaek, Dinamarca

Karsten, Juhl

Brydeholm 56

DK-2670 Greve

Dinamarca

Søren Møller Nielsen, Åmosevej 15, DK-3400 Hillerød, Dinamarca

Klaus Bæk Simonsen

Læssøegade Odense M

Dinamarca

En nuestra calidad de inventores, por la presente acordamos ceder, como en efecto cedemos y transferimos a

H. LUNDBECK A/S

9, Ottiliavej

DK-2500 COPENHAGEN-Valby DINAMARCA

(que a continuación llamaremos el cesionario), sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todo el derecho, título e interés sobre todo el invento realizado por nosotros y revelado en la Solicitud danesa de patente No. PA 200800859 presentada el 23 de junio de 2008 y las solicitudes de patente correspondientes, tituladas:

"DERIVADOS DE ISOQUINOLINA COMO ANTAGONISTA DE NK3"


EDUARDO CALADO NOGUERA
TRADUCTOR OFICIAL
Inglés - Español - Inglés
Res. 541 Febrero de 1976

y sobre cualquier solicitud divisional de la misma; y sobre todas las solicitudes de patente correspondientes y los derechos por tratado o convención de cualquier tipo en todos los países del mundo, para dicho invento.

Además acordamos que comunicaremos a dicho cesionario o sus representantes, cualquier hecho conocido a nosotros con respecto a dicho invento y testificaremos en cualquier actuación legal, firmaremos todos los documentos jurídicos y los documentos de cesión necesarios para hacer que todas las patentes requeridas se expidan a nombre de dicho cesionario, se hagan todos los juramentos necesarios y en general todo lo que se requiera hacer para ayudar a dicho cesionario, sus sucesores y cesionarios a obtener y hacer cumplir la protección adecuada de dicho invento.

La cesión no implica pago de una compensación mayor a 10000 coronas danesas. FIRMADO: NIKOLAY KHANZHIN, INVENTOR

FIRMADO: KARSTEN JUHL

FIRMADO: Søren Møller Nielsen

FIRMADO: Klaus Bæk Simonsen

LUGAR Y FECHA: Valby, 28 de mayo de 2009

Sello: Copia verídica certificada, 1 de diciembre de 2010

Notariado de Copenhague Dinamarca

Firmado: N. E. CHRISTENSEN

APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAÍS: DINAMARCA

Este documento público

2. ha sido firmado por N. E. CHRISTENSEN

Eduardo Calado
Eduardo Calado
TRADUCTOR OFICIAL
Inglés - Español - Inglés
Res. 541 Febrero de 1976

- 3. quien actúa en su calidad de NOTARIO PÚBLICO
 - 4. lleva el sello/estampilla DE LA CORTE DEL CONDADO DE COPENHAGUE CERTIFICADO
 - 5. en Copenhague. 6. el 2 de diciembre de 2010
 - 7. por el Ministerio de relaciones exteriores de Dinamarca.
 - 8. No. DNK 00183026
 - 9. Sello/estampilla: MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
 - 10. Firma: OLE SCHMIDT
- COLO-3003-841-104-4
- 1 HORA 30 MINUTOS. 421 palabras
- ECN\ECN\ID-183981\WPCL002G
- Bogotá, 16 de diciembre de 2010.

Eduardo Calado
BOGOTÁ D.C.
2010 DIC 17 A 11:32

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

041524
Eduardo Calado
COPIA FIRMADA POR EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

23

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
30 December 2009 (30.12.2009)

(10) International Publication Number
WO 2009/156339 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 401/04 (2006.01) C07D 413/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) C07D 417/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) A61K 31/4725 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)

[DK/DK]; Åmosevej 15, DK-3400 Hillerød (DK). SI-MONSEN, Klaus, Bæk [DK/DK]; Læssøegade 75, DK-5230 Odense M (DK).

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/057660

(22) International Filing Date:

19 June 2009 (19.06.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

PA200800859 23 June 2008 (23.06.2008) DK
61/074,740 23 June 2008 (23.06.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US): H. LUNDBECK A/S [DK/DK]; Ottiliavej 9, DK-2500 Valby (DK).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): KHANZHIN, Nikolay [RU/DK]; Teglgårdsvej 545, 2. tv, DK-3050 Humlebæk (DK). JUHL, Karsten [DK/DK]; Brydeholm 56, DK-2670 Greve (DK). NIELSEN, Søren, Møller

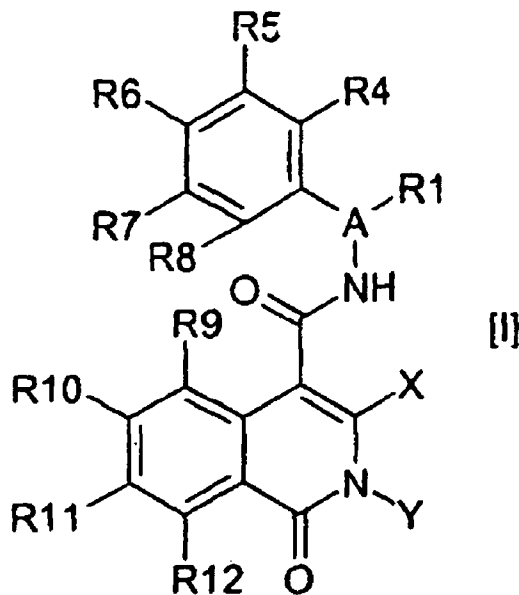
(74) Common Representative: H. LUNDBECK A/S; Corporate Patents, Ottiliavej 9, DK-2500 Valby (DK).

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: ISOQUINOLINONE DERIVATIVES AS NK3 ANTAGONISTS



(57) Abstract: Isoquinolone derivatives of the general formula I are provided. The compounds are NK3 antagonists and useful for the treatment of e.g. psychosis and schizophrenia.

WO 2009/156339 A1

28

WO 2009/156339 A1 

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

Isoquinolinone derivatives as NK3 antagonists

Field of the invention

The present invention relates to compounds useful in therapy, in particular in the treatment of psychosis, to compositions comprising said compounds, and to methods of treating diseases comprising the administration of said compounds.

Background of the invention

The currently approved antipsychotic drugs share the common feature of reducing the dopamine signalling in the brain. This is achieved through either a dopamine D2 receptor antagonistic or partial agonistic effect. The first generation antipsychotics (also referred to as “typical”) are often associated with extra-pyramidal side effects wherefore the use of these agents have diminished. Second generation or “atypical” antipsychotics in addition to the D2 receptor affinity have affinity to the serotonin receptor 2A (5-HT_{2A}). Some atypical antipsychotics in addition have affinity for the 5-HT_{2C}, 5-HT₆, or 5-HT₇ receptors. Atypical antipsychotics give rise to fewer extra-pyramidal side effects, but are still hampered by weight gain and QT_C effects. Examples of atypicals are clozapine, olanzapine and risperidone.

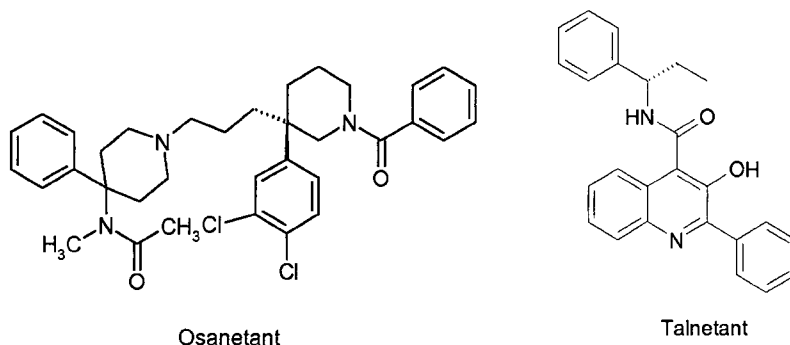
More recently, neurokinin receptors have been suggested as targets for CNS diseases [Albert, *Expert Opin. Ther. Patents*, 14, 1421-1433, 2004]. Neurokinins (or tachykinins) are a family of neuropeptides, which include substance P (SP), neurokinin A (NKA), and neurokinin B (NKB). The biological effects of these substances are primarily effected through binding to and activation of the three neurokinin receptors NK1, NK2, and NK3. Although some cross reactivity probably exists, SP has the highest affinity and is believed to be the endogenous ligand for NK1, and likewise for NKA and NK2, and for NKB and NK3.

NK3 is primarily expressed centrally in regions including cortical regions, such as frontal, parietal and cingulated cortex; nuclei of the amygdala, such as the basal, central and lateral nuclei; the hippocampus; and mesencephalon structures, such as ventral tegmental area, substantia nigra pars compacta, and dorsal raphe nuclei [Spooren et al, *Nature Reviews*, 4, 967-975, 2005]. The NK3 receptor is expressed on dopaminergic neurons, and Spooren et al has suggested that the antipsychotic effects of NK3 antagonists are mediated by an

28

inhibition of the dopamine tone, particularly at the D2 receptor combined with a reduction of the serotonergic tone, particularly at the 5-HT_{2A} receptor.

Two structurally distinct NK3 antagonists, namely talnetant and osanetant, have been clinically tested for antipsychotic, and in particular antischizophrenic effects.



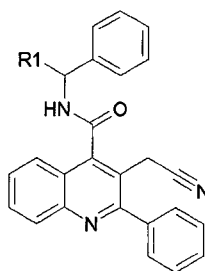
5

Osanetant proved superior to placebo in clinical trials, in particular on positive symptoms of psychosis, i.e. delusions, hallucinations and paranoia [*Am.J.Psychiatry*, 161, 2004, 975-984]. Similarly, talnetant has been shown in clinical trials to ameliorate the cognitive behaviour of schizophrenics [*Curr.Opion.Invest.Drug*, 6, 717-721, 2005].

- 10 Nevertheless, both compounds are hampered by poor pharmacokinetic and pharmacodynamic properties including poor solubility, poor bioavailability, relatively high clearance, and poor blood-brain barrier penetration [*Nature reviews*, 4, 967-975, 2005]. These results lend support to the notion that the NK3 receptor is a promising target for the treatment of e.g. psychosis, however emphasising the need for identifying compounds with adequate
- 15 pharmacokinetic and pharmacodynamic properties.

WO95/32948 discloses a range of quinoline derivatives, including talnetant as NK3 antagonists.

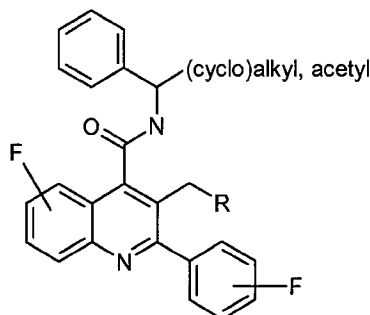
More recently, WO 2006/130080 discloses compounds having the core structure



- 20 which compounds are said to be NK3 antagonists; and WO 2006/050991 and WO 2006/050992 disclose further quinolinecarboxamides derivatives, which derivatives are said to be NK3 antagonists.

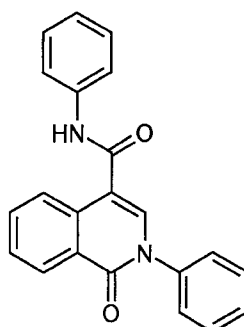
25

WO 2005/014575 discloses compounds of the formula

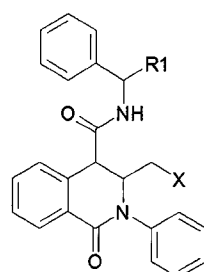


wherein R represents N-containing heterocycles, i.e. pyrazolyl, triazolyl and tetrazolyl.

Finally, *Ind.J.Chem. Section B*, 18B, 304-306, 1979 discloses a study on the synthesis
5 of compounds with the following core structure



After the priority date of the present application, WO 2008/131779 has published
disclosing NK3 antagonists of the general structure

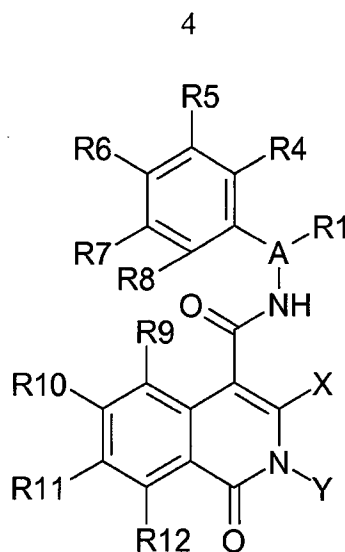


10 wherein R1 represents inter alia alkyl, and wherein X represents a cyclic moiety with at least
one nitrogen ring atom.

Summary of the invention

The present inventors have surprisingly found that certain isoquinolinone derivatives
are potent NK3 antagonists, which may as such be used in the treatment of e.g. psychosis.

15 Accordingly, in one embodiment the invention relates to a compound of formula I



wherein A represent N, CH or CR¹;

each R¹ independently represents hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, -C(O)-C₁₋₆alkyl, -C(O)-C₂₋₆alkenyl, -C(O)-C₂₋₆alkynyl, -C(O)-O-C₁₋₆alkyl, -C(O)-O-C₂₋₆alkenyl, -

5 C(O)-O-C₂₋₆alkynyl or phenyl, wherein said phenyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl or C₂₋₆alkynyl is optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, hydroxyl, haloC₁₋₆alkyl, nitro, C₁₋₆alkoxy, and NR²R³;

X represents hydrogen, C₁₋₆alkyl or -CR^aR^b-X', wherein X' represents a monocyclic saturated moiety having 5-6 ring atoms one of which is N and wherein one or two additional
10 ring atom may be a hetero atom selected from N, O and S, which monocyclic ring may be substituted with one or more substituent W, wherein W is selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, or (=O);

R^a and R^b each individually represent hydrogen, -CH₃ or halogen;

Y represents a hetero aromatic moiety having 5-6 ring atoms, wherein 1-4 of said ring atoms
15 are selected from N, O and S, which hetero aromatic moiety may optionally be benzo-fused, and which hetero aromatic moiety may be substituted with one or more substituent Z,

wherein Z is selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, cyano, halogen, hydroxy, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆haloalkyl, and NR²R³; wherein each of R² and R³ independently represents hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, hydroxyC₁₋₆alkyl, or haloC₁₋₆alkyl;

20 each of R⁴-R⁸ and R⁹-R¹² independently represents hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, halogen, NR²R³, hydroxy, cyano, nitro, C₁₋₆alkoxy, haloC₁₋₆alkyl or hydroxyC₁₋₆alkyl;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

In one embodiment, the invention relates to a compound of formula I and pharmaceutically acceptable salts thereof for use in therapy.

In one embodiment, the invention relates to a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I and pharmaceutically acceptable salts thereof.

5 In one embodiment, the invention relates to a method of treatment, which methods comprise the administration of a therapeutically effective amount of a compound of formula I and pharmaceutically acceptable salts thereof to a patient in need thereof.

In one embodiment, the invention relates to the use of a compound of formula I and pharmaceutically acceptable salts thereof in the manufacture of a medicament.

10 In one embodiment, the invention relates to a compound of formula I and pharmaceutically acceptable salts thereof for use in the treatment of diseases.

Definitions

In the present context, "alkyl" is intended to indicate a straight, branched and/or cyclic saturated hydrocarbon. In particular, "C₁₋₆alkyl" is intended to indicate such hydrocarbon
15 having 1, 2, 3, 4, 5, or 6 carbon atoms. Examples of C₁₋₆alkyl include methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, 2-methyl-propyl, tert.-butyl, and cyclopropylmethyl.

In the present context, "alkenyl" is intended to indicate a non-aromatic, straight, branched and/or cyclic hydrocarbon comprising at least one carbon-carbon double bond. In
20 particular, "C₂₋₆alkenyl" is intended to indicate such hydrocarbon having 2, 3, 4, 5, or 6 carbon atoms. Examples of C₂₋₆alkenyl include ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, and cyclohexenyl.

In the present context, "alkynyl" is intended to indicate a non-aromatic, straight, branched and/or cyclic hydrocarbon comprising at least one carbon-carbon triple bond and
25 optionally also one or more carbon-carbon double bonds. In particular "C₂₋₆alkynyl" is intended to indicate such hydrocarbon having 2, 3, 4, 5, or 6 carbon atoms. Examples of C₂₋₆alkynyl include ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butyne, 2-butyne and 3-butyne.

In the present context "halogen" is intended to indicate members of the 7th group of the periodic system, e.g. fluoro, chloro, bromo, and iodo.

30 In the present context, "alkoxy" is intended to indicate a moiety of the formula -OR', wherein R' indicates alkyl as defined above. In particular "C₁₋₆alkoxy" is intended to indicate such moiety wherein the alkyl part has 1, 2, 3, 4, 5, or 6 carbon atoms.

In the present context, haloalkyl is intended to indicate an alkyl as defined above substituted with one or more halogens. In particular, haloC₁₋₆alkyl is intended to indicate a moiety wherein the alkyl part has 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms. One example of haloalkyl is trifluoromethyl.

5 In the present context, pharmaceutically acceptable salts include pharmaceutical acceptable acid addition salts, pharmaceutically acceptable metal salts, ammonium and alkylated ammonium salts. Acid addition salts include salts of inorganic acids as well as organic acids.

10 Examples of suitable inorganic acids include hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, phosphoric, sulfuric, sulfamic, nitric acids and the like.

Examples of suitable organic acids include formic, acetic, trichloroacetic, trifluoroacetic, propionic, benzoic, cinnamic, citric, fumaric, glycolic, itaconic, lactic, methanesulfonic, maleic, malic, malonic, mandelic, oxalic, picric, pyruvic, salicylic, succinic, methane sulfonic, ethanesulfonic, tartaric, ascorbic, pamoic, bismethylene salicylic, 15 ethanedisulfonic, gluconic, citraconic, aspartic, stearic, palmitic, EDTA, glycolic, p-aminobenzoic, glutamic, benzenesulfonic, p-toluenesulfonic acids, theophylline acetic acids, as well as the 8-halotheophyllines, for example 8-bromotheophylline and the like. Further examples of pharmaceutical acceptable inorganic or organic acid addition salts include the pharmaceutically acceptable salts listed in J. Pharm. Sci. 1977,66,2, which is incorporated 20 herein by reference.

Examples of metal salts include lithium, sodium, potassium, magnesium salts and the like.

25 Examples of ammonium and alkylated ammonium salts include ammonium, methyl-, dimethyl-, trimethyl-, ethyl-, hydroxyethyl-, diethyl-, n-butyl-, sec-butyl-, tert-butyl-, tetramethylammonium salts and the like.

In the present context, a "ring atom" is intended to indicate the atoms constituting a ring, and ring atoms are selected from C, N, O and S. As an example, benzene and toluene both have 6 carbons as ring atoms whereas pyridine has 5 carbons and 1 nitrogen as ring atoms.

30 In the present context, a "mono-cyclic moiety" is intended to indicate a ring formed structure comprising only one ring.

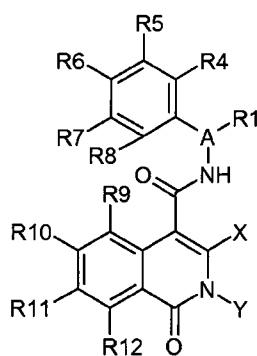
In the present context, the term "therapeutically effective amount" of a compound means an amount sufficient to cure, alleviate or partially arrest the clinical manifestations of

a given disease and its complications in a therapeutic intervention comprising the administration of said compound. An amount adequate to accomplish this is defined as "therapeutically effective amount". Effective amounts for each purpose will depend on the severity of the disease or injury as well as the weight and general state of the subject. It will be understood that determining an appropriate dosage may be achieved using routine experimentation, by constructing a matrix of values and testing different points in the matrix, which is all within the ordinary skills of a trained physician.

In the present context, the term "treatment" and "treating" means the management and care of a patient for the purpose of combating a condition, such as a disease or a disorder. The term is intended to include the full spectrum of treatments for a given condition from which the patient is suffering, such as administration of the active compound to alleviate the symptoms or complications, to delay the progression of the disease, disorder or condition, to alleviate or relief the symptoms and complications, and/or to cure or eliminate the disease, disorder or condition as well as to prevent the condition, wherein prevention is to be understood as the management and care of a patient for the purpose of combating the disease, condition, or disorder and includes the administration of the active compounds to prevent the onset of the symptoms or complications. Nonetheless, prophylactic (preventive) and therapeutic (curative) treatments are two separate aspects of the invention. The patient to be treated is preferably a mammal, in particular a human being.

Detailed description of the invention

In one embodiment, the invention provides compounds (i.e. the compounds of the invention) according to formula I



32

wherein A represent N, CH or CR¹;

each R¹ independently represents hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, -C(O)-C₁₋₆alkyl, -C(O)-C₂₋₆alkenyl, -C(O)-C₂₋₆alkynyl, -C(O)-O-C₁₋₆alkyl, -C(O)-O-C₂₋₆alkenyl, -C(O)-O-C₂₋₆alkynyl or phenyl, wherein said phenyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl or C₂₋₆alkynyl is optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, hydroxyl, haloC₁₋₆alkyl, nitro, C₁₋₆alkoxy, and NR²R³;

X represents hydrogen, C₁₋₆alkyl or -CR^aR^b-X', wherein X' represents a monocyclic saturated moiety having 5-6 ring atoms one of which is N and wherein one or two additional ring atom may be a hetero atom selected from N, O and S, which monocyclic ring may be substituted with one or more substituent W, wherein W is selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, or (=O);

R^a and R^b each individually represent hydrogen, -CH₃ or halogen;

Y represents a hetero aromatic moiety having 5-6 ring atoms, wherein 1-4 of said ring atoms are selected from N, O and S, which hetero aromatic moiety may be benzo-fused, and which

hetero aromatic moiety may be substituted with one or more substituent Z, wherein Z is selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, cyano, halogen hydroxy, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆haloalkyl, and NR²R³; wherein each of R² and R³ independently represents hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, hydroxyC₁₋₆alkyl, or haloC₁₋₆alkyl;

each of R⁴-R⁸ and R⁹-R¹² independently represent hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, halogen, NR²R³, hydroxy, cyano, nitro, C₁₋₆alkoxy, haloC₁₋₆alkyl or hydroxyC₁₋₆alkyl;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Example of such mono-cyclic saturated moieties having 5-6 ring atoms one of which is N and wherein one or two additional ring atoms may be a hetero atom selected from N, O, S include piperazinyl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, pyrrazolidinyl, piperidyl, morpholinyl, and thiomorpholinyl.

Examples of such hetero aromatic moiety having 5-6 ring atoms, wherein 1-4 of said ring atoms are selected from N, O and S include furyl, pyranal, isothiazolyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, 4H-[1,2,4]triazolyl, thienyl, thiazolyl, 1H-pyrazolyl, 1H-imidazolyl, [1,3,4]thiadiazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrrolyl, pyridyl, and pyrazinyl.

In one embodiment, A represents CH.

In one embodiment, R¹ represents C₁₋₆alkyl, such as ethyl, cyclopropyl, cyclobutyl or cyclopentyl.

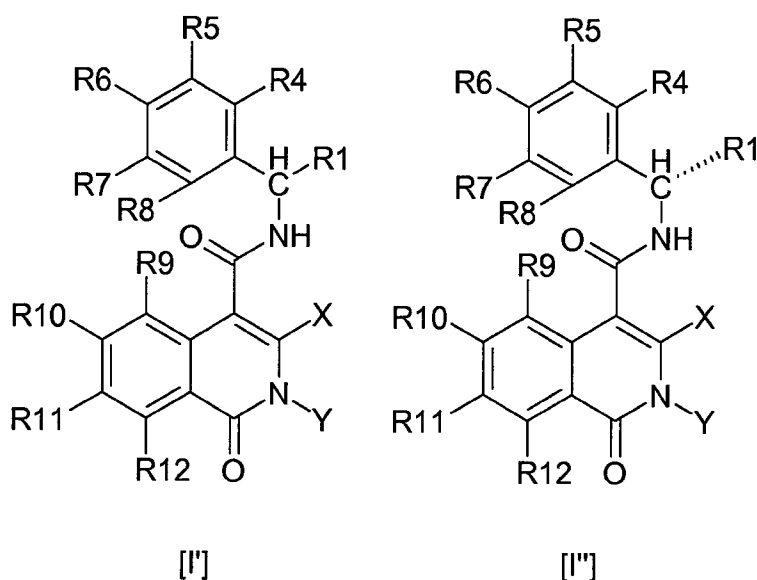
In one embodiment, X represents H, methyl or $-\text{CH}_2-\text{X}'$, wherein X' represents a monocyclic moiety selected from piperazinyl and pyrrolidinyl, wherein said monocyclic moiety may be substituted with one or more substituents W, wherein W is selected from C_{1-6} alkyl and (=O). In particular, X represents methyl.

5 In one embodiment, Y represents a hetero aromatic moiety having 5-6 ring atoms, wherein 1-3 of said ring atoms are selected from N, O and S, and which hetero aromatic moiety may be substituted with one or more substituent Z, wherein Z is selected from C_{1-6} alkyl, cyano, halogen C_{1-6} alkoxy, and NR^2R^3 ; wherein each of R^2 and R^3 independently represents hydrogen or C_{1-6} alkyl. In particular, Y represents a hetero aromatic moiety
10 selected from 4H-[1,2,4]triazolyl, thienyl, thiazolyl, 1H-pyrazolyl, 1H-imidazolyl, [1,3,4]thiadiazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrrolyl, pyridyl, or pyrazinyl.

In one embodiment, R^4-R^8 independently represent hydrogen or halogen. In particular, R^7 represents halogen and R^4 , R^5 , and R^8 represent hydrogen.

In one embodiment, R^9-R^{12} independently represent hydrogen or halogen. In
15 particular, R^9-R^{11} represent hydrogen and R^{12} represents halogen.

In one embodiment, the compounds of the invention are defined by formula I' or I''



20 wherein R^1 represents C_{1-6} alkyl;
X represents hydrogen, C_{1-6} alkyl or $-\text{CH}_2-\text{X}'$, wherein X' represents piperazinyl or pyrrolidinyl, wherein said piperazinyl or pyrrolodinyl may be substituted with one or more substituents W, wherein W is selected from C_{1-6} alkyl and (=O);

wherein Y represents a hetero aromatic moiety having 5-6 ring atoms, wherein 1-4 of said ring atoms are selected from N, O and S, which hetero aromatic moiety may optionally be benzo-fused, and which hetero aromatic moiety may be substituted with one or more substituent Z, wherein Z is selected from C₁₋₆alkyl, cyano, halogen, hydroxy, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆haloalkyl, and NR²R³; wherein each of R² and R³ independently represents hydrogen or C₁₋₆alkyl;
 each of R⁴-R⁸ and R⁹-R¹² independently represent hydrogen, halogen C₁₋₆alkoxy or C₁₋₆haloalkyl;
 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

In one embodiment, wherein the compounds of the invention are defined by formula I' or I'', R¹ represents ethyl, cyclopropyl, or cyclobutyl.

In one embodiment, wherein the compounds of the invention are defined by formula I' or I'', R¹ represents ethyl, cyclopropyl, or cyclobutyl; X represents C₁₋₆alkyl, such as methyl; Y represents a hetero aromatic moiety having 5-6 ring atoms, wherein 1-4 of said ring atoms are selected from N, O and S, and which hetero aromatic moiety may be substituted with one or more substituent Z, wherein Z is selected from C₁₋₆alkyl, cyano, halogen hydroxy, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆haloalkyl, and NR²R³; wherein each of R² and R³ independently represents hydrogen or C₁₋₆alkyl; R⁴-R⁸ independently represent hydrogen or halogen; and R⁹-R¹² independently represent hydrogen or halogen. In particular, R⁷ represents halogen and R⁴, R⁵, and R⁸ represent hydrogen; and R⁹-R¹¹ represent hydrogen and R¹² represents halogen. In particular, Y represents a hetero aromatic moiety selected from 4H-[1,2,4]triazolyl, thienyl, thiazolyl, 1H-pyrazolyl, 1H-imidazolyl, [1,3,4]thiadiazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrrolyl, pyridyl, or pyrazinyl.

In one embodiment, compounds of the invention are selected from a list comprising

1a 3-Methyl-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide

1b 3-Methyl-1-oxo-2-[1,2,4]triazol-4-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide

1c 3-Methyl-1-oxo-2-thiophen-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide

2a 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide

- 2aa** 8-Fluoro-3-methyl-2-(5-methyl-isoxazol-3-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2ab** 8-Fluoro-3-methyl-2-(5-methyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 5 **2ac** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyrrol-1-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2ad** 8-Fluoro-3-methyl-2-(5-methyl-thiazol-2-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2ae** 2-(3-Cyano-thiophen-2-yl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-
- 10 carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2af** 8-Fluoro-2-isoxazol-3-yl-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2b** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyridin-2-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 15 **2c** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyrazin-2-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2d** 2-(6-Chloro-pyridin-3-yl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2e** 8-Fluoro-2-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-
- 20 carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2f** 2-(2-Amino-pyridin-3-yl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2j** 8-Fluoro-2-(2-fluoro-pyridin-3-yl)-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 25 **2k** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyrimidin-5-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2l** 8-Fluoro-3-methyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2m** 8-Fluoro-3-methyl-2-(2-methyl-pyridin-3-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-
- 30 carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2n** 8-Fluoro-2-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide

- 2o** 8-Fluoro-3-methyl-2-(4-methyl-pyridin-3-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2p** 8-Fluoro-3-methyl-2-(5-methyl-pyridin-3-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 5 **2r** 8-Fluoro-3-methyl-2-(4-methyl-thiazol-2-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2s** 2-(1,3-Dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2t** 8-Fluoro-3-methyl-2-(2-methyl-imidazol-1-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-
- 10 carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2u** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-[1,2,4]triazol-4-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2v** 2-(5-Ethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 15 **2w** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-thiazol-2-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2x** 2-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2y** 2-(3,5-Dimethyl-[1,2,4]triazol-4-yl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-
- 20 carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2z** 2-(2,5-Dimethyl-2H-pyrazol-3-yl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 3a** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 25 **3b** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyrazin-2-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 3c** 8-Fluoro-3-methyl-2-(5-methyl-isoxazol-3-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 3d** 8-Fluoro-2-(6-hydroxy-pyridin-3-yl)-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-
- 30 carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 4a** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-cyclobutyl-phenyl-methyl)-amide

33

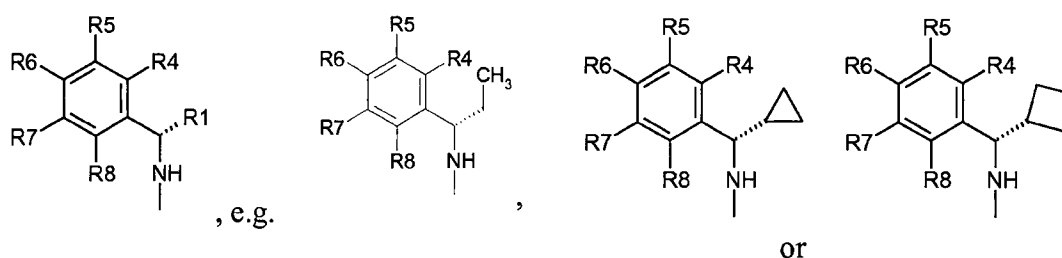
- 5a** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3,4-difluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 5b** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 5 **5c** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3,4-difluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 6a** 3-(4-tert-Butyl-piperazin-1-ylmethyl)-8-fluoro-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 6b** 8-Fluoro-1-oxo-3-(2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl)-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 10 **7a** 4-({[(S)-Cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amino}-methyl)-7,8-difluoro-3-methyl-2-pyridin-3-yl-2H-isoquinolin-1-one
- 5d** N'-(3-Methyl-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carbonyl)-N-phenyl-hydrazinecarboxylic acid methyl ester
- 15 **7b** 7,8-Difluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyrazin-2-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 5e** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3,5-difluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 20 **5f** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 7c** 6,8-Difluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 3e** 2-(6-Bromo-pyridin-3-yl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 25 **2ag** 8-Fluoro-3-methyl-2-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 3f** 8-Fluoro-3-methyl-2-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 30 **8a** 8-Hydroxy-3-methyl-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.

Further, the compounds of the invention may exist in unsolvated as well as in solvated forms with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol and the like.

In general, the solvated forms are considered equivalent to the unsolvated forms for the purposes of this invention.

The compounds of the present invention may have one or more asymmetric carbons and it is intended that any optical isomers (i.e. enantiomers or diastereomers), as separated, pure or partially purified optical isomers and any mixtures thereof including racemic mixtures, i.e. a mixture of stereoisomers, are included within the scope of the invention. In particular, when A represents CH or CR¹, A may be an optical centre giving rise to two optical isomers, an R form and an S form. In one embodiment, the compounds of the present invention have the S form.

In a particular embodiment, the compounds of the present invention have the following absolute configuration around A, A being CH



In this context is understood that when specifying the enantiomeric form, then the compound is in enantiomeric excess, e.g. essentially in a pure form. Accordingly, one embodiment of the invention relates to a compound of the invention having an enantiomeric excess of at least 60%, at least 70%, at least 80%, at least 85%, at least 90%, at least 96%, preferably at least 98%.

Racemic forms can be resolved into the optical antipodes by known methods, for example by separation of diastereomeric salts thereof with an optically active acid, and liberating the optically active amine compound by treatment with a base. Another method for resolving racemates into the optical antipodes is based upon chromatography of an optically active matrix. The compounds of the present invention may also be resolved by the formation of diastereomeric derivatives. Additional methods for the resolution of optical isomers, known to those skilled in the art, may be used. Such methods include those discussed by J. Jaques, A. Collet and S. Wilen in "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981). Optically active compounds can also be prepared from optically active starting materials.

Furthermore, when a double bond or a fully or partially saturated ring system is present in the molecule geometric isomers may be formed. It is intended that any geometric isomers, as separated, pure or partially purified geometric isomers or mixtures thereof are included within the scope of the invention. Likewise, molecules having a bond with restricted rotation may form geometric isomers. These are also intended to be included within the scope of the present invention.

Furthermore, some of the compounds of the present invention may exist in different tautomeric forms and it is intended that any tautomeric forms that the compounds are able to form are included within the scope of the present invention.

NK3 receptor antagonists have been implicated in various diseases in addition to psychosis and schizophrenia discussed above. Langlois et al in *J.Pharm.Exp.Ther.*, 299, 712-717, 2001, concludes that NK3 antagonists may be applicable in CNS diseases in general, and in anxiety and depression in particular. Yip et al in *Br.J.Pharm.*, 122, 715-722, 1997 further implicates NK3 antagonists in diverse brain functions, such as cortical processing, learning and memory, neuroendocrine and behavioral regulation. Additional studies have shown that NKB and NK3 receptors are involved in pain, and that NK3 antagonists have an antinociceptive and analgesic effect [Fioramonti, *Neurogastroenterol.Motil.*, 15, 363-369, 2003]. Mazelin et al in *Life Sci.*, 63, 293-304, 1998 show that NK3 antagonists have an effect in gut inflammation and concludes that such antagonists may be used in the treatment of irritable bowel syndrome (IBS). In addition, NK3 antagonists have in *in vivo* models been demonstrated to be useful in the treatment of airway related diseases, such as asthma, airway hyperresponsiveness, cough, and bronchostriction [Daoui, *Am.J.Respir.Crit.Care Med.*, 158, 42-48, 1998]. Maubach et al in *Neurosci.*, 83, 1047-1062, 1998 show that NKB and the NK3 agonist senktide increase the frequency and duration of epileptiform discharges, and thus by inference that NK3 antagonists have a anticonvulsive potential. Finally, Kemel et al in *J.Neurosci.*, 22, 1929-1936, 2002, suggests the use of NK3 antagonists in the treatment of Parkinson's Disease.

Accordingly, clinical, pre-clinical, *in vivo* and *in vitro* studies support that NK3 receptor antagonists are of relevance for the treatment of various disorders including psychosis, schizophrenia, depression, anxiety, cognitive impairment, obesity, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, pain, convulsions, cough, asthma, airway hyperresponsiveness, microvascular hypersensitivity, bronchoconstriction, gut inflammation, and inflammatory bowel syndrome.

Schizophrenia may be classified into subgroups. The paranoid type is characterised by delusions and hallucinations and absence of thought disorder, disorganized behavior and affective flattening. The disorganized type, which is also named 'hebephrenic schizophrenia' in the ICD, in which thought disorder and flat affect are present together. The catatonic type, in which prominent psychomotor disturbances are evident, and symptoms may include catatonic stupor and waxy flexibility. The undifferentiated type in which psychotic symptoms are present but the criteria for paranoid, disorganized, or catatonic types have not been met. The symptoms of schizophrenia normally manifest themselves in three broad categories, i.e. positive, negative and cognitive symptoms. Positive symptoms are those, which represent an "excess" of normal experiences, such as hallucinations and delusions. Negative symptoms are those where the patient suffers from a lack of normal experiences, such as anhedonia and lack of social interaction. The cognitive symptoms relate to cognitive impairment in schizophrenics, such as lack of sustained attention and deficits in decision making. The current antipsychotics are fairly successful in treating the positive symptoms but fare less well for the negative and cognitive symptoms. Contrary to that, NK3 antagonists have been shown clinically to improve on both positive and negative symptoms in schizophrenics [Am.J.Psychiatry, 161, 975-984, 204], and according to the above discussion they are also expected to deliver an effect on the cognitive symptoms.

Cognitive impairment include a decline in cognitive functions or cognitive domains, e.g. working memory, attention and vigilance, verbal learning and memory, visual learning and memory, reasoning and problem solving e.g. executive function, speed of processing and/or social cognition. In particular, cognitive impairment may indicate deficits in attention, disorganized thinking, slow thinking, difficulty in understanding, poor concentration, impairment of problem solving, poor memory, difficulties in expressing thoughts and/or difficulties in integrating thoughts, feelings and behaviour, or difficulties in extinction of irrelevant thoughts.

In one embodiment, the present invention relates to the compounds of the present invention for use in therapy.

In one embodiment, the present invention relates to a method of treating a disease selected from psychosis; schizophrenia; schizophreniform disorder; schizoaffective disorder; delusional disorder; brief psychotic disorder; shared psychotic disorder; psychotic disorder due to a general medical condition; substance or drug induced psychotic disorder (cocaine, alcohol, amphetamine etc); schizoid personality disorder; schizotypal personality disorder;

psychosis or schizophrenia associated with major depression, bipolar disorder, Alzheimer's disease or Parkinson's disease; major depression; general anxiety disorder; bipolar disorder (maintenance treatment, recurrence prevention and stabilization); mania; hypomania; cognitive impairment; ADHD; obesity; appetite reduction; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; pain; convulsions; cough; asthma; airway hyperresponsiveness; microvascular hypersensitivity; bronchoconstriction; chronic obstructive pulmonary disease; urinary incontinence; gut inflammation; post traumatic stress disorder; dementia; agitation and delirium in elderly; and inflammatory bowel syndrome the method comprising the administration of a therapeutically effective amount of a compound of the present invention to a patient in need thereof.

In one embodiment, the present invention relates to a method for the treatment of schizophrenia, the method comprising the administration of a therapeutically effective amount of a compound of the present invention to a patient in need thereof. In particular, said treatment includes the treatment of the positive, negative and/or cognitive symptoms of schizophrenia.

In one embodiment, the present invention relates to a method of treating cognitive impairment, the method comprising the administration of a therapeutically effective amount of a compound of the present invention to a patient in need thereof. In particular, said cognitive impairment is manifested as a decline in working memory, attention and vigilance, verbal learning and memory, visual learning and memory, reasoning and problem solving e.g. executive function, speed of processing and/or social cognition.

The antipsychotic effect of typical and atypical anti-psychotics, in particular D2 antagonists is exerted via an inhibition of the post-synaptic D2 receptors. Pre-synaptic D2 auto-receptors, however, are also affected by the administration of these compounds giving rise to an increase in the dopamine neuron firing rate, which, in fact, counteracts the antipsychotic effects. The increased firing rate continues until the effect of the pre-synaptic auto-receptors is blocked (the depolarization block), typically after approximately 3 weeks of chronic treatment with typical or atypical anti-psychotics. This model explains the up to 3 weeks delay of clinical effect normally seen when D2 antagonist treatment is initiated. NK3 antagonists seem to inhibit the increase in the dopamine neuron firing mediated by the pre-synaptic D2 auto-receptors brought about by D2 antagonists, wherefore the combined administration of NK3 antagonists and D2 antagonists is expected to give rise to a faster onset of the clinical effect. Moreover, D2 antagonists are known to increase prolactin levels,

which may give rise to serious side effects, such as osteoporosis. It is known that NK3 agonists give rise to an increase in prolactin from which it may be deduced that a NK3 antagonist will lower an increased prolactin level, i.e. normalise the prolactin level. A combined use of NK3 antagonists and D2 antagonists may thus address some of the safety aspects associated with D2 antagonists administration. Similarly, NK3 antagonists may be administered together with antagonists/inverse agonists/negative modulators/partial agonists of one or more of the targets dopamine D2 receptor, dopamine D3 receptor, dopamine D4 receptor, phosphodiesterase PDE10, serotonin 5-HT_{1A} receptor, serotonin 5-HT_{2A} receptor, serotonin 5-HT₆ receptor, adrenergic alpha 2 receptor, cannabinoid type 1 receptor, histamine H3 receptor, cyclooxygenases, sodium channels or glycine transporter GlyT1; or with agonists/positive modulators/partial agonists of one or more of the targets serotonin 5-HT_{2C} receptor, KCNQ channels, NMDA receptor, AMPA receptor, nicotinic alpha-7 receptor, muscarinic M1 receptor, muscarinic M4 receptor, metabotropic glutamate receptor mGluR2, metabotropic glutamate receptor mGluR5, dopamine D1 receptor or dopamine D5 receptor.

Such combined administration of compounds of the present invention and other anti-psychotic compounds, such as D2 antagonists, D2 partial agonists, PDE10 antagonists, 5-HT_{2A} antagonists, 5-HT₆ antagonists or KCNQ4 antagonists may be sequential or concomitant. Examples of D2 antagonists or partial agonists include haloperidol, chlorpromazine, sulpirid, risperidone, ziprasidon, olanzapine, quetiapine, and clozapine.

In one embodiment, the compound of the present invention is administered in an amount from about 0.001 mg/kg body weight to about 100 mg/kg body weight per day. In particular, daily dosages may be in the range of 0.01 mg/kg body weight to about 50 mg/kg body weight per day. The exact dosages will depend upon the frequency and mode of administration, the sex, the age the weight, and the general condition of the subject to be treated, the nature and the severity of the condition to be treated, any concomitant diseases to be treated, the desired effect of the treatment and other factors known to those skilled in the art.

A typical oral dosage for adults will be in the range of 1-1000 mg/day of a compound of the present invention, such as 1-500 mg/day, such as 1-100 mg/day or 1-50 mg/day.

In one embodiment, the present invention relates to the use of the compounds of the present invention in the manufacture of a medicament for the treatment of a disease selected from psychosis; schizophrenia; schizoprenoform disorder; schizoaffective disorder; delusional disorder; brief psychotic disorder; shared psychotic disorder; psychotic disorder

due to a general medical condition; substance or drug induced psychotic disorder (cocaine, alcohol, amphetamine etc); schizoid personality disorder; schizotypal personality disorder; psychosis or schizophrenia associated with major depression, bipolar disorder, Alzheimer's disease or Parkinson's disease; major depression; general anxiety disorder; bipolar disorder
5 (maintenance treatment, recurrence prevention and stabilization); mania; hypomania; cognitive impairment; ADHD; obesity; appetite reduction; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; pain; convulsions; cough; asthma; airway hyperresponsiveness; microvascular hypersensitivity; bronchoconstriction; chronic obstructive pulmonary disease; urinary incontinence; gut inflammation; post traumatic stress disorder; dementia; agitation and
10 delirium in elderly; and inflammatory bowel syndrome.

In one embodiment, the present invention relates to the use of a compound of the present invention in the manufacture of a medicament for the treatment of schizophrenia. In particular, said treatment includes the treatment of the positive, negative and/or cognitive symptoms of schizophrenia.

15 In one embodiment, the present invention relates to the use of a compound of the present invention in the manufacture of a medicament for the treatment of cognitive impairment. In particular, said cognitive impairment is manifested as a decline in working memory, attention and vigilance, verbal learning and memory, visual learning and memory, reasoning and problem solving e.g. executive function, speed of processing and/or social
20 cognition.

In one embodiment, the present invention relates to a compound of the present invention for use in the treatment of a disease selected from psychosis; schizophrenia; schizophreniform disorder; schizoaffective disorder; delusional disorder; brief psychotic disorder; shared psychotic disorder; psychotic disorder due to a general medical condition; substance or drug induced psychotic disorder (cocaine, alcohol, amphetamine etc); schizoid
25 personality disorder; schizotypal personality disorder; psychosis or schizophrenia associated with major depression, bipolar disorder, Alzheimer's disease or Parkinson's disease; major depression; general anxiety disorder; bipolar disorder (maintenance treatment, recurrence prevention and stabilization); mania; hypomania; cognitive impairment; ADHD; obesity; appetite reduction; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; pain; convulsions; cough;
30 asthma; airway hyperresponsiveness; microvascular hypersensitivity; bronchoconstriction; chronic obstructive pulmonary disease; urinary incontinence; gut inflammation; post traumatic

44

stress disorder; dementia; agitation and delirium in elderly; and inflammatory bowel syndrome.

In one embodiment, the present invention relates to a compound of the present invention for use in the treatment of schizophrenia. In particular, said treatment includes the
5 treatment of the positive, negative and/or cognitive symptoms of schizophrenia.

In one embodiment, the present invention relates to a compound of the present invention for use in the treatment of cognitive impairment. In particular, said cognitive impairment is manifested as a decline in working memory, attention and vigilance, verbal learning and memory, visual learning and memory, reasoning and problem solving e.g.
10 executive function, speed of processing and/or social cognition.

The compounds of the present invention may be administered alone as a pure compound or in combination with pharmaceutically acceptable carriers or excipients, in either single or multiple doses. The pharmaceutical compositions according to the invention may be formulated with pharmaceutically acceptable carriers or diluents as well as any other
15 known adjuvants and excipients in accordance with conventional techniques such as those disclosed in Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19 Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

The pharmaceutical compositions may be specifically formulated for administration by any suitable route such as the oral, rectal, nasal, pulmonary, topical (including buccal and
20 sublingual), transdermal, intracisternal, intraperitoneal, vaginal and parenteral (including subcutaneous, intramuscular, intrathecal, intravenous and intradermal) route, the oral route being preferred. It will be appreciated that the preferred route will depend on the general condition and age of the subject to be treated, the nature of the condition to be treated and the active ingredient chosen.

25 Pharmaceutical compositions for oral administration include solid dosage forms such as capsules, tablets, dragees, pills, lozenges, powders and granules. Where appropriate, they can be prepared with coatings.

Liquid dosage forms for oral administration include solutions, emulsions, suspensions, syrups and elixirs.

30 Pharmaceutical compositions for parenteral administration include sterile aqueous and nonaqueous injectable solutions, dispersions, suspensions or emulsions as well as sterile powders to be reconstituted in sterile injectable solutions or dispersions prior to use.

Other suitable administration forms include suppositories, sprays, ointments, cremes, gels, inhalants, dermal patches, implants, etc.

Conveniently, the compounds of the invention are administered in a unit dosage form containing said compounds in an amount of about 0.1 to 500 mg, such as 1 mg, 5 mg, 10 mg, 50 mg 100 mg, 150 mg, 200 mg or 250 mg of a compound of the present invention.

For parenteral routes such as intravenous, intrathecal, intramuscular and similar administration, typically doses are in the order of about half the dose employed for oral administration.

For parenteral administration, solutions of the compound of the invention in sterile aqueous solution, aqueous propylene glycol, aqueous vitamin E or sesame or peanut oil may be employed. Such aqueous solutions should be suitably buffered if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic with sufficient saline or glucose. The aqueous solutions are particularly suitable for intravenous, intramuscular, subcutaneous and intraperitoneal administration. The sterile aqueous media employed are all readily available by standard techniques known to those skilled in the art.

Suitable pharmaceutical carriers include inert solid diluents or fillers, sterile aqueous solution and various organic solvents. Examples of solid carriers are lactose, terra alba, sucrose, cyclodextrin, talc, gelatine, agar, pectin, acacia, magnesium stearate, stearic acid and lower alkyl ethers of cellulose. Examples of liquid carriers are syrup, peanut oil, olive oil, phospho lipids, fatty acids, fatty acid amines, polyoxyethylene and water. The pharmaceutical compositions formed by combining the compound of the invention and the pharmaceutical acceptable carriers are then readily administered in a variety of dosage forms suitable for the disclosed routes of administration.

Formulations of the present invention suitable for oral administration may be presented as discrete units such as capsules or tablets, each containing a predetermined amount of the active ingredient, and which may include a suitable excipient. Furthermore, the orally available formulations may be in the form of a powder or granules, a solution or suspension in an aqueous or non-aqueous liquid, or an oil-in-water or water-in-oil liquid emulsion.

If a solid carrier is used for oral administration, the preparation may be tablet, e.g. placed in a hard gelatine capsule in powder or pellet form or in the form of a troche or lozenge. The amount of solid carrier may vary but will usually be from about 25 mg to about 1 g.

256

If a liquid carrier is used, the preparation may be in the form of a syrup, emulsion, soft gelatine capsule or sterile injectable liquid such as an aqueous or non-aqueous liquid suspension or solution.

Tablets may be prepared by mixing the active ingredient with ordinary adjuvants and/or diluents followed by the compression of the mixture in a conventional tableting machine. Examples of adjuvants or diluents comprise: Corn starch, potato starch, talcum, magnesium stearate, gelatine, lactose, gums, and the like. Any other adjuvants or additives usually used for such purposes such as colourings, flavourings, preservatives etc. may be used provided that they are compatible with the active ingredients.

10 In one embodiment, the invention relates to a pharmaceutical composition comprising a compound of the present invention together with a second anti-psychotic agent. In one embodiment, said second anti-psychotic agent is selected from antagonists/inverse agonists/negative modulators/partial agonists of the targets dopamine D2 receptor, dopamine D3 receptor, dopamine D4 receptor, phosphodiesterase PDE10, serotonin 5-HT_{1A} receptor, 15 serotonin 5-HT_{2A} receptor, serotonin 5-HT₆ receptor, adrenergic alpha 2 receptor, cannabinoid type 1 receptor, histamine H3 receptor, cyclooxygenases, sodium channels or glycine transporter GlyT1; or from agonists/positive modulators/partial agonists of the targets serotonin 5-HT_{2C} receptor, KCNQ channels, NMDA receptor, AMPA receptor, nicotinic alpha-7 receptor, muscarinic M1 receptor, muscarinic M4 receptor, metabotropic glutamate 20 receptor mGluR2, metabotropic glutamate receptor mGluR5, dopamine D1 receptor or dopamine D5 receptor. In one embodiment, said second anti-psychotic agent is selected from typical anti-psychotics, atypical anti-psychotics, D2 antagonists, partial D2 agonists, PDE10 antagonists, 5-HT_{2A} antagonists, 5-HT₆ antagonists and KCNQ4 antagonists, and in particular atypical anti-psychotics, D2 antagonists, partial D2 agonists. Particular examples of such 25 anti-psychotics include haloperidol, chlorpromazine, sulpirid, risperidone, ziprasidon, olanzapine, quetiapine, and clozapine.

In one embodiment, the invention relates to a pharmaceutical kit comprising a container comprising a compound of the present invention and a separate container comprising an anti-psychotic drug, such as typical anti-psychotics, atypical anti-psychotics, 30 antagonists/inverse agonists/negative modulators/partial agonists of one or more of the targets dopamine D2 receptor, dopamine D3 receptor, dopamine D4 receptor, phosphodiesterase PDE10, serotonin 5-HT_{1A} receptor, serotonin 5-HT_{2A} receptor, serotonin 5-HT₆ receptor, adrenergic alpha 2 receptor, cannabinoid type 1 receptor, histamine H3

receptor, cyclooxygenases, sodium channels or glycine transporter GlyT1; or with agonists/positive modulators/partial agonists of one or more of the targets serotonin 5-HT_{2C} receptor, KCNQ channels, NMDA receptor, AMPA receptor, nicotinic alpha-7 receptor, muscarinic M1 receptor, muscarinic M4 receptor, metabotropic glutamate receptor mGluR2, metabotropic glutamate receptor mGluR5, dopamine D1 receptor or dopamine D5 receptor.

Particular examples of such anti-psychotics include haloperidol, chlorpromazine, sulpirid, risperidone, ziprasidon, olanzapine, quetiapine, and clozapine.

All references, including publications, patent applications, and patents, cited herein are hereby incorporated by reference in their entirety and to the same extent as if each reference were individually and specifically indicated to be incorporated by reference and were set forth in its entirety herein (to the maximum extent permitted by law), regardless of any separately provided incorporation of particular documents made elsewhere herein.

The use of the terms "a" and "an" and "the" and similar referents in the context of describing the invention are to be construed to cover both the singular and the plural, unless otherwise indicated herein or clearly contradicted by context. For example, the phrase "the compound" is to be understood as referring to various "compounds" of the invention or particular described aspect, unless otherwise indicated.

Unless otherwise indicated, all exact values provided herein are representative of corresponding approximate values (e.g., all exact exemplary values provided with respect to a particular factor or measurement can be considered to also provide a corresponding approximate measurement, modified by "about," where appropriate).

The description herein of any aspect or aspect of the invention using terms such as "comprising", "having", "including", or "containing" with reference to an element or elements is intended to provide support for a similar aspect or aspect of the invention that "consists of", "consists essentially of", or "substantially comprises" that particular element or elements, unless otherwise stated or clearly contradicted by context (e.g., a composition described herein as comprising a particular element should be understood as also describing a composition consisting of that element, unless otherwise stated or clearly contradicted by context).

SYNTHETIC ROUTES

The compounds of the present invention of the general formula I, wherein R¹-R¹², A, and X are as defined above can be prepared by the methods outlined in the following reaction

48

schemes and examples. In the described methods it is possible to make use of variants or modifications, which are themselves known to chemists skilled in the art or could be apparent to the person of ordinary skill in this art. Furthermore, other methods for preparing compounds of the invention will be readily apparent to the person skilled in the art in light of the following reaction schemes and examples.

In the intermediate compounds of the general formulae II – XXXI, R^1 - R^{12} , A, X, and Y are as defined under formula I.

For compounds, which can exist as a mixture or equilibrium between two or more tautomers, only one tautomer is represented in the schemes, although it may not be the most stable tautomer. For compounds, which can exist in enantiomeric, stereoisomeric or geometric isomeric forms their geometric configuration is specified; otherwise the structure represents a mixture of stereoisomers. Such compounds include, but not limited to 1,3-ketoesters or enamines of the general formula IV and VII, which can exist in equilibrium between keto or enol forms and the latter may also exist in isomeric Z- and E-forms as well-known to chemists skilled in the art. Such compounds also include compounds of the present invention of the general formula I, which may exist as a mixture of atropisomers due to restricted rotation around carbon-carbon single bonds similar to atropisomerism in ortho, ortho'-disubstituted biaryl compounds also well-known to the person skilled in the art.

Starting materials of the general formulae III, VI, and XI are either obtained from commercial sources as summarized in the Table 2 or they can be readily prepared by standard methods or their modifications described in the literature.

2-Bromobenzoic acids of the general formula II are coupled with keto-esters of the general formula III in the presence of a strong base such as sodium hydride and copper or copper salts such as copper (I) bromide in a suitable solvent such as 1,4-dioxane, acetonitrile or an excess of the above keto-esters at suitable temperature such as reflux or at 70°C with the formation of compounds of the general formula IV. Such arylation reaction is well-known in general as copper-catalyzed Ullmann-type coupling reaction (review: S.V. Ley, A.W. Thomas *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5400). Also, in this particular case when the coupling reaction involves activated methylene compounds such as compounds of the general formula IV in the presence of copper or copper salts the reaction is known as the Hurtley reaction (W.R.H. Hurtley *J. Chem. Soc.* **1929**, 1870).

The obtained compounds of the general formula IV are then reacted with anilines of the general formula VI with or without appropriate solvent under the heating conditions with

the formation of isoquinolones of the general formula VIII via intermediate formation of enamines of the general formula VII which are usually not separated from the reaction mixture. Alternatively, the enamines of the general formula VII can be obtained from anilines of the general VI in the presence of the appropriate dehydrating agent such as

5 tetraethoxysilane under heating conditions or at ambient temperature in the presence of a catalytic amount of acid such as acetic acid. Then, the cyclisation reaction with the formation of isoquinolones of the general formula VIII can be carried out under the heating conditions as mentioned above or at ambient temperature in the presence of an appropriate coupling reagent such as EDC/HOBT.

10 Furthermore, isoquinolinones of the general formula VIII can be obtained directly from the starting 2-bromobenzoic acids of the general formula II and deprotonated enamines of the general formula V in a modified one-pot procedure involving Hurltley reaction performed at 70°C with the formation of the compounds of the general formula VII and subsequent cyclisation performed at higher temperature. Enamines of the general formula V
15 are readily available from ketoesters III and anilines VI under conditions described above for preparation of enamines of the general formula VII.

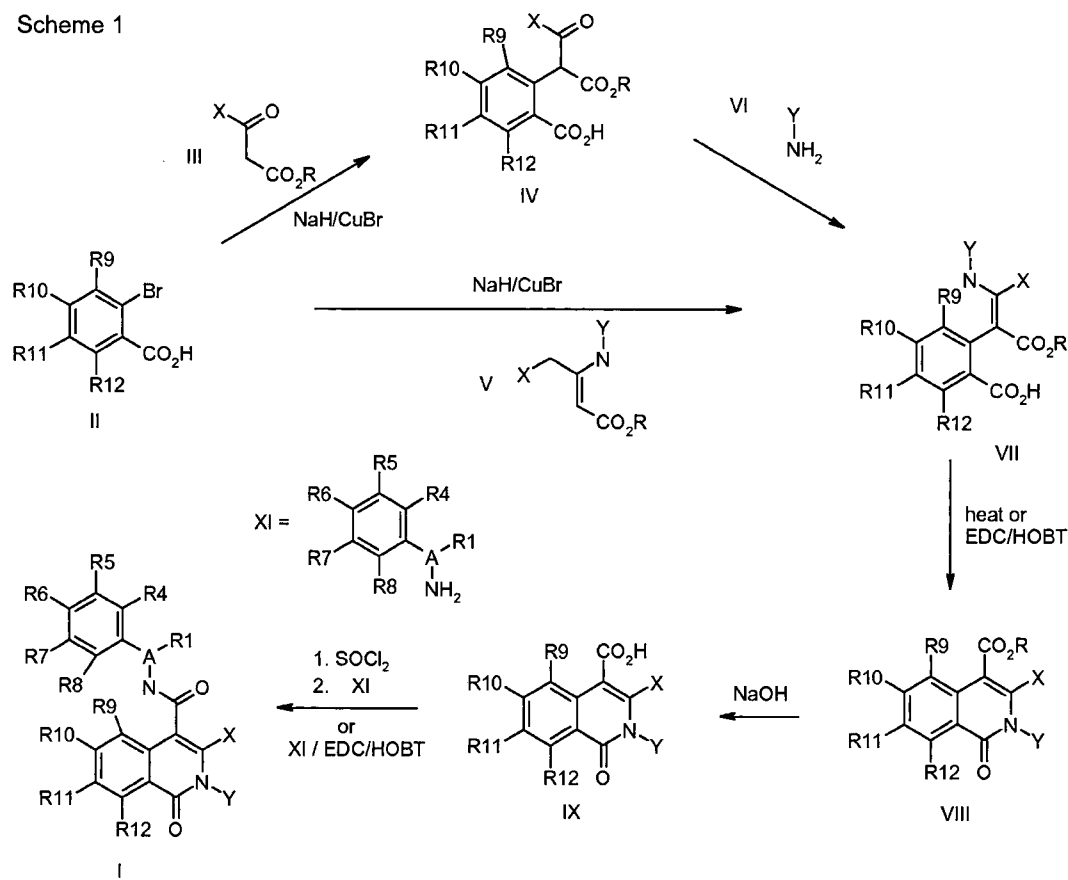
Compounds of the general formula VIII are readily hydrolyzed to acids of the general formula IX under conditions for ester hydrolysis well known to chemists skilled in the art. Finally, the subsequent coupling with amines (A = C) or hydrazines (A = N) of the general
20 formula XI leads to the formation of the compounds of the invention of the general formula I. Such coupling reactions usually performed via activation of the acid with an appropriate coupling or activation reagent such as but not limited to thionyl chloride with the formation of corresponding acid chloride or in the presence EDC/HOBT. Hydrazines of the general formula I where R1 = H can be converted to disubstituted hydrazides of the same general
25 formula where R1 is not hydrogen by acylation, alkylation or arylation reactions with appropriate acylation or alkylation reagents such as but not limited to acid chlorides, carbamoyl chlorides, chloroformates or alkylhalogenides.

Compounds of the general formula I where X is hydrogen can be converted to the compounds of the general formula XII by regioselective bromination reaction in the presence
30 of bromination reagent such as bromine. Then the bromine atom can be substituted by various nucleophiles of the general formula X-H or X⁻ with the formation of the compounds of the invention of the general formula I. Those skilled in the art will readily appreciate that many nitrogen, carbon and sulphur nucleophiles such as but not limited to amines, aromatic

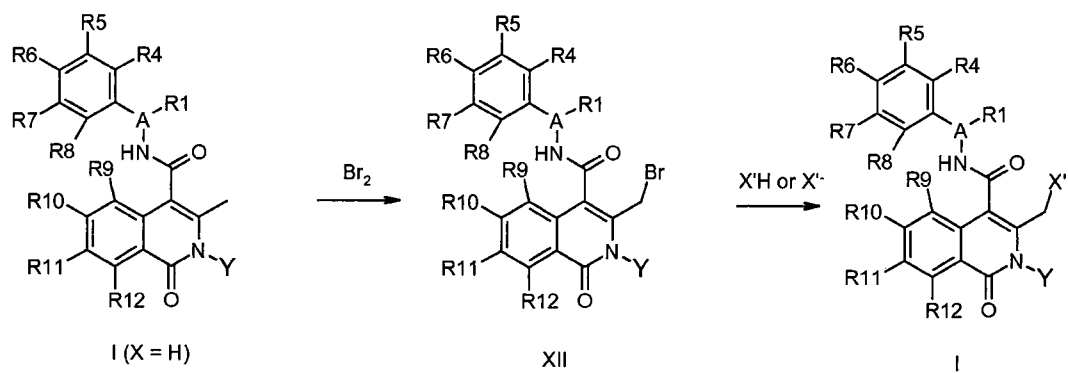
amines, amides, heterocycles, alcohols, phenols, cyanides or thiols are commercially or readily available in the neutral or in the deprotonated anionic form required for such transformation.

If necessary, further derivatisation or transformation can be performed in the substituents R⁴-R¹² and X using standard methods of organic synthesis known to the person of ordinary skill in the art.

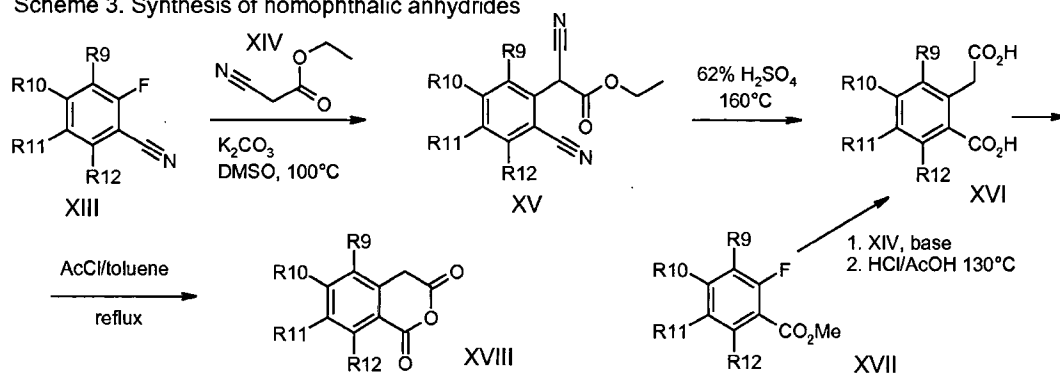
Scheme 1



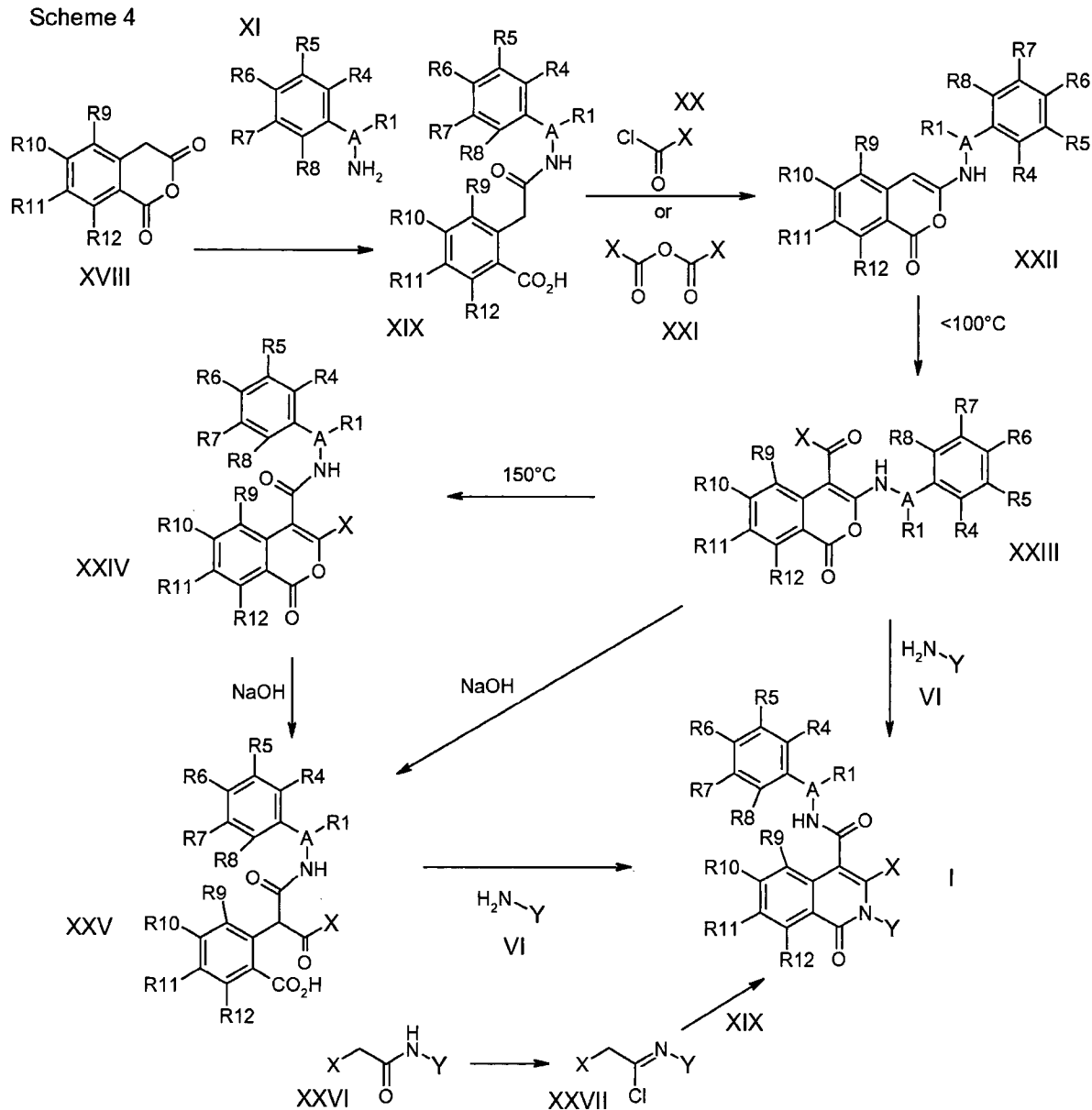
Scheme 2



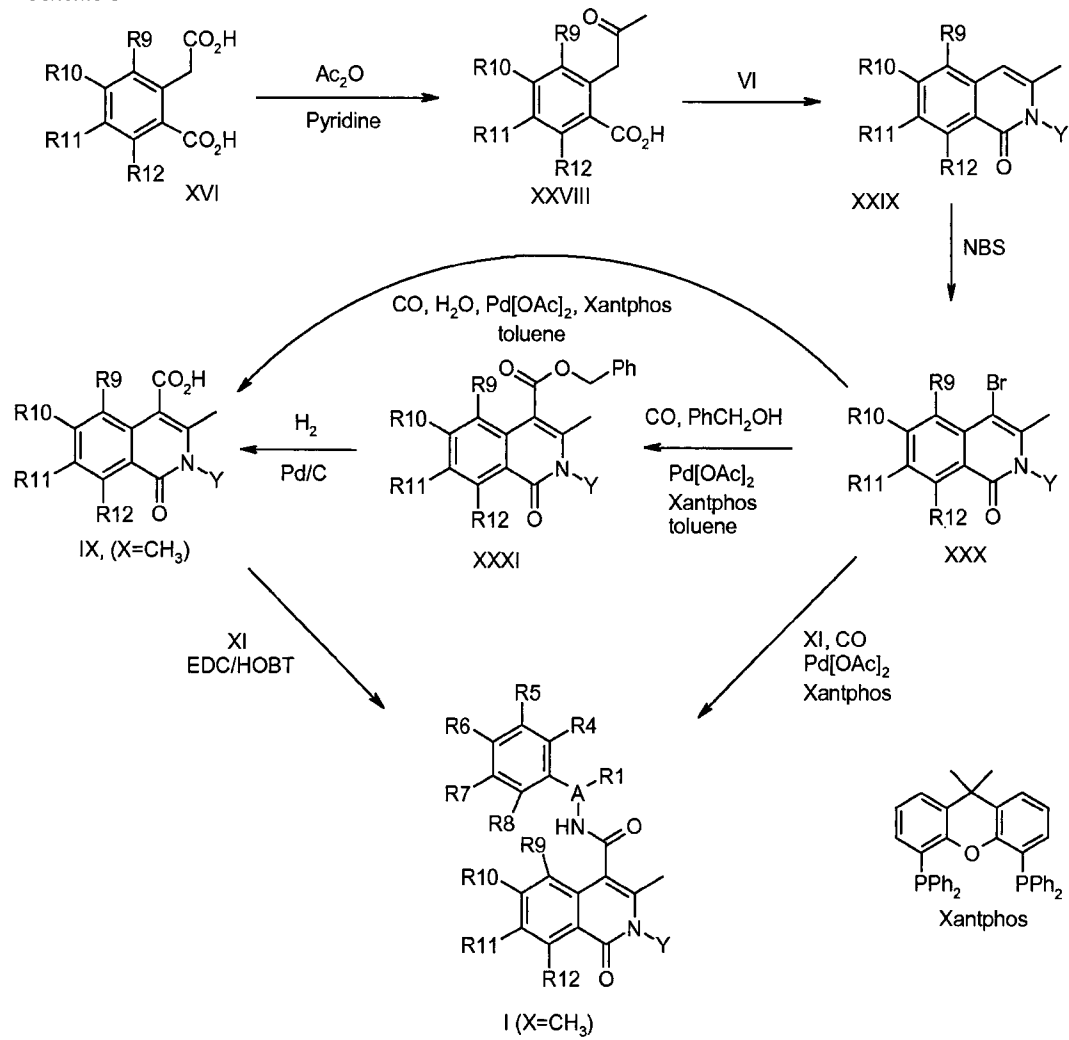
Scheme 3. Synthesis of homophthalic anhydrides



Scheme 4



Scheme 5



Alternatively, compounds of the general formula I can be prepared starting from substituted homophthalic anhydrides of the general formula XVIII as shown in Scheme 4. Homophthalic anhydrides are either commercially available or can be prepared as shown in

5 scheme 3 starting from corresponding fluorobenzonitriles or fluorobenzoates of the general formula XIII and XVII, respectively. They undergo aromatic nucleophilic substitution reaction with ethyl cyanoacetate XIV in the presence of base such as potassium carbonate or cesium carbonate under heating conditions in appropriate solvent such as dimethylsulfoxide. The coupling products are hydrolyzed in the presence of strong acids such as sulfuric or

10 hydrochloric acids in water under heating conditions with the formation of diacids of the general formula XVI. Finally, the diacids are converted into the homophthalic anhydrides of the general formula XVIII in the presence of dehydrating agent such as but not limited to acetyl chloride without a solvent or in the appropriate solvent such as toluene under heating conditions such as reflux.

Homophthalic anhydrides of the general formula XVIII can be regioselectively converted into the acid-amides of the general formula XIX at room temperature or under heating conditions in the appropriate solvent such as acetonitrile. Then they are treated with appropriate acid anhydrides or acid chlorides of the general formula XX and XXI, respectively, in the absence or presence of base such as triethyl amine and DMAP in the appropriated solvent, usually in acetonitrile, at room temperature or under mild heating conditions ($T < +100^{\circ}\text{C}$). This transformation first provides intermediate ketene-aminals of the general formula XXII, which undergo further acylation reaction with the formation of ketene-aminals of the general formula XXIII. Further heating at higher temperature such as at $+150^{\circ}\text{C}$ leads to the rearrangement with the formation of amides of the general formula XIV. Compounds of the general formula XXIII and XXIV can be readily hydrolyzed at ambient temperature with an appropriate base such as sodium hydroxide in aqueous methanol or aqueous tetrahydrofurane as a solvent. The obtained keto-acids of the general formula XXV or ketene-aminals of the general formula XXIII are converted to the final compounds of the invention of the general formula I by condensation with anilines of the general formula VI under the same conditions as described above for condensation with keto-acids of the general formula IV.

Alternatively, acid-amides of the general formula XIX can be converted directly to the compounds of the invention of the general formula I by condensation with appropriate imido-yl chlorides of the general formula XXVII which are readily available from corresponding amide of the general formula XXVI, which are easily prepared by well-known coupling between aminoheterocycles of the general formula VI and corresponding carboxylic acids or their anhydrides or acid chlorides of the general formula XX and XXI, respectively.

In addition to the above methods, carbonylation reaction, in particular, the three-component coupling of an aryl halide, carbon monoxide, and a nucleophile, such as amine or alcohol (Schoenberg, A.; Bartoletti, I.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3318; Schoenberg, A.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3327) can be used in a key step as illustrated in scheme 5. Thus, diacids of the general formula XVI are converted into keto-acids of the general formula XXVIII in one-pot acylation – decarboxylation reaction in acetic anhydride (in the case of acetic anhydride substituent X is Me) and in the presence of pyridine followed by condensation with aminoheterocycles of the general formula VI with formation of isoquinolinones of the formula XXIX. They are regioselectively brominated with N-bromosuccinimide with formation of bromides of the general formula XXX. The

aminocarbonylation reaction with bromides of the general formula XXX in the presence of amines of the general formula XI under an atmosphere of carbon monoxide promoted by a catalyst, for example palladium acetate – Xanthphos (Kranenburg, M.; van der Burgt, Y. E. M.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Organometallics* **1995**, *14*, 3081) leads to the formation of compounds of the invention of the general formula I where X is Me.

Alternatively, carbonylation reaction in the presence of alcohols such as benzyl alcohol under the same conditions leads to formation of benzyl esters of the general formula XXXI, which are readily converted into acids of the general formula IX by palladium catalyzed hydrogenation reaction followed by condensation with amines of the general formula XI as described above (scheme I). Also, acids of the general formula IX can be prepared directly by the carbonylation method in the presence of water instead of the benzyl alcohol under the same conditions (Scheme 5).

Examples

- 15 Analytical LC-MS, method A (used in most cases unless noted otherwise): data were obtained on a Sciex API 150EX analytical LC/MS system equipped with Applied Biosystems API150EX single quadrupole mass spectrometer and atmospheric pressure photo ionisation (APPI) ion source, Shimadzu LC10ADvp LC pumps (3X), Shimadzu SPD-M20A photodiode array detector, SEDERE Sedex 85 - low temperature Evaporative Light Scattering Detector (ELSD), Shimadzu CBM-20A system controller, Gilson 215 autosampler and Gilson 864 degasser controlled by Analyst Software. Column: 30 X 4.6 mm Waters Symmetry C18 column with 3.5 μ m particle size; Injection Volume: 15 μ L; Column temperature: 60°C; Solvent system: A = water/trifluoroacetic acid (100:0.05) and B = water/acetonitrile/trifluoroacetic acid (5:95:0.035); Method: Linear gradient elution with 10% B to 100% B in 2.4 minutes then with 10% B in 0.4 minutes and with a flow rate of 3.3 mL/minute. The retention times (t_R) are expressed in minutes based on UV-trace at 254 nm.

- Analytical LC-MS, method B: data were obtained on a Sciex API300 analytical LC/MS system equipped with Applied Biosystems API300 triple quadrupole mass spectrometer with atmospheric pressure photo ionisation (APPI) ion source, Shimadzu LC10ADvp LC pumps (3X), Shimadzu SPD-M20A photodiode array detector, Polymer Labs PL-ELS 2100 - low temperature Evaporative Light Scattering Detector (ELSD), Shimadzu SCL10A VP system controller, Gilson 215 autosampler and Gilson 864 degasser controlled

SS

by Analyst Software. Column: Symmetry C18 3.5 μ m, 4.6 x 30 mm 30 X 4.6 mm; Injection Volume: 5 μ L; Column temperature: 60°C; Solvent system: A = water/trifluoroacetic acid (100:0.05) and B = water/acetonitrile/trifluoroacetic acid (5:95:0.035); Method: Linear gradient elution with 10% B to 100% B in 1.45 minutes then with 10% B in 0.55 minutes and with a flow rate of 5.5 mL/minute:

	Time, min.	%B
	0.00	10.0
	1.45	100.0
	1.55	10.0
5	2.0	10.0

The retention times (t_R) are expressed in minutes based on UV-trace at 254 nm.

Preparative LC-MS purification was performed on the same Sciex API 150EX system equipped with Gilson 333 and 334 pumps, Shimadzu LC10ADvp pump, Gilson UV/VIS 155 UV detector, Gilson 233XL autosampler, Gilson FC204 fraction, Gilson 506C system interface, Gilson 864 degasser, DIY flowsplitter (approx. 1:1000), and LC Packings Accurate flowsplitter (1:10.000 @ 140 ml/min). The MS and fraction collector was controlled by Masschrom software (Macintosh PC), the LC system was controlled by Unipoint software. For a small scale (<20 mg) purification fractions were collected in 4 ml vials using Symmetry C18 5 μ m, 10 x 50 mm column, injection volume of 0-300 μ L, flow rate of 5.7 ml/min and duration of 8 min. Gradient:

	Time, min.	%B
	0.00	10.0-50.0 (variable, depending on the sample)
	7.00	100.0
15	7.10	10.0-50.0
25	8.00	10.0-50.0

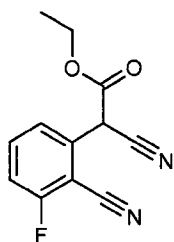
^1H NMR spectra were recorded at 500.13 MHz on a Bruker Avance DRX-500 instrument at T=303.3 K. Variable temperature ^1H NMR spectra were recorded on the same instrument or at 250 MHz on a Bruker Avance DPX-250 instrument. Deuterated dimethyl sulfoxide (DMSO- d_6 , 99.8%D) was used as solvent unless noted otherwise. Tetramethylsilane was used as internal reference standard. Chemical shift values are

expressed in ppm-values relative to tetramethylsilane unless noted otherwise. The following abbreviations or their combinations are used for multiplicity of NMR signals: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, qui = quintet, h = heptet, dd = double doublet, ddd = double double doublet, dt = double triplet, dq = double quartet, tt = triplet of triplets, m = multiplet and br = broad or broad singlet.

Microwave experiments were performed in sealed process vials or reactors using an Emrys Synthesizer or Emrys Optimizer EXP from Personal Chemistry or a Milestone Microsynth instrument from Milestone. Before sealing the process vial it was flashed with argon. When a reaction was heated in a microwave instrument, it was cooled to 25°C before the next process step.

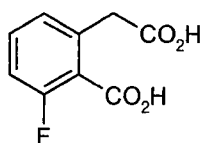
Preparation of intermediates

Synthesis of homophthalic anhydrides of the general formula XVIII:



15 *Cyano-(2-cyano-3-fluoro-phenyl)-acetic acid ethyl ester.*

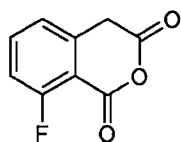
A mixture of cyanoacetic acid ethyl ester (26.7 mL, 251 mmol), 2,6-difluorobenzonitrile (33.2 g, 239 mmol) and potassium carbonate (82.5 g, 597 mmol) in dimethyl sulfoxide (120 mL) was stirred at +55°C for 16 hours and poured into ice-water mixture (ca. 400 mL). It was acidified with conc. aq. HCl with caution (CO₂ evolution) and extracted with ethyl acetate (600 mL). The organic phase was washed with brine (100 mL) and evaporated to give 55.1 g of a pale yellow solid that was used in the next step without further purification. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.35 (t, J=7.0 Hz, 3H), 4.34 (m, 2H), 5.13 (s, 1H), 7.33 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=7.9 Hz, J=13.9 Hz, 1H).



25

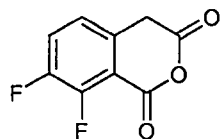
2-Carboxymethyl-6-fluoro-benzoic acid.

A mixture of 62% sulfuric acid (2:1 conc. H₂SO₄ in water, 400 ml) and cyano-(2-cyano-3-fluoro-phenyl)-acetic acid ethyl ester (52.0 g, 224 mmol) was stirred at +150°C overnight (16 hours). The reaction mixture was poured into ice (ca. 500 g) and neutralised with 10.8 N aq. NaOH (500 mL) with cooling. The mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 500mL) and the combined organic solution was washed with brine, dried over MgSO₄ and evaporated to give 40.28 g of crude product that was used in the next step without further purification. The analytical sample was prepared by recrystallisation from toluene - ethyl acetate. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 3.4 (br, CO₂H + H₂O), 3.77 (s, 2H), 7.17 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.2 (overlapping t (unres. dd), 1H), 7.45 (dd, J=7.9 Hz, J=13.9 Hz, 1H), 12.95 (br, CO₂H).

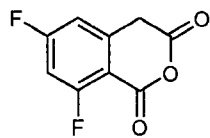


8-Fluoro-isochroman-1,3-dione.

2-Carboxymethyl-6-fluoro-benzoic acid (130 mg, 0.65 mmol) in acetyl chloride (2 ml) was heated under microwave irradiation at 150°C for 10 min then concentrated in vacuo to give the title product (120 mg, 100% yield). The compound is hygroscopic and slowly decomposes back to the starting diacid in wet solvents or under moisturised atmosphere. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 4.29 (s, 2H), 7.27 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J=8.5 Hz, J=11 Hz, 1H), 7.76 (dt, J=5.3 Hz, J=8 Hz, 1H).



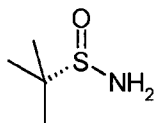
7,8-Difluoro-isochroman-1,3-dione.



6,8-Difluoro-isochroman-1,3-dione.

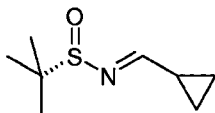
The following homophthalic anhydrides were synthesized analogously:

Synthesis of chiral and racemic amines of the general formula XI:



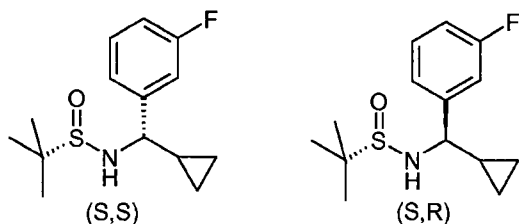
(S)-(-)-2-Methyl-2-propanesulfinamide.

- 5 The title chiral auxiliary was prepared according to a described procedure for the (R)-(+)-enantiomer by D.J. Weix and J.A. Ellman *Organic Syntheses* **2005**, 82, 157.



(S)-2-Methyl-2-propanesulfinic acid 1-cyclopropyl-methylideneamide.

- 10 The title compound was prepared according to a general procedure described by G. Liu, D.A. Cogan, T.D. Owens, T.P. Tang, and J.A. Ellman *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1278: A mixture of cyclopropanecarboxaldehyde (35.0 g, 0.5 mol), 2-methyl-2-propanesulfinic acid 1-cyclopropyl-methylideneamide (30 g, 0.25 mol) and anhydrous CuSO₄ (120 g, 0.75 mol) in CH₂Cl₂ (1500 mL) was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was
15 filtered and evaporated to give the title compound (39 g, yield 95%), which was used in the next step without further purification.



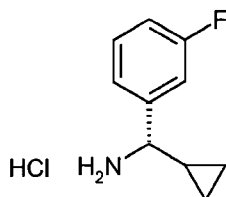
- 20 *(S)-2-Methyl-2-propanesulfinic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide* and *(S)-2-Methyl-2-propanesulfinic acid [(R)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.*

The title compounds were obtained according to a general described procedure for 1,2-stereoselective addition of organometallic reagents to sulfinyl imines by D.A. Cogan, G. Liu, J.A. Ellman, *Tetrahedron* **1999**, 55, 8883.

- 25 Procedure A: To an anhydrous lithium chloride (1.7 g, 40 mmol) THF (20 ml) was added under nitrogen followed by slow addition of *i*-PrMgCl (22 mL, 2 M in THF) and the obtained mixture was stirred at r.t. overnight. The obtained *i*-PrMgCl·LiCl solution was added

dropwise to a stirred solution of 1-bromo-3-fluorobenzene (5.6 g, 33 mmol) in THF (25 ml) at 0°C and stirring continued for 2 hours. The obtained Grignard reagent was added to a solution of (S)-2-methyl-2-propanesulfinic acid 1-cyclopropyl-methylideneamide (2.5 g, 14 mmol) in CH₂Cl₂ (60 mL) at -48°C. The mixture was stirred at -48°C for 5 hours and then at room temperature overnight. The reaction mixture was quenched by addition of aq. sat. NH₄Cl (50 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3x100 mL). The combined organic solution was dried (Na₂SO₄) and evaporated to give a crude mixture, which was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 1/10). The obtained mixture of diastereoisomers was resolved by SFC to give the title (S,S)-isomer as the major product (1.5 g, yield 37.5%) and the title (S,R)-isomer (0.16 g, yield: 4.0%).

Procedure B: Alternatively, to a suspension of Mg (13.4 g, 0.55 mol) in 50 mL of anhydrous THF at 50°C a solution of 1-bromo-3-fluorobenzene (89.0 g, 0.50 mol) was added dropwise. The mixture was stirred for 2 hours at +50°C and then it was added dropwise to a solution of (S)-2-methyl-2-propanesulfinic acid 1-cyclopropyl-methylideneamide (78.0 g, 0.46 mol) in 100 mL of THF at 50-60°C and stirred for 2 hours. It was quenched with aq. sat. NH₄Cl (100 ml), water (300 mL), filtered, and the both solid and filtrate were extracted with hot ethyl acetate (600 mL) and evaporated in vacuo. The residue was crystallized from a mixture of ethyl acetate and petroleum ether (1:1, 200 mL) at -20°C to give 80 g of the title (S,S)-isomer as a white powder, 66% yield, de 100% according to chiral HPLC. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, TMS=0 ppm): 7.34-7.28 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 2H), 7.00-6.96 (m, 1H), 3.68 (dd, *J* = 8.8 Hz, 3.2 Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.15-1.08 (m, 1H), 0.84-0.75 (m, 1H), 0.69-0.61 (m, 1H), 0.55-0.46 (m, 1H), 0.28-0.21 (m, 1H).

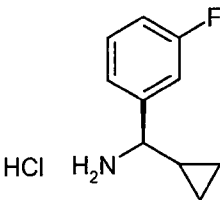


(S)-(+)-C-[C-Cyclopropyl-C-(3-fluoro-phenyl)]-methylamine hydrochloride

To a saturated solution of HCl in anhydrous dioxane (400 ml) (S)-2-methyl-2-propanesulfinic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide (80 g, 0.3 mol) was added at 0°C. After stirring at r.t. for 1 hour, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue was washed with anhydrous ether (2x100 ml) and dried in vacuo to give 56 g of the title compound as a white solid, yield 93%, ee 100% according to chiral HPLC. $[\alpha]_D^{20} = + 52.69$ (c = 10 mg/mL, CH₃OH). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, TMS=0): 7.44-7.39 (m, 1H), 7.25-

60

7.19 (m, 2H), 7.12-7.07 (m, 1H), 3.56 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.37-1.28 (m, 1H), 0.78-0.75 (m, 1H), 0.61-0.55 (m, 2H), 0.39-0.36 (m, 1H).

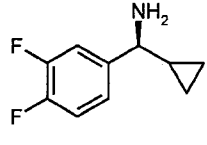
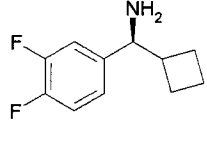
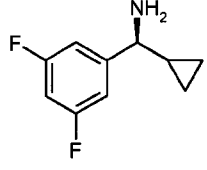
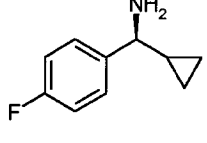


(R)-(-)-C-[C-Cyclopropyl-C-(3-fluoro-phenyl)]-methylamine hydrochloride.

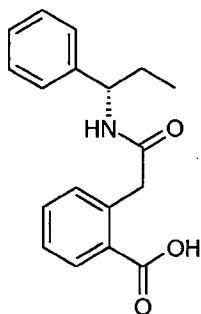
- 5 The title compound was prepared according to the above identical procedure from (S)-2-methyl-2-propanesulfinic acid [(R)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide (0.16g, 0.6 mmol) to give 0.116 g of the title compound as a white solid. $[\alpha]^{20}_D = -49.18$ (c = 10 mg/mL, CH₃OH), ee 100%. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, TMS=0): identical with (S)-enantiomer.
- 10 The following enantiomerically pure amine hydrochlorides were obtained analogously in three-step procedure starting from condensation of the corresponding aldehyde with chiral auxiliary, stereoselective Grignard addition where the mixture of diastereoisomers was resolved either by recrystallisation or by chromatography (SFC or column) and the major (S,S)-diastereoisomer was finally converted to a chiral amine with HCl.

15

Structure (HCl salt)	Chemical name	$[\alpha]^{20}_D$ (10mg/ml) MeOH	ee (chiral HPLC)	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz)
	C-((S)-C-Cyclobutyl-C-phenyl)-methylamine	+17.57	95.4	7.37-7.31 (m, 5H), 4.12 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.21-2.13 (m, 1H), 1.99-1.64 (m, 5H).
	C-[(S)-C-Cyclobutyl-C-(3-fluoro-phenyl)]-methylamine	+19.45	100	7.48-7.44 (m, 1H), 7.24-7.15 (m, 3H), 4.26 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.87-2.84 (m, 1H), 2.25-2.24 (m, 1H), 2.05-1.76 (m, 5H).
	C-[(S)-C-Cyclobutyl-C-(4-fluoro-phenyl)]-methylamine	+26.98	100	7.45-7.41 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 2H), 4.22 (d, $J = 10.6$

	<i>fluoro-phenyl)]- methylamine</i>			Hz, 1H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.28-2.21 (m, 1H), 2.05-1.71 (m, 5H).
	<i>C-[(S)-C- Cyclopropyl-C- (3,4-difluoro- phenyl)]- methylamine</i>	+44.26	96	7.50-7.32 (m, 3H), 3.62 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 1.38 (m, 1H), 0.86 (m, 1H), 0.68 (m, 1H), 0.62 (m, 1H), 0.45 (m, 1H)
	<i>C-[(S)-C- Cyclobutyl-C- (3,4-difluoro- phenyl)]- methylamine</i>	+27.22	>99	7.41-7.32 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 4.26 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.05-1.72 (m, 5H)
	<i>C-[(S)-C- Cyclopropyl-C- (3,5-difluor o-phenyl)]- methylamine</i>	+47.5	97.3	7.16 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 3.65 (d, <i>J</i> =10.8 Hz, 1H), 1.36 (m, 1H), 0.86 (m, 1H), 0.72 (m, 1H), 0.65 (m, 1H), 0.48 (m, 1H)
	<i>C-[(S)-C- Cyclopropyl-C- (4-fluoro- phenyl)]- methylamine</i>	+47.25	98.9	7.50-7.46 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 2H), 3.56 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 1.40-1.31 (m, 1H), 0.83-0.76 (m, 1H), 0.67-0.54 (m, 2H), 0.40-0.31 (m, 1H)

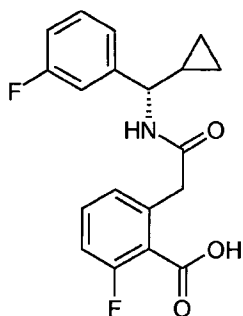
Synthesis of acid-amides of the general formula XIX:



2-[(S)-1-Phenyl-propylcarbamoyl]-methyl-benzoic acid.

- 5 A mixture of homophthalic anhydride (810 mg, 5 mmol) and (S)-(-)-1-phenylpropylamine (676 mg, 5 mmol) in acetonitrile (15 ml) was heated under microwave irradiation at +150°C for 15 min. White precipitate was collected by filtration, washed with heptane and dried in vacuo to give pure title compound in 72% yield (1.065g). Alternatively, to a stirred solution of homophthalic anhydride (16.214 g, 0.1 mol) in acetonitrile (100 ml) (S)-(-)-1-phenylpropylamine (13.83 g, 0.102 mol) was added dropwise (exothermic reaction) and the
- 10 obtained reaction mixture was refluxed for 5 min. It was allowed to cool and the product was isolated by filtration as above to give 23.4 g of colourless solid, 79% yield. LC-MS (m/z) 298.5 (MH⁺); t_R = 1.11. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 0.84 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.67 (quintet, J=7.3 Hz, 2H), 3.85 (d of AB system, J=15.1 Hz, 1H), 3.95 (d of AB system, J=15.1 Hz, 1H), 4.66 (q, J=7.6 Hz, 1H), 7.2 (unres. m, 1H), 7.25-7.34 (m, 5H), 7.45 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.8 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.39 (br. d, J=7.7 Hz, 1H, NH).
- 15

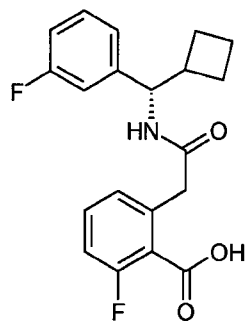
- The following compounds were obtained analogously from corresponding homophthalic anhydrides and amines of the general formula XVIII and XI, respectively. The reactions were usually run at room temperature and the products were isolated by extraction or filtration and
- 20 used in the next steps without further purification.



2-[(S)-Cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-carbamoyl-methyl-6-fluoro-benzoic acid.

63

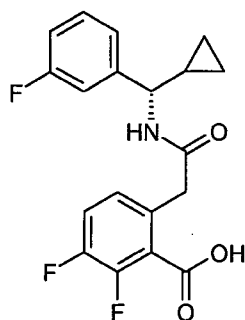
LC-MS (m/z) 346.2 (MH⁺); t_R = 1.14. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 0.35 (m, 1H), 0.39 (m, 1H), 0.5 (m, 2H), 1.12 (m, 1H), 3.68 & 3.74 (two d of AB system, J= 15.2 Hz, 2H, CH₂), 4.25 (t, J= 8.5 Hz, 1H), 7.05 (dt, J=2.2, 8.05 Hz, 1H), 7.13 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 8.66 (d, J= 8.2 Hz, 1H, NH), 13.44 (br., CO₂H).



5

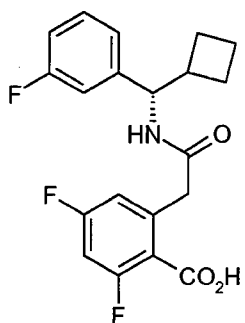
2-({[(S)-Cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-carbamoyl}-methyl)-6-fluoro-benzoic acid.

LC-MS (m/z) 360.2 (MH⁺); t_R = 1.31.



10

6-({[(S)-Cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-carbamoyl}-methyl)-2,3-difluoro-benzoic acid.

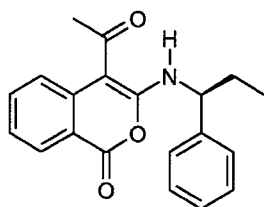


2-({[(S)-Cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-carbamoyl}-methyl)-4,6-difluoro-benzoic acid.

LC-MS (m/z) 378.4 (MH⁺); t_R = 1.28.

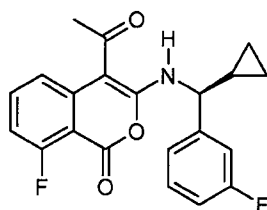
6-9

Synthesis of compounds of the general formula XXIII:



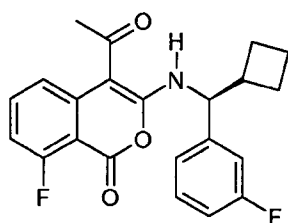
4-Acetyl-3-((S)-1-phenyl-propylamino)-isochromen-1-one.

A mixture of 2-(((S)-1-phenyl-propylcarbamoyl)-methyl)-benzoic acid (10 g), acetic anhydride (50 ml), and N,N-dimethylaminopyridine (100 mg) was heated at gentle reflux (T_{max} = +124°C) for 7 min and evaporated in vacuo at +50°C to give the title compound as a yellow-brown solid (11.1 g, purity 98% by NMR). LC-MS (m/z) 322.3 (MH⁺); t_R = 1.72. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 0.89 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.86-1.97 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 4.95 (q, J= 7.1 Hz, 1H, CH₂-NH), 7.26 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.29 (unres. m, 1H), 7.36-7.41 (unres m., 3H), 7.71 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J=7.8 Hz, 1H), 11.53 (d, J=7.6 Hz, 1H, NH). ¹³C APT NMR (125 MHz, DMSO-d₆, δ(DMSO-d₆)=39.87 ppm): 10.68 (CH₃), 30.0 (CH₂), 31.57 (CH₃), 57.01 (CH), 92.44 (C), 114.88 (C), 124.2 (CH), (CH), 124.26 (CH), 126.65 (CH), 127.8 (CH), 129.05 (CH), 129.93 (CH), 135.71 (CH), 138.68 (C), 141.86 (C), 158.51 (C), 160.55 (C), 194.82 (C, MeCO).



4-Acetyl-3-(((S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl)-amino)-8-fluoro-isochromen-1-one.

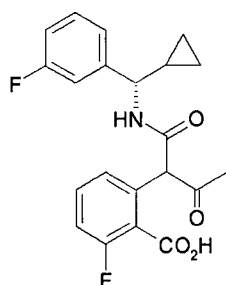
A mixture of 2-(((S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl)-carbamoyl)-methyl)-6-fluorobenzoic acid (12.92 g, 37.41 mmol) and acetic anhydride (100 mL, 1 mol) was stirred at +65°C for 20 hours and evaporated in vacuo (65°C, 10 mbar, 2 hours) to give the title compound as a thick brown oil, which was used in the next step without purification (14.30 g, yield 103.5%, purity 95% according to ¹H NMR). LC-MS (m/z) 370.1 (MH⁺); t_R = 1.65. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 0.45-0.59 (m, 3H), 0.64 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 4.36 (t (unres. dd), 1H), 7.03 (dd, J = 8.3, 10.7 Hz, 1H), 7.12 (dt, J = 1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J=10.2 Hz, 1H), 7.3 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.42 (q, J=7.8 Hz, 1H), 7.53 (d, 8.5 Hz, 1H), 7.7 (m, 1H), 11.3 (d, J=7.3 Hz, 1H, NH).



4-Acetyl-3-[[S]-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amino-8-fluoro-isochromen-1-one.

LC-MS (m/z) 384.4 (MH⁺); t_R = 1.82.

- 5 Hydrolysis of compounds of the general formula XXIII into compounds of the general formula XXV:

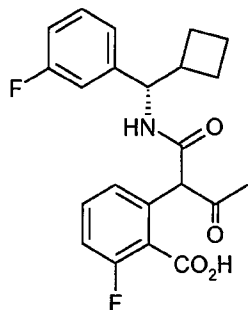


2-(1-[[S]-Cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-carbamoyl)-2-oxo-propyl)-6-fluorobenzoic acid.

- 10 4-Acetyl-3-[[S]-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amino-8-fluoro-2-benzopyran-1-one (14.30 g, 38.72 mmol) was dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (50 mL) and methanol (50 mL) and placed on an ice/water bath with stirring. NaOH (1 M in H₂O, 100 ml) was added and stirring continued for 1 hour. The cold bath removed and the mixture was allowed to warm to r.t. (20°C) during 1 hour. The reaction mixture was poured into ice-water mixture (200 g + 200 ml), followed by slow addition of 2 M aq. HCl (200 mL) and extracted with ethyl acetate (200 mL), washed with sat. aq. NaCl, dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated to give the title compound (14.65 g, yield 97.7%) as a pale brown foam. The crude product was used in the next step without further purification. LC-MS (m/z) 388.3 (MH⁺); t_R = 1.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): a mixture of tautomers and
- 20 diastereoisomers.

66

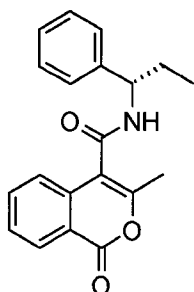
The following compound was prepared analogously:



2-(1-[(S)-Cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-carbamoyl)-2-oxo-propyl)-6-fluoro-benzoic acid.

- 5 LC-MS (m/z) 402.2 (MH⁺); t_R = 1.36.

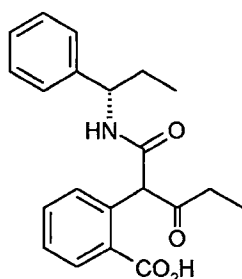
Synthesis of compounds of the general formula XXIV and XXV: Compounds of general formula XXIV obtained analogously as described above for compounds of general formula XXIII but at higher temperature (150°C, 15 min) and they are usually hydrolyzed to
 10 compounds of the general formula XXV without isolation and characterization, so only two examples of compounds XXIV are given below.



3-Methyl-1-oxo-1H-isochromene-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide.

- 15 The title compound was purified by flash chromatography on SiO₂. LC-MS (m/z) 322.1 (MH⁺); t_R = 1.27. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.03 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.91-2.06 (complex m, 2H, CH₂), 2.19 (s, 3H), 5.11 (q, J=7.8 Hz, 1H), 7.06 (br. d, J=8.3 Hz, 1H, NH), 7.22-7.33 (m, 3H), 7.36-7.43 (m, 4H), 7.54 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J= 7.8 Hz, 1H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 0.92 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.76 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 4.93 (q, J=8.3 Hz, 1H),
 20 7.21-7.41 (m, 6H), 7.59 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.82 (t, J=7.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J=7.8 Hz, 1H), 9.1 (br. d, J=8.4 Hz, 1H, NH).

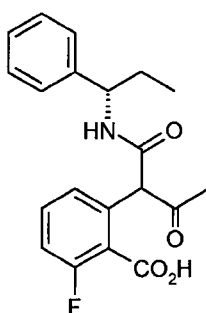
SA



2-[2-Oxo-1-((S)-1-phenyl-propylcarbamoyl)-butyl]-benzoic acid.

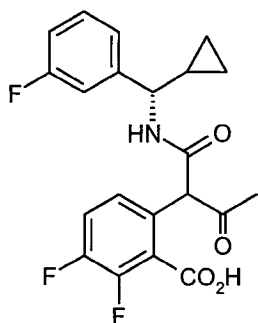
- A sealed mixture of 2-[(S)-1-phenyl-propylcarbamoyl]-methyl]-benzoic acid (409 mg, 1.38 mmol), propionic anhydride (10 ml) and 4-N,N-dimethylaminopyridine (15 mg) was heated under microwave irradiation at 150°C for 20 min and partitioned between 1M HCl (50 ml) and ethyl acetate (100 ml). The organic layer was washed with sat. aq. NaHCO₃ (2x50 ml) and brine and concentrated in vacuo. To the obtained residue methanol (25 ml) tetrahydrofurane (25 ml) and 2M aq. NaOH (50 ml) was added and stirred at r.t. for 1 hour. The organic volatiles were removed in vacuo and the pH was adjusted to 1 with 3M aq. HCl.
- The crude title product (495 mg) was separated by extraction with ethyl acetate (150 ml) and used in the next step without further purification. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): a mixture of tautomers and diastereoisomers.

The following compound was obtained analogously:



2-Fluoro-6-[2-oxo-1-((S)-1-phenyl-propylcarbamoyl)-propyl]-benzoic acid.

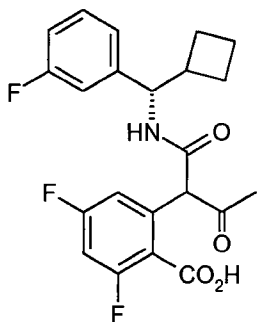
LC-MS (m/z) 358.4 (MH⁺); t_R = 1.17.



6-(1-((S)-Cyclopropyl-(3-fluorophenyl)-methyl)-carbamoyl)-2-oxo-propyl)-2,3-difluorobenzoic acid.

LC-MS (m/z) 406.4 (MH⁺); t_R = 1.26

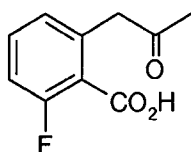
5



2-(1-((S)-Cyclobutyl-(3-fluorophenyl)-methyl)-carbamoyl)-2-oxo-propyl)-4,6-difluorobenzoic acid.

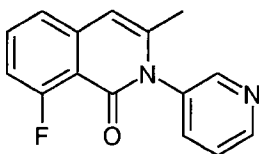
2-((S)-Cyclobutyl-(3-fluorophenyl)-methyl)-carbamoyl)-methyl)-4,6-difluorobenzoic

- 10 acid (3.4 g, 9.0 mmol in acetic anhydride (60 mL) was stirred at 100°C overnight then evaporated and co-evaporated with toluene twice in vacuo to give a mixture of 4-acetyl-3-((S)-cyclobutyl-(3-fluorophenyl)-methyl)-amino}-6,8-difluoro-2-benzopyran-1-one and 6,8-difluoro-3-methyl-1-oxo-1H-2-benzopyran-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluorophenyl)-methyl]-amide. The obtained residue was dissolved in tetrahydrofuran (15 mL), allowed to cool on an ice-water
- 15 bath and 2M aqueous NaOH (18 mL) was added. The cold bath removed and the reaction mixture was stirred for 30 min. The obtained mixture was diluted with water (20 mL) and extracted with isopropyl acetate (40 mL) which was washed with water (40 mL). The combined aqueous phase was cooled on ice bath and the pH was adjusted to 1 with conc. HCl. The title product was separated by extraction with isopropylacetate (2x40 mL) and
- 20 purified by flash chromatography (50 g SiO₂, the product was eluted with 1:1 ethyl acetate-heptane, 1.58 g, yield 42%). LC-MS (m/z) 420.6 (MH⁺); t_R = 1.35.



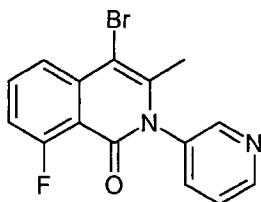
2-Fluoro-6-(2-oxo-propyl)-benzoic acid.

2-Carboxymethyl-6-fluoro-benzoic acid (11.16 g, 56.32 mmol) in acetic anhydride (65 mL, 690 mmol) was heated at 110°C for 60 minutes. Pyridine (20 mL, 250 mmol) was added. Gas evolution was observed. The reaction mixture was refluxed overnight and rotovaped. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (100 mL) and 4 M aq. NaOH (100 mL) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was acidified with conc. HCl (aq). The two phases were separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2 x 300 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄ and rotavaped. 20 mL toluene was added and the mixture was rotovaped to give crude 2-Fluoro-6-(2-oxo-propyl)-benzoic acid (12.3 g, yield 55.7%, purity ca. 50%). The purity was estimated by ¹H NMR and the crude product was used in the next step without further purification.



8-Fluoro-3-methyl-2-pyridin-3-yl-2H-isoquinolin-1-one.

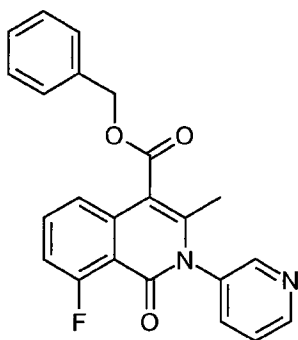
2-Fluoro-6-(2-oxo-propyl)-benzoic acid (12.33 g, 31.43 mmol) and 3-aminopyridine (5.12 g, 54.4 mmol) in 25 mL dioxane were refluxed overnight. The reaction mixture was poured into water (250 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate (200 mL). The organic phase was washed with brine, dried over MgSO₄ and filtered through a pad of silica gel. The silica gel pad was washed with 250 mL ethyl acetate. The organic fractions were combined and rotavaped. The crude product was flash chromatographed on silica gel (eluent: 50% heptane/ethyl acetate to ethyl acetate) to obtain the product as a pale pink solid (1.3 g, yield 16.3%). LC-MS (m/z) 255.5 (MH⁺); t_R = 0.64. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.99 (s, 3H, Me), 6.43 (s, 1H), 7.07 (dd, J=8.12 Hz, J=11.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=4.9 Hz, J=8.1 Hz, 1H), 7.58 (td, J(d)=4.8 Hz, J(t)=8 Hz, 1H), 7.64 (unresolved dt, J(d)=8.1 Hz, J(t)= ca. 1.5 Hz, 1H), 8.53 (d, J=2 Hz, 1H), 8.71 (d, J=4.8 Hz, J=0.9 Hz, 1H).



4-Bromo-8-fluoro-3-methyl-2-pyridin-3-yl-2H-isoquinolin-1-one.

8-Fluoro-3-methyl-2-pyridin-3-yl-2H-isoquinolin-1-one (550 mg, 2.2 mmol) and N-bromosuccinimide (396 mg, 2.23 mmol) were dissolved in N,N-dimethylformamide (10 mL).

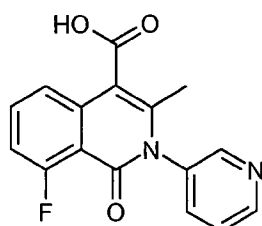
- 5 The reaction mixture was stirred at 50°C for 60 minutes and poured into diethyl ether (50 mL) and ethyl acetate (20 mL). A white solid precipitated, which was removed by filtration. The filtrate was washed with diluted brine (water/sat. NaCl (aq.) = 1:1; 4 x 20mL), dried over MgSO₄ and rotavaped. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 2.27 (s, 3H, Me), 7.2 (dd, J=8.4 Hz, J=10.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=4.9 Hz, J=7.9 Hz, 1H), 7.64 (d (d of unresolved m), J=8 Hz, 1H),
10 7.72 (td, J(d)=5 Hz, J(t)=8.1 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=8.2 Hz), 8.53 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.74 (d, J=4.3 Hz, 1H).



8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid benzyl ester.

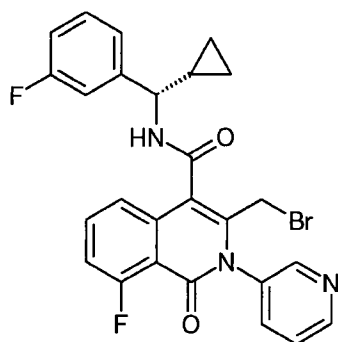
- 15 4-Bromo-8-fluoro-3-methyl-2-pyridin-3-yl-2H-isoquinolin-1-one (320 mg, 0.96 mmol) and benzyl alcohol (300 μ L, 2.90 mmol) were added to palladium (II) acetate (22 mg, 0.096 mmol) and 4,5-bis-diphenylphosphanyl-9,9-dimethyl-9H-xanthene (56 mg, 0.096 mmol) and sodium carbonate (305 mg, 2.88 mmol) in toluene (3 mL). The reaction mixture was stirred
20 under an atmosphere of carbon monoxide at 100°C for 2 days. The reaction mixture was poured onto a 25g silica gel column and it was flash chromatographed (gradient: heptane-ethyl acetate) to give the title compound (151 mg, yield 40.5%). LC-MS (m/z) 389.2 (MH⁺); t_R = 1.15. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.96 (s, 3H, Me), 5.42 (s, 2H), 7.12 (dd, J=8.3 Hz,

J=10.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.35-7.42 (m, 3H), 7.43-7.5 (m, 3H), 7.55-7.63 (m, 2H), 8.5 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.71 (dd, J=4.7 Hz, J=1 Hz, 1H).



5 *8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid.*

8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid benzyl ester (0.150 g, 0.386 mmol) was dissolved in methanol (2 mL) and added to 10% Palladium on Charcoal (10 mg). The reaction mixture was stirred under an atmosphere of hydrogen for 60 minutes at room temperature. The reaction mixture was filtered and was rotovaped to give the title compound (0.105 g; yield 91.2%) as a yellow oil. Alternatively, the title acid can be obtained directly under the same conditions according to the above described Pd-catalysed carbonylation in the presence of water instead of benzyl alcohol. LC-MS (m/z) 299.3 (MH⁺); t_R = 0.43. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 2.15 (s, 3H), 7.16 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.61-7.7 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 8.6 (br. s, 1H), 8.78 (br., 1H).



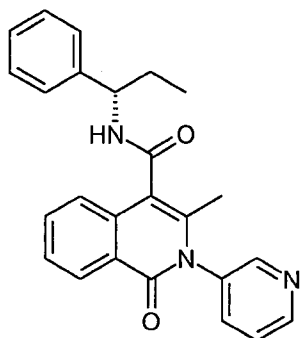
15 *3-Bromomethyl-8-fluoro-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid[(S)-cyclopropyl-(3-fluorophenyl)-methyl]-amide*

Bromine (220 mg, 1.3 mmol) in 0.5 ml 1,2-dichloroethane was added to 8-fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid[(S)-cyclopropyl-(3-fluorophenyl)-methyl]-amide (200 mg, 0.450 mmol) in 1,2-dichloroethane (5 mL) at 60 °C. The reaction mixture was stirred for 15 minutes at 60 °C. The reaction mixture was concentrated in vacuo to give crude 3-bromomethyl-8-fluoro-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid[(S)-cyclopropyl-(3-fluorophenyl)-methyl]-amide, which was used in the next step without purification.

32

Compounds of the invention

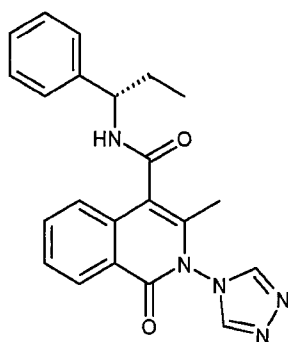
Example 1



- 5 **1a** 3-Methyl-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide.

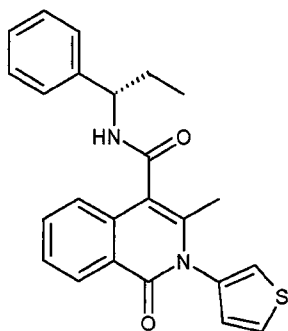
A mixture of 4-acetyl-3-((S)-1-phenyl-propylamino)-isochromen-1-one (100 mg) and 3-aminopyridine (400 mg, excess) in acetonitrile (0.2 mL) was heated under microwave irradiation at 170°C for 15 min. The reaction mixture was partitioned between water (20 ml) and ethyl acetate (20 ml), and the organic phase was washed with water (3x10 ml). The product was extracted into aqueous phase with aq. 2M HCl (10 ml), the aqueous solution was neutralised with aq. 10% Na₂CO₃ and extracted again with ethyl acetate and evaporated. The obtained residue was purified by flash chromatography on SiO₂ (5g, gradient heptane – ethyl acetate, the product came out with 100% ethyl acetate) to give 37 mg of oil, which was precipitated from methanol (0.1 mL) and water (10 mL) with sonication for 10 min. The title compound was separated by filtration to give 10 mg of brown solid. LC-MS (m/z) 398.1 (MH⁺); t_R = 1.06. ¹H NMR (250 MHz, 70°C, DMSO-d₆): 0.93 (t, J=7.4 Hz, 3H, Me of Et), 1.72-1.88 (overlapping m, CH₂ of Et), 1.85 (overlapping s, 3H, Me), 4.97 (q (dt), J=8 Hz, J=6.9 Hz, 1H, CHNH), 7.23 (m, 1H), 7.28-7.42 (m, 5H), 7.49 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=4.8 Hz, J=8.1 Hz, 1H), 7.69 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.76 (d of dd, J=8.1 Hz, J=2.4 Hz, J=1.4 Hz, 1H), 8.21 (dd, J=8 Hz, J=0.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J=2.4 Hz), 8.67 (dd, J=4.7 Hz, J=2.4 Hz, 1H), 8.72 (br d, J=8.2 Hz, NHCO).

- The following compounds were obtained analogously from corresponding ketene-aminals of the general formula XXIII and appropriate aminoheterocycles of the general formula VI:



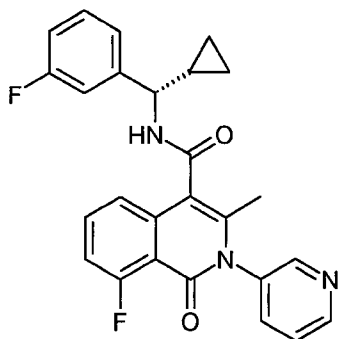
1b 3-Methyl-1-oxo-2-[1,2,4]triazol-4-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide.

The title compound was isolated by preparative LC-MS. LC-MS (m/z) 388.3 (MH⁺); t_R = 1.03.



1c 3-Methyl-1-oxo-2-thiophen-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide.

The reaction was run at +150°C for 15 min. LC-MS (m/z) 403.4 (MH⁺); t_R = 1.37. ¹H NMR (250 MHz, 70°C, DMSO-d₆): 0.94 (t, J=7.3 Hz, 3H, Me of Et), 1.73-1.91 (m, CH₂ of Et), 1.93 (s, 3H, Me), 4.98 (q (dt), J=8 Hz, J=6.9 Hz, 1H, CHNH), 7.03 (dd, J=5.1 Hz, J=1.2 Hz, 1H), 7.21-7.42 (m, 6H), 7.44-7.55 (m, 2H), 7.62-7.71 (m, 2H), 8.21 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.73 (br d, J=8.1 Hz, NHCO).

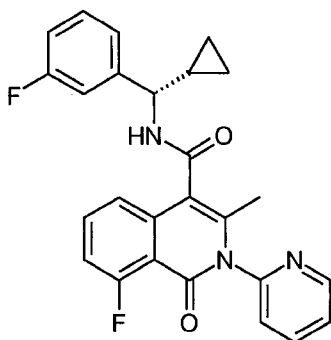
Example 2

2a 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.

- 5 A suspension of 2-(1-[(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-carbamoyl)-2-oxo-propyl)-6-fluoro-benzoic acid (12.86 g, 33.2 mmol) and 3-aminopyridine (20.00 g, 212.5 mmol) in acetonitrile (19 mL) was heated under microwave irradiation at +150°C for 60 min. It was poured into a mixture of ice (200 g) and 1% aq. NaHCO₃ (100 ml) and extracted with ethyl acetate (300 ml), washed with 1% aq. NaHCO₃ (3x100 ml) and brine (50ml), dried
- 10 (Na₂SO₄) and evaporated to give 15.2 g of dark brown oil. The crude product was transferred into a 100 g SiO₂ column with 1,2-dichloroethane and flash chromatographed (gradient 50% to 100% ethyl acetate in heptane). The product came out with 75-100% ethyl acetate to give 3.8 g of pale purple foam, which was precipitated from 10 ml MeOH and 100 g of ice with sonication (30 min) to give 3.23 mg of the title compound, yield 23%. Alternatively, the
- 15 condensation was performed in toluene instead of acetonitrile under reflux for 16 hours and the product was separated as above, yield 64%. LC-MS (m/z) 446.1 (MH⁺); t_R = 1.07. ¹H NMR (250 MHz, 70°C, DMSO-d₆, DMSO-d₅=2.5 ppm): 0.42-0.54 (complex m, 2H), 0.53-0.66 (complex m, 2H), 1.27 (complex m, 1H), 1.9 (s, 3H, Me), 4.52 (t, J=8.7 Hz, 1H, CHNH), 7.07 (ddt, J(t)=8.2 Hz, J=2.7 Hz, J=1.1 Hz, 1H), 7.17-7.33 (m, 4H), 7.4 (dt, J(t)=7.6
- 20 Hz, J(d)=6.2 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J=0.7 Hz, J=4.7 Hz, J=8.1 Hz, 1H), 7.72 (dt, J(t)=8.1 Hz, J(d)=5.2 Hz, 1H), 7.79 (td (unres. ddd), J(d)=8.1 Hz, J=2 Hz, 1H), 8.52 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.69 (dd, J=1.5 Hz, J=4.8 Hz, 1H), 8.96 (br d, J=8.3 Hz, NHCO).

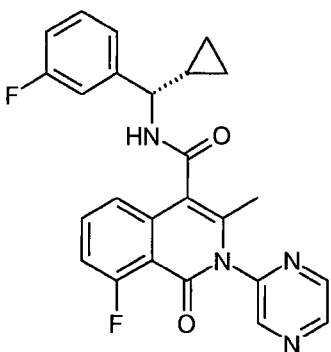
The following compounds were obtained analogously from corresponding acid-ketoamides

25 of the general formula XXV and aminoheterocycles of the general formula VI:



2b 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyridin-2-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.

LC-MS (m/z) 446.5 (MH⁺); t_R = 1.25. ¹H NMR (250 MHz, 70°C, DMSO-d₆, DMSO-d₅=2.5 ppm): 0.41-0.53 (complex m, 2H), 0.52-0.64 (complex m, 2H), 1.27 (complex m, 1H), 1.86 (s, 3H, Me), 4.51 (t, J=8.7 Hz, 1H, CHNH), 7.06 (ddt, J(t)=8.1 Hz, J=2.8 Hz, J=1.1 Hz), 7.15-7.34 (m, 4H), 7.39 (dt, J(t)=7.8 Hz, J(d)=6.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J=7.6 Hz, J=4.7 Hz, J=0.8 Hz), 7.7 (dt, J(t)=8.1 Hz, J(d)=5.1 Hz, 1H), 8.05 (dt, J(t)=7.7 Hz, J(d)=2 Hz, 1H), 8.66 (ddd, J=1 Hz, J=2 Hz, J=4.8 Hz, 1H), 9.06 (br d, J=8.2 Hz, NHCO).



2c 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyrazin-2-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.

LC-MS (m/z) 447.6 (MH⁺); t_R = 1.19. ¹H NMR (250 MHz, 70°C, DMSO-d₆, DMSO-d₅=2.5 ppm): 0.42-0.54 (complex m, 2H), 0.54-0.65 (complex m, 2H), 1.27 (complex m, 1H), 1.89 (s, 3H, Me), 4.51 (t, J=8.7 Hz, 1H, CHNH), 7.06 (ddt, J(t)=8.2 Hz, J=2 Hz, J=1 Hz, 1H), 7.2-7.32 (m, 4H), 7.4 (dt, J(t)=8 Hz, J(d)=6.1 Hz, 1H), 7.74 (dt, J(t)=8.1 Hz, J(d)=5.1 Hz, 1H), 8.76-8.84 (m, 3H), 9.1 (br d, J=8.2 Hz, NHCO).

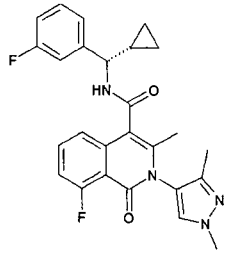
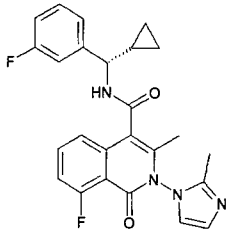
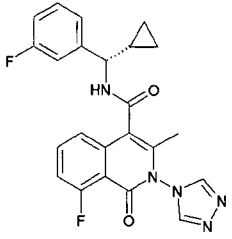
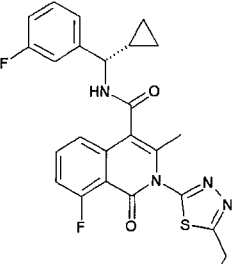
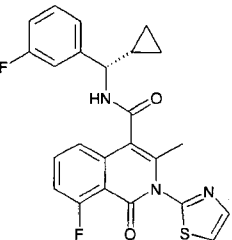
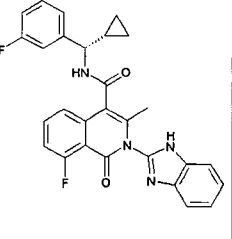
The following compounds were obtained analogously by condensation at 170°C (15 min) in acetonitrile followed by purification by preparative LC-MS.

	Chemical name	Structure	t _R (min)	m/z (MH ⁺)	MW
2d	2-(6-Chloro-pyridin-3-yl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		1.39	480.2	479.91
2e	8-Fluoro-2-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		1.36	476.3	475.49
2f	2-(2-Amino-pyridin-3-yl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		0.89	461.5	460.48
2j	8-Fluoro-2-(2-fluoro-pyridin-3-yl)-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		1.31	464.4	463.45
2k	8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyrimidin-5-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		1.16	447.5	446.45

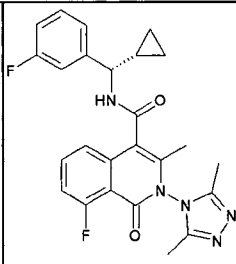
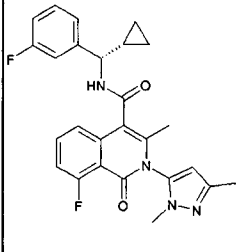
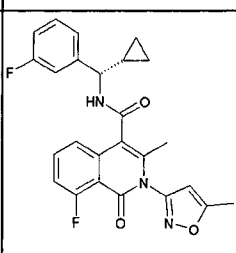
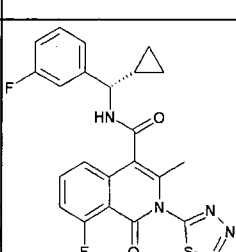
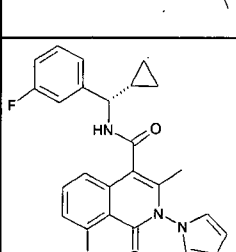
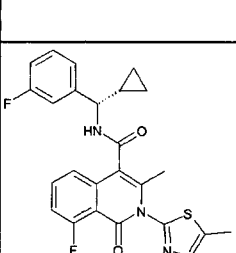
77

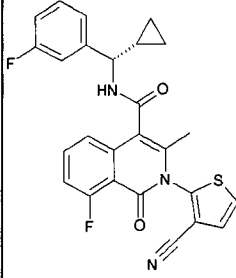
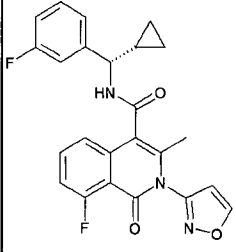
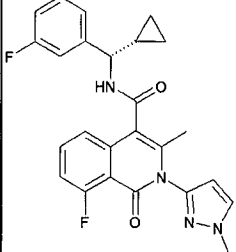
2l	8-Fluoro-3-methyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		1.03	460.6	459.49
2m	8-Fluoro-3-methyl-2-(2-methyl-pyridin-3-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		1.03	460.5	459.49
2n	8-Fluoro-2-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		1.32	464.4	463.45
2o	8-Fluoro-3-methyl-2-(4-methyl-pyridin-3-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		1.05	460.7	459.49
2p	8-Fluoro-3-methyl-2-(5-methyl-pyridin-3-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		1.12	460.6	459.49
2r	8-Fluoro-3-methyl-2-(4-methyl-thiazol-2-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		1.38	466.3	465.52

78

2s	2-(1,3-Dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		1.2	463.4	462.50
2t	8-Fluoro-3-methyl-2-(2-methyl-imidazol-1-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		0.9	449.3	448.47
2u	8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-[1,2,4]triazol-4-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		1.06	436.3	435.43
2v	2-(5-Ethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		1.37	481.3	480.54
2w	8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-thiazol-2-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		1.29	452.3	451.50
2x	2-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		1.31	485.5	484.50

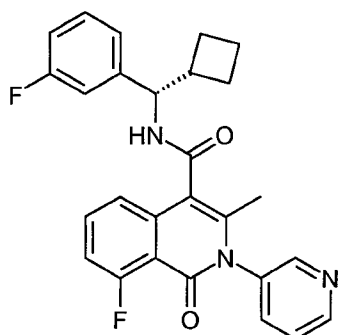
39

2y	2-(3,5-Dimethyl-[1,2,4]triazol-4-yl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		1.12	464.5	463.49
2z	2-(2,5-Dimethyl-2H-pyrazol-3-yl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		1.28	463.5	462.50
2aa	8-Fluoro-3-methyl-2-(5-methyl-isoxazol-3-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		1.37	450.3	449.45
2ab	8-Fluoro-3-methyl-2-(5-methyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		1.3	467.2	466.51
2ac	8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyrrol-1-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		1.42	434.5	433.46
2ad	8-Fluoro-3-methyl-2-(5-methyl-thiazol-2-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		1.39	466.4	465.52

2ae	2-(3-Cyano-thiophen-2-yl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		1.4	476.2	475.52
2af	8-Fluoro-2-isoxazol-3-yl-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		1.27	436.4	435.43
2ag	8-Fluoro-3-methyl-2-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		1.15	449.4	448.47

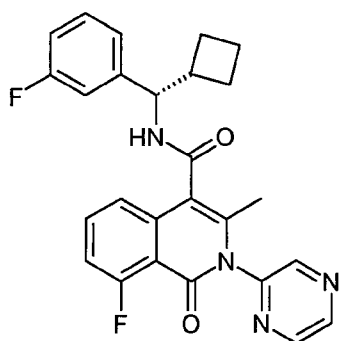
Example 3

The following compounds were prepared analogously as in example 2a from 2-(1-[(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-carbonyl)-2-oxo-propyl)-6-fluoro-benzoic acid and appropriate aminoheterocycle of the general formula VI:



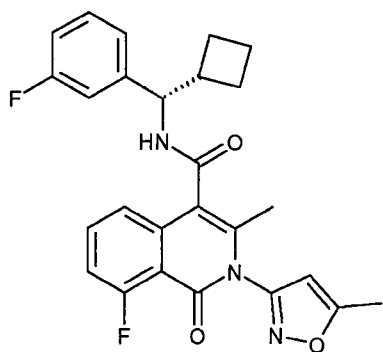
3a 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.

LC-MS (m/z) 460.4 (MH⁺); t_R = 1.22. ¹H NMR (250 MHz, 100°C, DMSO-d₆, DMSO-d₅=2.5 ppm): 1.9 (overlapping s, 3H, Me), 1.78-2.17 (overlapping m, 6H), 2.78 (m, 1H), 5.08 (t, J=9 Hz, 1H, CHNH), 7.03 (ddt, J(t)=8.5 Hz, J=3 Hz, J=1 Hz, 1H), 7.12-7.25 (m, 4H), 7.37 (dt, J(t)=8 Hz, J(d)=6.2 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J=0.8 Hz, J=4.8 Hz, J=8.1 Hz, 1H), 7.66 (dt, J(t)=8.1 Hz, J(d)=5.2 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J(d)=8.1 Hz, J=2.4 Hz, J=1.6 Hz, 1H), 8.5 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.55 (br d, J=8.3 Hz, NHCO), 8.68 (dd, J=1.6 Hz, J=4.8 Hz, 1H).



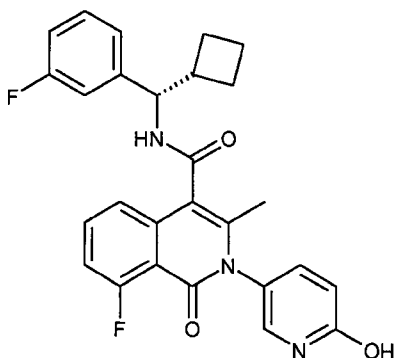
3b 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyrazin-2-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.

10 LC-MS (m/z) 461.6 (MH⁺); t_R = 1.34.



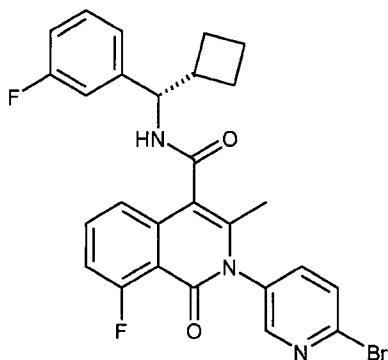
3c 8-Fluoro-3-methyl-2-(5-methyl-isoxazol-3-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.

LC-MS (m/z) 464.5 (MH⁺); t_R = 1.49.



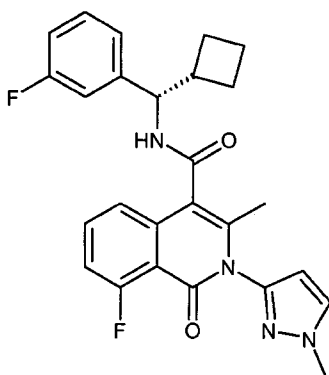
3d 8-Fluoro-2-(6-hydroxy-pyridin-3-yl)-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.

LC-MS (m/z) 476.3 (MH⁺); t_R = 1.14.



- 5 **3e** 2-(6-Bromo-pyridin-3-yl)- 8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.

The corresponding reaction mixture with 5-amino-2-bromopyridine (1.8 eq.) was stirred in toluene at 120°C for 16 hours. The title product was isolated by preparative LC-MS. LC-MS (m/z) 538.5 & 540.5 (MH⁺); t_R = 1.48 (method A), 0.82 (method B).

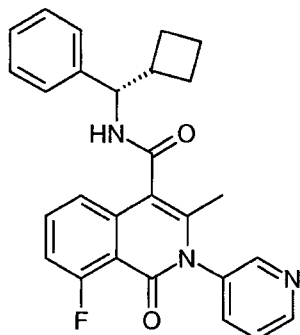


10

3f 8-Fluoro-3-methyl-2-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.

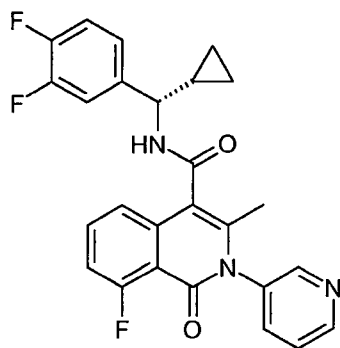
The corresponding reaction mixture with 1-methyl-1H-pyrazol-3-amine (3 eq.) was microwaved in acetonitrile at 150°C for 10 min. The title product was isolated by preparative

- 15 LC-MS. LC-MS (m/z) 463.4 (MH⁺); t_R = 1.28.

Example 4

4a 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-cyclobutyl-phenyl-methyl)-amide.

- 5 A mixture of 4-bromo-8-fluoro-3-methyl-2-pyridin-3-yl-2H-isoquinolin-1-one (93 mg, 0.28 mmol), C-((S)-C-Cyclobutyl-C-phenyl)-methylammonium chloride (61 mg, 0.31 mmol), sodium carbonate (100 mg, 0.95 mmol), palladium (II) acetate (4 mg, 0.018 mmol), and xantphos (18 mg, 0.031 mmol) in toluene (2 ml) was stirred under the atmosphere of carbon monoxide (1.5 bar) at +100°C for 16 hours then at +120°C until all the starting bromide was
- 10 consumed (8 hours). It was flash chromatographed on silica gel (gradient heptane-ethyl acetate) to give 45 mg of the title compound, yield 34%. LC-MS (m/z) 442.4 (MH⁺); t_R = 1.15.

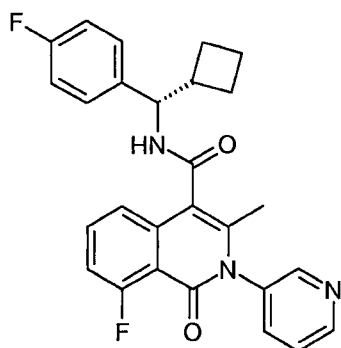
Example 5

15 **5a** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3,4-difluoro-phenyl)-methyl]-amide.

- 1-Hydroxybenzotriazole (19 mg, 0.14 mmol) and N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (28 mg, 0.14 mmol) and triethylamine (34 uL, 0.24 mmol)
- 20 were added to 8-fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid (33 mg, 0.11 mmol) and C-[(S)-C-Cyclopropyl-C-(3,4-difluoro-phenyl)]-methylamine

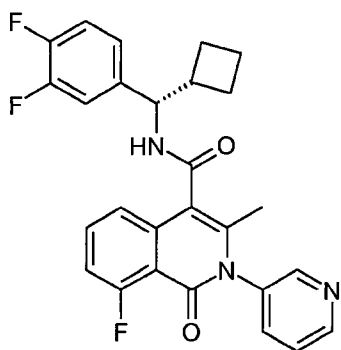
hydrochloride (27 mg) in N,N-Dimethylformamide (1.3 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 hours. The reaction mixture was poured into a mixture of sat. NaHCO₃ (aq) and brine (5 mL, 1:1). The mixture was extracted with ethyl acetate (5 mL). The organic phase was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered through a pad of silica gel and rotavaped. The title compound was isolated by preparative TLC on silica gel with ethyl acetate as an eluent. LC-MS (m/z) 464.4 (MH⁺); t_R = 1.12.

The following compounds were obtained analogously:



5b 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.

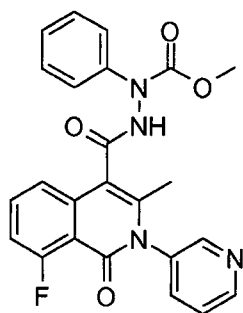
LC-MS (m/z) 460.6 (MH⁺); t_R = 1.19.



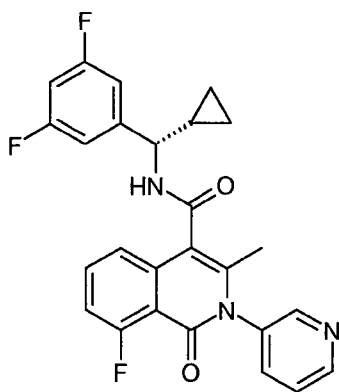
5c 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3,4-difluoro-phenyl)-methyl]-amide.

LC-MS (m/z) 478.2 (MH⁺); t_R = 1.24.

The following compounds may be obtained analogously:



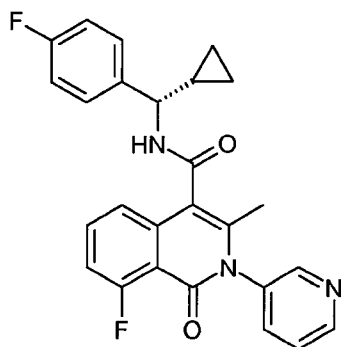
5d *N'-(3-Methyl-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carbonyl)-N-phenylhydrazinecarboxylic acid methyl ester*



5

5e *8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3,5-difluoro-phenyl)-methyl]-amide.*

LC-MS (m/z) 464.5 (MH^+); t_R = 1.12.

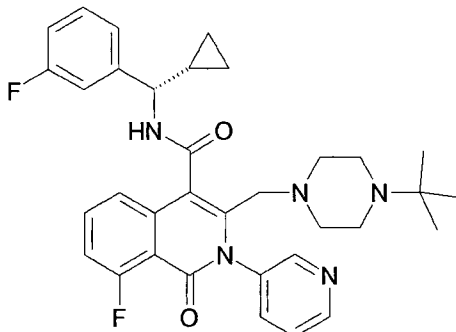


10 **5f** *8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.*

LC-MS (m/z) 446.8 (MH^+); t_R = 1.06.

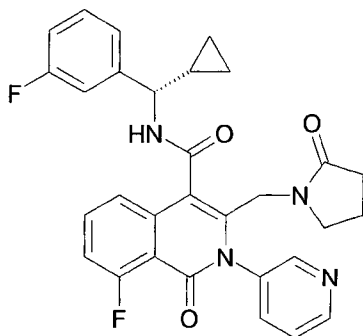
86

Example 6



6a 3-(4-tert-Butyl-piperazin-1-ylmethyl)-8-fluoro-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide

- 5 3-Bromomethyl-8-fluoro-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid[(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide (118 mg, 0.225 mmol) was dissolved in THF (6 mL) mmol) and 1-tert-butyl-piperazine (64.0 mg, 0.450 mmol) and triethylamine (62μL, 0.44 mmol) were added. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature and concentrated in vacuo. The residue was subjected to preparative TLC on
- 10 silica gel (eluent: 80% ethyl acetate, 10% methanol, 10% triethylamine). The product-containing fraction was dissolved in methanol and the product precipitated on addition of water. After filtration and drying 3-(4-tert-butyl-piperazin-1-ylmethyl)-8-fluoro-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide was obtained.
- 15 LC-MS (m/z) 586.4 (MH⁺); t_R = 0.86.

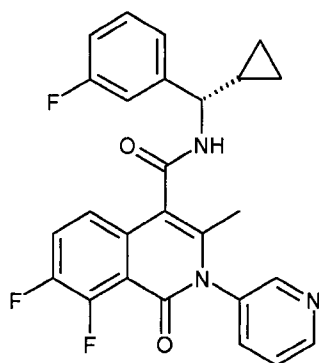


6b 8-Fluoro-1-oxo-3-(2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl)-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide

Sodium hydride (60% in mineral oil, 72mg, 1.8mmol) was added to 2-pyrrolidinone (380mg, 4.5mmol) in tetrahydrofuran (2.0 mL) under an atmosphere of Argon. The reaction mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. To this mixture, 3-bromomethyl-8-fluoro-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid[(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide (118mg, 0.23mmol) in tetrahydrofuran (5 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 1 hour at room temperature. The reaction mixture was poured into 25mL 0.2N HCl (aq). The mixture was extracted with ethyl acetate (25 mL). The organic phase was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The title compound was isolated by preparative TLC on silica gel (eluent: ethyl acetate).

LC-MS (m/z) 529.5 (MH⁺); t_R = 1.01.

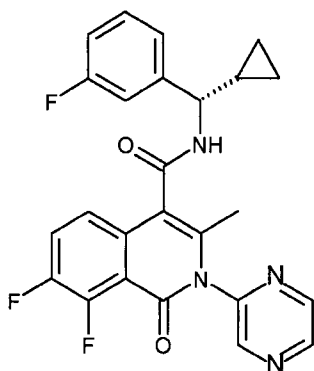
Example 7



7a 4-({[(S)-Cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amino}-methyl)-7,8-difluoro-3-methyl-2-pyridin-3-yl-2H-isoquinolin-1-one.

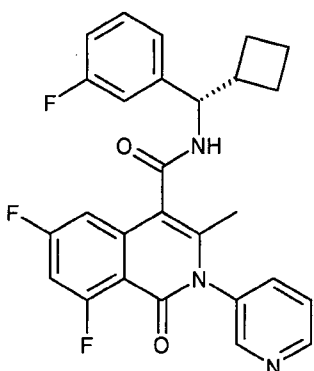
The title compound was prepared as described in the example 2 from 6-(1-{{[(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-carbamoyl}-2-oxo-propyl)-2,3-difluoro-benzoic acid and 3-aminopyridine (acetonitrile, 90°C, 16 hours) and purified by preparative LC-MS.

LC-MS (m/z) 464.5 (MH⁺); t_R = 1.23.



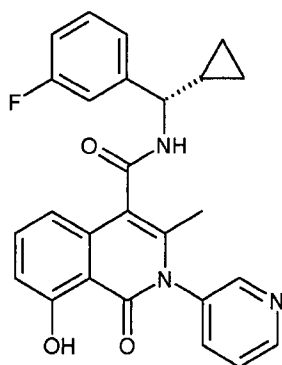
7b 7,8-Difluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyrazin-2-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.

The title compound was prepared analogously using 2-aminopyrazine (acetonitrile 120°C, 16 hours). LC-MS (m/z) 465.5 (MH⁺); t_R = 1.31.



7c 6,8-Difluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.

The title compound was prepared analogously from 2-(1-{[(S)-Cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-carbamoyl}-2-oxo-propyl)-4,6-difluoro-benzoic acid and 3-aminopyridine (acetonitrile 90°C, 16 hours). LC-MS (m/z) 478.1 (MH⁺); t_R = 1.27.

Example 8

8a 8-Hydroxy-3-methyl-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid
[(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.

A mixture of 8-fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide (2a, 70.0 mg, 0.157 mmol), sodium nitrite (NaNO₂, 77.0 mg, 1.12 mmol) in N,N-dimethylformamide (0.7 mL) was heated under microwave irradiation at 220°C for 30 min. The obtained dark solution was quenched with 3M aq. HCl (5 ml), stirred for 20 min and partitioned with ethyl acetate (3x5 mL). Each organic solution was washed with 1M HCl (3x2 mL). The combined aq. solution was basified with NaHCO₃ (pH=7) and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were absorbed on 1 g SiO₂ and flash chromatographed on 20g silica gel with gradient heptane-ethyl acetate. The product came out with 75% ethyl acetate and only pure fractions were evaporated to give 7.1 mg of a brown residue, yield 10%. LC-MS (m/z) 444.6 (MH⁺); t_R = 1.26. ¹H NMR (500 MHz, 70°C, DMSO-d₆): 0.48 & 0.59 (two br. s, 2x2H, two CH₂ of Cp), 1.27 (br. s, 1H, CH of Cp), 1.91 (br. s, 3H, Me), 4.51 (t, J=8.5 Hz, 1H, CHNH), 6.87 (overlapping d, J=8.1 Hz, 1H), 6.9 (overlapping br. s, 1H), 7.06 (br. T, J=8.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J=10.5 Hz, 1H), 7.3 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.40 (q, J=7.2 Hz, 1H), 7.59-7.66 (br. m, 2H), 7.86 (br. m, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.93 (br. d, J=7.8 Hz, NHCO), 12.46 (s, 1H, OH).

Reagents used for the preparation of the compounds.

Name	Supplier	CAS no.	Cat.no.
(S)-(-)-1-Phenylpropylamine	Lancaster	3789-59-1	X16320G002
			5
C-[(S)-C-Cyclopropyl-C-(3-fluoro-phenyl)]-methylanine	The compound was prepared according to a described procedure in WO 2005/014575		
1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (EDC)	Aldrich	25952-53-8	16,146-2
1-Hydroxybenzotriazole (HOBT)	ABCR	2592-95-2	AV21700
Homophthalic anhydride	ABCR	703-59-3	AV15538
Cyclopropanecarboxaldehyde	Aldrich	1489-69-6	27,221-3
1-Bromo-3-fluorobenzene	Aldrich	1073-06-9	B67007
Xantphos (=4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene)	Aldrich	161265-03-8	52,646-0
N-bromosuccinimide	Aldrich	128-08-5	B8,125-5
N-tert-butylpiperazine	3B-Medical	38216-72-7	3B-2316
2-pyrrolidinone	Aldrich	616-45-5	P7,437-0
Sodium hydride	Aldrich	7646-69-7	45,291-2
Bromine	Merck	7726-95-6	101948

Aminoheterocycles of the general formula VI used for the preparation of the compounds.

Name	Supplier	CAS no.	Cat.no.
3-Aminopyridine	Aldrich	462-08-8	A7,820-9
4-Amino-1,2,4-triazole	Aldrich	584-13-4	A8,180-3
3-Aminothiophene	Synchem	17721-06-1	UN070
2-Aminopyridine	Aldrich	504-29-0	A7,799-7
2-Aminopyrazine	Aldrich	5049-61-6	A76958
5-Amino-2-chloropyridine	Aldrich	5350-93-6	18,877-8
5-Amino-2-methoxypyridine	Aldrich	6628-77-9	A6,120-9
2,3-Diaminopyridine	Aldrich	452-58-4	12,585-7
6-(4-Methoxyphenyl)-3-pyridinamine	Bionet	-	4Y-0705

91

2-(4-Methoxyphenyl)-3-pyridinamine	Bionet	-	5Y-0701
2-Morpholino-3-pyridinamine	Maybridge	-	CC 24614
3-Amino-2-fluoropyridine	Matrix Scientific	1597-33-7	18275
5-Aminopyrimidine	AK Scientific	591-55-9	66197
3-Amino-6-picoline	Aldrich	3430-14-6	662704
3-Amino-2-picoline	Aldrich	3430-10-2	662690
5-Amino-2-fluoropyridine	Apollo	1827-27-6	PC9133
3-Amino-4-methylpyridine	Apollo	3430-27-1	OR2023
3-Amino-5-methylpyridine	Apollo	3430-19-1	OR7004
6-Phenoxy-3-pyridinamine	Maybridge	-	CC19614
2-Amino-4-methylthiazole	Aldrich	1603-91-4	A66006
1,3-Dimethyl-1H-pyrazol-4-ylamine hydrochloride	ACB	-	MIX-0196
2-Methyl-1H-imidazole-1-amine	CgeneTech	51741-29-8	50047
2-Amino-5-ethyl-1,3,4-thiadiazole	Aldrich	14068-53-2	19,692-4
2-Aminothiazole	Avocado	96-50-4	12026
2-Aminobenzimidazole	Aldrich	934-32-7	17,177-8
4-Amino-3,5-dimethyl-1,2,4-triazole	Alfa	3530-15-2	B20417
5-Amino-1,3-dimethylpyrazole	Aldrich	3524-32-1	53,222-3
3-Amino-5-methylisoxazole	Aldrich	1072-67-9	232270
2-Amino-5-methyl-1,3,4-thiadiazole	Aldrich	108-33-8	686166
1-Aminopyrrole	TCI-Europe	765-39-9	A1022
2-Amino-5-methylthiazole	Aldrich	7305-71-7	38,056-3
2-Amino-3-thiophenecarbonitrile	Fluorochem	4651-82-5	017505
3-Aminoisoxazole	Aldrich	1750-42-1	424218
1-Methyl-1H-pyrazol-3-amine	Apollo	1904-31-0	OR24245
5-Amino-2-bromopyridine	Aldrich	13534-97-9	552844

Example 9 NK3 receptor binding assay

Membrane preparation: BHK cells stably expressing the human NK3 receptor were seeded in harvesting plates in Dulbeccos MEM containing GlutaMax (862 mg/l), 1mM sodium pyruvate, 10% fetal calf serum, 1% Pen/Strep, 1 mg/ml G418 and were grown at 34 °C in a humidified atmosphere containing 10% CO₂. To increase receptor expression, 10 µM trichostatin A was added to the media 24 hours before harvest of the cells at a confluency of app 90%. Prior to the harvesting, the cells were washed twice with PBS without Mg²⁺ og Ca²⁺ and subsequently scrapped of in 10 ml PBS pr harvesting plate. The cells suspension were centrifuged at 1500xG in three minutes before resuspension in 15 mM Tris-HCl pH 7,5 buffer containing 2 mM MgCl₂; 0,3 mM EDTA and 1 mM EGTA (buffer A). The cell suspension was homogenised and subsequently centrifuged at 40000xG in 30 minutes. The membrane-pellet was resuspended in buffer A containing 250 mM sucrose, aliquoted and stored at – 80 °C.

Affinity assay description: The assay was performed as a SPA-based competition-binding assay in a 50 mM Tris pH 7.4 assay buffer containing 120 mM NaCl, 3 mM MnCl₂, 40 µg/ml bacitracin, 2 µg/ml Chymostatin, 1 µg/ml Phosphoramidon and 4 µg/ml Leupeptin. App 0.02 nM ¹²⁵I-NKB was mixed with test compounds before addition of 4 µg of the homogenised NK3 membrane preparation and 0,025 mg SPA beads in a total volume of 60 µl. The assay plate was subsequently under agitation incubated for 90 min at RT. The plate was centrifugated 10 minutes at 500xG and counted in a topcounter 5 minutes pr well.

The total binding, which comprised less than 5 % of added radioligand, was defined using assay buffer whereas the non-specific binding was defined in the presence of 1 µM osanentan. The non-specific binding constituted app 5 % of the total binding.

Data points were expressed in percent of the specific binding of ¹²⁵I-NKB and the IC₅₀ values (concentration causing 50 percent inhibition of ¹²⁵I-NKB specific binding) were determined by non-linear regression analysis using a sigmoidal variable slope curve fitting. The dissociation constant (K_i) were calculated from the Cheng Prusoff equation ($K_i = IC_{50} / (1 + (L / K_D))$), where the concentration of free radioligand L is approximated to the concentration of added ¹²⁵I-NKB in the assay (app 0,02 nM). The K_D of ¹²⁵I-NKB was determined to be 0,7 nM from three independent saturation assays each performed with duplicate determinations. Bmax was app 2 pmol/mg.

The compounds of the present invention generally have K_i values of 500 nM or less. Many compounds, in fact, have K_i values below 100 nM and down to single digit values.

The table below shows the K_i for the NK3 receptor

5

example # in the patent	Affinity K_i /nM
2b	150
2d	120
2k	110
2l	220
2r	150
2u	200
2v	210
2ac	96
4a	18
3f	71
6a	13
6b	110
7c	15
8a	33

Example 10 NK3 receptor efficacy and potency assay

BHK cells stably expressing the human NK3 receptor were seeded in 100 μ l media in black walled clear-base 96-wells plates (Costar) aiming at a confluency of 95-100% at the day of assay. The assay was performed according to the FLIPR Calcium 4 Assay kit (Molecular Devices). At the day of the assay, the media was removed and the cells were washed once with the HBSS buffer (Hanks BSS buffer, pH 7,4 containing 20 mM Hepes) before 100 μ l of a solution of the calcium assay reagent dissolved in the HBSS buffer containing 2,5 mM probinacid was added to the cells. The plates were incubated for 60 min at 34°C, 10% CO₂ before use in the FLIPR for examination of fluorescence.

One representative plate was examined with a dose-response curve with NKB in a setup in which the wells initially were added HBSS buffer and 15 min later the various concentrations of NKB were added in order to determine the EC₅₀ and EC₈₅ of NKB. All compound plates used for NKB were precoated with a 1% BSA solution and subsequently washed three times with H₂O. NKB was diluted in HBSS buffer containing 0,1% BSA.

For efficacy and potency evaluation of compounds, these were diluted in HBSS buffer prior to test. For test of agonist activity, 25 μ l of the diluted compound solution was added and the plate was analyzed for 5 minutes in the FLIPR. For test of antagonist activity,

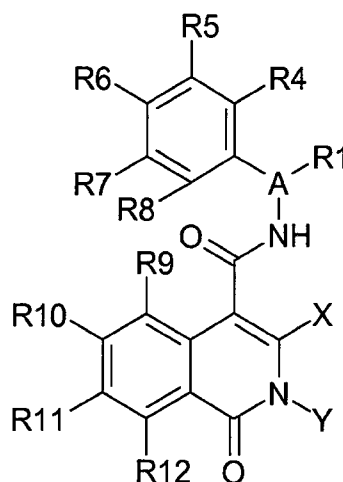
94

the plate was incubated for another 45 minutes before addition of 25 μ l of the EC₈₅ concentration of NKB (app. 4 nM) as described above. The plates were subsequently analyzed for 5 minutes before the assay was terminated. The maximal increase in fluorescence over background following each ligand addition was determined. The IC₅₀ value
5 was calculated using sigmoidal variable slope curve fitting, and the cIC₅₀ value was determined using the equation ($cIC_{50} = IC_{50}/(1+(EC_{85}/EC_{50}))$), where EC₈₅ and EC₅₀ for NKB were determined as described above.

All isoquinolinones of the present invention characterized in the NK3 receptor efficacy and potency assay have been antagonists without any observed significant agonist
10 activity at relevant doses.

Claims

1. A compound according to formula I



[II]

wherein A represent N, CH or CR¹;

- 5 each R¹ independently represents hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, -C(O)-C₁₋₆alkyl, -C(O)-C₂₋₆alkenyl, -C(O)-C₂₋₆alkynyl, -C(O)-O-C₁₋₆alkyl, -C(O)-O-C₂₋₆alkenyl, -C(O)-O-C₂₋₆alkynyl or phenyl, wherein said phenyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl or C₂₋₆alkynyl is optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, hydroxyl, haloC₁₋₆alkyl, nitro, C₁₋₆alkoxy, and NR²R³;
- 10 X represents hydrogen, C₁₋₆alkyl or -CR^aR^b-X', wherein X' represents a monocyclic saturated moiety having 5-6 ring atoms one of which is N and wherein one or two additional ring atom may be a hetero atom selected from N, O and S, which monocyclic ring may be substituted with one or more substituent W, wherein W is selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, or (=O);
- 15 R^a and R^b each individually represent hydrogen, -CH₃ or halogen;
- Y represents a hetero aromatic moiety having 5-6 ring atoms, wherein 1-4 of said ring atoms are selected from N, O and S, which hetero aromatic moiety may optionally be benzofused, and which hetero aromatic moiety may be substituted with one or more substituent Z, wherein Z is selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, cyano, halogen, hydroxy, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆haloalkyl, and NR²R³; wherein each of R² and R³ independently represents
- 20 hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, hydroxyC₁₋₆alkyl, or haloC₁₋₆alkyl;

each of R^4 - R^8 and R^9 - R^{12} independently represent hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, halogen, NR^2R^3 , hydroxy, cyano, nitro, C_{1-6} alkoxy, halo C_{1-6} alkyl or hydroxy C_{1-6} alkyl;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

5

2. The compound according to claim 1, wherein A represents CH.

3. The compound according to claim 1 or 2, wherein R^1 represents C_{1-6} alkyl.

10 4. The compound according to claim 3, wherein R^1 represents ethyl, cyclopropyl, or cyclobutyl.

5. The compound according to any of claims 1-4, wherein X represents H, methyl or $-CH_2-X'$, wherein X' represents a monocyclic moiety selected from piperazinyl and
15 pyrrolidinyl, wherein said monocyclic moiety may be substituted with one or more substituents W, wherein W is selected from C_{1-6} alkyl and (=O).

6. The compound according to any of claims 1-5, wherein Y represents a hetero aromatic moiety having 5-6 ring atoms, wherein 1-3 of said ring atoms are selected from N,
20 O and S, and which hetero aromatic moiety may be substituted with one or more substituent Z, wherein Z is selected from C_{1-6} alkyl, cyano, halogen C_{1-6} alkoxy, and NR^2R^3 ; wherein each of R^2 and R^3 independently represents hydrogen or C_{1-6} alkyl.

7. The compound according to claim 6, wherein Y represents a hetero aromatic moiety
25 selected from 4H-[1,2,4]triazolyl, thienyl, thiazolyl, 1H-pyrazolyl, 1H-imidazolyl, [1,3,4]thiadiazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, pyrrolyl, pyridyl, or pyrazinyl.

8. The compound according to any of claims 1-7, wherein R^4 - R^8 independently represent hydrogen or halogen

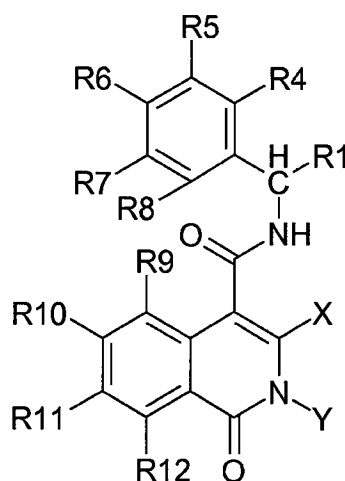
30

9. The compound according to claim 8, wherein R^7 represents halogen and R^4 , R^5 , and R^8 represent hydrogen.

10. The compound according to any of claims 1-9, wherein R^9 - R^{12} independently represent hydrogen or halogen.

11. The compound according to claim 10, wherein R^9 - R^{11} represent hydrogen and R^{12} represents halogen.

12. The compound according to claim 1, represented by formula I'



[I']

- 10 wherein R^1 represents C_{1-6} alkyl;
 X represents hydrogen, C_{1-6} alkyl or $-CH_2-X'$, wherein X' represents piperazinyl or pyrrolidinyl, wherein said piperazinyl or pyrrolidinyl may be substituted with one or more substituents W, wherein W is selected from C_{1-6} alkyl and $(=O)$;
 wherein Y represents a hetero aromatic moiety having 5-6 ring atoms, wherein 1-4 of said ring atoms are selected from N, O and S, whci hetero aromatic moiety may optionally be benzo-fused, and which hetero aromatic moiety may be substituted with one or more substituent Z, wherein Z is selected from C_{1-6} alkyl, cyano, halogen, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, and NR^2R^3 ; wherein each of R^2 and R^3 independently represents hydrogen or C_{1-6} alkyl;
 15 each of R^4 - R^8 and R^9 - R^{12} independently represent hydrogen, halogen C_{1-6} alkoxy or C_{1-6} haloalkyl;
 20 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

13. The compound according to claim 12, wherein R¹ represents ethyl, cyclopropyl, or cyclobutyl.

14. The compound according to claim 12, wherein R¹ represents ethyl, cyclopropyl, or cyclobutyl;

wherein X represents C₁₋₆alkyl;

wherein Y represents a hetero aromatic moiety having 5-6 ring atoms, wherein 1-4 of said ring atoms are selected from N, O and S, and which hetero aromatic moiety may be substituted with one or more substituent Z, wherein Z is selected from C₁₋₆alkyl, cyano,

halogen hydroxy, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆haloalkyl, and NR²R³; wherein each of R² and R³ independently represents hydrogen or C₁₋₆alkyl;

R⁴-R⁸ independently represent hydrogen or halogen; and

wherein R⁹-R¹² independently represent hydrogen or halogen.

15. The compound according to claim 14, wherein R⁷ represents halogen and R⁴, R⁵, and R⁸ represent hydrogen; and wherein R⁹-R¹¹ represent hydrogen and R¹² represents halogen.

16. The compound according to claim 14 or 15, wherein Y represents a hetero aromatic moiety selected from 4H-[1,2,4]triazolyl, thienyl, thiazolyl, 1H-pyrazolyl, 1H-imidazolyl, [1,3,4]thiadiazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, pyrrolyl, pyridyl, or pyrazinyl.

17. A compound according to claim 1 selected from

1a 3-Methyl-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide

1b 3-Methyl-1-oxo-2-[1,2,4]triazol-4-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide

1c 3-Methyl-1-oxo-2-thiophen-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide

2a 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide

2aa 8-Fluoro-3-methyl-2-(5-methyl-isoxazol-3-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide

- 2ab** 8-Fluoro-3-methyl-2-(5-methyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2ac** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyrrol-1-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 5 **2ad** 8-Fluoro-3-methyl-2-(5-methyl-thiazol-2-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2ae** 2-(3-Cyano-thiophen-2-yl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2af** 8-Fluoro-2-isoxazol-3-yl-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid
- 10 [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2b** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyridin-2-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2c** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyrazin-2-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 15 **2d** 2-(6-Chloro-pyridin-3-yl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2e** 8-Fluoro-2-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2f** 2-(2-Amino-pyridin-3-yl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic
- 20 acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2g** 8-Fluoro-2-[6-(4-methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl]-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2k** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyrimidin-5-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 25 **2l** 8-Fluoro-3-methyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2m** 8-Fluoro-3-methyl-2-(2-methyl-pyridin-3-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2n** 8-Fluoro-2-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic
- 30 acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2o** 8-Fluoro-3-methyl-2-(4-methyl-pyridin-3-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide

- 2p** 8-Fluoro-3-methyl-2-(5-methyl-pyridin-3-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2r** 8-Fluoro-3-methyl-2-(4-methyl-thiazol-2-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 5 **2s** 2-(1,3-Dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2t** 8-Fluoro-3-methyl-2-(2-methyl-imidazol-1-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2u** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-[1,2,4]triazol-4-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid
- 10 [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2v** 2-(5-Ethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2w** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-thiazol-2-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 15 **2x** 2-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2y** 2-(3,5-Dimethyl-[1,2,4]triazol-4-yl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2z** 2-(2,5-Dimethyl-2H-pyrazol-3-yl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-
- 20 carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 3a** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 3b** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyrazin-2-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 25 **3c** 8-Fluoro-3-methyl-2-(5-methyl-isoxazol-3-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 3d** 8-Fluoro-2-(6-hydroxy-pyridin-3-yl)-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 4a** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-cyclobutyl-phenyl-methyl)-amide
- 30 **5a** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3,4-difluoro-phenyl)-methyl]-amide

- (10)
- 5b** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 5c** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3,4-difluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 5 **6a** 3-(4-tert-Butyl-piperazin-1-ylmethyl)-8-fluoro-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 6b** 8-Fluoro-1-oxo-3-(2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl)-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 7a** 4-({[(S)-Cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amino}-methyl)-7,8-difluoro-3-methyl-
- 10 2-pyridin-3-yl-2H-isoquinolin-1-one
- 5d** N'-(3-Methyl-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carbonyl)-N-phenyl-hydrazinecarboxylic acid methyl ester
- 7b** 7,8-Difluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyrazin-2-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 15 **5e** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3,5-difluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 5f** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 7c** 6,8-Difluoro-3-methyl-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid
- 20 [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 3e** 2-(6-Bromo-pyridin-3-yl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2ag** 8-Fluoro-3-methyl-2-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 25 **3f** 8-Fluoro-3-methyl-2-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 8a** 8-Hydroxy-3-methyl-1-oxo-2-pyridin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 30 18. A compound according to any of claims 1-17 for use in therapy.
19. A method for the treatment of a disease selected from psychosis; schizophrenia; schizophreniform disorder; schizoaffective disorder; delusional disorder; brief psychotic

disorder; shared psychotic disorder; psychotic disorder due to a general medical condition; substance or drug induced psychotic disorder (cocaine, alcohol, amphetamine etc); schizoid personality disorder; schizotypal personality disorder; psychosis or schizophrenia associated with major depression, bipolar disorder, Alzheimer's disease or Parkinson's disease; major depression; general anxiety disorder; bipolar disorder (maintenance treatment, recurrence prevention and stabilization); mania; hypomania; cognitive impairment; ADHD; obesity; appetite reduction; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; pain; convulsions; cough; asthma; airway hyperresponsiveness; microvascular hypersensitivity; bronchoconstriction; chronic obstructive pulmonary disease; urinary incontinence; gut inflammation; post traumatic stress disorder; dementia; agitation and delirium in elderly; and inflammatory bowel syndrome the method comprising the administration of a therapeutically effective amount of a compound according to any of claims 1-17 to a patient in need thereof.

20. The method according to claim 19, wherein said disease is schizophrenia

21. The method according to claim 20, wherein said treatment comprises the treatment of positive, negative and/or cognitive symptoms of schizophrenia.

22. A compound according to any of claims 1-17 for use in the treatment of a disease selected from psychosis; schizophrenia; schizophreniform disorder; schizoaffective disorder; delusional disorder; brief psychotic disorder; shared psychotic disorder; psychotic disorder due to a general medical condition; substance or drug induced psychotic disorder (cocaine, alcohol, amphetamine etc); schizoid personality disorder; schizotypal personality disorder; psychosis or schizophrenia associated with major depression, bipolar disorder, Alzheimer's disease or Parkinson's disease; major depression; general anxiety disorder; bipolar disorder (maintenance treatment, recurrence prevention and stabilization); mania; hypomania; cognitive impairment; ADHD; obesity; appetite reduction; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; pain; convulsions; cough; asthma; airway hyperresponsiveness; microvascular hypersensitivity; bronchoconstriction; chronic obstructive pulmonary disease; urinary incontinence; gut inflammation; post traumatic stress disorder; dementia; agitation and delirium in elderly; and inflammatory bowel syndrome.

23. The compound according to claim 22, wherein said disease is schizophrenia.

24. The compound according to claim 23, wherein positive, negative and/or cognitive symptoms of schizophrenia is treated.

- 5 25. Use of a compound according to any of claims 1-17 for the manufacture of a medicament for the treatment of a disease selected from psychosis; schizophrenia; schizophrenoform disorder; schizoaffective disorder; delusional disorder; brief psychotic disorder; shared psychotic disorder; psychotic disorder due to a general medical condition; substance or drug induced psychotic disorder (cocaine, alcohol, amphetamine etc); schizoid
- 10 personality disorder; schizotypal personality disorder; psychosis or schizophrenia associated with major depression, bipolar disorder, Alzheimer's disease or Parkinson's disease; major depression; general anxiety disorder; bipolar disorder (maintenance treatment, recurrence prevention and stabilization); mania; hypomania; cognitive impairment; ADHD; obesity; appetite reduction; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; pain; convulsions; cough;
- 15 asthma; airway hyperresponsiveness; microvascular hypersensitivity; bronchoconstriction; chronic obstructive pulmonary disease; urinary incontinence; gut inflammation; post traumatic stress disorder; dementia; agitation and delirium in elderly; and inflammatory bowel syndrome.
- 20 26. The use according to claim 25, wherein said disease is schizophrenia.
27. The use according to claim 26, wherein positive, negative and/or cognitive symptoms are treated.
- 25 28. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any of claims 1-17 in combination with one or more pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

104

Derivados de isoquinolinona como antagonistas de NK3

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos útiles en terapia, en particular en el tratamiento de la psicosis, a composiciones que comprenden dichos compuestos, y a métodos de tratamiento de enfermedades que comprenden la administración de dichos compuestos.

Antecedentes de la invención

Las drogas antipsicóticas aprobadas en la actualidad comparten la característica común de reducir la señalización de dopamina en el cerebro. Ello se logra o bien a través de un efecto antagonístico o agonístico parcial del receptor D2 de dopamina. Los antipsicóticos de primera generación (a los que también se hace referencia como "típicos") a menudo están asociados con efectos colaterales extrapiramidales por cuyo motivo el uso de estos agentes ha disminuido. Los antipsicóticos de segunda generación o "atípicos" además de afinidad con el receptor D2 poseen afinidad con el receptor de serotonina 2A (5-HT_{2A}). Algunos antipsicóticos atípicos tienen además afinidad con los receptores 5-HT_{2C}, 5-HT₆, o 5-HT₇. Los antipsicóticos atípicos dan origen a menores efectos extrapiramidales, pero aún presentan los obstáculos del aumento de peso y los efectos QT_C. Los ejemplos de los atípicos son clozapina, olanzapina y risperidona.

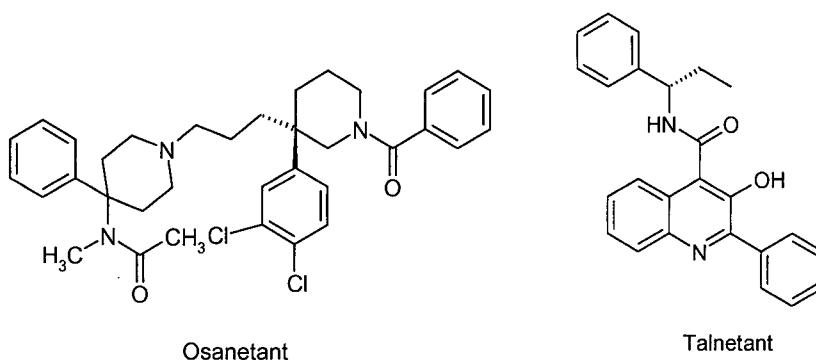
Más recientemente, se han sugerido receptores de neuroquinina como dianas para las enfermedades del SNC [Albert, *Expert Opin. Ther. Patents*, 14, 1421-1433, 2004]. Las neuroquininas (o taquiquininas) son una familia de neuropéptidos, que incluye a la sustancia P (SP, por sus siglas en inglés), a la neuroquinina A (NKA, por sus siglas en inglés), y a la neuroquinina B (NKB, por sus siglas en inglés). Los efectos biológicos de estas sustancias principalmente se producen a través de la unión a, y de la activación de los tres receptores de neuroquinina NK1, NK2, y NK3. A pesar de que probablemente exista cierta reactividad cruzada, la SP tiene la mayor afinidad y se cree que constituye el ligando endógeno para NK1, y asimismo para NKA y NK2, y para NKB y NK3.

NK3 está expresado sobre todo centralmente en regiones que incluyen a las

102

regiones corticales, tales como la corteza frontal, parietal y cingulada; los núcleos de las amígdalas, tales como los núcleos basal, central y lateral; el hipocampo; y las estructuras del mesencéfalo, tales como el área tegmental ventral, la sustancia nigra pars compacta, y los núcleos dorsales de Raphe [Spooren et al, *Nature Reviews*, 4, 967-975, 2005]. El receptor NK3 está expresado en las neuronas dopaminérgicas, y Spooren et al han sugerido que los efectos antipsicóticos de los antagonistas de NK3 se encuentran mediados por una inhibición del tono de dopamina, en particular en el receptor D2 combinado con una reducción del tono serotoninérgico, en particular en el receptor 5-HT_{2A}.

10 Dos antagonistas de NK3 estructuralmente distintos, a saber talnetanto y osanetanto, se han evaluado clínicamente en cuanto a los efectos antipsicóticos, y en particular antiesquizofrénicos.



15 El osanetanto demostró ser superior al placebo en los ensayos clínicos, en particular en los síntomas positivos de la psicosis, es decir delirios, alucinaciones y paranoia [*Am.J.Psychiatry*, 161, 2004, 975-984]. De modo similar, el talnetanto ha demostrado en ensayos clínicos que mejora el comportamiento cognitivo de los esquizofrénicos [*Curr.Opion.Invest.Drug*, 6, 717-721, 2005]. No obstante, ambos
20 compuestos presentan los obstáculos de deficiencia en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas que incluyen la escasa solubilidad, escasa biodisponibilidad, depuración relativamente elevada, y escasa penetración de la barrera hematoencefálica [*Nature reviews*, 4, 967-975, 2005]. Estos resultados prestan apoyo a la noción de que el receptor NK3 constituye una diana promisoría
25 para el tratamiento por ejemplo de la psicosis, enfatizando sin embargo la necesidad de identificar compuestos con adecuadas propiedades farmacocinéticas y

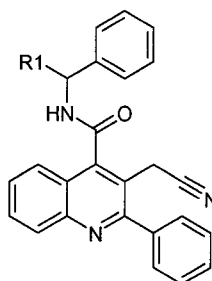
(106

farmacodinámicas.

WO95/32948 describe un rango de derivados de quinolina, que incluyen al talnetanto como antagonistas de NK3.

Más recientemente, WO 2006/130080 describe compuestos que tienen la

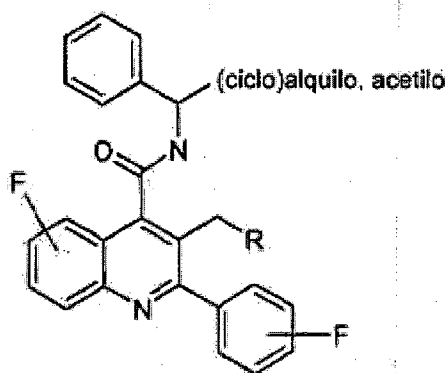
5 estructura de núcleo



se dice que dichos compuestos son antagonistas de NK3; y WO 2006/050991 y WO 2006/050992 describen más derivados de quinolinocarboxamidas, se dice que dichos

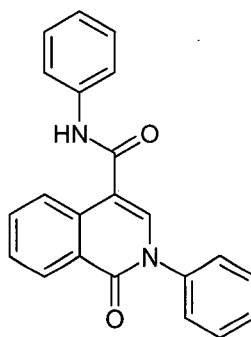
10 derivados son antagonistas de NK3.

WO 2005/014575 describe compuestos de la fórmula



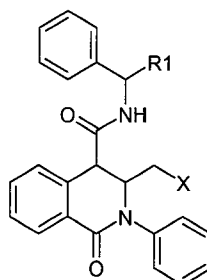
en donde R representa heterociclos que contienen N, es decir pirazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

15 Finalmente, *Ind.J.Chem. Section B*, 18B, 304-306, 1979 describe un estudio sobre la síntesis de compuestos con la siguiente estructura de núcleo



(R)

Después de la fecha de prioridad de la presente solicitud, WO 2008/131779 ha publicado una descripción de antagonistas de NK3 de la estructura general



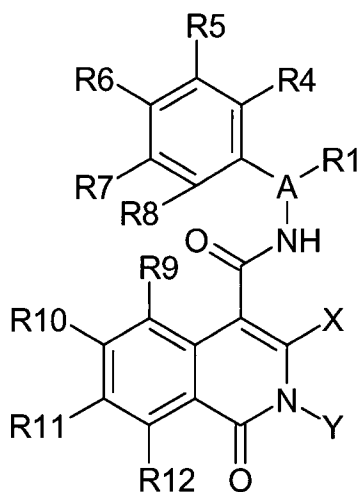
5

en donde R1 representa inter alia alquilo, y en donde X representa un resto cíclico con al menos un átomo de nitrógeno en el anillo.

10 Síntesis de la invención

Los presentes inventores han descubierto de modo sorprendente que ciertos derivados de isoquinolinona son potentes antagonistas de NK3, los cuales pueden como tales utilizarse en el tratamiento por ejemplo de la psicosis. En consecuencia, en una realización la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I

15



[I]

en donde A representa N, CH o CR¹;

cada R¹ independientemente representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquenilo C₂₋₆, -C(O)-alquinilo C₂₋₆, -C(O)-O-

108

alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquenilo C₂₋₆, -C(O)-O-alquinilo C₂₋₆ o fenilo, en donde dicho fenilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₆, nitro, alcoxi C₁₋₆, y NR²R³;

- 5 X representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o -CR^aR^b-X', en donde X' representa un resto monocíclico saturado que tiene 5-6 átomos en el anillo uno de los cuales es N y en donde uno o dos átomos del anillo adicionales pueden ser un heteroátomo seleccionado de N, O y S, dicho anillo monocíclico puede estar sustituido con uno o más sustituyentes W, en donde W se selecciona de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆,
10 alquinilo C₂₋₆, o (=O);

R^a y R^b representan cada uno individualmente hidrógeno, -CH₃ o halógeno;

- Y representa un resto heteroaromático que tiene 5-6 átomos en el anillo, en donde 1-4 de dichos átomos del anillo se seleccionan de N, O y S, dicho resto heteroaromático puede opcionalmente estar benzofusionado, y dicho resto
15 heteroaromático puede estar sustituido con uno o más sustituyentes Z, en donde Z se selecciona de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y NR²R³; en donde cada uno de R² y R³ independientemente representan hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, o haloalquilo C₁₋₆;

- 20 cada uno de R⁴-R⁸ y R⁹-R¹² independientemente representan hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halógeno, NR²R³, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₆;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- En una realización, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I y
25 sales farmacéuticamente aceptables del mismo para utilizar en terapia.

En una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- En una realización, la invención se refiere a un método de tratamiento, dicho
30 método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo a un

(09)

paciente que lo necesita.

En una realización, la invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo en la elaboración de un medicamento.

- 5 En una realización, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo para utilizar en el tratamiento de enfermedades.

Definiciones

- 10 En el presente contexto, "alquilo" pretende indicar un hidrocarburo saturado recto, ramificado y/o cíclico. En particular, "alquilo C₁₋₆" pretende indicar que dicho hidrocarburo tiene 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo C₁₋₆ incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 2-metil-propilo, terc-butilo, y ciclopropilmetilo.

- 15 En el presente contexto, "alquenilo" pretende indicar un hidrocarburo no aromático, recto, ramificado y/o cíclico que comprende al menos un enlace doble carbono-carbono. En particular, "alquenilo C₂₋₆" pretende indicar que dicho hidrocarburo tiene 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquenilo C₂₋₆ incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, y
20 ciclohexenilo.

- En el presente contexto, "alquinilo" pretende indicar un hidrocarburo no aromático, recto, ramificado y/o cíclico que comprende al menos un enlace triple carbono-carbono y opcionalmente también uno o más un enlaces dobles carbono-carbono. En particular "alquinilo C₂₋₆" pretende indicar que dicho hidrocarburo tiene 2,
25 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquinilo C₂₋₆ incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y 3-butinilo.

 En el presente contexto "halógeno" pretende indicar miembros del 7^{mo} grupo del sistema periódico, por ejemplo flúor, cloro, bromo, y yodo.

- En el presente contexto, "alcoxi" pretende indicar un resto de la fórmula
30 -OR', en donde R' indica alquilo según se definió precedentemente. En particular "alcoxi C₁₋₆" pretende indicar un resto en el cual la parte alquilo tiene 1, 2, 3, 4 5, o 6

WO

átomos de carbono.

En el presente contexto, haloalquilo pretende indicar un alquilo según se definió precedentemente sustituido con uno o más halógenos. En particular, haloalquilo C₁₋₆ pretende indicar un resto en donde la parte alquilo tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Un ejemplo de haloalquilo es trifluormetilo.

En el presente contexto, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen a las sales alquiladas de amonio y sales de amonio, a las sales metálicas farmacéuticamente aceptables, a las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácidos incluyen a las sales de ácidos inorgánicos así como también de ácidos orgánicos.

Los ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen a los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfámico, nítrico y similares.

Los ejemplos de ácidos orgánicos adecuados incluyen a los ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, itacónico, láctico, metansulfónico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metansulfónico, etansulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilensalicílico, etandisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencensulfónico, ácidos p-toluensulfónico, a los ácidos teofilinacéticos, así como también a las 8-haloteofilinas, por ejemplo 8-bromoteofilina y similares. Los ejemplos adicionales de sales de adición de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen a las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en J. Pharm. Sci. 1977,66,2, que se incorpora en la presente como referencia.

Los ejemplos de sales metálicas incluyen a las sales de litio, sodio, potasio, magnesio y similares.

Los ejemplos de sales alquiladas de amonio y sales de amonio incluyen a las sales de amonio, metil-, dimetil-, trimetil-, etil-, hidroxietil-, dietil-, n-butil-, sec-butil-, terc-butil-, tetrametilamonio y similares.

En el presente contexto, un "átomo del anillo" pretende indicar a los átomos que constituyen un anillo, y los átomos del anillo se seleccionan de C, N, O y S.

\ \ \

Como ejemplo, el benceno y el tolueno tienen ambos 6 carbonos como átomos del anillo mientras que la piridina tiene 5 carbonos y 1 nitrógeno como átomos del anillo.

En el presente contexto, un "resto monocíclico" pretende indicar una estructura formada en anillo que comprende solamente un anillo.

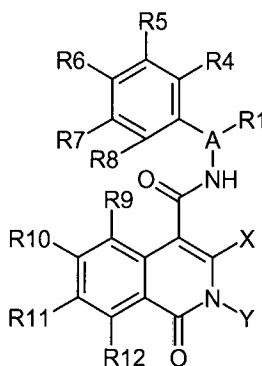
5 En el presente contexto, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto denota una cantidad suficiente para curar, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad determinada y sus complicaciones en una intervención terapéutica que comprende la administración de dicho compuesto. Una cantidad adecuada para lograrlo se define como "cantidad
10 terapéuticamente efectiva". Las cantidades efectivas para cada propósito dependerán de la gravedad de la enfermedad o del daño así como también del peso y del estado general del sujeto. Se comprenderá que la determinación de una dosificación apropiada puede lograrse utilizando experimentación de rutina, a través de la construcción de una matriz de valores y de la evaluación de los diferentes
15 puntos en la matriz, todo lo cual se encuentra dentro de las aptitudes habituales de un médico capacitado.

En el presente contexto, el término "tratamiento" y "tratar" denota el manejo y cuidado de un paciente para el propósito de combatir una afección, tal como una enfermedad o un trastorno. El término pretende incluir el espectro total de
20 tratamientos para una afección determinada de la que se encuentre sufriendo el paciente, tales como la administración del compuesto activo para aliviar los síntomas o complicaciones, para retrasar la progresión de la enfermedad, trastorno o afección, para aliviar o atenuar los síntomas y las complicaciones, y/o para curar o eliminar la enfermedad, trastorno o afección así como también para prevenir la afección, en
25 donde la prevención debe comprenderse como el manejo y cuidado de un paciente para el propósito de combatir la enfermedad, afección, o trastorno e incluye la administración de los compuestos activos para evitar el comienzo de los síntomas o complicaciones. No obstante, los tratamientos profilácticos (preventivos) y terapéuticos (curativos) constituyen dos aspectos separados de la invención. El
30 paciente a tratarse es con preferencia un mamífero, en particular un ser humano.

112

Descripción detallada de la invención

En una realización, la invención proporciona compuestos (es decir los compuestos de la invención) de acuerdo con la fórmula I



[I]

en donde A representa N, CH o CR¹;

cada R¹ independientemente representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquenilo C₂₋₆, -C(O)-alquinilo C₂₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquenilo C₂₋₆, -C(O)-O-alquinilo C₂₋₆ o fenilo, en donde dicho fenilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₆, nitro, alcoxi C₁₋₆, y NR²R³;

X representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o -CR^aR^b-X', en donde X' representa un resto monocíclico saturado que tiene 5-6 átomos en el anillo uno de los cuales es N y en donde uno o dos átomos del anillo adicionales pueden ser un heteroátomo seleccionado de N, O y S, dicho anillo monocíclico puede estar sustituido con uno o más sustituyentes W, en donde W se selecciona de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, o (=O);

R^a y R^b representan cada uno individualmente hidrógeno, -CH₃ o halógeno;

Y representa un resto heteroaromático que tiene 5-6 átomos en el anillo, en donde 1-4 de dichos átomos del anillo se seleccionan de N, O y S, dicho resto heteroaromático puede estar benzofusionado, y dicho resto heteroaromático puede estar sustituido con uno o más sustituyentes Z, en donde Z se selecciona de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y NR²R³; en donde cada uno de R² y R³ independientemente representan hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, o haloalquilo

(13

C₁₋₆;

cada uno de R⁴-R⁸ y R⁹-R¹² independientemente representan hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halógeno, NR²R³, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₆;

5 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ejemplos de dichos restos saturados monocíclicos que tienen 5-6 átomos en el anillo uno de los cuales es N y en donde uno o dos átomos del anillo adicionales puede consistir en un heteroátomo seleccionado de N, O, S incluyen piperazinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirrazolidinilo, piperidilo, morfolinilo, y
10 tiomorfolinilo.

Los ejemplos de dichos restos heteroaromáticos que tienen 5-6 átomos en el anillo, en donde 1-4 de dichos átomos del anillo se seleccionan de N, O y S incluyen furilo, piranilo, isotiazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, 4H-[1,2,4]triazolilo, tienilo, tiazolilo, 1H-pirazolilo, 1H-imidazolilo, [1,3,4]tiadiazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo,
15 pirrolilo, piridilo, y pirazinilo.

En una realización, A representa CH.

En una realización, R¹ representa alquilo C₁₋₆, tal como etilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

En una realización, X representa H, metilo o -CH₂-X', en donde X' representa
20 un resto monocíclico seleccionado de piperazinilo y pirrolidinilo, en donde dicho resto monocíclico puede estar sustituido con uno o más sustituyentes W, en donde W se selecciona de alquilo C₁₋₆ y (=O). En particular, X representa metilo.

En una realización, Y representa un resto heteroaromático que tiene 5-6 átomos en el anillo, en donde 1-3 de dichos átomos del anillo se seleccionan de N, O
25 y S, y dicho resto heteroaromático puede estar sustituido con uno o más sustituyentes Z, en donde Z se selecciona de alquilo C₁₋₆, ciano, halógenoalcoxi C₁₋₆, y NR²R³; en donde cada uno de R² y R³ independientemente representan hidrógeno o alquilo C₁₋₆. En particular, Y representa un resto heteroaromático seleccionado de 4H-[1,2,4]triazolilo, tienilo, tiazolilo, 1H-pirazolilo, 1H-imidazolilo, [1,3,4]tiadiazolilo,
30 tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, piridilo, o pirazinilo.

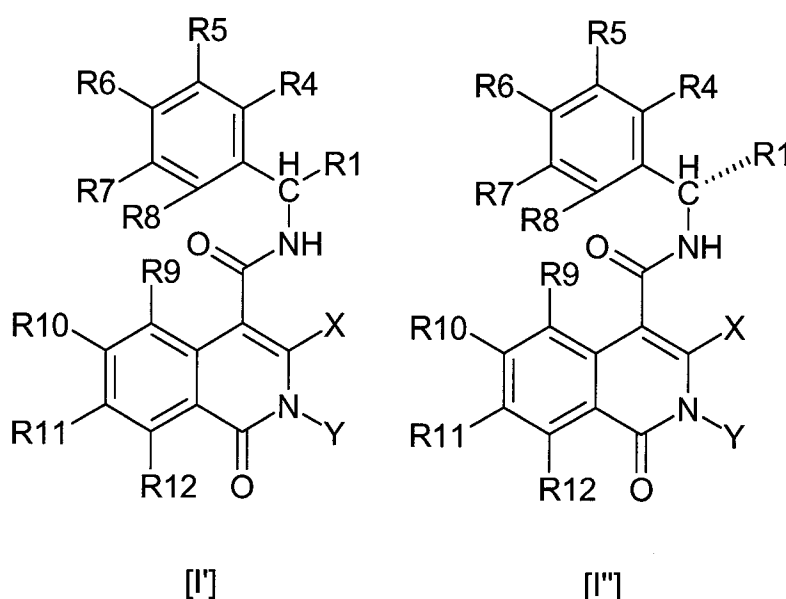
En una realización, R⁴-R⁸ independientemente representan hidrógeno o

(S4)

halógeno. En particular, R^7 representa halógeno y R^4 , R^5 , y R^8 representan hidrógeno.

En una realización, R^9 - R^{12} independientemente representan hidrógeno o halógeno. En particular, R^9 - R^{11} representan hidrógeno y R^{12} representa halógeno.

5 En una realización, los compuestos de la invención se definen mediante la fórmula I' o I''



- 10 en donde R^1 representa alquilo C_{1-6} ;
- X representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} o $-CH_2-X'$, en donde X' representa piperazinilo o pirrolidinilo, en donde dicho piperazinilo o pirrolidinilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes W, en donde W se selecciona de alquilo C_{1-6} y (=O);
- en donde Y representa un resto heteroaromático que tiene 5-6 átomos en el anillo, en
- 15 donde 1-4 de dichos átomos del anillo se seleccionan de N, O y S, dicho resto heteroaromático puede opcionalmente estar benzofusionado, y dicho resto heteroaromático puede estar sustituido con uno o más sustituyentes Z, en donde Z se selecciona de alquilo C_{1-6} , ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , y NR^2R^3 ; en donde cada uno de R^2 y R^3 independientemente representan hidrógeno o
- 20 alquilo C_{1-6} ;
- cada uno de R^4 - R^8 y R^9 - R^{12} independientemente representan hidrógeno, halógeno, alcoxi C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} ;
- y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15

En una realización, en donde los compuestos de la invención se definen mediante la fórmula I' o I'', R¹ representa etilo, ciclopropilo, o ciclobutilo.

En una realización, en donde los compuestos de la invención se definen mediante la fórmula I' o I'', R¹ representa etilo, ciclopropilo, o ciclobutilo; X
5 representa alquilo C₁₋₆, tal como metilo; Y representa un resto heteroaromático que tiene 5-6 átomos en el anillo, en donde 1-4 de dichos átomos del anillo se seleccionan de N, O y S, y dicho resto heteroaromático puede estar sustituido con uno o más sustituyentes Z, en donde Z se selecciona de alquilo C₁₋₆, ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y NR²R³; en donde cada uno de R² y
10 R³ independientemente representan hidrógeno o alquilo C₁₋₆; R⁴-R⁸ independientemente representan hidrógeno o halógeno; y R⁹-R¹² independientemente representan hidrógeno o halógeno. En particular, R⁷ representa halógeno y R⁴, R⁵, y R⁸ representan hidrógeno; y R⁹-R¹¹ representan hidrógeno y R¹² representa halógeno. En particular, Y representa un resto heteroaromático
15 seleccionado de 4H-[1,2,4]triazolilo, tienilo, tiazolilo, 1H-pirazolilo, 1H-imidazolilo, [1,3,4]tiadiazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, piridilo, o pirazinilo.

En una realización, los compuestos de la invención se seleccionan de una lista que comprende

- 20 **1a** ((S)-1-fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1b** ((S)-1-fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-[1,2,4]triazol-4-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1c** ((S)-1-fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-tiofen-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
25
- 2a** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2aa** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-2-(5-metil-isoxazol-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 30 **2ab** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-2-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

116

- 2ac** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-pirrol-1-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ad** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-2-(5-metil-tiazol-2-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **2ae** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(3-ciano-tiofen-2-il)-8-flúor-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2af** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-2-isoxazol-3-il-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2b** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-
10 piridin-2-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2c** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-pirazin-2-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2d** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(6-cloro-piridin-3-il)-8-flúor-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **2e** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2f** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(2-amino-piridin-3-il)-8-flúor-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2j** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-2-(2-flúor-piridin-3-
20 il)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2k** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-pirimidin-5-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2l** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-2-(6-metil-piridin-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **2m** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-2-(2-metil-piridin-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2n** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-2-(6-flúor-piridin-3-il)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2o** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-2-(4-metil-
30 piridin-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2p** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-2-(5-metil-



- piridin-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2r** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-2-(4-metil-tiazol-2-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2s** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-
- 5 4-il)-8-flúor-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2t** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-2-(2-metil-imidazol-1-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2u** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-[1,2,4]triazol-4-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 10 **2v** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(5-etil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-8-flúor-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2w** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-tiazol-2-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2x** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(1H-benzoimidazol-2-il)-
- 15 8-flúor-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2y** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-4-il)-8-flúor-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2z** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-8-flúor-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 20 **3a** [(S)-ciclobutil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 3b** [(S)-ciclobutil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-pirazin-2-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 3c** [(S)-ciclobutil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-2-(5-metil-
- 25 isoxazol-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 3d** [(S)-ciclobutil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-2-(6-hidroxi-piridin-3-il)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4a** ((S)-ciclobutil-fenil-metil)-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 30 **5a** [(S)-ciclopropil-(3,4-diflúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

158

- 5b** [(S)-ciclobutil-(4-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5c** [(S)-ciclobutil-(3,4-diflúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **6a** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 3-(4-terc-butil-piperazin-1-ilmetil)-8-flúor-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 6b** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 7a** 4-([(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amino)-metil)-7,8-diflúor-3-metil-2-
10 piridin-3-il-2H-isoquinolin-1-ona
- 5d** Metil éster de ácido N'-(3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carbonil)-N-fenil-hidrazinocarboxílico
- 7b** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 7,8-diflúor-3-metil-1-oxo-2-pirazin-2-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **5e** [(S)-ciclopropil-(3,5-diflúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5f** [(S)-ciclopropil-(4-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 7c** [(S)-ciclobutil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 6,8-diflúor-3-metil-1-oxo-
20 2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 3e** [(S)-ciclobutil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(6-bromo-piridin-3-il)-8-flúor-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ag** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **3f** [(S)-ciclobutil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 8a** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-hidroxi-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

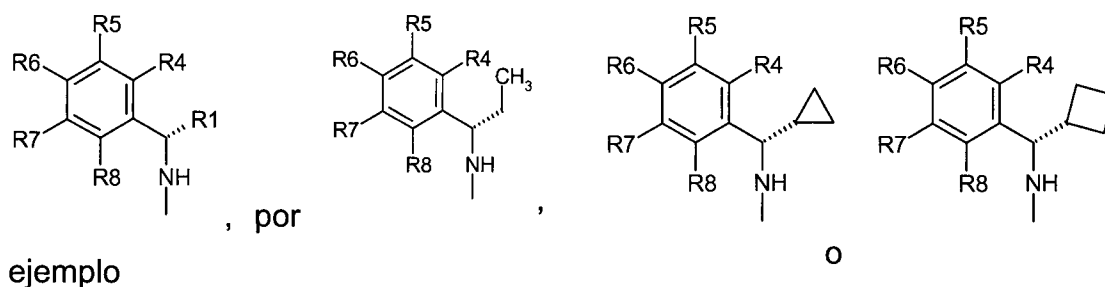
Además, los compuestos de la invención pueden existir en formas no
30 solvatadas así como también en formas solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se

519

consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los propósitos de esta invención.

Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más carbonos asimétricos y se pretende que cualquiera de los isómeros ópticos (es decir enantiómeros o diastereómeros), como isómeros ópticos separados, puros o parcialmente purificados y cualquiera de las mezclas de los mismos incluyendo a las mezclas racémicas, es decir una mezcla de estereoisómeros, se encuentren incluidos dentro del alcance de la invención. En particular, cuando A representa CH o CR¹, A puede consistir en un centro óptico que da origen a dos isómeros ópticos, una forma R y una forma S. En una realización, los compuestos de la presente invención tienen la forma S.

En una realización particular, los compuestos de la presente invención tienen la siguiente configuración absoluta alrededor de A, A siendo CH



15

En este contexto se comprende que cuando se especifica la forma enantiomérica, entonces el compuesto se encuentra en exceso enantiomérico, por ejemplo esencialmente en una forma pura. En consecuencia, una realización de la invención se refiere a un compuesto de la invención que tiene un exceso enantiomérico de al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 96%, con preferencia al menos 98%.

Las formas racémicas pueden ser resueltas dentro de las antípodas ópticas a través de métodos conocidos, por ejemplo mediante la separación de las sales diastereoméricas de las mismas con un ácido ópticamente activo, y la liberación del compuesto de amina ópticamente activo a través del tratamiento con una base. Otro método para resolver racematos dentro de las antípodas ópticas se basa en la cromatografía de una matriz ópticamente activa. Los compuestos de la presente

120

invención también pueden ser resueltos mediante la formación de derivados diastereoméricos. Pueden utilizarse métodos adicionales para la resolución de isómeros ópticos conocidos por los expertos en la técnica. Dichos métodos incluyen a aquéllos planteados por J. Jaques, A. Collet y S. Wilen en "Enantiomers, 5 Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Nueva York (1981). Los compuestos ópticamente activos también se pueden preparar a partir de materiales de partida ópticamente activos.

Más aún, cuando se encuentra presente en la molécula un enlace doble o un sistema de anillos totalmente o parcialmente saturados pueden formarse isómeros 10 geométricos. Se pretende que cualquiera de los isómeros geométricos, como isómeros geométricos separados, puros o parcialmente purificados o las mezclas de los mismos se encuentren incluidos dentro del alcance de la invención. Asimismo, las moléculas que tienen un enlace con rotación restringida pueden formar isómeros geométricos. Se pretende que éstas también se encuentren incluidas dentro del 15 alcance de la presente invención.

Más aún, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas y se pretende que cualquiera de las formas tautoméricas que los compuestos son capaces de formar se encuentren incluidas dentro del alcance de la presente invención.

20 Los antagonistas del receptor NK3 han sido involucrados en diversas enfermedades además de la psicosis y la esquizofrenia planteadas precedentemente. Langlois et al en *J.Pharm.Exp.Ther.*, 299, 712-717, 2001, concluyen que los antagonistas de NK3 pueden ser procedentes en enfermedades del SNC en general, y en la ansiedad y depresión en particular. Yip et al en 25 *Br.J.Pharm.*, 122, 715-722, 1997 involucran además a los antagonistas de NK3 en diversas funciones cerebrales, tales como la regulación conductual y neuroendócrina, del aprendizaje y la memoria, del procesamiento cortical. Estudios adicionales han demostrado que los receptores NKB y NK3 se encuentran involucrados en el dolor, y que los antagonistas de NK3 poseen un efecto antinociceptivo y analgésico 30 [Fioramonti, *Neurogastroenterol.Motil.*, 15, 363-369, 2003]. Mazelin et al in *Life Sci.*, 63, 293-304, 1998 demuestran que los antagonistas de NK3 tienen un efecto en la

121

inflamación del intestino y concluyen que dichos antagonistas pueden ser utilizados en el tratamiento del síndrome de intestino irritable (IBS, por sus siglas en inglés). Además, los antagonistas de NK3 han demostrado en modelos *in vivo* ser útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con las vías respiratorias, tales como el asma, la hiperreactividad de las vías respiratorias, tos, y broncoconstricción [Daoui, *Am.J.Respir.Crit.Care Med.*, 158, 42-48, 1998]. Maubach et al en *Neurosci.*, 83, 1047-1062, 1998 demuestran que NKB y el agonista de NK3 senktide incrementan la frecuencia y la duración de las descargas epileptiformes, y por lo tanto por inferencia que los antagonistas de NK3 tienen un potencial anticonvulsivo. Finalmente, Kemel et al en *J.Neurosci.*, 22, 1929-1936, 2002, sugieren el uso de los antagonistas de NK3 en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

En consecuencia, los estudios clínicos, preclínicos, *in vivo* e *in vitro* sostienen que los antagonistas del receptor NK3 son de importancia para el tratamiento de diversos trastornos que incluyen a la psicosis, esquizofrenia, depresión, ansiedad, deterioro cognitivo, obesidad, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, dolor, convulsiones, tos, asma, hiperreactividad de las vías respiratorias, hipersensibilidad microvascular, broncoconstricción, inflamación del intestino, y síndrome inflamatorio intestinal.

La esquizofrenia se puede clasificar en subgrupos. El tipo paranoide se caracteriza por delirios y alucinaciones y ausencia de trastorno del razonamiento, conducta desorganizada y "chatura" afectiva. El tipo desorganizado, que también se denomina 'esquizofrenia hebefrénica' en el ICD, en el cual se encuentran presentes conjuntamente el trastorno del razonamiento y la "chatura" afectiva. El tipo catatónico, en el cual son evidentes alteraciones psicomotoras prominentes, y los síntomas pueden incluir al estupor catatónico y a la flexibilidad cética. El tipo no diferenciado en el cual se encuentran presentes los síntomas psicóticos pero no se han reunido los criterios para los tipos paranoide, desorganizado, o catatónico. Los síntomas de la esquizofrenia normalmente se manifiestan en tres categorías amplias, es decir síntomas positivos, negativos y cognitivos. Los síntomas positivos son aquéllos que representan un "exceso" de las experiencias normales, tales como alucinaciones y delirios. Los síntomas negativos son aquéllos en los cuales el

122

paciente sufre de una carencia de experiencias normales, tales como la anhedonia y la falta de interacción social. Los síntomas cognitivos se refieren al deterioro cognitivo en los esquizofrénicos, tales como la carencia de atención sostenida y las deficiencias en la toma de decisiones. Los antipsicóticos actuales son bastante exitosos en el tratamiento de los síntomas positivos pero en menor grado para los síntomas negativos y cognitivos. Contrariamente a ello, los antagonistas de NK3 han demostrado clínicamente que mejoran tanto los síntomas positivos como negativos en los esquizofrénicos [*Am.J.Psychiatry*, 161, 975-984, 204], y de acuerdo con el planteo precedente también se espera que ellos proporcionen un efecto en los síntomas cognitivos.

El deterioro cognitivo incluye un deterioro en las funciones cognitivas o en los dominios cognitivos, por ejemplo en la memoria de trabajo, en la atención y vigilancia, en el aprendizaje verbal y la memoria, en el aprendizaje visual y la memoria, en el razonamiento y la resolución de problemas por ejemplo la función ejecutiva, la velocidad de procesamiento y/o la cognición social. En particular, el deterioro cognitivo puede indicar deficiencias en la atención, un pensamiento desorganizado, un pensamiento lento, dificultades en la comprensión, una concentración deficiente, un deterioro de la resolución de problemas, una memoria deficiente, dificultades en la expresión de pensamientos y/o dificultades en la integración de pensamientos, sentimientos y comportamiento, o dificultades en la desaparición de pensamientos irrelevantes.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de la presente invención para utilizar en terapia.

En una realización, la presente invención se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad seleccionada de psicosis; esquizofrenia; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo; trastorno delirante; trastorno psicótico breve; trastorno psicótico compartido; trastorno psicótico debido a una afección médica general; trastorno psicótico inducido por sustancias o drogas (cocaína, alcohol, anfetamina, etc); trastorno esquizoide de la personalidad; trastorno esquizotípico de la personalidad; psicosis o esquizofrenia asociada con depresión mayor, trastorno bipolar, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson;

123

depresión mayor; trastorno de ansiedad generalizada; trastorno bipolar (tratamiento de mantenimiento, prevención de la reaparición y estabilización); manía; hipomanía; deterioro cognitivo; ADHD; obesidad; disminución del apetito; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; dolor; convulsiones; tos; asma; hiperreactividad de las vías respiratorias; hipersensibilidad microvascular; broncoconstricción; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; incontinencia urinaria; inflamación del intestino; trastorno de estrés post-traumático; demencia; agitación y delirio en las personas mayores; y síndrome inflamatorio intestinal comprendiendo el método la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención a un paciente que lo necesita.

En una realización, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de la esquizofrenia, comprendiendo el método la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención a un paciente que lo necesita. En particular, dicho tratamiento incluye el tratamiento de los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos de la esquizofrenia.

En una realización, la presente invención se refiere a un método de tratamiento del deterioro cognitivo, comprendiendo el método la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención a un paciente que lo necesita. En particular, dicho deterioro cognitivo se manifiesta como un deterioro en la memoria de trabajo, en la atención y vigilancia, en el aprendizaje verbal y la memoria, en el aprendizaje visual y la memoria, en el razonamiento y la resolución de problemas por ejemplo la función ejecutiva, la velocidad de procesamiento y/o la cognición social.

El efecto antipsicótico de los antipsicóticos típicos y atípicos, en particular de los antagonistas de D2 se ejerce a través de una inhibición de los receptores D2 postsinápticos. Los autorreceptores D2 presinápticos, sin embargo, también se encuentran afectados por la administración de estos compuestos dando origen a un incremento en la frecuencia de disparo de la neurona de la dopamina, lo cual, de hecho, contrarresta los efectos antipsicóticos. La mayor frecuencia de disparo continúa hasta que el efecto de los autorreceptores presinápticos es bloqueado (el bloqueo por despolarización), normalmente después de aproximadamente 3

124

semanas de tratamiento crónico con antipsicóticos típicos o atípicos. Este modelo explica el retraso de hasta 3 semanas del efecto clínico normalmente observado cuando se inicia el tratamiento con antagonistas de D2. Los antagonistas de NK3 parecen inhibir el incremento en el disparo de la neurona de la dopamina mediado por los autorreceptores D2 presinápticos ocasionado por los antagonistas de D2, por lo cual se espera que la administración combinada de los antagonistas de NK3 y los antagonistas de D2 origine un comienzo más rápido del efecto clínico. Más aún, se sabe que los antagonistas de D2 incrementan los niveles de prolactina, lo cual puede dar origen a serios efectos colaterales, tales como la osteoporosis. Se sabe que los agonistas de NK3 originan un incremento en la prolactina a partir de lo cual puede deducirse que un antagonista de NK3 disminuirá un mayor nivel de prolactina, es decir normalizará el nivel de prolactina. Un uso combinado de los antagonistas de NK3 y de los antagonistas de D2 puede de este modo dirigirse a algunos de los aspectos de seguridad asociados con la administración de los antagonistas de D2. De modo similar, los antagonistas de NK3 pueden ser administrados conjuntamente con los antagonistas/agonistas inversos/moduladores negativos/agonistas parciales de una o más de las dianas receptor D2 de dopamina, receptor D3 de dopamina, receptor D4 de dopamina, fosfodiesterasa PDE10, receptor de serotonina 5-HT_{1A}, receptor de serotonina 5-HT_{2A}, receptor de serotonina 5-HT₆, receptor adrenérgico alfa 2, receptor cannabinoide tipo 1, receptor de histamina H3, ciclooxigenasas, canales de sodio o transportador de glicina GlyT1; o con agonistas/moduladores positivos/agonistas parciales de una o más de las dianas receptor de serotonina 5-HT_{2C}, canales KCNQ, receptor de NMDA, receptor de AMPA, receptor nicotínico alfa-7, receptor muscarínico M1, receptor muscarínico M4, receptor metabotrópico de glutamato mGluR2, receptor metabotrópico de glutamato mGluR5, receptor D1 de dopamina o receptor D5 de dopamina.

Dicha administración combinada de los compuestos de la presente invención y de otros compuestos antipsicóticos, tales como los antagonistas de D2, agonistas parciales de D2, antagonistas de PDE10, antagonistas de 5-HT_{2A}, antagonistas de 5-HT₆ o antagonistas de KCNQ4 puede ser secuencial o concomitante. Los ejemplos de antagonistas o agonistas parciales de D2 incluyen haloperidol, clorpromazina,

125

sulpirida, risperidona, ziprasidona, olanzapina, quetiapina, y clozapina.

En una realización, el compuesto de la presente invención se administra en una cantidad de aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. En particular, las dosificaciones diarias pueden estar en el rango de 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día. Las dosificaciones exactas dependerán de la frecuencia y del modo de administración, del sexo, la edad, el peso, y la condición general del sujeto a ser tratado, de la naturaleza y la gravedad de la afección a ser tratada, de cualquier enfermedad concomitante a ser tratada, del efecto deseado del tratamiento y de otros factores conocidos por los expertos en la técnica.

Una dosificación oral típica para los adultos se encontrará en el rango de 1-1000 mg/día de un compuesto de la presente invención, tal como 1-500 mg/día, tal como 1-100 mg/día o 1-50 mg/día.

En una realización, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de la presente invención en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada de psicosis; esquizofrenia; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo; trastorno delirante; trastorno psicótico breve; trastorno psicótico compartido; trastorno psicótico debido a una afección médica general; trastorno psicótico inducido por sustancias o drogas (cocaína, alcohol, anfetamina, etc); trastorno esquizoide de la personalidad; trastorno esquizotípico de la personalidad; psicosis o esquizofrenia asociada con depresión mayor, trastorno bipolar, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson; depresión mayor; trastorno de ansiedad generalizada; trastorno bipolar (tratamiento de mantenimiento, prevención de la reaparición y estabilización); manía; hipomanía; deterioro cognitivo; ADHD; obesidad; disminución del apetito; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; dolor; convulsiones; tos; asma; hiperreactividad de las vías respiratorias; hipersensibilidad microvascular; broncoconstricción; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; incontinencia urinaria; inflamación del intestino; trastorno de estrés post-traumático; demencia; agitación y delirio en las personas mayores; y síndrome inflamatorio intestinal.

126

En una realización, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la esquizofrenia. En particular, dicho tratamiento incluye el tratamiento de los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos de la esquizofrenia.

5 En una realización, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la elaboración de un medicamento para el tratamiento del deterioro cognitivo. En particular, dicho deterioro cognitivo se manifiesta como un deterioro en la memoria de trabajo, en la atención y vigilancia, en el aprendizaje verbal y la memoria, en el aprendizaje visual y la memoria, en el razonamiento y la
10 resolución de problemas por ejemplo la función ejecutiva, la velocidad de procesamiento y/o la cognición social.

En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para utilizar en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de psicosis; esquizofrenia; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo;
15 trastorno delirante; trastorno psicótico breve; trastorno psicótico compartido; trastorno psicótico debido a una afección médica general; trastorno psicótico inducido por sustancias o drogas (cocaína, alcohol, anfetamina, etc); trastorno esquizoide de la personalidad; trastorno esquizotípico de la personalidad; psicosis o esquizofrenia asociada con depresión mayor, trastorno bipolar, enfermedad de Alzheimer o
20 enfermedad de Parkinson; depresión mayor; trastorno de ansiedad generalizada; trastorno bipolar (tratamiento de mantenimiento, prevención de la reaparición y estabilización); manía; hipomanía; deterioro cognitivo; ADHD; obesidad; disminución del apetito; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; dolor; convulsiones; tos; asma; hiperreactividad de las vías respiratorias; hipersensibilidad
25 microvascular; broncoconstricción; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; incontinencia urinaria; inflamación del intestino; trastorno de estrés post-traumático; demencia; agitación y delirio en las personas mayores; y síndrome inflamatorio intestinal.

En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la
30 presente invención para utilizar en el tratamiento de la esquizofrenia. En particular, dicho tratamiento incluye el tratamiento de los síntomas positivos, negativos y/o

(23)

cognitivos de la esquizofrenia.

En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para utilizar en el tratamiento del deterioro cognitivo. En particular, dicho deterioro cognitivo se manifiesta como un deterioro en la memoria
5 de trabajo, en la atención y vigilancia, en el aprendizaje verbal y la memoria, en el aprendizaje visual y la memoria, en el razonamiento y la resolución de problemas por ejemplo la función ejecutiva, la velocidad de procesamiento y/o la cognición social.

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados solos como un compuesto puro o en combinación con portadores o excipientes
10 farmacéuticamente aceptables, ya sea en dosis individuales o múltiples. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden ser formuladas con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables así como también con cualquiera de los otros adyuvantes y excipientes conocidos de acuerdo con las técnicas convencionales tales como aquéllas descritas en Remington: The Science
15 and Practice of Pharmacy, Edición 19, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser específicamente formuladas para la administración a través de cualquier vía adecuada tal como la vía oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (que incluye a la bucal y sublingual), transdérmica,
20 intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (que incluye a la subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica), siendo preferida la vía oral. Se apreciará que la vía preferida dependerá de la condición general y de la edad del sujeto a ser tratado, de la naturaleza de la afección a ser tratada y del ingrediente activo seleccionado.

25 Las composiciones farmacéuticas para la administración oral incluyen a las formas de dosificación sólidas tales como cápsulas, comprimidos, grageas, píldoras, pastillas, polvos y gránulos. Cuando sea apropiado, ellas pueden prepararse con recubrimientos.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen a las
30 soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

Las composiciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen a

128

las soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones inyectables acuosas y no acuosas estériles así como también a los polvos estériles a ser reconstituidos en soluciones o dispersiones inyectables estériles antes del uso.

Otras formas de administración adecuadas incluyen supositorios, aerosoles, ungüentos, cremas, geles, inhalantes, parches dérmicos, implantes, etc.

De modo conveniente, los compuestos de la invención se administran en una forma de dosificación unitaria que contiene dichos compuestos en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 500 mg, tal como 1 mg, 5 mg, 10 mg, 50 mg 100 mg, 150 mg, 200 mg o 250 mg de un compuesto de la presente invención.

Para las vías parenterales tales como la administración intravenosa, intratecal, intramuscular y similares, normalmente las dosis se encuentran en el orden de aproximadamente la mitad de la dosis empleada para la administración oral.

Para la administración parenteral, se pueden emplear soluciones del compuesto de la invención en solución acuosa estéril, propilen glicol acuoso, vitamina E acuosa o aceite de sésamo o de maní. Dichas soluciones acuosas deberían ser buferadas de modo adecuado de ser necesario y el diluyente líquido primero convertido en isotónico con suficiente salina o glucosa. Las soluciones acuosas son en particular adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los medios acuosos estériles empleados se encuentran todos fácilmente disponibles a través de métodos standard conocidos por los expertos en la técnica.

Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o rellenos sólidos inertes, soluciones acuosas estériles y diversos solventes orgánicos. Los ejemplos de portadores sólidos son lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico y alquil éteres inferiores de celulosa. Los ejemplos de portadores líquidos son jarabe, aceite de maní, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminos de ácidos grasos, polioxietileno y agua. Las composiciones farmacéuticas formadas mediante la combinación del compuesto de la invención y los portadores farmacéuticamente aceptables luego se administran fácilmente en una variedad de formas de dosificación adecuadas para las vías de administración descriptas.

(29

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden estar presentadas como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos, cada una conteniendo una cantidad predeterminada del ingrediente activo, y pueden incluir un excipiente adecuado. Más aún, las formulaciones
5 disponibles para la vía oral pueden estar en forma de un polvo o gránulos, de una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o de una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite.

Si se utiliza un portador sólido para la administración oral, la preparación puede consistir en un comprimido, por ejemplo colocado en una cápsula de gelatina
10 dura en forma de polvo o pelet o en forma de un trocisco o pastilla. La cantidad de portador sólido puede variar pero normalmente será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g.

Si se utiliza un portador líquido, la preparación puede estar en forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril tal como una
15 suspensión o solución líquida acuosa o no acuosa.

Los comprimidos se pueden preparar mezclando el ingrediente activo con adyuvantes y/o diluyentes habituales seguido por la compresión de la mezcla en una máquina de tableteo convencional. Los ejemplos de adyuvantes o diluyentes comprenden: Almidón de maíz, almidón de papa, talco, estearato de magnesio,
20 gelatina, lactosa, gomas, y similares. Pueden usarse cualquiera de otros adyuvantes o aditivos normalmente utilizados para dichos propósitos tales como colorantes, saborizantes, conservantes, etc. siempre que ellos sean compatibles con los ingredientes activos.

En una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica
25 que comprende un compuesto de la presente invención conjuntamente con un segundo agente antipsicótico. En una realización, dicho segundo agente antipsicótico se selecciona de antagonista/inverso agonista/negativo moduladores/parciales agonistas de las dianas receptor D2 de dopamina, receptor D3 de dopamina, receptor D4 de dopamina, fosfodiesterasa PDE10, receptor de serotonina 5-HT_{1A},
30 receptor de serotonina 5-HT_{2A}, receptor de serotonina 5-HT₆, receptor adrenérgico alfa 2, receptor cannabinoide tipo 1, receptor de histamina H3, ciclooxygenasas,



canales de sodio o transportador de glicina GlyT1; o de agonista/positivo moduladores/parcial agonista las dianas receptor de serotonina 5-HT_{2C}, canales KCNQ, receptor de NMDA, receptor de AMPA, receptor nicotínico alfa-7, receptor muscarínico M1, receptor muscarínico M4, receptor metabotrópico de glutamato mGluR2, receptor metabotrópico de glutamato mGluR5, receptor D1 de dopamina o receptor D5 de dopamina. En una realización, dicho segundo agente antipsicótico se selecciona de antipsicóticos típicos, antipsicóticos atípicos, antagonistas de D2, agonistas parciales de D2, antagonistas de PDE10, antagonistas de 5-HT_{2A}, antagonistas de 5-HT₆ y antagonistas de KCNQ4, y en particular antipsicóticos atípicos, antagonistas de D2, agonistas parciales de D2. Los ejemplos particulares de dichos antipsicóticos incluyen haloperidol, clorpromazina, sulpirida, risperidona, ziprasidona, olanzapina, quetiapina, y clozapina

En una realización, la invención se refiere a un kit farmacéutico que comprende un envase que contiene un compuesto de la presente invención y un envase separado que contiene una droga antipsicótica, tal como los antipsicóticos típicos, los antipsicóticos atípicos antagonista/inverso agonista/negativo moduladores/parciales agonistas de una o más de las dianas receptor D2 de dopamina, receptor D3 de dopamina, receptor D4 de dopamina, fosfodiesterasa PDE10, receptor de serotonina 5-HT_{1A}, receptor de serotonina 5-HT_{2A}, receptor de serotonina 5-HT₆, receptor adrenérgico alfa 2, receptor cannabinoide tipo 1, receptor de histamina H3, ciclooxygenasas, canales de sodio o transportador de glicina GlyT1; o con agonista/positivo moduladores/parcial agonista de una o más de las dianas receptor de serotonina 5-HT_{2C}, canales KCNQ, receptor de NMDA, receptor de AMPA, receptor nicotínico alfa-7, receptor muscarínico M1, receptor muscarínico M4, receptor metabotrópico de glutamato mGluR2, receptor metabotrópico de glutamato mGluR5, receptor D1 de dopamina o receptor D5 de dopamina.

Los ejemplos particulares de dichos antipsicóticos incluyen haloperidol, clorpromazina, sulpirida, risperidona, ziprasidona, olanzapina, quetiapina, y clozapina.

Todas las referencias, incluyendo a las publicaciones, solicitudes de patentes, y patentes, citadas en la presente se incorporan por la presente como referencia en

[3]

su totalidad y hasta la misma extensión como si se indicara que cada referencia se encuentra individualmente y específicamente incorporada como referencia y se encontrara establecida en su totalidad en la presente (hasta la máxima extensión permitida por la ley), independientemente de cualquier incorporación proporcionada en forma separada de documentos particulares efectuada en otro sitio en la presente.

Debe interpretarse que el uso de los términos “un” y “una” y “el/la” y de referentes similares en el contexto de la descripción de la invención cubre tanto a las formas singulares como plurales, a menos que se indique de otro modo en la presente o que se encuentre claramente contradicho por el contexto. Por ejemplo, debe comprenderse que la frase “el compuesto” se refiere a los diversos “compuestos” de la invención o de un aspecto particular descrito, a menos que se indique de otro modo.

A menos que se indique de otro modo, todos los valores exactos proporcionados en la presente son representativos de los correspondientes valores aproximados (por ejemplo, se puede considerar que todos los valores ejemplificativos exactos proporcionados con respecto a un factor o medición particular también proporcionan una correspondiente medición aproximada, modificados por “aproximadamente”, cuando sea apropiado).

La descripción en la presente de cualquier aspecto o aspecto de la invención que utilice términos tales como “que comprende”, “que tiene”, “que incluye”, o “que contiene” con referencia a un elemento o elementos está destinada a proporcionar respaldo a un aspecto o aspecto de la invención similar que “consiste de”, “consiste esencialmente de”, o “comprende sustancialmente” ese elemento o elementos particulares, a menos que se establezca de otro modo o que se encuentre claramente contradicho por el contexto (por ejemplo, debería comprenderse que una composición descrita en la presente como comprendiendo un elemento particular también describe una composición que consiste de ese elemento, a menos que se establezca de otro modo o que se encuentre claramente contradicho por el contexto).

RUTAS SINTETICAS

Los compuestos de la presente invención de la fórmula general I, en donde R^1 - R^{12} , A, y X son según se definieron precedentemente se pueden preparar a través

132

de los métodos delineados en los siguientes esquemas de reacción y ejemplos. En los métodos descritos es posible utilizar variantes o modificaciones, que son en sí mismas conocidas por los químicos expertos en la técnica o que podrían ser evidentes para la persona de capacidad habitual en la técnica. Más aún, otros
5 métodos para preparar los compuestos de la invención serán fácilmente evidentes para la persona experta en la técnica a la luz de los siguientes esquemas de reacción y ejemplos.

En los compuestos intermediarios de las fórmulas generales II – XXXI, R^1 - R^{12} , A, X, e Y son según se definieron bajo la fórmula I.

10 Para los compuestos, que pueden existir como una mezcla o equilibrio entre dos o más tautómeros, solamente se representa un tautómero en los esquemas, a pesar de que éste pueda no ser el tautómero más estable. Para los compuestos, los cuales pueden existir en formas enantioméricas, estereoisoméricas o geométricas se especifica su configuración geométrica; de otro modo la estructura representa una
15 mezcla de estereoisómeros. Dichos compuestos incluyen, pero no se limitan a 1,3-cetoésteres o enaminas de la fórmula general IV y VII, los cuales pueden existir en equilibrio entre las formas ceto o enol y las últimas también pueden existir en las formas isoméricas Z- y E- como bien saben los químicos expertos en la técnica. Dichos compuestos también incluyen a los compuestos de la presente invención de
20 la fórmula general I, los cuales pueden existir como una mezcla de atropisómeros debido a una rotación restringida alrededor de enlaces simples carbono-carbono similares al atropisomerismo en compuestos de biarilo disustituídos en orto, orto' también muy conocidos por la persona experta en la técnica.

Los materiales de partida de las fórmulas generales III, VI, y XI o bien se
25 obtienen de fuentes comerciales según se sintetiza en la Tabla 2 o ellos se pueden preparar fácilmente a través de métodos standard o de sus modificaciones descritos en la literatura.

Los ácidos 2-bromobenzoicos de la fórmula general II son acoplados con los ceto-ésteres de la fórmula general III en presencia de una base fuerte tal como
30 hidruro de sodio y cobre o sales de cobre tales como bromuro de cobre (I) en un solvente adecuado tal como 1,4-dioxano, acetonitrilo o un exceso de los ceto-

133

ésteres precedentes a una temperatura adecuada tal como reflujo o a 70°C con la formación de los compuestos de la fórmula general IV. Dicha reacción de arilación es muy conocida en general como reacción de acoplamiento tipo Ullmann catalizada por cobre (reseña: S.V. Ley, A.W. Thomas *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5400).

- 5 Además, en este caso particular en el cual la reacción de acoplamiento involucra a compuestos de metileno activados tales como los compuestos de la fórmula general IV en presencia de cobre o sales de cobre la reacción es conocida como la reacción de Hurtley (W.R.H. Hurtley *J. Chem. Soc.* **1929**, 1870).

- Los compuestos obtenidos de la fórmula general IV luego se hacen reaccionar
10 con las anilinas de la fórmula general VI con o sin solvente apropiado bajo las condiciones de calentamiento con la formación de las isoquinolonas de la fórmula general VIII a través de la formación intermediaria de las enaminas de la fórmula general VII las cuales normalmente no se separan de la mezcla de reacción. Alternativamente, las enaminas de la fórmula general VII pueden ser obtenidas a
15 partir de las anilinas de la fórmula general VI en presencia del agente de deshidratación apropiado tal como tetraetoxisilano bajo condiciones de calentamiento o a temperatura ambiente en presencia de una cantidad catalítica de ácido tal como ácido acético. Luego, la reacción de ciclación con la formación de las isoquinolonas de la fórmula general VIII se puede llevar a cabo bajo las condiciones de
20 calentamiento mencionadas precedentemente o a temperatura ambiente en presencia de un reactivo de acoplamiento apropiado tal como EDC/HOBT.

- Más aún, las isoquinolinonas de la fórmula general VIII pueden ser obtenidas directamente a partir de los ácidos 2-bromobenzoicos de partida de la fórmula general II y de las enaminas desprotonadas de la fórmula general V en un
25 procedimiento modificado en un recipiente que involucra a la reacción de Hurtley llevado a cabo a 70°C con la formación de los compuestos de la fórmula general y la posterior ciclación efectuada a mayor temperatura. Las enaminas de la fórmula general V se encuentran fácilmente disponibles a partir de los cetoésteres III y de las anilinas VI bajo las condiciones descritas precedentemente para la preparación de
30 las enaminas de la fórmula general VII.

Los compuestos de la fórmula general VIII son fácilmente hidrolizados a los

134

ácidos de la fórmula general IX bajo las condiciones para la hidrólisis de éster muy conocidas por los químicos expertos en la técnica. Finalmente, el posterior acoplamiento con las aminas ($A = C$) o hidrazinas ($A = N$) de la fórmula general XI conduce a la formación de los compuestos de la invención de la fórmula general I.

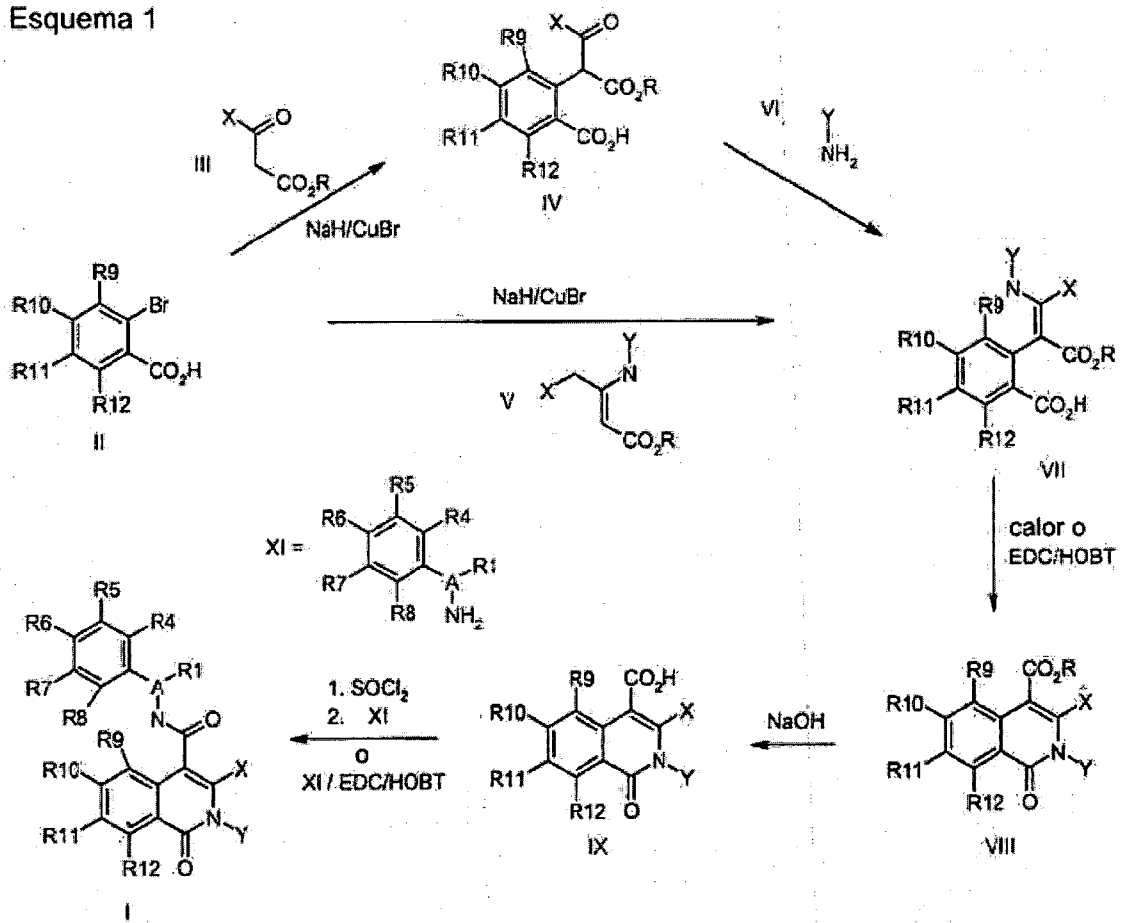
- 5 Dichas reacciones de acoplamiento normalmente se llevan a cabo a través de la activación del ácido con un reactivo de acoplamiento o activación apropiado tal como pero no limitado a cloruro de tionilo con la formación del correspondiente cloruro de ácido o en presencia de EDC/HOBT. Las hidrazinas de la fórmula general I donde $R_1 = H$ pueden ser convertidas a las hidrazidas disustituidas de la misma fórmula
- 10 general donde R_1 no es hidrógeno mediante reacciones de acilación, alquilación o arilación con reactivos de acilación o alquilación apropiados tales como pero no limitados a cloruros de ácidos, cloruros de carbamoilo, cloroformatos o alquilhalogenuros.

- Los compuestos de la fórmula general I donde X es hidrógeno pueden ser
- 15 convertidos a los compuestos de la fórmula general XII mediante una reacción de bromación regioselectiva en presencia de un reactivo de bromación tal como bromo. Luego el átomo de bromo puede ser sustituido con diversos nucleófilos de la fórmula general X-H o X^- con la formación de los compuestos de la invención de la fórmula general I. Los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que muchos nucleófilos
- 20 de nitrógeno, carbono y azufre tales como pero no limitados a aminas, aminas aromáticas, amidas, heterociclos, alcoholes, fenoles, cianuros o tioles se encuentran fácilmente disponibles o disponibles en el comercio en la forma neutra o en la forma aniónica desprotonada requerida para dicha transformación.

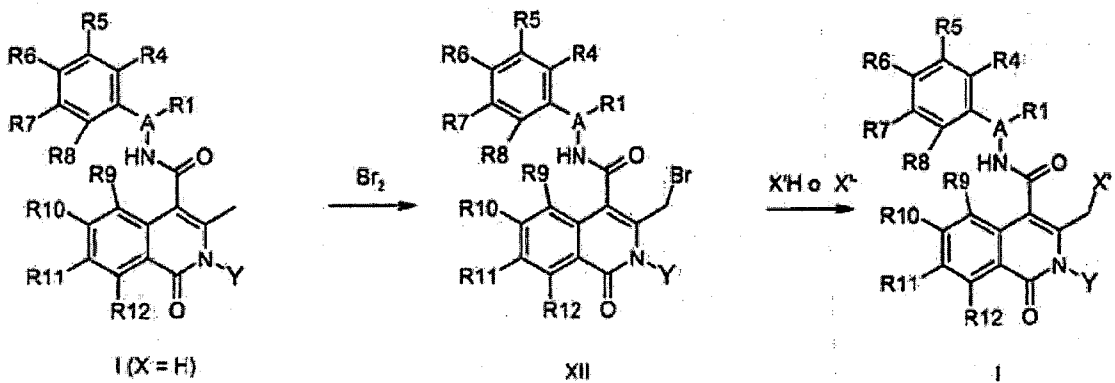
- De ser necesario, puede llevarse a cabo una derivatización o transformación
- 25 adicional en los sustituyentes R^4 - R^{12} y X utilizando métodos standard de síntesis orgánica conocidos por la persona experta en la técnica.

(35

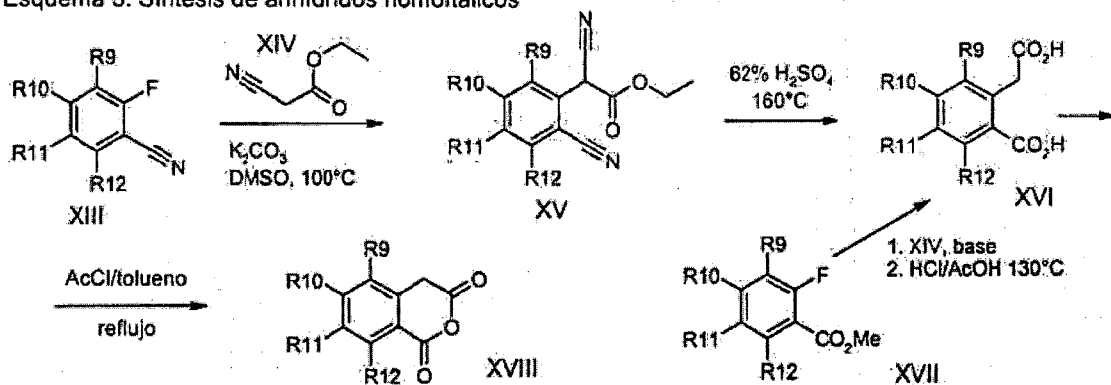
Esquema 1



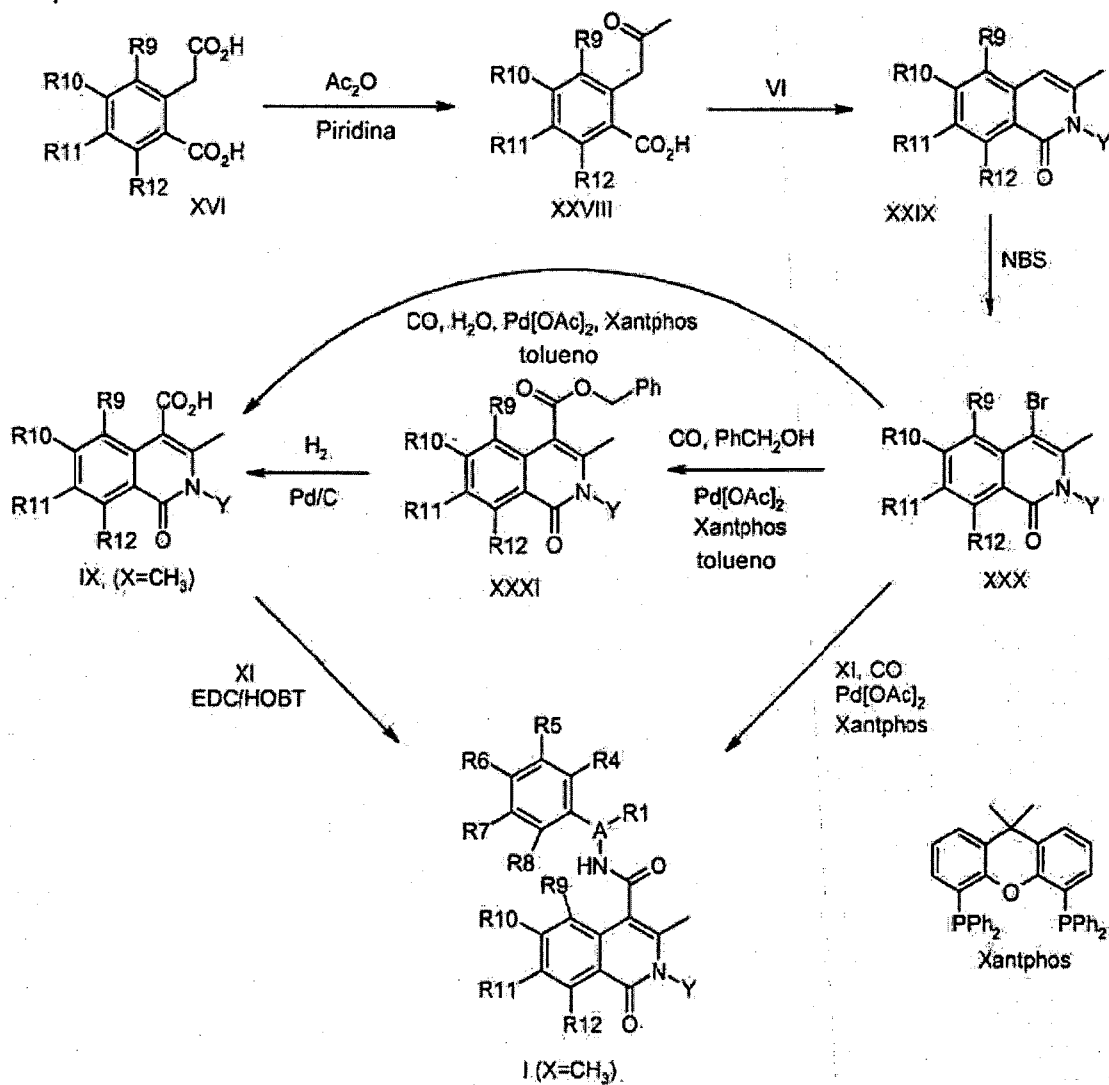
Esquema 2



Esquema 3. Síntesis de anhídridos homoftálicos



Esquema 5



Alternativamente, los compuestos de la fórmula general I se pueden preparar partiendo de los anhídridos homoftálicos sustituidos de la fórmula general XVIII según se muestra en el Esquema 4. Los anhídridos homoftálicos o bien se encuentran disponibles en el comercio o bien se pueden preparar según se muestra en el Esquema 3 partiendo de los correspondientes fluorbenzonitrilos o fluorbenzoatos de la fórmula general XIII y XVII, respectivamente. Ellos experimentan una reacción de sustitución nucleofílica aromática con el cianoacetato de etilo XIV en presencia de una base tal como carbonato de potasio o carbonato de cesio bajo condiciones de calentamiento en un solvente apropiado tal como sulfóxido de dimetilo. Los productos de acoplamiento son hidrolizados en presencia de ácidos fuertes tales como los ácidos sulfúrico o clorhídrico en agua bajo condiciones de calentamiento con la formación de los diácidos de la fórmula general XVI. Finalmente, los diácidos son convertidos a los anhídridos homoftálicos de la fórmula general XVIII en presencia de un agente deshidratante tal como pero no limitado a

cloruro de acetilo sin un solvente o en el solvente apropiado tal como tolueno bajo condiciones de calentamiento tales como reflujo.

Los anhídridos homoftálicos de la fórmula general XVIII pueden ser convertidos regioselectivamente a las ácido-amidas de la fórmula general XIX a
5 temperatura ambiente o bajo condiciones de calentamiento en el solvente apropiado tal como acetonitrilo. Luego ellos son tratados con los anhídridos de ácidos o cloruros de ácidos apropiados de la fórmula general XX y XXI, respectivamente, en ausencia o presencia de una base tal como trietilamina y DMAP en el solvente apropiado, normalmente en acetonitrilo, a temperatura ambiente o bajo condiciones de
10 calentamiento moderado ($T < +100^{\circ}\text{C}$). Esta transformación primero proporciona intermediarios ceteno-aminales de la fórmula general XXII, los cuales experimentan una reacción de acilación adicional con la formación de los ceteno-aminales de la fórmula general XXIII. El calentamiento adicional a una mayor temperatura tal como a $+150^{\circ}\text{C}$ conduce a la redistribución con la formación de las amidas de la fórmula
15 general XIV. Los compuestos de la fórmula general XXIII y XXIV pueden ser fácilmente hidrolizados a temperatura ambiente con una base apropiada tal como hidróxido de sodio en metanol acuoso o tetrahidrofurano acuoso como solvente. Los ceteno-ácidos de la fórmula general XXV o los ceteno-aminales de la fórmula general XXIII obtenidos son convertidos a los compuestos finales de la invención de la
20 fórmula general I mediante la condensación con las anilinas de la fórmula general VI bajo las mismas condiciones que las descritas precedentemente para la condensación con los ceteno-ácidos de la fórmula general IV.

Alternativamente, las ácido-amidas de la fórmula general XIX pueden ser convertidas directamente a los compuestos de la invención de la fórmula general I
25 mediante la condensación con los cloruros de imidoilo apropiados de la fórmula general XXVII los cuales se encuentran fácilmente disponibles a partir de las correspondientes amidas de la fórmula general XXVI, las cuales se preparan fácilmente a través del muy conocido acoplamiento entre los aminoheterociclos de la fórmula general VI y los correspondientes ácidos carboxílicos o sus anhídridos o
30 cloruros de ácidos de la fórmula general XX y XXI, respectivamente.

Además de los métodos precedentes, en una etapa clave puede utilizarse una

B9

reacción de carbonilación, en particular, el acoplamiento de tres componentes de un haluro de arilo, monóxido de carbono, y un nucleófilo, tal como amina o alcohol (Schoenberg, A.; Bartoletti, I.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3318; Schoenberg, A.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3327) según se ilustra en el

5 Esquema 5. De este modo, los diácidos de la fórmula general XVI son convertidos en los ceto-ácidos de la fórmula general XXVIII en una reacción de acilación – descarboxilación en un recipiente en anhídrido acético (en el caso de un sustituyente de anhídrido acético X es Me) y en presencia de piridina seguida por la condensación con los aminoheterociclos de la fórmula general VI con la formación de las

10 isoquinolinonas de la fórmula XXIX. Ellas son bromadas regioselectivamente con N-bromosuccinimida con la formación de los bromuros de la fórmula general XXX. La reacción de aminocarbonilación con los bromuros de la fórmula general XXX en presencia de las aminas de la fórmula general XI bajo una atmósfera de monóxido de carbono promovida por un catalizador, por ejemplo acetato de paladio – Xanthphos

15 (Kranenburg, M.; van der Burgt, Y. E. M.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Organometallics* **1995**, 14, 3081) conduce a la formación de los compuestos de la invención de la fórmula general I donde X es Me. Alternativamente, la reacción de carbonilación en presencia de alcoholes tales como bencil alcohol bajo las mismas condiciones conduce a la formación de los bencil ésteres de la fórmula general XXXI,

20 los cuales son fácilmente convertidos en los ácidos de la fórmula general IX a través de una reacción de hidrogenación catalizada por paladio seguida por la condensación con las aminas de la fórmula general XI según se describió precedentemente (Esquema I). Además, los ácidos de la fórmula general IX pueden ser preparados directamente a través del método de carbonilación en presencia de

25 agua en lugar del bencil alcohol bajo las mismas condiciones (Esquema 5).

Ejemplos

LC-MS analítica, método A (utilizada en la mayoría de los casos a menos que se indique de otro modo): los datos se obtuvieron sobre un sistema de LC/MS

30 analítica Sciex API 150EX equipado con un espectrómetro de masas de cuadrupolo único Applied Biosystems API150EX y fuente iónica de fotoionización a presión

Handwritten signature

atmosférica (APPI, por sus siglas en inglés), bombas Shimadzu LC10ADvp LC (3X), detector de arreglo de fotodiodos Shimadzu SPD-M20A, SEDERE Sedex 85 - Detector de Dispersión de Luz Evaporativa (ELSD, por sus siglas en inglés) a baja temperatura, controlador de sistema Shimadzu CBM-20A, automuestreador Gilson 215 y degasificador Gilson 864 controlados por Analyst Software. Columna: columna Waters Symmetry C18 de 30 X 4,6 mm con un tamaño de partícula de 3,5 µm; Volumen de Inyección: 15 µL; Temperatura de la columna: 60°C; Sistema de solvente: A = agua/ácido trifluoracético (100:0,05) y B = agua/acetonitrilo/ácido trifluoracético (5:95:0,035); Método: Elución de gradiente lineal con 10% B a 100% B en 2,4 minutos luego con 10% B en 0,4 minutos y con una velocidad de flujo de 3,3 mL/minuto. Los tiempos de retención (t_R) se expresan en minutos en base a una traza de UV a 254 nm.

LC-MS analítica, método B: los datos se obtuvieron sobre un sistema de LC/MS analítica Sciex API300 equipado con un espectrómetro de masas de cuadrupolo triple Applied Biosystems API300 con fuente iónica de fotoionización a presión atmosférica (APPI), bombas Shimadzu LC10ADvp LC (3X), detector de arreglo de fotodiodos Shimadzu SPD-M20A, Polymer Labs PL-ELS 2100 - Detector de Dispersión de Luz Evaporativa (ELSD) a baja temperatura, controlador de sistema Shimadzu SCL10A VP, automuestreador Gilson 215 y degasificador Gilson 864 controlados por Analyst Software. Columna: Symmetry C18 de 3,5 µm, 4,6 x 30 mm 30 X 4,6 mm; Volumen de Inyección: 5 µL; Temperatura de la columna: 60°C; Sistema de solvente: A = agua/ácido trifluoracético (100:0,05) y B = agua/acetonitrilo/ácido trifluoracético (5:95:0,035); Método: Elución de gradiente lineal con 10% B a 100% B en 1,45 minutos luego con 10% B en 0,55 minutos y con una velocidad de flujo de 5,5 mL/minuto:

Tiempo, min.	%B
0,00	10,0
1,45	100,0
1,55	10,0
2,0	10,0

41

Los tiempos de retención (t_R) se expresan en minutos en base a una traza de UV a 254 nm.

La purificación mediante LC-MS preparativa se llevó a cabo sobre el mismo sistema Sciex API 150EX equipado con bombas Gilson 333 y 334, bomba Shimadzu LC10ADvp, detector de UV Gilson UV/VIS 155, automuestreador Gilson 233XL, fracción Gilson FC204, sistema de interfase Gilson 506C, desgasificador Gilson 864, separador de flujo DIY (aprox. 1:1000), y separador de flujo LC Packings Accurate (1:10.000 a 140 ml/min). El recolector de fracciones y MS fue controlado por software Masschrom (Macintosh PC), el sistema de LC fue controlado por software Unipoint.

Para una escala pequeña (<20 mg) se recogieron fracciones de purificación en viales de 4 ml utilizando una columna Symmetry C18 de 5 μ m, 10 x 50 mm, volumen de inyección de 0-300 μ L, velocidad de flujo de 5,7 ml/min y duración de 8 min.

Gradiente:

	Tiempo, min.	%B
15	0,00	10,0-50,0 (variable, dependiendo de la muestra)
	7,00	100,0
	7,10	10,0-50,0
	8,00	10,0-50,0

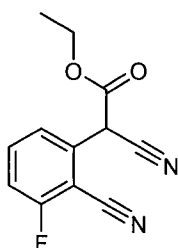
Los espectros de ^1H RMN se registraron a 500,13 MHz sobre un instrumento Bruker Avance DRX-500 a $T=303,3$ K. Los espectros de ^1H RMN de temperatura variable se registraron sobre el mismo instrumento o a 250 MHz sobre un instrumento Bruker Avance DPX-250. Se utilizó como solvente sulfóxido de dimetilo deuterado (DMSO-d_6 , 99,8%D) a menos que se indicara de otro modo. Se utilizó tetrametilsilano como standard de referencia interno. Los valores de los cambios químicos se expresan en valores ppm en relación al tetrametilsilano a menos que se indique de otro modo. Las siguientes abreviaturas o sus combinaciones se utilizan para una multiplicidad de señales de RMN: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, qui = quintete, h = heptete, dd = doble doblete, ddd = doble doble doblete, dt = doble triplete, dq = doble cuartete, tt = triplete de tripletes, m = multiplete y br = amplio o singlete amplio.

142

Los experimentos de microondas se llevaron a cabo en reactores o viales de proceso sellados utilizando un Emrys Synthesizer o Emrys Optimizer EXP de Personal Chemistry o un instrumento Milestone Microsynth de Milestone. Antes de sellar el vial de proceso éste se centelleó con argón. Cuando una reacción se calentó en un instrumento de microondas, éste se enfrió hasta 25°C antes de la siguiente etapa del proceso.

Preparación de intermediarios

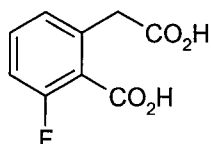
10 Síntesis de los anhídridos homoftálicos de la fórmula general XVIII:



Etil éster de ácido ciano-(2-ciano-3-flúor-fenil)-acético.

15 Una mezcla de etil éster de ácido cianoacético (26,7 mL, 251 mmol), 2,6-difluorbenzonitrilo (33,2 g, 239 mmol) y carbonato de potasio (82,5 g, 597 mmol) en sulfóxido de dimetilo (120 mL) se agitó a +55°C durante 16 horas y se vertió en una mezcla de hielo-agua (aprox. 400 mL). Se acidificó con HCl ac. conc. con precaución (evolución de CO₂) y se extrajo con acetato de etilo (600 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 mL) y se evaporó para proporcionar 55,1 g de un sólido amarillo pálido que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 1,35 (t, J=7,0 Hz, 3H), 4,34 (m, 2H), 5,13 (s, 1H), 7,33 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,33 (dd, J=7,9 Hz, J=13,9 Hz, 1H).

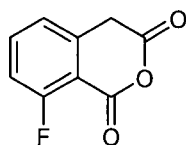
25



Ácido 2-carboximetil-6-flúor-benzoico.

143

Una mezcla de ácido sulfúrico al 62% (H_2SO_4 conc. 2:1 en agua, 400 ml) y etil éster de ácido ciano-(2-ciano-3-flúor-fenil)-acético (52,0 g, 224 mmol) se agitó a +150°C durante la noche (16 horas). La mezcla de reacción se virtió en hielo (aprox. 500 g) y se neutralizó con NaOH ac. 10,8 N (500 mL) con enfriamiento. La mezcla se
5 extrajo con acetato de etilo (3 x 500 mL) y la solución orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó para proporcionar 40,28 g de producto crudo que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. La muestra analítica se preparó mediante recristalización a partir de tolueno - acetato de etilo. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 3,4 (br, $\text{CO}_2\text{H} + \text{H}_2\text{O}$), 3,77 (s, 2H), 7,17 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,2 (t en superposición (dd sin res.), 1H), 7,45 (dd, $J=7,9$ Hz, $J=13,9$ Hz, 1H), 12,95 (br, CO_2H).

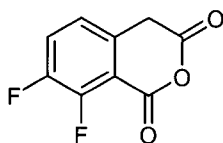


15 *8-flúor-isocroman-1,3-diona.*

Se calentó ácido 2-carboximetil-6-flúor-benzoico (130 mg, 0,65 mmol) en cloruro de acetilo (2 ml) bajo radiación de microondas a 150°C durante 10 min luego se concentró al vacío para proporcionar el producto del título (120 mg, 100% de rendimiento). El compuesto es hidróscopico y se descompone en forma lenta
20 nuevamente al diácido de partida en solventes húmedos o bajo una atmósfera humedecida. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 4,29 (s, 2H), 7,27 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J=8,5$ Hz, $J=11$ Hz, 1H), 7,76 (dt, $J=5,3$ Hz, $J=8$ Hz, 1H).

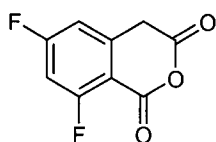
Los siguientes anhídridos homoftálicos se sintetizaron de modo análogo:

25



7,8-difluor-isocroman-1,3-diona.

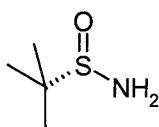
144



6,8-difluoroisocroman-1,3-diona.

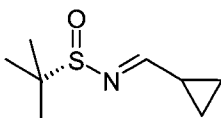
Síntesis de las aminas quirales y racémicas de la fórmula general XI:

5



(S)-(-)-2-metil-2-propanosulfinamida.

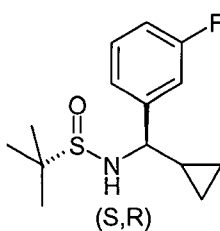
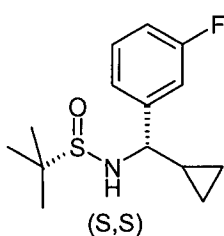
El auxiliar quiral del título se preparó de acuerdo con un procedimiento descrito para el (R)-(+)-enantiómero por D.J. Weix and J.A. Ellman *Organic Syntheses* **2005**, 82, 157.



15 1-ciclopropil-metilidenamida de ácido (S)-2-metil-2-propanosulfínico.

El compuesto del título se preparó de acuerdo con un procedimiento general descrito por G. Liu, D.A. Cogan, T.D. Owens, T.P. Tang, and J.A. Ellman *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1278: Una mezcla de ciclopropanocarboxaldehído (35,0 g, 0,5 mol), 1-ciclopropil-metilidenamida de ácido 2-metil-2-propanosulfínico (30 g, 0,25 mol) y CuSO₄ anhidro (120 g, 0,75 mol) en CH₂Cl₂ (1500 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (39 g, 95% de rendimiento), que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

25



145

[(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido (S)-2-metil-2-propanosulfínico y [(R)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido (S)-2-metil-2-propanosulfínico.

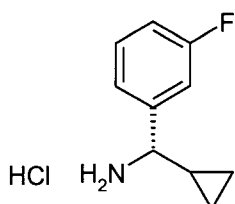
5 Los compuestos del título se obtuvieron de acuerdo con un procedimiento general descrito para la adición 1,2-estereoselectiva de reactivos organometálicos a sulfinil iminas por D.A. Cogan, G. Liu, J.A. Ellman, *Tetrahedron* **1999**, 55, 8883.

Procedimiento A: A un cloruro de litio anhidro (1,7 g, 40 mmol) se le adicionó THF (20 ml) bajo nitrógeno seguido por la adición lenta de *i*-PrMgCl (22 mL, 2 M en THF) y la
10 mezcla obtenida se agitó a t.a. durante la noche. La solución de *i*-PrMgCl·LiCl obtenida se adicionó gota a gota a una solución agitada de 1-bromo-3-fluorbenceno (5,6 g, 33 mmol) en THF (25 ml) a 0°C y la agitación continuó durante 2 horas. El reactivo de Grignard obtenido se adicionó a una solución de 1-ciclopropil-metilidenamida de ácido (S)-2-metil-2-propanosulfínico (2,5 g, 14 mmol) en CH₂Cl₂
15 (60 mL) a -48°C. La mezcla se agitó a -48°C durante 5 horas y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl ac. sat. (50 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 mL). La solución orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para proporcionar una mezcla cruda, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 1/10). La mezcla de diastereoisómeros obtenida se resolvió mediante SFC
20 para proporcionar el (S,S)-isómero del título como el producto principal (1,5 g, 37,5% de rendimiento) y el (S,R)-isómero del título (0,16 g, rendimiento: 4,0%).

Procedimiento B: Alternativamente, a una suspensión de Mg (13,4 g, 0,55 mol) en 50 mL de THF anhidro a 50°C se le adicionó gota a gota una solución de 1-bromo-3-fluorbenceno (89,0 g, 0,50 mol). La mezcla se agitó durante 2 horas a +50°C y luego
25 ésta se adicionó gota a gota a una solución de 1-ciclopropil-metilidenamida de ácido (S)-2-metil-2-propanosulfínico (78,0 g, 0,46 mol) en 100 mL de THF a 50-60°C y se agitó durante 2 horas. Ésta se inactivó con NH₄Cl ac. sat. (100 ml), agua (300 mL), se filtró, y ambos sólido y filtrado se extrajeron con acetato de etilo caliente (600 mL)
30 y se evaporaron al vacío. El residuo se cristalizó a partir de una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (1:1, 200 mL) a -20°C para proporcionar 80 g del (S,S)-

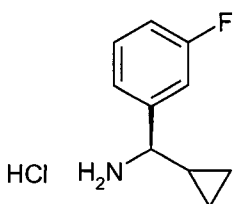
142

isómero del título como un polvo blanco, 66% de rendimiento, 100% de ee de acuerdo con HPLC quiral. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, TMS=0 ppm): 7,34-7,28 (m, 1H), 7,16-7,12 (m, 2H), 7,00-6,96 (m, 1H), 3,68 (dd, $J = 8,8 \text{ Hz}$, $3,2 \text{ Hz}$, 1H), 3,52 (s, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,15-1,08 (m, 1H), 0,84-0,75 (m, 1H), 0,69-0,61 (m, 1H), 0,55-0,46 (m, 1H), 0,28-0,21 (m, 1H).



Clorhidrato de (S)-(+)-C-[C-ciclopropil-C-(3-flúor-fenil)]-metilamina

A una solución saturada de HCl en dioxano anhidro (400 ml) se le adicionó [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido (S)-2-metil-2-propanosulfínico (80 g, 0,3 mol) a 0°C. Después de agitarse a t.a. durante 1 hora, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo se lavó con éter anhidro (2 x 100 ml) y se secó al vacío para proporcionar 56 g del compuesto del título como un sólido blanco, 93% de rendimiento, 100% de ee de acuerdo con HPLC quiral. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 52,69$ (c = 10 mg/mL, CH_3OH). ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz, TMS=0): 7,44-7,39 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,12-7,07 (m, 1H), 3,56 (d, $J = 10,0 \text{ Hz}$, 1H), 1,37-1,28 (m, 1H), 0,78-0,75 (m, 1H), 0,61-0,55 (m, 2H), 0,39-0,36 (m, 1H).



Clorhidrato de (R)-(-)-C-[C-ciclopropil-C-(3-flúor-fenil)]- metilamina.

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento idéntico precedente a partir de [(R)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido (S)-2-metil-2-propanosulfínico (0,16 g, 0,6 mmol) para proporcionar 0,116 g del compuesto del título como un sólido blanco. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = - 49,18$ (c = 10 mg/mL, CH_3OH),

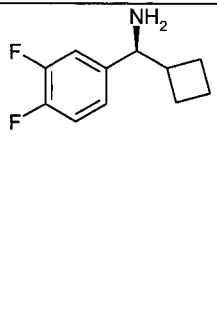
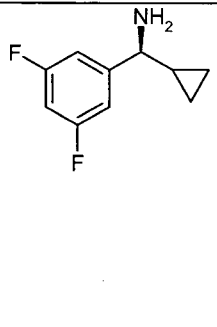
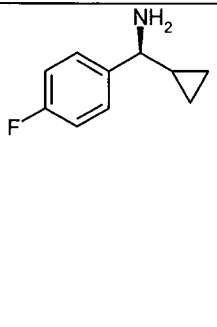
1843

100% de ee. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz, TMS=0): idéntico con el (S)-enantiómero.

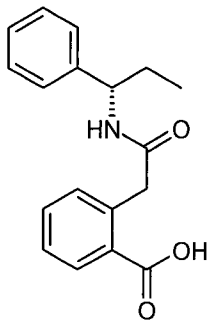
Los siguientes clorhidratos de amina enantioméricamente puros se obtuvieron de modo análogo en un procedimiento de tres etapas partiendo de la condensación del correspondiente aldehído con el auxiliar quiral, la adición de Grignard estereoselectiva donde la mezcla de diastereoisómeros se resolvió ya sea mediante 5 recrystalización o a través de cromatografía (SFC o en columna) y el (S,S)-diastereoisómero principal fue finalmente convertido a una amina quiral con HCl.

Estructura (sal HCl)	Nombre químico	[α] _D ²⁰ , MeOH (10 mg/ml)	ee (HPLC quiral)	¹ H RMN (CD ₃ OD, 400 MHz)
	C-((S)-C- ciclobutil-C- fenil)- metilamina	+17,57	95,4	7,37-7,31 (m, 5H), 4,12 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,21-2,13 (m, 1H), 1,99-1,64 (m, 5H).
	C-[(S)-C- ciclobutil-C-(3- flúor-fenil)]- metilamina	+19,45	100	7,48-7,44 (m, 1H), 7,24-7,15 (m, 3H), 4,26 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,87-2,84 (m, 1H), 2,25-2,24 (m, 1H), 2,05-1,76 (m, 5H).
	C-[(S)-C- ciclobutil-C-(4- flúor-fenil)]- metilamina	+26,98	100	7,45-7,41 (m, 2H), 7,18-7,14 (m, 2H), 4,22 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,89-2,81 (m, 1H), 2,28-2,21 (m, 1H), 2,05-1,71 (m, 5H).
	C-[(S)-C- ciclopropil-C- (3,4-diflúor- fenil)]- metilamina	+44,26	96	7,50-7,32 (m, 3H), 3,62 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 1,38 (m, 1H), 0,86 (m, 1H), 0,68 (m, 1H), 0,62 (m, 1H), 0,45 (m, 1H)

(48

	C-[(S)-C- ciclobutil-C- (3,4-difluor- fenil)]- metilamina	+27,22	>99	7,41-7,32 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 4,26 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,05-1,72 (m, 5H)
	C-[(S)-C- ciclopropil-C- (3,5-difluor- fenil)]- metilamina	+47,5	97,3	7,16 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 3,65 (d, J=10,8 Hz, 1H), 1,36 (m, 1H), 0,86 (m, 1H), 0,72 (m, 1H), 0,65 (m, 1H), 0,48 (m, 1H)
	C-[(S)-C- ciclopropil-C- (4-flúor-fenil)]- metilamina	+47,25	98,9	7,50-7,46 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 2H), 3,56 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,40-1,31 (m, 1H), 0,83-0,76 (m, 1H), 0,67-0,54 (m, 2H), 0,40-0,31 (m, 1H)

Síntesis de las ácido-amidas de la fórmula general XIX:



5

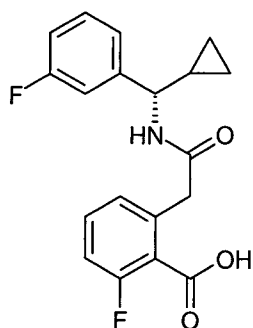
Ácido 2-[(S)-1-fenil-propilcarbamoil)-metil]-benzoico.

Una mezcla de anhídrido homoftálico (810 mg, 5 mmol) y (S)-(-)-1-fenilpropilamina (676 mg, 5 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se calentó bajo radiación de microondas a +150°C durante 15 min. Se recogió mediante filtración un precipitado blanco, se lavó con heptano y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título puro en 72% de rendimiento (1,065 g). Alternativamente, a una solución agitada de anhídrido homoftálico (16,214 g, 0,1 mol) en acetonitrilo (100 ml) se le adicionó

10

gota a gota (S)-(–)-1-fenilpropilamina (13,83 g, 0,102 mol) (reacción exotérmica) y la mezcla de reacción obtenida se reflujo durante 5 min. Se dejó enfriar y el producto se aisló mediante filtración como precedentemente para proporcionar 23,4 g de sólido incoloro, 79% de rendimiento. LC-MS (m/z) 298,5 (MH⁺); t_R = 1,11. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 0,84 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,67 (quintete, J=7,3 Hz, 2H), 3,85 (d de sistema AB, J=15,1 Hz, 1H), 3,95 (d de sistema AB, J=15,1 Hz, 1H), 4,66 (q, J=7,6 Hz, 1H), 7,2 (m sin res., 1H), 7,25-7,34 (m, 5H), 7,45 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,8 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,39 (br. d, J=7,7 Hz, 1H, NH).

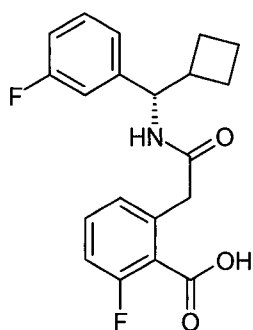
Los siguientes compuestos se obtuvieron de modo análogo a partir de los correspondientes anhídridos homoftálicos y aminas de la fórmula general XVIII y XI, respectivamente. Las reacciones normalmente se llevaron a cabo a temperatura ambiente y los productos se aislaron mediante extracción o filtración y se utilizaron en las etapas siguientes sin purificación adicional.



Ácido 2-(((S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil)-carbamoil)-metil)-6-flúor-benzoico.

LC-MS (m/z) 346,2 (MH⁺); t_R = 1,14. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 0,35 (m, 1H), 0,39 (m, 1H), 0,5 (m, 2H), 1,12 (m, 1H), 3,68 & 3,74 (dos d de sistema AB, J= 15,2 Hz, 2H, CH₂), 4,25 (t, J= 8,5 Hz, 1H), 7,05 (dt, J=2,2, 8,05 Hz, 1H), 7,13 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,16-7,21 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 8,66 (d, J= 8,2 Hz, 1H, NH), 13,44 (br., CO₂H).

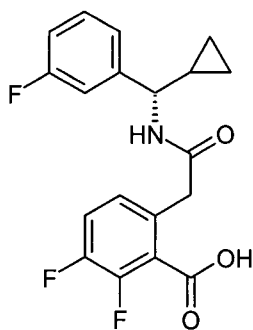
150



Ácido 2-(((S)-ciclobutil-(3-flúor-fenil)-metil]-carbamoil]-metil)-6-flúor-benzoico.

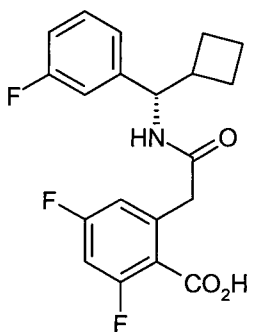
LC-MS (m/z) 360,2 (MH⁺); t_R = 1,31.

5



Ácido 6-(((S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-carbamoil]-metil)-2,3-difluor-benzoico.

10

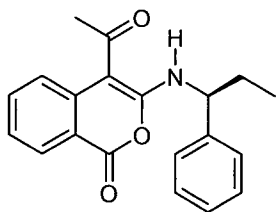


Ácido 2-(((S)-ciclobutil-(3-flúor-fenil)-metil]-carbamoil]-metil)-4,6-difluor-benzoico.

15 LC-MS (m/z) 378,4 (MH⁺); t_R = 1,28.

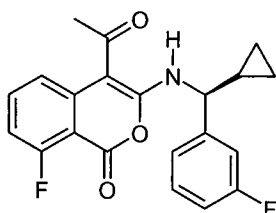
Síntesis de los compuestos de la fórmula general XXIII:

) 5)



4-acetil-3-((S)-1-fenil-propilamino)-isocromen-1-ona.

- 5 Una mezcla de ácido 2-[[[(S)-1-fenil-propilcarbamoyl]-metil]-benzoico (10 g), anhídrido acético (50 ml), y N,N-dimetilaminopiridina (100 mg) se calentó a reflujo moderado ($T_{\text{máx}} = +124^{\circ}\text{C}$) durante 7 min y se evaporó al vacío a $+50^{\circ}\text{C}$ para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo-marrón (11,1 g, 98% de pureza mediante RMN). LC-MS (m/z) 322,3 (MH^+); $t_R = 1,72$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): 0,89 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,86-1,97 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 4,95 (q, $J=7,1$ Hz, 1H, CH-NH), 7,26 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,29 (m sin res., 1H), 7,36-7,41 (m sin res., 3H), 7,71 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 11,53 (d, $J=7,6$ Hz, 1H, NH). ^{13}C APT RMN (125 MHz, DMSO- d_6 , $\delta(\text{DMSO-}d_6)=39,87$ ppm): 10,68 (CH_3), 30,0 (CH_2), 31,57 (CH_3), 57,01 (CH), 92,44 (C), 114,88 (C), 124,2 (CH), (CH), 124,26 (CH), 126,65 (CH), 127,8 (CH), 129,05 (CH), 129,93 (CH), 135,71 (CH), 138,68 (C), 141,86 (C), 158,51 (C), 160,55 (C), 194,82 (C, MeCO).
- 10
- 15



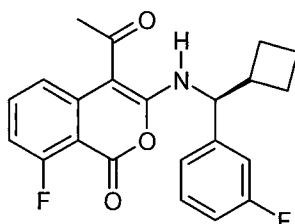
- 20 *4-acetil-3-(((S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil)-amino)-8-flúor-isocromen-1-ona.*

- Una mezcla de ácido 2-([[(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-carbamoyl]-metil)-6-flúor-benzoico (12,92 g, 37,41 mmol) y anhídrido acético (100 mL, 1 mol) se agitó a $+65^{\circ}\text{C}$ durante 20 horas y se evaporó al vacío (65°C , 10 mbar, 2 horas) para proporcionar el compuesto del título como un aceite espeso marrón, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación (14,30 g, 103,5% de rendimiento, 95% de pureza de acuerdo con ^1H RMN). LC-MS (m/z) 370,1 (MH^+); $t_R = 1,65$. ^1H RMN (500 MHz,
- 25

152

DMSO-d₆): 0,45-0,59 (m, 3H), 0,64 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 4,36 (t (dd sin res.), 1H), 7,03 (dd, J = 8,3, 10,7 Hz, 1H), 7,12 (dt, J = 1,9, 8,5Hz, 1H), 7,27 (d, J=10,2 Hz, 1H), 7,3 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,42 (q, J=7,8 Hz, 1H), 7,53 (d, 8,5 Hz, 1H), 7,7 (m, 1H), 11,3 (d, J=7,3 Hz, 1H, NH).

5

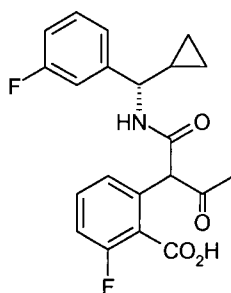


4-acetil-3-([(S)-ciclobutil-(3-flúor-fenil)-metil]-amino)-8-flúor-isocromen-1-ona.

LC-MS (m/z) 384,4 (MH⁺); t_R = 1,82.

10

Hidrólisis de los compuestos de la fórmula general XXIII a los compuestos de la fórmula general XXV:



15

Ácido 2-(1-([(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-carbamoil)-2-oxo-propil)-6-flúor-benzoico.

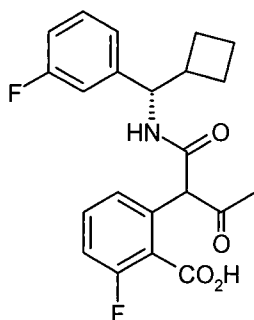
Se disolvió 4-acetil-3-([(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amino)-8-flúor-2-benzopiran-1-ona (14,30 g, 38,72 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (50 mL) y metanol (50 mL) y se colocó sobre un baño de hielo/agua con agitación. Se
20 adicionó NaOH (1 M en H₂O, 100 ml) y la agitación continuó durante 1 hora. El baño frío se removió y la mezcla se dejó entibiar hasta t.a. (20°C) durante 1 hora. La mezcla de reacción se virtió en una mezcla de hielo-agua (200 g + 200 ml), seguido por la adición lenta de HCl ac. 2 M (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (200
25 mL), se lavó con NaCl ac. sat., se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para

153

proporcionar el compuesto del título (14,65 g, 97,7% de rendimiento) como una espuma marrón pálido. El producto crudo se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. LC-MS (m/z) 388,3 (MH^+); $t_R = 1,2$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): una mezcla de tautómeros y diastereoisómeros.

5

El siguiente compuesto se preparó de modo análogo:



10

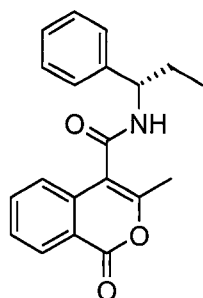
Ácido 2-(1-[(*S*)-ciclobutil-(3-flúor-fenil)-metil]-carbamoyl)-2-oxo-propil)-6-flúor-benzoico.

LC-MS (m/z) 402,2 (MH^+); $t_R = 1,36$.

15

Síntesis de los compuestos de la fórmula general XXIV y XXV: Los compuestos de la fórmula general XXIV se obtuvieron de modo análogo al descrito precedentemente para los compuestos de la fórmula general XXIII pero a mayor temperatura (150°C, 15 min) y ellos normalmente se hidrolizan a los compuestos de la fórmula general XXV sin aislamiento y caracterización, de modo que a continuación se proporcionan solamente dos ejemplos de los compuestos XXIV.

20

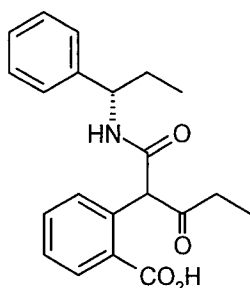


((*S*)-1-fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-1*H*-isocromen-4-carboxílico.

El compuesto del título se purificó mediante cromatografía flash sobre SiO_2 .

134

LC-MS (m/z) 322,1 (MH⁺); t_R = 1,27. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 1,03 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,91-2,06 (complejo m, 2H, CH₂), 2,19 (s, 3H), 5,11 (q, J=7,8 Hz, 1H), 7,06 (br. d, J=8,3 Hz, 1H, NH), 7,22-7,33 (m, 3H), 7,36-7,43 (m, 4H), 7,54 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J= 7,8 Hz, 1H). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 0,92 (t, J= 7,3 Hz, 3H), 1,76 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 4,93 (q, J=8,3 Hz, 1H), 7,21-7,41 (m, 6H), 7,59 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,82 (t, J=7,2 Hz, 1H), 8,17 (d, J=7,8 Hz, 1H), 9,1 (br. d, J=8,4 Hz, 1H, NH).

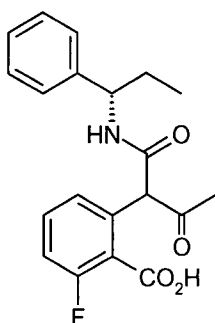


10 *Ácido 2-[2-oxo-1-((S)-1-fenil-propilcarbamoyl)-butil]-benzoico.*

Una mezcla sellada de ácido 2-[[((S)-1-fenil-propilcarbamoyl)-metil]-benzoico (409 mg, 1,38 mmol), anhídrido propiónico (10 ml) y 4-N,N-dimetilaminopiridina (15 mg) se calentó bajo radiación de microondas a 150°C durante 20 min y se particionó entre HCl 1 M (50 ml) y acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (2 x 50 ml) y salmuera y se concentró al vacío. Al residuo metanol obtenido (25 ml) se le adicionó tetrahidrofurano (25 ml) y NaOH ac. 2 M (50 ml) y se agitó a t.a. durante 1 hora. Los volátiles orgánicos se removieron al vacío y el pH se reguló hasta 1 con HCl ac. 3 M. El producto del título crudo (495 mg) se separó mediante extracción con acetato de etilo (150 ml) y se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): una mezcla de tautómeros y diastereoisómeros.

El siguiente compuesto se obtuvo de modo análogo:

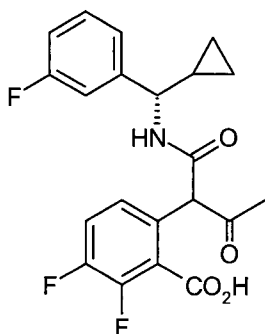
155



Ácido 2-flúor-6-[2-oxo-1-((S)-1-fenil-propilcarbamoil)-propil]-benzoico.

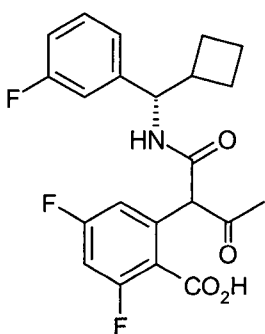
LC-MS (m/z) 358,4 (MH⁺); t_R = 1,17.

5



Ácido 6-(1-[(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-carbamoil)-2-oxo-propil)-2,3-diflúor-benzoico.

10 LC-MS (m/z) 406,4 (MH⁺); t_R = 1,26

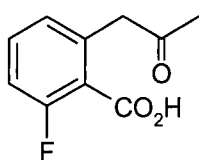


15 Ácido 2-(1-[(S)-ciclobutil-(3-flúor-fenil)-metil]-carbamoil)-2-oxo-propil)-4,6-diflúor-benzoico.

Se agitó ácido 2-([(S)-ciclobutil-(3-flúor-fenil)-metil]-carbamoil)-metil)-4,6-diflúor-benzoico (3,4 g, 9,0 mmol) en anhídrido acético (60 mL) a 100°C durante la noche luego se evaporó y se coevaporó con tolueno dos veces al vacío para

(Sb)

proporcionar una mezcla de 4-acetil-3-[(S)-ciclobutil-(3-flúor-fenil)-metil]-amino}-6,8-diflúor-2-benzopiran-1-ona y [(S)-ciclobutil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 6,8-diflúor-3-metil-1-oxo-1H-2-benzopiran-4-carboxílico. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL), se dejó enfriar sobre un baño de hielo-agua y se adicionó NaOH acuoso 2 M (18 mL). El baño frío se removió y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla obtenida se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de isopropilo (40 mL) que se lavó con agua (40 mL). La fase acuosa combinada se enfrió sobre un baño de hielo y el pH se reguló hasta 1 con HCl conc.. El producto del título se separó mediante extracción con acetato de isopropilo (2 x 40 mL) y se purificó mediante cromatografía flash (50 g de SiO₂, el producto se eluyó con acetato de etilo-heptano 1:1, 1,58 g, 42% de rendimiento). LC-MS (m/z) 420,6 (MH⁺); t_R = 1,35.



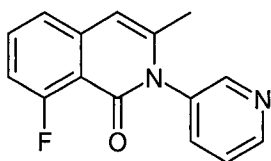
15

Ácido 2-flúor-6-(2-oxo-propil)-benzoico.

Se calentó ácido 2-carboximetil-6-flúor-benzoico (11,16 g, 56,32 mmol) en anhídrido acético (65 mL, 690 mmol) a 110°C durante 60 minutos. Se adicionó piridina (20 mL, 250 mmol). Se observó evolución del gas. La mezcla de reacción se reflujo durante la noche y se sometió a evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (100 mL) y se adicionó NaOH ac. 4 M (100 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl conc. (ac). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se sometieron a evaporación rotatoria. Se adicionó 20 mL de tolueno y la mezcla se sometió a evaporación rotatoria para proporcionar ácido 2-flúor-6-(2-oxo-propil)-benzoico crudo (12,3 g, 55,7% de rendimiento, pureza de aprox. 50%). La pureza se estimó mediante ¹H RMN y el producto crudo se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

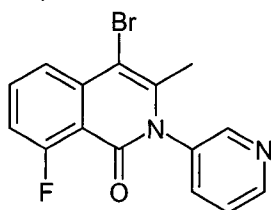
30

55



8-flúor-3-metil-2-piridin-3-il-2H-isoquinolin-1-ona.

Se refluaron durante la noche ácido 2-flúor-6-(2-oxo-propil)-benzoico
5 (12,33 g, 31,43 mmol) y 3-aminopiridina (5,12 g, 54,4 mmol) en 25 mL de dioxano.
La mezcla de reacción se virtió en agua (250 mL). La mezcla se extrajo con acetato
de etilo (200 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se
filtró a través de una almohadilla de gel de sílice. La almohadilla de gel de sílice se
lavó con 250 mL de acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se combinaron y se
10 sometieron a evaporación rotatoria. El producto crudo se sometió a cromatografía
flash sobre gel de sílice (eluyente: 50% heptano/acetato de etilo a acetato de etilo)
para obtener el producto como un sólido rosado pálido (1,3 g, 16,3% de rendimiento).
LC-MS (m/z) 255,5 (MH⁺); t_R = 0,64. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 1,99 (s, 3H, Me),
6,43 (s, 1H), 7,07 (dd, J=8,12 Hz, J=11,3 Hz, 1H), 7,24 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,49 (dd,
15 J=4,9 Hz, J=8,1 Hz, 1H), 7,58 (td, J(d)=4,8 Hz, J(t)=8 Hz, 1H), 7,64 (dt sin resolver,
J(d)=8,1 Hz, J(t)= ca. 1,5 Hz, 1H), 8,53 (d, J=2 Hz, 1H), 8,71 (d, J=4,8 Hz, J=0,9 Hz,
1H).



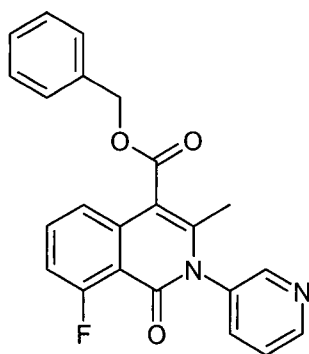
20 *4-bromo-8-flúor-3-metil-2-piridin-3-il-2H-isoquinolin-1-ona.*

Se disolvieron 8-flúor-3-metil-2-piridin-3-il-2H-isoquinolin-1-ona (550 mg,
2,2 mmol) y N-bromosuccinimida (396 mg, 2,23 mmol) en N,N-dimetilformamida (10
mL). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 60 minutos y se virtió en dietil
éter (50 mL) y acetato de etilo (20 mL). Precipitó un sólido blanco, que se removi
25 mediante filtración. El filtrado se lavó con salmuera diluida (agua/NaCl sat. (ac.) =
1:1; 4 x 20 mL), se secó sobre MgSO₄ y se sometió a evaporación rotatoria. ¹H RMN
(500 MHz, CDCl₃): 2,27 (s, 3H, Me), 7,2 (dd, J=8,4 Hz, J=10,7 Hz, 1H), 7,52 (dd,

158

J=4,9 Hz, J=7,9 Hz, 1H), 7,64 (d (d de m sin resolver), J=8 Hz, 1H), 7,72 (td, J(d)=5 Hz, J(t)=8,1 Hz, 1 H), 7,84 (d, J=8,2 Hz), 8,53 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,74 (d, J=4,3 Hz, 1H).

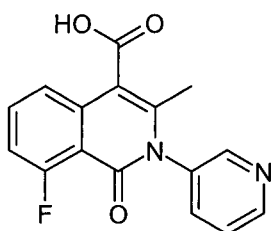
5



Bencil éster de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

Se adicionaron 4-bromo-8-flúor-3-metil-2-piridin-3-il-2H-isoquinolin-1-ona (320 mg, 0,96 mmol) y bencil alcohol (300 μ L, 2,90 mmol) a acetato de paladio (II) (22 mg, 0,096 mmol) y 4,5-bis-difenilfosfanil-9,9-dimetil-9H-xanteno (56 mg, 0,096 mmol) y carbonato de sodio (305 mg, 2,88 mmol) en tolueno (3 mL). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de monóxido de carbono a 100°C durante 2 días. La mezcla de reacción se virtió sobre una columna de gel de sílice de 25 g y se sometió a cromatografía flash (gradiente: heptano-acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (151 mg, 40,5% de rendimiento). LC-MS (m/z) 389,2 (MH⁺); t_R = 1,15. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 1,96 (s, 3H, Me), 5,42 (s, 2H), 7,12 (dd, J=8,3 Hz, J=10,9 Hz, 1H), 7,31 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,35-7,42 (m, 3H), 7,43-7,5 (m, 3H), 7,55-7,63 (m, 2H), 8,5 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,71 (dd, J=4,7 Hz, J=1 Hz, 1H).

20



Ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

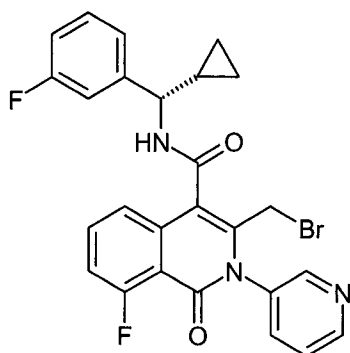
Se disolvió bencil éster de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico (0,150 g, 0,386 mmol) en metanol (2 mL) y se

159

adicionó a Paladio sobre Carbón al 10% (10 mg). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 60 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se sometió a evaporación rotatoria para proporcionar el compuesto del título (0,105 g; 91,2% de rendimiento) como un aceite amarillo.

- 5 Alternativamente, el ácido del título puede ser obtenido directamente bajo las mismas condiciones de acuerdo con la carbonilación catalizada por Pd descrita precedentemente en presencia de agua en lugar de bencil alcohol. LC-MS (m/z) 299,3 (MH⁺); t_R = 0,43. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 2,15 (s, 3H), 7,16 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,61-7,7 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 8,6 (br. s, 1H), 8,78 (br., 1H).

10



[(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 3-bromometil-8-flúor-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

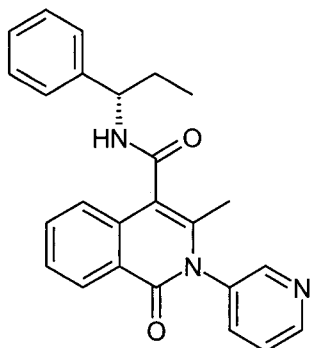
- 15 Se adicionó bromo (220 mg, 1,3 mmol) en 0,5 ml de 1,2-dicloroetano a [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico (200 mg, 0,450 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 mL) a 60°C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 60°C. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 3-bromometil-8-flúor-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico cruda, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación.
- 20

25

160

Compuestos de la invención

Ejemplo 1



5

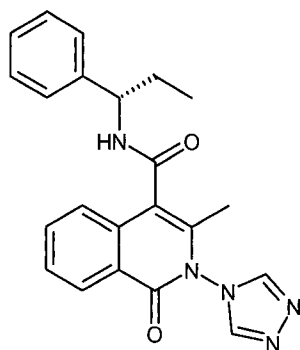
1a ((S)-1-fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

Una mezcla de 4-acetil-3-((S)-1-fenil-propilamino)-isocromen-1-ona (100 mg) y 3-aminopiridina (400 mg, exceso) en acetonitrilo (0,2 mL) se calentó bajo radiación de microondas a 170°C durante 15 min. La mezcla de reacción se particionó entre agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml), y la fase orgánica se lavó con agua (3 x 10 ml). El producto se extrajo dentro de la fase acuosa con HCl ac. 2 M (10 ml), la solución acuosa se neutralizó con Na₂CO₃ ac. al 10% y se extrajo nuevamente con acetato de etilo y se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash sobre SiO₂ (5 g, gradiente heptano – acetato de etilo, el producto emergió con 100% acetato de etilo) para proporcionar 37 mg de aceite, que se precipitó a partir de metanol (0,1 mL) y agua (10 mL) con sonicación durante 10 min. El compuesto del título se separó mediante filtración para proporcionar 10 mg de sólido marrón. LC-MS (m/z) 398,1 (MH⁺); t_R = 1,06. ¹H RMN (250 MHz, 70°C, DMSO-d₆): 0,93 (t, J=7,4 Hz, 3H, Me de Et), 1,72-1,88 (m en superposición, CH₂ de Et), 1,85 (s en superposición, 3H, Me), 4,97 (q (dt), J=8 Hz, J=6,9 Hz, 1H, CHNH), 7,23 (m, 1H), 7,28-7,42 (m, 5H), 7,49 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, J=4,8 Hz, J=8,1 Hz, 1H), 7,69 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,76 (d of dd, J=8,1 Hz, J=2,4 Hz, J=1,4 Hz, 1H), 8,21 (dd, J=8 Hz, J=0,8 Hz, 1H), 8,49 (d, J=2,4 Hz), 8,67 (dd, J=4,7 Hz, J=2,4 Hz, 1H), 8,72 (br d, J=8,2 Hz, NHCO).

161

Los siguientes compuestos se obtuvieron de modo análogo a partir de los correspondientes ceteno-aminales de la fórmula general XXIII y los aminoheterociclos apropiados de la fórmula general VI:

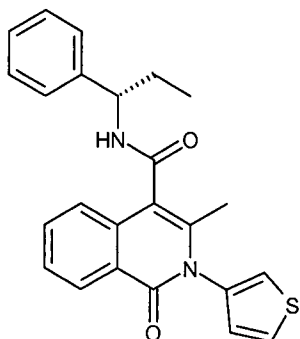
5



1b ((S)-1-fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-[1,2,4]triazol-4-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

El compuesto del título se aisló mediante LC-MS preparativa. LC-MS (m/z)

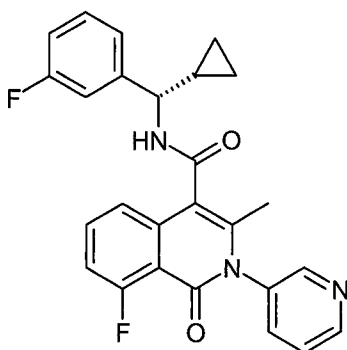
10 388,3 (MH⁺); t_R = 1,03.



1c ((S)-1-fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-tiofen-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

La reacción se llevó a cabo a +150°C durante 15 min. LC-MS (m/z) 403,4 (MH⁺); t_R = 1,37. ¹H RMN (250 MHz, 70°C, DMSO-d₆): 0,94 (t, J=7,3 Hz, 3H, Me de Et), 1,73-1,91 (m, CH₂ de Et), 1,93 (s, 3H, Me), 4,98 (q (dt), J=8 Hz, J=6,9 Hz, 1H, CHNH), 7,03 (dd, J=5,1 Hz, J=1,2 Hz, 1H), 7,21-7,42 (m, 6H), 7,44-7,55 (m, 2H), 7,62-7,71 (m, 2H), 8,21 (d, J=7,5 Hz, 1H), 8,73 (br d, J=8,1 Hz, NHCO).

182

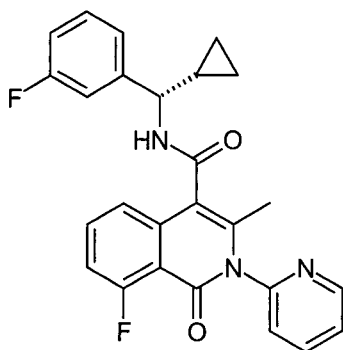
Ejemplo 2

- 5 **2a** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

Una suspensión de ácido 2-(1-[(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-carbamoil)-2-oxo-propil)-6-flúor-benzoico (12,86 g, 33,2 mmol) y 3-aminopiridina (20,00 g, 212,5 mmol) en acetonitrilo (19 mL) se calentó bajo radiación de microondas a +150°C durante 60 min. Se virtió en una mezcla de hielo (200 g) y NaHCO₃ ac. al 1% (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (300 ml), se lavó con NaHCO₃ ac. al 1% (3 x 100 ml) y salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para proporcionar 15,2 g de aceite marrón oscuro. El producto crudo se transfirió a una columna de SiO₂ de 100 g con 1,2-dicloroetano y se sometió a cromatografía flash (gradiente 50% a 100% acetato de etilo en heptano). El producto emergió con 75-100% acetato de etilo para proporcionar 3,8 g de espuma púrpura pálido, que se precipitó a partir de 10 ml de MeOH y 100 g de hielo con sonicación (30 min) para proporcionar 3,23 mg del compuesto del título, 23% de rendimiento. Alternativamente, la condensación se llevó a cabo en tolueno en lugar de acetonitrilo bajo reflujo durante 16 horas y el producto se separó como precedentemente, 64% de rendimiento. LC-MS (m/z) 446,1 (MH⁺); t_R = 1,07. ¹H RMN (250 MHz, 70°C, DMSO-d₆, DMSO-d₅=2,5 ppm): 0,42-0,54 (complejo m, 2H), 0,53-0,66 (complejo m, 2H), 1,27 (complejo m, 1H), 1,9 (s, 3H, Me), 4,52 (t, J=8,7 Hz, 1H, CHNH), 7,07 (ddt, J(t)=8,2 Hz, J=2,7 Hz, J=1,1 Hz, 1H), 7,17-7,33 (m, 4H), 7,4 (dt, J(t)=7,6 Hz, J(d)=6,2 Hz, 1H), 7,61 (ddd, J=0,7 Hz, J=4,7 Hz, J=8,1 Hz, 1H), 7,72 (dt, J(t)=8,1 Hz, J(d)=5,2 Hz, 1H), 7,79 (td (ddd sin res.), J(d)=8,1 Hz, J=2 Hz, 1H), 8,52 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,69 (dd, J=1,5 Hz, J=4,8 Hz, 1H), 8,96 (br d, J=8,3 Hz, NHCO).

163

Los siguientes compuestos se obtuvieron de modo análogo a partir de las correspondientes ácido-cetoamidas de la fórmula general XXV y aminoheterociclos de la fórmula general VI:

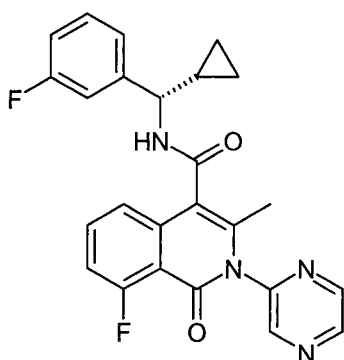


5

2b [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-piridin-2-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 446,5 (MH⁺); t_R = 1,25. ¹H RMN (250 MHz, 70°C, DMSO-d₆, DMSO-d₅=2,5 ppm): 0,41-0,53 (complejo m, 2H), 0,52-0,64 (complejo m, 2H), 1,27 (complejo m, 1H), 1,86 (s, 3H, Me), 4,51 (t, J=8,7 Hz, 1H, CHNH), 7,06 (ddt, J(t)=8,1 Hz, J=2,8 Hz, J=1,1 Hz), 7,15-7,34 (m, 4H), 7,39 (dt, J(t)=7,8 Hz, J(d)=6,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J=8 Hz, 1H), 7,54 (ddd, J=7,6 Hz, J=4,7 Hz, J=0,8 Hz), 7,7 (dt, J(t)=8,1 Hz, J(d)=5,1 Hz, 1H), 8,05 (dt, J(t)=7,7 Hz, J(d)=2 Hz, 1H), 8,66 (ddd, J=1 Hz, J=2 Hz, J=4,8 Hz, 1H), 9,06 (br d, J=8,2 Hz, NHCO).

15



20

2c [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-pirazin-2-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 447,6 (MH⁺); t_R = 1,19. ¹H RMN (250 MHz, 70°C, DMSO-d₆, DMSO-

164

d₅=2,5 ppm): 0,42-0,54 (complejo m, 2H), 0,54-0,65 (complejo m, 2H), 1,27 (complejo m, 1H), 1,89 (s, 3H, Me), 4,51 (t, J=8,7 Hz, 1H, CHNH), 7,06 (ddt, J(t)=8,2 Hz, J=2 Hz, J=1 Hz, 1H), 7,2-7,32 (m, 4H), 7,4 (dt, J(t)=8 Hz, J(d)=6,1 Hz, 1H), 7,74 (dt, J(t)=8,1 Hz, J(d)=5,1 Hz, 1H), 8,76-8,84 (m, 3H), 9,1 (br d, J=8,2 Hz, NHCO).

5

Los siguientes compuestos se obtuvieron de modo análogo a través de condensación a 170°C (15 min) en acetonitrilo seguida por la purificación mediante LC-MS preparativa.

	Nombre químico	Estructura	t _R (min)	m/z (MH ⁺)	PM
2d	[(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(6-cloro-piridin-3-il)-8-flúor-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,39	480,2	479,91
2e	[(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,36	476,3	475,49
2f	[(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(2-amino-piridin-3-il)-8-flúor-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		0,89	461,5	460,48
2j	[(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-2-(2-flúor-piridin-3-il)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,31	464,4	463,45

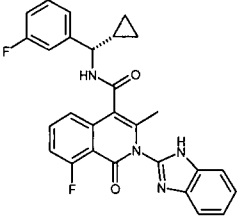
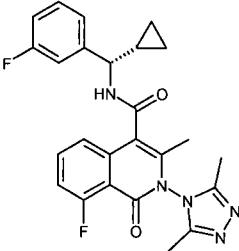
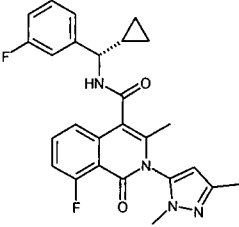
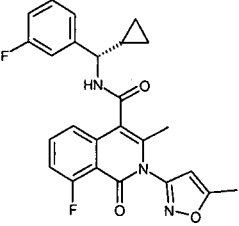
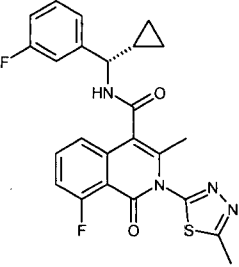
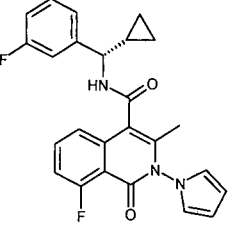
WS

2k	[(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-pirimidin-5-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,16	447,5	446,45
2l	[(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-2-(6-metil-piridin-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,03	460,6	459,49
2m	[(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-2-(2-metil-piridin-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,03	460,5	459,49
2n	[(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-2-(6-flúor-piridin-3-il)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,32	464,4	463,45
2o	[(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-2-(4-metil-piridin-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,05	460,7	459,49
2p	[(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-2-(5-metil-piridin-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,12	460,6	459,49

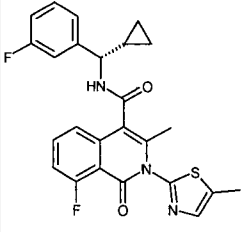
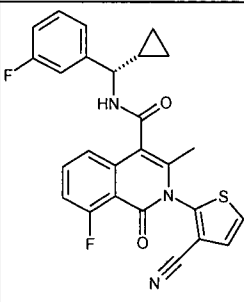
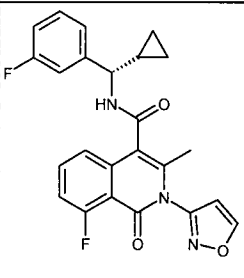
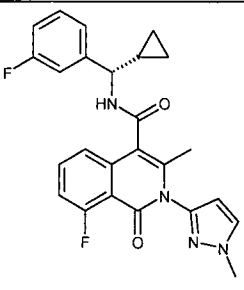
166

2r	[(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-2-(4-metil-tiazol-2-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,38	466,3	465,52
2s	[(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-8-flúor-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,2	463,4	462,50
2t	[(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-2-(2-metil-imidazol-1-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		0,9	449,3	448,47
2u	[(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-[1,2,4]triazol-4-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,06	436,3	435,43
2v	[(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(5-etil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-8-flúor-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,37	481,3	480,54
2w	[(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-tiazol-2-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,29	452,3	451,50

(6)

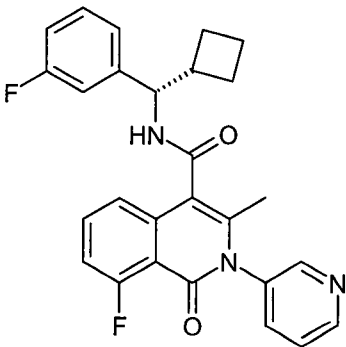
2x	[(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(1H-benzoimidazol-2-il)-8-flúor-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,31	485,5	484,50
2y	[(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-4-il)-8-flúor-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,12	464,5	463,49
2z	[(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-8-flúor-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,28	463,5	462,50
2aa	[(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-2-(5-metil-isoxazol-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,37	450,3	449,45
2ab	[(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-2-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,3	467,2	466,51
2ac	[(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-pirrol-1-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,42	434,5	433,46

158

2ad	[(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-2-(5-metil-tiazol-2-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,39	466,4	465,52
2ae	[(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(3-ciano-tiofen-2-il)-8-flúor-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,4	476,2	475,52
2af	[(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-2-isoxazol-3-il-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,27	436,4	435,43
2ag	[(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,15	449,4	448,47

Ejemplo 3

Los siguientes compuestos se prepararon de modo análogo al del ejemplo 2a a partir de ácido 2-(1-[(S)-ciclobutil-(3-flúor-fenil)-metil]-carbamoil)-2-oxo-5-propil)-6-flúor-benzoico y el aminoheterociclo apropiado de la fórmula general VI:

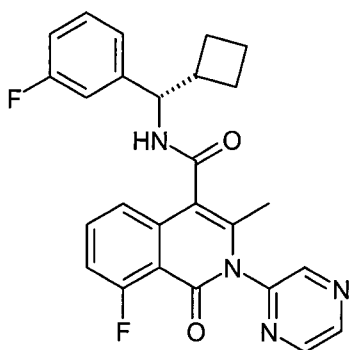


69

3a [(S)-ciclobutil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

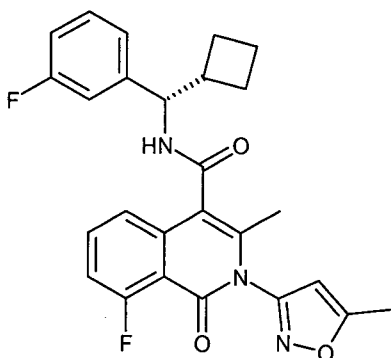
LC-MS (m/z) 460,4 (MH⁺); t_R = 1,22. ¹H RMN (250 MHz, 100°C, DMSO-d₆, DMSO-d₅=2,5 ppm): 1,9 (s en superposición, 3H, Me), 1,78-2,17 (m en superposición, 6H),
5 2,78 (m, 1H), 5,08 (t, J=9 Hz, 1H, CHNH), 7,03 (ddt, J(t)=8,5 Hz, J=3 Hz, J=1 Hz, 1H), 7,12-7,25 (m, 4H), 7,37 (dt, J(t)=8 Hz, J(d)=6,2 Hz, 1H), 7,59 (ddd, J=0,8 Hz, J=4,8 Hz, J=8,1 Hz, 1H), 7,66 (dt, J(t)=8,1 Hz, J(d)=5,2 Hz, 1H), 7,76 (ddd, J(d)=8,1 Hz, J=2,4 Hz, J=1,6 Hz, 1H), 8,5 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,55 (br d, J=8,3 Hz, NHCO), 8,68 (dd, J=1,6 Hz, J=4,8 Hz, 1H).

10



3b [(S)-ciclobutil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-pirazin-2-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

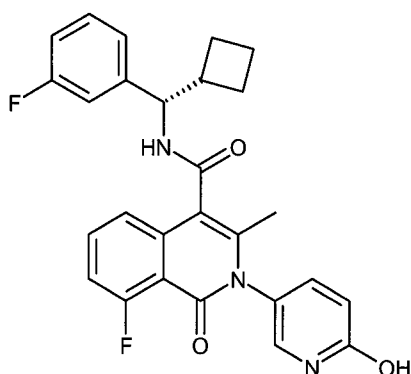
15 LC-MS (m/z) 461,6 (MH⁺); t_R = 1,34.



3c [(S)-ciclobutil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-2-(5-metil-isoxazol-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

20

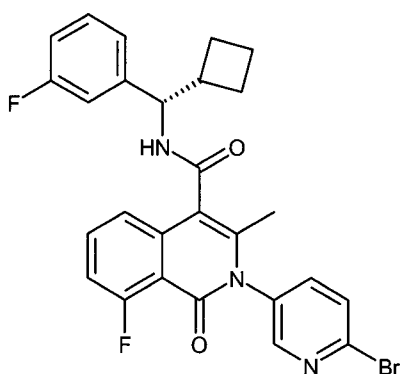
LC-MS (m/z) 464,5 (MH⁺); t_R = 1,49.



3d [(S)-ciclobutil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-2-(6-hidroxi-piridin-3-il)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

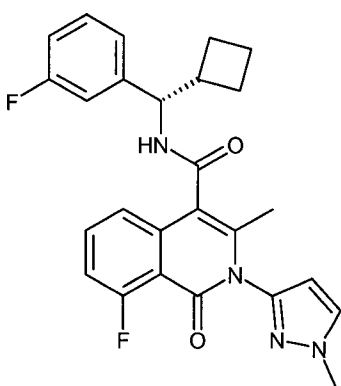
LC-MS (m/z) 476,3 (MH⁺); t_R = 1,14.

5



3e [(S)-ciclobutil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(6-bromo-piridin-3-il)-8-flúor-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

10 La correspondiente mezcla de reacción con 5-amino-2-bromopiridina (1,8 eq.) se agitó en tolueno a 120°C durante 16 horas. El producto del título se aisló mediante LC-MS preparativa. LC-MS (m/z) 538,5 & 540,5 (MH⁺); t_R = 1,48 (método A), 0,82 (método B).



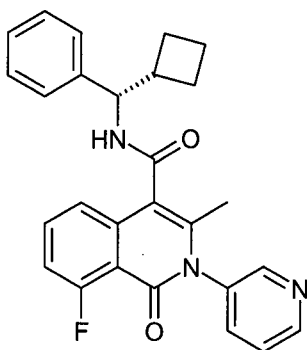
15

) 31

3f [(S)-ciclobutil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

La correspondiente mezcla de reacción con 1-metil-1H-pirazol-3-amina (3 eq.) se sometió a microondas en acetonitrilo a 150°C durante 10 min. El producto del
5 título se aisló mediante LC-MS preparativa. LC-MS (m/z) 463,4 (MH⁺); t_R = 1,28.

Ejemplo 4



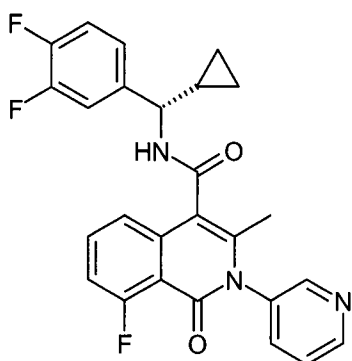
10

4a ((S)-ciclobutil-fenil-metil)-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

Una mezcla de 4-bromo-8-flúor-3-metil-2-piridin-3-il-2H-isoquinolin-1-ona (93 mg, 0,28 mmol), cloruro de C-((S)-C-ciclobutil-C-fenil)-metilamonio (61
15 mg, 0,31 mmol), carbonato de sodio (100 mg, 0,95 mmol), acetato de paladio (II) (4 mg, 0,018 mmol), y xantphos (18 mg, 0,031 mmol) en tolueno (2 ml) se agitó bajo la atmósfera de monóxido de carbono (1,5 bar) a +100°C durante 16 horas luego a +120°C hasta que se consumió todo el bromuro de partida (8 horas). Se sometió a cromatografía flash sobre gel de sílice (gradiente heptano-acetato de etilo) para
20 proporcionar 45 mg del compuesto del título, 34% de rendimiento. LC-MS (m/z) 442,4 (MH⁺); t_R = 1,15.

25

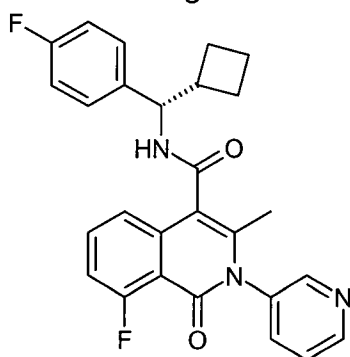
(72)

Ejemplo 5

- 5 **5a** [(S)-ciclopropil-(3,4-difluor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

Se adicionaron 1-hidroxibenzotriazol (19 mg, 0,14 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (28 mg, 0,14 mmol) y trietilamina (34 μ L, 0,24 mmol) a ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico (33 mg, 0,11 mmol) y clorhidrato de C-[(S)-C-ciclopropil-C-(3,4-difluor-fenil)]-metilamina (27 mg) en N,N-dimetilformamida (1,3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se virtió en una mezcla de NaHCO_3 sat. (ac) y salmuera (5 mL, 1:1). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (5 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se sometió a evaporación rotatoria. El compuesto del título se aisló mediante TLC preparativa sobre gel de sílice con acetato de etilo como eluyente. LC-MS (m/z) 464,4 (MH^+); t_R = 1,12.

- 20 Los siguientes compuestos se obtuvieron de modo análogo:

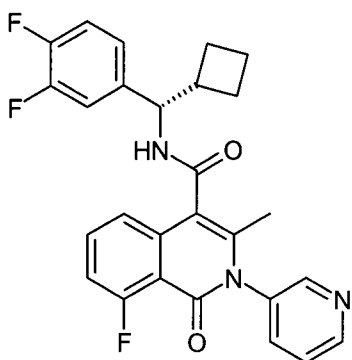


53

5b [(S)-ciclobutil-(4-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 460,6 (MH⁺); t_R = 1,19.

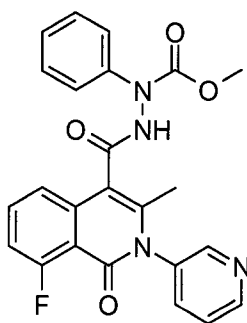
5



5c [(S)-ciclobutil-(3,4-diflúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

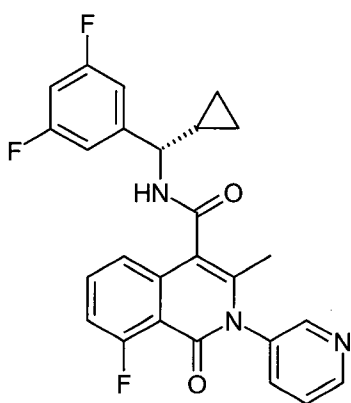
LC-MS (m/z) 478,2 (MH⁺); t_R = 1,24.

10 Los siguientes compuestos pueden ser obtenidos de modo análogo:



5d Metil éster de ácido N'-(3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carbonil)-N-fenil-hidrazinocarboxílico

15

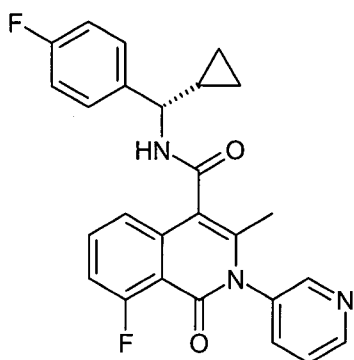


134

5e [(S)-ciclopropil-(3,5-difluor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 464,5 (MH⁺); t_R = 1,12.

5

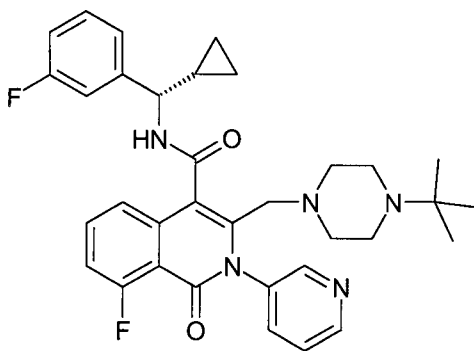


5f [(S)-ciclopropil-(4-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 446,8 (MH⁺); t_R = 1,06.

10

Ejemplo 6



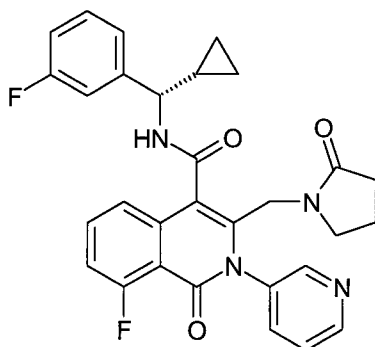
6a [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 3-(4-terc-butil-piperazin-1-ilmetil)-8-flúor-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

Se disolvió [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 3-bromometil-8-flúor-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico (118 mg, 0,225 mmol) en THF (6 mL) mmol) y se adicionaron 1-terc-butil-piperazina (64,0 mg, 0,450 mmol) y trietilamina (62 µL, 0,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se sometió a TLC preperativa sobre gel de sílice (eluyente: 80% acetato de etilo, 10%

135

metanol, 10% trietilamina). La fracción que contenía el producto se disolvió en metanol y el producto precipitó con la adición de agua. Después de la filtración y del secado se obtuvo [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 3-(4-terc-butil-piperazin-1-ilmetil)-8-flúor-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 586,4 (MH⁺); t_R = 0,86.



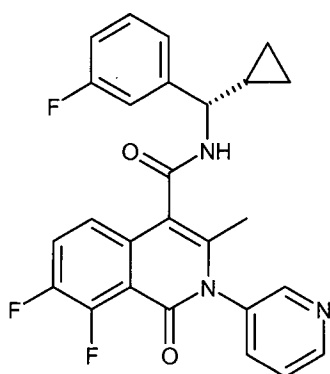
6b [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

Se adicionó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 72 mg, 1,8 mmol) a 2-pirrolidinona (380 mg, 4,5 mmol) en tetrahidrofurano (2,0 mL) bajo una atmósfera de Argón. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A esta mezcla, se le adicionó gota a gota [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 3-bromometil-8-flúor-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico (118 mg, 0,23 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se virtió en 25 mL de HCl 0,2 N (ac). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (25 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El compuesto del título se aisló mediante TLC preparativa sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo).

LC-MS (m/z) 529,5 (MH⁺); t_R = 1,01.

Ejemplo 7

Vto

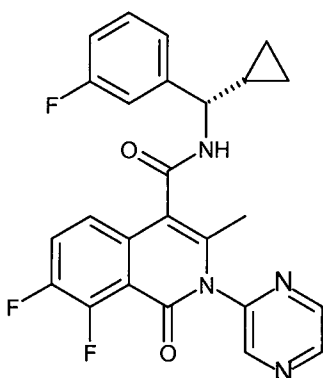


7a 4-([(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amino)-metil-7,8-difluor-3-metil-2-piridin-3-il-2H-isoquinolin-1-ona.

- 5 El compuesto del título se preparó según se describió en el ejemplo 2 a partir de ácido 6-(1-([(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-carbamoil)-2-oxo-propil)-2,3-difluor-benzoico y 3-aminopiridina (acetonitrilo, 90°C, 16 horas) y se purificó mediante LC-MS preparativa.

LC-MS (m/z) 464,5 (MH⁺); t_R = 1,23.

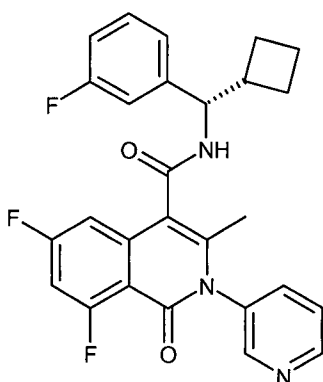
10



7b [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 7,8-difluor-3-metil-1-oxo-2-pirazin-2-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

- 15 El compuesto del título se preparó de modo análogo utilizando 2-aminopirazina (acetonitrilo 120°C, 16 horas). LC-MS (m/z) 465,5 (MH⁺); t_R = 1,31.

(3)

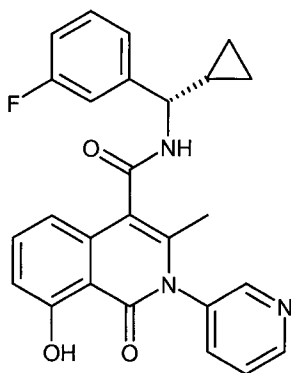


7c [(S)-ciclobutil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 6,8-diflúor-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

- 5 El compuesto del título se preparó de modo análogo a partir de ácido 2-(1-[(S)-ciclobutil-(3-flúor-fenil)-metil]-carbamoil)-2-oxo-propil)-4,6-diflúor-benzoico y 3-aminopiridina (acetonitrilo 90°C, 16 horas). LC-MS (m/z) 478,1 (MH⁺); t_R = 1,27.

Ejemplo 8

10



8a [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-hidroxi-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

- 15 Una mezcla de [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico (2a, 70,0 mg, 0,157 mmol), nitrito de sodio (NaNO₂, 77,0 mg, 1,12 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,7 mL) se calentó bajo radiación de microondas a 220°C durante 30 min. La solución oscura obtenida se inactivó con HCl ac. 3 M (5 ml), se agitó durante 20 min
- 20 y se particionó con acetato de etilo (3 x 5 mL). Cada solución orgánica se lavó con HCl 1 M (3 x 2 mL). La solución ac. combinada se basificó con NaHCO₃ (pH=7) y se

(28)

extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se absorbieron sobre 1 g de SiO₂ y se sometieron a cromatografía flash sobre 20 g de gel de sílice con gradiente heptano-acetato de etilo. El producto emergió con 75% acetato de etilo y se evaporaron solamente las fracciones puras para proporcionar 7,1 mg de un

5 residuo marrón, 10% de rendimiento. LC-MS (m/z) 444,6 (MH⁺); t_R = 1,26. ¹H RMN (500 MHz, 70°C, DMSO-d₆): 0,48 & 0,59 (dos br. s, 2 x 2H, dos CH₂ de Cp), 1,27 (br. s, 1H, CH de Cp), 1,91 (br. s, 3H, Me), 4,51 (t, J=8,5 Hz, 1H, CHNH), 6,87 (d en superposición, J=8,1 Hz, 1H), 6,9 (br. s en superposición, 1H), 7,06 (br. T, J=8,3 Hz, 1H), 7,26 (d, J=10,5 Hz, 1H), 7,3 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,40 (q, J=7,2 Hz, 1H), 7,59-7,66

10 (br. m, 2H), 7,86 (br. m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,93 (br. d, J=7,8 Hz, NHCO), 12,46 (s, 1H, OH).

Reactivos utilizados para la preparación de los compuestos.

Nombre	Proveedor	CAS no.	Cat. no.
(S)-(–)-1-fenilpropilamina	Lancaster	3789-59-1	X16320G0025
C-[(S)-C-ciclopropil-C-(3-flúor-fenil)]-metilamina	El compuesto se preparó de acuerdo con un procedimiento descrito en WO 2005/014575		
Clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC)	Aldrich	25952-53-8	16,146-2
1-hidroxibenzotriazol (HOBT)	ABCR	2592-95-2	AV21700
Anhídrido homoftálico	ABCR	703-59-3	AV15538
Ciclopropanocarboxaldehído	Aldrich	1489-69-6	27,221-3
1-bromo-3-fluorbenceno	Aldrich	1073-06-9	B67007
Xantphos (=4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno)	Aldrich	161265-03-8	52,646-0
N-bromosuccinimida	Aldrich	128-08-5	B8,125-5
N-terc-butilpiperazina	3B-Medical	38216-72-7	3B-2316
2-pirrolidinona	Aldrich	616-45-5	P7,437-0
Hidruro de sodio	Aldrich	7646-69-7	45,291-2
Bromo	Merck	7726-95-6	101948

129

Aminoheterociclos de la fórmula general VI utilizados para la preparación de los compuestos.

Nombre	Proveedor	CAS no.	Cat. no.
3-aminopiridina	Aldrich	462-08-8	A7,820-9
4-amino-1,2,4-triazol	Aldrich	584-13-4	A8,180-3
3-aminotiofeno	Synchem	17721-06-1	UN070
2-aminopiridina	Aldrich	504-29-0	A7,799-7
2-aminopirazina	Aldrich	5049-61-6	A76958
5-amino-2-cloropiridina	Aldrich	5350-93-6	18,877-8
5-amino-2-metoxipiridina	Aldrich	6628-77-9	A6,120-9
2,3-diaminopiridina	Aldrich	452-58-4	12,585-7
6-(4-metoxifenil)-3-piridinamina	Bionet	-	4Y-0705
2-(4-metoxifenil)-3-piridinamina	Bionet	-	5Y-0701
2-morfolino-3-piridinamina	Maybridge	-	CC 24614
3-amino-2-fluorpiridina	Matrix Scientific	1597-33-7	18275
5-aminopirimidina	AK Scientific	591-55-9	66197
3-amino-6-picolina	Aldrich	3430-14-6	662704
3-amino-2-picolina	Aldrich	3430-10-2	662690
5-amino-2-fluorpiridina	Apollo	1827-27-6	PC9133
3-amino-4-metilpiridina	Apollo	3430-27-1	OR2023
3-amino-5-metilpiridina	Apollo	3430-19-1	OR7004
6-fenoxi-3-piridinamina	Maybridge	-	CC19614
2-amino-4-metiltiazol	Aldrich	1603-91-4	A66006
Clorhidrato de 1,3-dimetil-1H-pirazol-ACB		-	MIX-0196
4-ilamina			
2-metil-1H-imidazol-1-amina	CgeneTech	51741-29-8	50047
2-amino-5-etil-1,3,4-tiadiazol	Aldrich	14068-53-2	19,692-4
2-aminotiazol	Avocado	96-50-4	12026
2-aminobenzimidazol	Aldrich	934-32-7	17,177-8

4-amino-3,5-dimetil-1,2,4-triazol	Alfa	3530-15-2	B20417
5-amino-1,3-dimetilpirazol	Aldrich	3524-32-1	53,222-3
3-amino-5-metilisoxazol	Aldrich	1072-67-9	232270
2-amino-5-metil-1,3,4-tiadiazol	Aldrich	108-33-8	686166
1-aminopirrol	TCI-Europe	765-39-9	A1022
2-amino-5-metiltiazol	Aldrich	7305-71-7	38,056-3
2-amino-3-tiofencarbonitrilo	Fluorochem	4651-82-5	017505
3-aminoisoxazol	Aldrich	1750-42-1	424218
1-metil-1H-pirazol-3-amina	Apollo	1904-31-0	OR24245
5-amino-2-bromopiridina	Aldrich	13534-97-9	552844

Ejemplo 9: Ensayo de unión al receptor NK3

Preparación de la membrana: se sembraron células BHK que expresan de modo estable el receptor NK3 humano en placas de recolección en Dulbeccos MEM
5 conteniendo GlutaMax (862 mg/l), piruvato de sodio 1 mM, suero bovino fetal al 10%, Pen/Strep al 1%, 1 mg/ml de G418 y se cultivaron a 34°C en una atmósfera humidificada que contenía CO₂ al 10%. Para incrementar la expresión del receptor, se adicionó al medio 10 µM de tricostatina A 24 horas antes de la recolección de las células a una confluencia de aprox el 90%. Antes de la recolección, las células se
10 lavaron dos veces con PBS sin Mg²⁺ o Ca²⁺ y posteriormente se descartaron en 10 ml de PBS por placa de recolección. La suspensión de células se centrifugó a 1500xG en tres minutos antes de la resuspensión en buffer Tris-HCl 15 mM pH 7,5 conteniendo MgCl₂ 2 mM; EDTA 0,3 mM y EGTA 1 mM (buffer A). La suspensión celular se homogenizó y luego se centrifugó a 40000xG en 30 minutos. El pelet de
15 membrana se resuspendió en buffer A conteniendo sacarosa 250 mM, se dividió en alícuotas y se almacenó a -80°C.

Descripción del ensayo de afinidad: El ensayo se llevó a cabo como un ensayo de unión por competencia basado en SPA en un buffer de ensayo Tris 50 mM pH 7,4
20 conteniendo NaCl 120 mM, MnCl₂ 3 mM, 40 µg/ml de bacitracina, 2 µg/ml de Quimostatina, 1 µg/ml de Fosforamidon y 4 µg/ml de Leupeptina. Se mezcló ¹²⁵I-NKB

81

aprox 0,02 nM con los compuestos de ensayo antes de la adición de 4 µg de la preparación de membrana de NK3 homogeneizada y 0,025 mg de perlas SPA en un volumen total de 60 µl. La placa de ensayo posteriormente se incubó bajo agitación durante 90 min a TA. La placa se centrifugó 10 minutos a 500xG y se efectuó el
5 recuento en un contador superior 5 minutos por pocillo.

La unión total, que comprendió menos del 5% de radioligando adicionado, se definió utilizando buffer de ensayo mientras que la unión no específica se definió en presencia de 1 µM de osanetanto. La unión no específica constituyó aprox el 5% de la unión total.

10 Los puntos de datos se expresaron en porcentaje de la unión específica de ¹²⁵I-NKB y los valores de CI₅₀ (concentración que provoca el 50 porciento de inhibición de la unión específica de ¹²⁵I-NKB) se determinaron mediante un análisis de regresión no lineal utilizando un ajuste de curvas de pendientes variables sigmoidales. La constante de disociación (K_i) se calculó a partir de la ecuación de
15 Cheng Prusoff ($K_i = CI_{50}/(1+(L/K_D))$), donde la concentración de radioligando libre L es aproximada a la concentración de ¹²⁵I-NKB adicionado en el ensayo (aprox 0,02 nM). La K_D de ¹²⁵I-NKB se determinó en 0,7 nM a partir de tres ensayos de saturación independientes cada uno llevado a cabo con determinaciones duplicadas. El B_{máx} fue de aprox 2 pmol/mg.

20 Los compuestos de la presente invención generalmente tienen valores de K_i de 500 nM o menores. Muchos compuestos, de hecho, tienen valores de K_i inferiores a 100 nM y que descienden hasta valores de un solo dígito.

La tabla a continuación muestra la K_i para el receptor NK3

25

ejemplo # en la patente	Afinidad K _i /nM
2b	150
2d	120
2k	110
2l	220

182

2r	150
2u	200
2v	210
2ac	96
4a	18
3f	71
6a	13
6b	110
7c	15
8a	33

Ejemplo 10: Ensayo de eficacia y potencia del receptor NK3

Se sembraron células BHK que expresan de modo estable el receptor NK3 humano en 100 µl de medio en placas de base clara y paredes negras de 96 pocillos (Costar) pretendiendo una confluencia del 95-100% en el día del ensayo. El ensayo se llevó a cabo de acuerdo con el kit de ensayo FLIPR Calcium 4 (Molecular Devices). En el día del ensayo, el medio se removió y las células se lavaron una vez con el buffer HBSS (buffer Hanks BSS, pH 7,4 conteniendo Hepes 20 mM) antes de que se adicionara a las células 100 µl de una solución del reactivo de ensayo de calcio disuelto en el buffer HBSS conteniendo probinid 2,5 mM. Las placas se incubaron durante 60 min a 34°C, CO₂ al 10% antes de utilizarse en el FLIPR para el examen de la fluorescencia.

Se examinó una placa representativa con una curva de respuesta a la dosis con NKB en una configuración en la cual a los pocillos inicialmente se les adicionó buffer HBSS y 15 min más tarde se adicionaron las diversas concentraciones de NKB con el objeto de determinar la CE₅₀ y la CE₈₅ de NKB. Todas las placas de compuesto utilizadas para NKB se recubrieron previamente con una solución de BSA al 1% y posteriormente se lavaron tres veces con H₂O. Se diluyó NKB en el buffer HBSS conteniendo BSA al 1%.

Para la evaluación de la eficacia y de la potencia de los compuestos, éstos se diluyeron en buffer HBSS antes del ensayo. Para la evaluación de la actividad

183

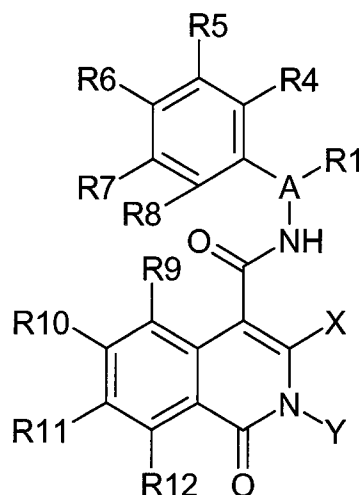
agonista, se adicionó 25 µl de la solución de compuesto diluido y la placa se analizó durante 5 minutos en el FLIPR. Para la evaluación de la actividad antagonista, la placa se incubó durante otros 45 minutos antes de la adición de 25 µl de la concentración CE_{85} de NKB (aprox. 4 nM) según se describió precedentemente. Las 5 placas se analizaron posteriormente durante 5 minutos antes de terminar el ensayo. Se determinó el incremento máximo en la fluorescencia sobre el fondo luego de la adición de cada ligando. El valor de CI_{50} se calculó utilizando un ajuste de curvas de pendientes variables sigmoidales, y el valor de cCI_{50} se determinó utilizando la ecuación ($cCI_{50} = CI_{50}/(1+(CE_{85}/CE_{50}))$), donde la CE_{85} y la CE_{50} para NKB se 10 determinaron según se describió precedentemente.

Todas las isoquinolinonas de la presente invención caracterizadas en el ensayo de eficacia y potencia del receptor NK3 han sido antagonistas sin observar actividad agonista significativa alguna en dosis relevantes.

(18)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula I



[I]

5

en donde A representa N, CH o CR^1 ;

cada R^1 independientemente representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)$ -alquenilo C_{2-6} , $-C(O)$ -alquinilo C_{2-6} , $-C(O)$ -O-alquilo C_{1-6} , $-C(O)$ -O-alquenilo C_{2-6} , $-C(O)$ -O-alquinilo C_{2-6} o fenilo, en donde dicho fenilo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, haloalquilo C_{1-6} , nitro, alcoxi C_{1-6} , y NR^2R^3 ;

X representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} o $-CR^aR^b-X'$, en donde X' representa un resto monocíclico saturado que tiene 5-6 átomos en el anillo uno de los cuales es N y en donde uno o dos átomos del anillo adicionales pueden ser un heteroátomo seleccionado de N, O y S, dicho anillo monocíclico puede estar sustituido con uno o más sustituyentes W, en donde W se selecciona de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , o $(=O)$;

R^a y R^b representan cada uno individualmente hidrógeno, $-CH_3$ o halógeno;

Y representa un resto heteroaromático que tiene 5-6 átomos en el anillo, en donde 1-4 de dichos átomos del anillo se seleccionan de N, O y S, dicho resto heteroaromático puede opcionalmente estar benzofusionado, y dicho resto heteroaromático puede estar sustituido con uno o más sustituyentes Z, en donde Z

f8S

se selecciona de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , y NR^2R^3 ; en donde cada uno de R^2 y R^3 independientemente representan hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , o haloalquilo C_{1-6} ;

- 5 cada uno de R^4-R^8 y R^9-R^{12} independientemente representan hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , halógeno, NR^2R^3 , hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o hidroxialquilo C_{1-6} ;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 10 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A representa CH.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde R^1 representa alquilo C_{1-6} .
- 15 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R^1 representa etilo, ciclopropilo, o ciclobutilo.
5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde X representa H, metilo o $-CH_2-X'$, en donde X' representa un resto monocíclico
- 20 seleccionado de piperazinilo y pirrolidinilo, en donde dicho resto monocíclico puede estar sustituido con uno o más sustituyentes W, en donde W se selecciona de alquilo C_{1-6} y $(=O)$.
6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde
- 25 Y representa un resto heteroaromático que tiene 5-6 átomos en el anillo, en donde 1-3 de dichos átomos del anillo se seleccionan de N, O y S, y dicho resto heteroaromático puede estar sustituido con uno o más sustituyentes Z, en donde Z se selecciona de alquilo C_{1-6} , ciano, halógenoalcoxi C_{1-6} , y NR^2R^3 ; en donde cada uno de R^2 y R^3 independientemente representan hidrógeno o alquilo C_{1-6} .
- 30 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde Y representa un

resto heteroaromático seleccionado de 4H-[1,2,4]triazolilo, tienilo, tiazolilo, 1H-pirazolilo, 1H-imidazolilo, [1,3,4]tiadiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, piridilo, o pirazinilo.

5 8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde R^4 - R^8 independientemente representan hidrógeno o halógeno.

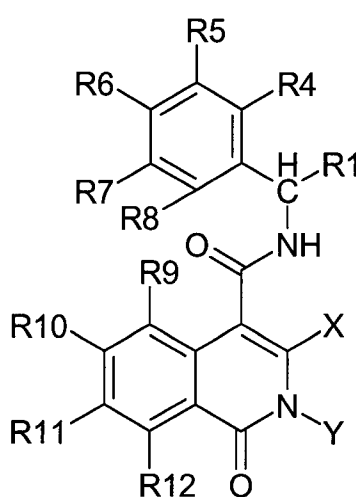
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde R^7 representa halógeno y R^4 , R^5 , y R^8 representan hidrógeno.

10

10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde R^9 - R^{12} independientemente representan hidrógeno o halógeno.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde R^9 - R^{11}
15 representan hidrógeno y R^{12} representa halógeno.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, representado por la fórmula
I'



[I']

20

en donde R^1 representa alquilo C_{1-6} ;

X representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} o $-CH_2-X'$, en donde X' representa piperazinilo o pirrolidinilo, en donde dicho piperazinilo o pirrolidinilo puede estar sustituido con uno

o más sustituyentes W, en donde W se selecciona de alquilo C₁₋₆ y (=O);
en donde Y representa un resto heteroaromático que tiene 5-6 átomos en el anillo, en
donde 1-4 de dichos átomos del anillo se seleccionan de N, O y S, dicho resto
heteroaromático puede opcionalmente estar benzofusionado, y dicho resto
5 heteroaromático puede estar sustituido con uno o más sustituyentes Z, en donde Z
se selecciona de alquilo C₁₋₆, ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y
NR²R³; en donde cada uno de R² y R³ independientemente representan hidrógeno o
alquilo C₁₋₆;
cada uno de R⁴-R⁸ y R⁹-R¹² independientemente representan hidrógeno,
10 halógenoalcoxi C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde R¹ representa
etilo, ciclopropilo, o ciclobutilo.

15

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde R¹ representa
etilo, ciclopropilo, o ciclobutilo;
en donde X representa alquilo C₁₋₆;
en donde Y representa un resto heteroaromático que tiene 5-6 átomos en el anillo, en
donde 1-4 de dichos átomos del anillo se seleccionan de N, O y S, y dicho resto
20 heteroaromático puede estar sustituido con uno o más sustituyentes Z, en donde Z
se selecciona de alquilo C₁₋₆, ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y
NR²R³; en donde cada uno de R² y R³ independientemente representan hidrógeno o
alquilo C₁₋₆;
25 R⁴-R⁸ independientemente representan hidrógeno o halógeno; y
en donde R⁹-R¹² independientemente representan hidrógeno o halógeno.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en donde R⁷ representa
halógeno y R⁴, R⁵, y R⁸ representan hidrógeno; y
30 en donde R⁹-R¹¹ representan hidrógeno y R¹² representa halógeno.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 o 15, en donde Y representa un resto heteroaromático seleccionado de 4H-[1,2,4]triazolilo, tienilo, tiazolilo, 1H-pirazolilo, 1H-imidazolilo, [1,3,4]tiadiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, piridilo, o pirazinilo.

5

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de

1a ((S)-1-fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

10 **1b** ((S)-1-fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-[1,2,4]triazol-4-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

1c ((S)-1-fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-tiofen-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2a [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

15 **2aa** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-2-(5-metil-isoxazol-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2ab [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-2-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

20 **2ac** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-pirrol-1-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2ad [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-2-(5-metil-tiazol-2-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2ae [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(3-ciano-tiofen-2-il)-8-flúor-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

25 **2af** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-2-isoxazol-3-il-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2b [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-piridin-2-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

30 **2c** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-pirazin-2-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2d [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(6-cloro-piridin-3-il)-8-

189

- flúor-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2e** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-2-(6-metoxi-
piridin-3-il)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2f** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(2-amino-piridin-3-il)-8-
5 flúor-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2g** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-2-[6-(4-metoxi-
fenil)-piridin-3-il]-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2k** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-
pirimidin-5-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 10 **2l** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-2-(6-metil-
piridin-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2m** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-2-(2-
metil-piridin-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2n** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-2-(6-flúor-piridin-
15 3-il)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2o** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-2-(4-metil-
piridin-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2p** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-2-(5-metil-
piridin-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 20 **2r** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-2-(4-metil-
tiazol-2-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2s** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-
4-il)-8-flúor-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2t** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-2-(2-metil-
25 imidazol-1-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2u** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-
[1,2,4]triazol-4-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2v** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(5-etil-[1,3,4]tiadiazol-2-
il)-8-flúor-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 30 **2w** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-
tiazol-2-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

90

- 2x** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(1H-benzoimidazol-2-il)-8-flúor-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2y** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-4-il)-8-flúor-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **2z** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-8-flúor-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 3a** [(S)-ciclobutil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 3b** [(S)-ciclobutil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-10 pirazin-2-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 3c** [(S)-ciclobutil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-2-(5-metil-isoxazol-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 3d** [(S)-ciclobutil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-2-(6-hidroxi-piridin-3-il)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **4a** ((S)-ciclobutil-fenil-metil)-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5a** [(S)-ciclopropil-(3,4-diflúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5b** [(S)-ciclobutil-(4-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-20 piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5c** [(S)-ciclobutil-(3,4-diflúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 6a** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 3-(4-terc-butil-piperazin-1-ilmetil)-8-flúor-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **6b** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-flúor-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 7a** 4-({[(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amino}-metil)-7,8-diflúor-3-metil-2-piridin-3-il-2H-isoquinolin-1-ona
- 5d** Metil éster de ácido N'-(3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-30 carbonil)-N-fenil-hidrazinocarboxílico
- 7b** [(S)-ciclopropil-(3-flúor-fenil)-metil]-amida de ácido 7,8-diflúor-3-metil-1-oxo-

191

- 2-pirazin-2-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5e** [(S)-ciclopropil-(3,5-difluor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluor-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5f** [(S)-ciclopropil-(4-fluor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluor-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 7c** [(S)-ciclobutil-(3-fluor-fenil)-metil]-amida de ácido 6,8-difluor-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 3e** [(S)-ciclobutil-(3-fluor-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(6-bromo-piridin-3-il)-8-fluor-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ag** [(S)-ciclopropil-(3-fluor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluor-3-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 3f** [(S)-ciclobutil-(3-fluor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluor-3-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 8a** [(S)-ciclopropil-(3-fluor-fenil)-metil]-amida de ácido 8-hidroxi-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17 para utilizar en terapia.
19. Un método para el tratamiento de una enfermedad seleccionada de psicosis; esquizofrenia; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo; trastorno delirante; trastorno psicótico breve; trastorno psicótico compartido; trastorno psicótico debido a una afección médica general; trastorno psicótico inducido por sustancias o drogas (cocaína, alcohol, anfetamina, etc); trastorno esquizoide de la personalidad; trastorno esquizotípico de la personalidad; psicosis o esquizofrenia asociada con depresión mayor, trastorno bipolar, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson; depresión mayor; trastorno de ansiedad generalizada; trastorno bipolar (tratamiento de mantenimiento, prevención de la reaparición y estabilización); manía; hipomanía; deterioro cognitivo; ADHD; obesidad; disminución del apetito; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; dolor; convulsiones; tos; asma; hiperreactividad de las vías respiratorias; hipersensibilidad microvascular;

(92

broncoconstricción; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; incontinencia urinaria; inflamación del intestino; trastorno de estrés post-traumático; demencia; agitación y delirio en las personas mayores; y síndrome inflamatorio intestinal comprendiendo el método la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17 a un paciente que lo necesita.

20. El método de acuerdo con la reivindicación 19, en donde dicha enfermedad es la esquizofrenia.

10

21. El método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde dicho tratamiento comprende el tratamiento de los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos de la esquizofrenia.

15 22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17 para utilizar en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de psicosis; esquizofrenia; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo; trastorno delirante; trastorno psicótico breve; trastorno psicótico compartido; trastorno psicótico debido a una afección médica general; trastorno psicótico inducido por sustancias o drogas
20 (cocaína, alcohol, anfetamina, etc); trastorno esquizoide de la personalidad; trastorno esquizotípico de la personalidad; psicosis o esquizofrenia asociada con depresión mayor, trastorno bipolar, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson; depresión mayor; trastorno de ansiedad generalizada; trastorno bipolar (tratamiento de mantenimiento, prevención de la reaparición y estabilización); manía; hipomanía;
25 deterioro cognitivo; ADHD; obesidad; disminución del apetito; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; dolor; convulsiones; tos; asma; hiperreactividad de las vías respiratorias; hipersensibilidad microvascular; broncoconstricción; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; incontinencia urinaria; inflamación del intestino; trastorno de estrés post-traumático; demencia; agitación y
30 delirio en las personas mayores; y síndrome inflamatorio intestinal.

[93]

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, en donde dicha enfermedad es la esquizofrenia.
24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, en donde se tratan los
5 síntomas positivos, negativos y/o cognitivos de la esquizofrenia.
25. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada de psicosis; esquizofrenia; trastorno esquizofreniforme; trastorno
10 esquizoafectivo; trastorno delirante; trastorno psicótico breve; trastorno psicótico compartido; trastorno psicótico debido a una afección médica general; trastorno psicótico inducido por sustancias o drogas (cocaína, alcohol, anfetamina, etc); trastorno esquizoide de la personalidad; trastorno esquizotípico de la personalidad; psicosis o esquizofrenia asociada con depresión mayor, trastorno bipolar,
15 enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson; depresión mayor; trastorno de ansiedad generalizada; trastorno bipolar (tratamiento de mantenimiento, prevención de la reaparición y estabilización); manía; hipomanía; deterioro cognitivo; ADHD; obesidad; disminución del apetito; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; dolor; convulsiones; tos; asma; hiperreactividad de las vías respiratorias;
20 hipersensibilidad microvascular; broncoconstricción; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; incontinencia urinaria; inflamación del intestino; trastorno de estrés post-traumático; demencia; agitación y delirio en las personas mayores; y síndrome inflamatorio intestinal.
- 25 26. Uso de acuerdo con la reivindicación 25, en donde dicha enfermedad es la esquizofrenia.
27. Uso de acuerdo con la reivindicación 26, en donde se tratan los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos.
- 30 28. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con

(94)

cualquiera de las reivindicaciones 1-17 en combinación con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

p. de: H. LUNDBECK A/S

(95

Resumen

Se proporcionan derivados de isoquinolona de la fórmula general I. Los compuestos son antagonistas de NK3 y son útiles para el tratamiento por ejemplo de

5 la psicosis y la esquizofrenia.

196

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/057660

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/04 C07D401/14 C07D403/04 C07D409/04 C07D413/04
C07D417/04 A61K31/4725 A61P25/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 95/32948 A1 (SMITHKLINE BEECHAM FARMA [IT]; FARINA CARLO [IT]; GIARDINA GIUSEPPE AR) 7 December 1995 (1995-12-07) cited in the application claims	1-28
A	WO 2005/014575 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]; CHAN WAI NGOR [GB]; SMITH PAUL WILLIAM []) 17 February 2005 (2005-02-17) claims -/-	1-28

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 August 2009

Date of mailing of the international search report

27/08/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kollmannsberger, M

197

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/057660

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ALBERT JEFFREY S; POTTS WILLIAM: "Neurokinin -3 receptor antagonists in schizophrenia" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, INFORMA HEALTHCARE, GB, vol. 16, no. 7, 1 January 2006 (2006-01-01), pages 925-937, XP002489687 ISSN: 1354-3776 cited in the application the whole document	1-28
A,P	WO 2008/131779 A1 (LUNDBECK & CO AS H [DK]; SIMONSEN KLAUS BAEK [DK]; KEHLER JAN [DK]; JU) 6 November 2008 (2008-11-06) cited in the application claims	1-28

198

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

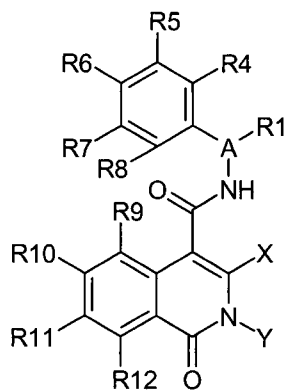
PCT/EP2009/057660

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9532948	A1	07-12-1995	AP 578 A 26-03-1997
			AT 246677 T 15-08-2003
			AT 273959 T 15-09-2004
			AU 699319 B2 03-12-1998
			AU 2616495 A 21-12-1995
			BG 64004 B1 30-09-2003
			BG 101008 A 29-08-1997
			BG 103181 A 30-09-1999
			BR 9507788 A 23-09-1997
			CA 2191352 A1 07-12-1995
			CN 1428145 A 09-07-2003
			CN 1156451 A 06-08-1997
			CN 1276211 A 13-12-2000
			CZ 9603470 A3 15-10-1997
			DE 69531458 D1 11-09-2003
			DE 69531458 T2 05-08-2004
			DE 69533408 D1 23-09-2004
			DE 69533408 T2 08-09-2005
			DK 804419 T3 24-11-2003
			DZ 1889 A1 17-02-2002
			EP 0804419 A1 05-11-1997
			ES 2204952 T3 01-05-2004
			ES 2227769 T3 01-04-2005
			FI 964712 A 23-01-1997
			FI 990268 A 10-02-1999
			HK 1024469 A1 06-05-2005
			HK 1003884 A1 09-07-2004
			HU 76286 A2 28-07-1997
			IL 113844 A 17-05-2005
			JP 2000026314 A 25-01-2000
			JP 3664492 B2 29-06-2005
			JP 10500697 T 20-01-1998
			JP 2002179594 A 26-06-2002
			JP 2005068155 A 17-03-2005
			JP 2007126475 A 24-05-2007
			MA 23560 A1 31-12-1995
			NO 965036 A 24-01-1997
			NO 991813 A 24-01-1997
			NZ 287442 A 27-05-1998
			OA 10592 A 27-08-2002
			PL 317381 A1 01-04-1997
			PL 186665 B1 27-02-2004
			PT 804419 E 31-12-2003
			PT 940391 E 31-12-2004
			RO 114445 B 30-04-1999
			SK 4799 A3 11-06-1999
WO 9532948	A1		SK 151496 A3 09-07-1997
			TW 427977 B 01-04-2001
			TW 533199 B 21-05-2003
WO 2005014575	A1	17-02-2005	EP 1651632 A1 03-05-2006
			JP 2007501826 T 01-02-2007
			US 2007142431 A1 21-06-2007
WO 2008131779	A1	06-11-2008	NONE

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País PA200800859 23/06/2008 DK		(51) Int Cl: C07D 401/004 (71) Solicitante(s) H. LUDBECK A/S (72) Inventor(es) NIKOLAY KHANZHIN Y OTROS (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 23/01/2011 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 19/06/2009 No. de solicitud PCT/EP2009/057660		(87) Publicación internacional Fecha: 30/12/2009 N° publicación: WO 2009/156339 A1	
(54) Titulo: DERIVADOS DE ISOQUINOLINONA COMO ANTAGONISTAS DE NK3			

Reivindicación(es):

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula I

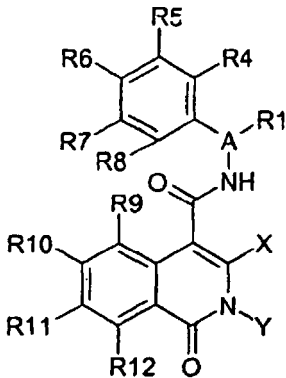


[I]

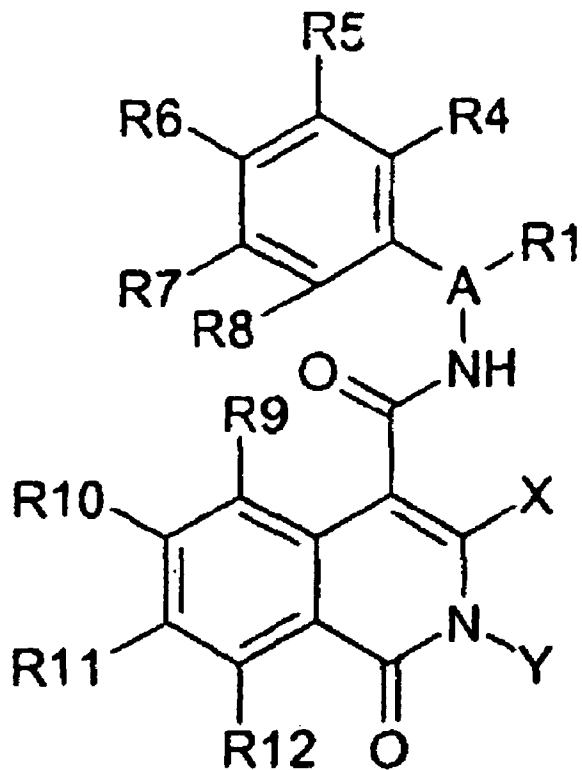
en donde A representa N, CH o CR¹;
cada R¹ independientemente representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquenilo C₂₋₆, -C(O)-alquinilo C₂₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquenilo C₂₋₆, -C(O)-O-alquinilo C₂₋₆ o fenilo, en donde dicho fenilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₆, nitro, alcoxi C₁₋₆, y NR²R³;
X representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o -CR^aR^b-X', en donde X' representa un resto monocíclico saturado que tiene 5-6 átomos en el anillo uno de los cuales es N y en donde uno o dos átomos del anillo adicionales pueden ser un heteroátomo seleccionado de N, O y S, dicho anillo monocíclico puede estar sustituido con uno o más sustituyentes W, en donde W se selecciona de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, o (=O);
R^a y R^b representan cada uno individualmente hidrógeno, -CH₃ o halógeno;
Y representa un resto heteroaromático que tiene 5-6 átomos en el anillo, en donde 1-4 de dichos átomos del anillo se seleccionan de N, O y S, dicho resto heteroaromático puede opcionalmente estar benzofusionado, y dicho resto heteroaromático puede estar sustituido con uno o más sustituyentes Z, en donde Z se selecciona de alquilo C₁₋₆,

alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y NR²R³; en donde cada uno de R² y R³ independientemente representan hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, o haloalquilo C₁₋₆;
cada uno de R⁴-R⁸ y R⁹-R¹² independientemente representan hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halógeno, NR²R³, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₆;
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

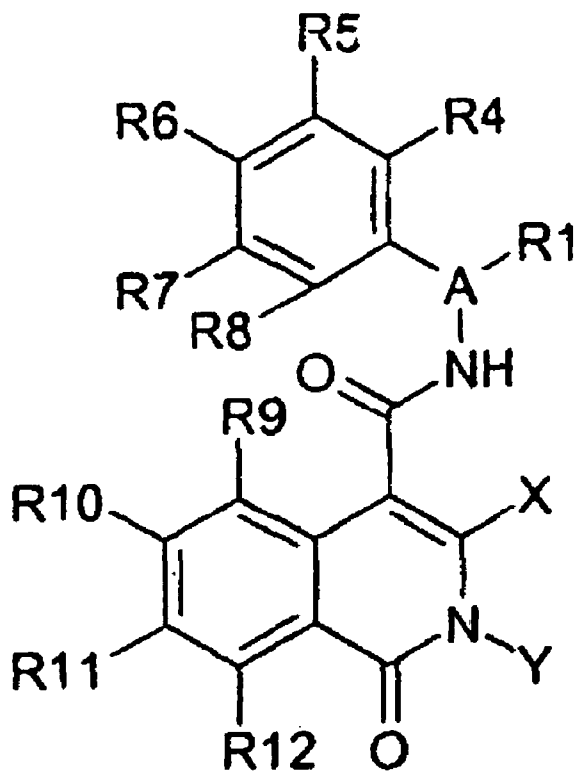
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A representa CH.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde R¹ representa alquilo C₁₋₆.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R¹ representa etilo, ciclopropilo, o ciclobutilo.
5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde X representa H, metilo o -CH₂-X', en donde X' representa un resto monocíclico seleccionado de piperazinilo y pirrolidinilo, en donde dicho resto monocíclico puede estar sustituido con uno o más sustituyentes W, en donde W se selecciona de alquilo C₁₋₆ y (=O).
6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde Y representa un resto heteroaromático que tiene 5-6 átomos en el anillo, en donde 1-3 de dichos átomos del anillo se seleccionan de N, O y S, y dicho resto heteroaromático puede estar sustituido con uno o más sustituyentes Z, en donde Z se selecciona de alquilo C₁₋₆, ciano, halógenoalcoxi C₁₋₆, y NR²R³; en donde cada uno de R² y R³ independientemente representan hidrógeno o alquilo C₁₋₆.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde Y representa un resto heteroaromático seleccionado de 4H-[1,2,4]triazolilo, tienilo, tiazolilo, 1H-pirazolilo, 1H-imidazolilo, [1,3,4]tiadiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, piridilo, o pirazinilo.
8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde R⁴-R⁸ independientemente representan hidrógeno o halógeno.



(II)



[I]



[I]

291

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 104,295
FECHA : DICIEMBRE 7 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-161456-00000-0000

Fecha: 2010-12-23 12:24:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 205

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146320775	06/12/2010	63,501,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
99		OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1,000.00
		TOTAL :	\$ 1,000.00

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo: 03003-841-104 - 4

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

202

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 108,542
FECHA : DICIEMBRE 20 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-161456-00000-0000
Fecha: 2010-12-23 12:24:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 205

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146326865	20/12/2010	54,481,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-02	PRORROGA DE TERMINOS	83,000.00
		*** N.CREACION PRORROGA DE TERMINOS 0	83,000.00
		TOTAL :	83,000.00

SON: OCHENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo:03003-841-104-4

703

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 000174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 108,546
FECHA : DICIEMBRE 20 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-161456-00000-0000

Fecha: 2010-12-23 12:24:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 205

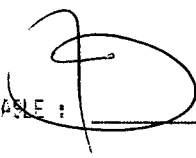
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146326865	20/12/2010	54,481,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	114,000.00
		TOTAL :	\$ 114,000.00

SON: CIENTO CATORCE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo : 03003 - 841 - 104 - 4

201

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 108,625
FECHA : DICIEMBRE 20 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-161456-00000-0000

Fecha: 2010-12-23 12:24:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 205

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754397	146326965	20/12/2010	54,621,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-02	PRORROGAS Y RENOVACIONES	30 PRORROGAS Y RENOVACIONES
			TOTAL :
			819,000.00
			819,000.00

SON: OCHOCIENTOS DIEZ Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

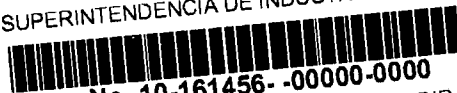
COLO: 03003-841-104-4.

205

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-161456-00000-0000

Fecha: 2010-12-23 12:24:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 205

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 108,657
FECHA : DICIEMBRE 20 DE 2010

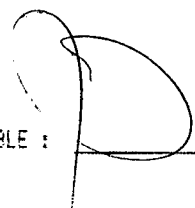
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146326865	20/12/2010	54,421,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
99		OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5,000.00
		TOTAL :	\$ 5,000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo : 03003-841-104-9

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE ☐

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

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
H. LUNDBECK A/S

REFERENCIA	Radicación No.	10 161456
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/057660
	Fecha inicio fase nacional	23/01/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	12451
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

13 4 MAR 2011

adpall