

PCT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

11-26657

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL



División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-026657-00000-0000

Fecha: 2011-03-04 10:15:43 Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR.
Tra. 11 PATENTE INV. Evt. 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 377

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO

DERIVADOS DE ISOQUINOLINA COMO ANTAGONISTAS DE H₁3

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE

H. LUNDECK A/S

DOMICILIO

VALEY, DINMARCA

74. APODERADO

LIZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____

15-04-2011

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-026657- -00000-0000

Fecha: 2011-03-04 10:15:43

Tra. 11 PATENTE/II

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVASCR

Evs: 378 FASE NACIONAL

Folios: 377

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 Ottiliavej,
2500 Valby,
Dinamarca

Domicilio: Valby,
Dinamarca

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

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

2. Karsten JUHL

Brydeholm 56,
2670 Græve,
Dinamarca

3. Søren Møller NIELSEN

Åmosevej 15,
3400 Hillerød,
Dinamarca

4. Klaus Bæk SIMONSEN

Læssøegade 75,
5230 Odense M,
Dinamarca

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/DK2009/050237

Publicación Internacional No. WO 2010/028655 A1

Fecha: 11 de septiembre de 2009

Fecha: 18 de marzo de 2010

6

Título (54)

DERIVADOS DE ISOQUINOLINONA COMO ANTAGONISTAS DE NK3

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 217/026

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DK
DK

(32) Fecha

15 de septiembre de 2008
6 de enero de 2009

(31) Número de Solicitud

PA200801290
PA200900010

9

Comprobante de pago No.: 11-09338

Comprobante de pago No.: 11-13478

Comprobante de pago No.: 11-13587

Comprobante de pago No.: 11-15648

Comprobante de pago No.: 11-15687

Fecha: 01 de febrero de 2011

Fecha: 14 de febrero de 2011

Fecha: 14 de febrero de 2011

Fecha: 21 de febrero de 2011

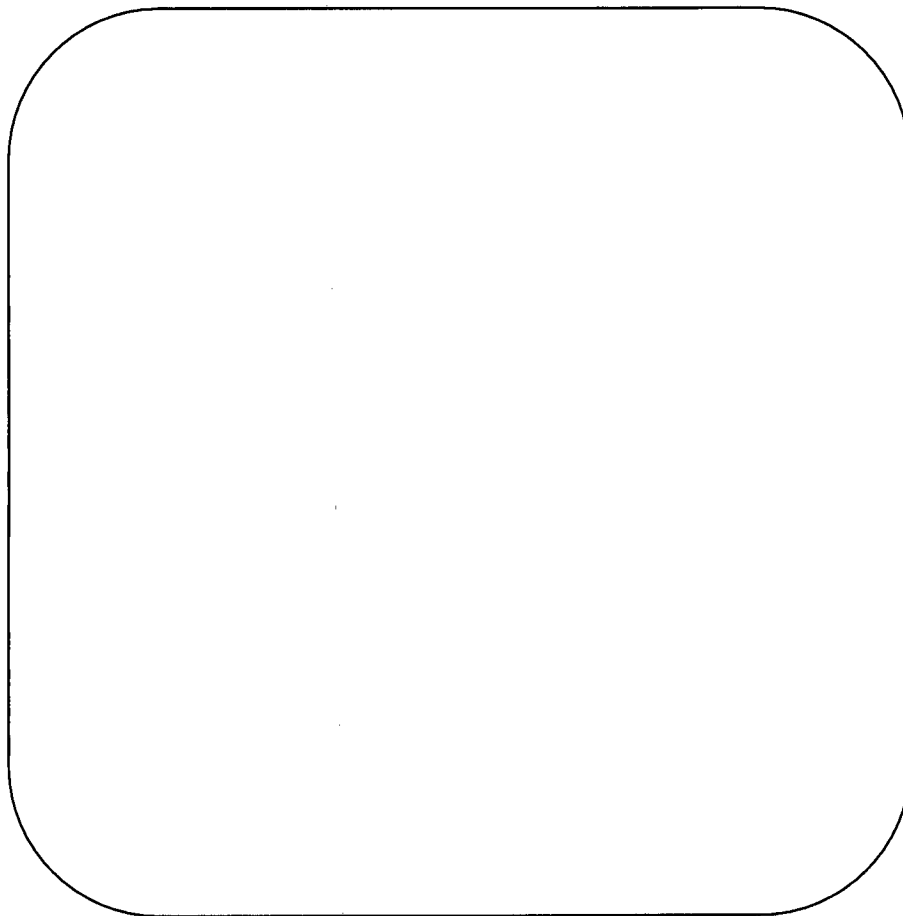
Fecha: 21 de febrero de 2011

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 29 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$783.000.00.
- ☒ 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 PÁEZ**FIRMA:**LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/028655 A1

Descripción:

Páginas 126 en el idioma original

Páginas 134 en español

Reivindicaciones: Número (s) 39

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Extracto de publicación.

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

EDIFICIO
CARRERA 4ª N° 72-35
BOGOTÁ, D. C. - COLOMBIA

REPRESENTACION Y PODER

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

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

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)

H. LUNDBECK A/S

of/domiciliado (s) en 9, Østtiliavej, DK-2500,

Copenhagen, DENMARK

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO FERPECO, tpa. 831; EMILIO FERPECO, 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, enseñas, 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 FERPECO, tpa. 831; EMILIO FERPECO, 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 sequence by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of 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 without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy

11 June 1998

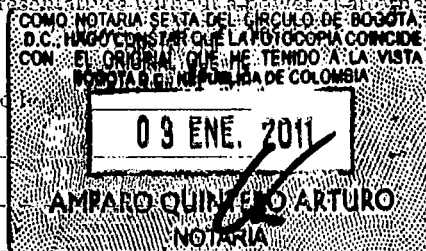
in/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

Signature

John Meidahl Petersen

Patent Department

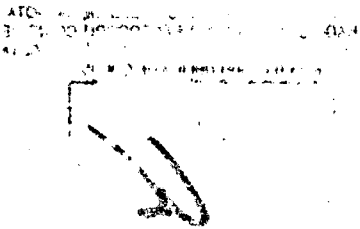
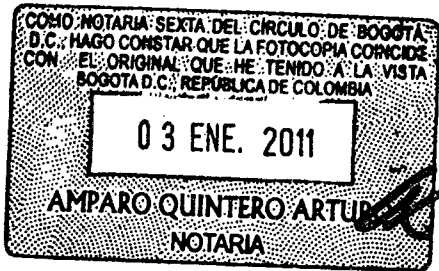


LEGALIZACION

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.

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

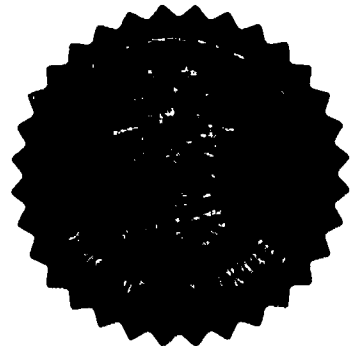
H. LUNBECK A/S,

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



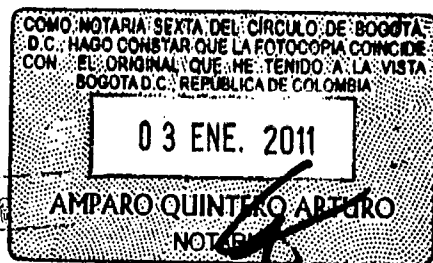
Derechos: 200,- DKK.



SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

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

Inger Elgaard
INGER ELGAARD





6

The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

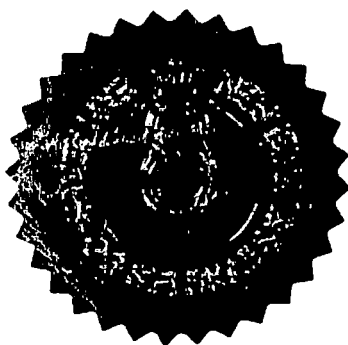
"H. LUNDBECK A/S"

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

NOTARY PUBLIC.

28 MAY 1998

FOR THE MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS.

E.A.

FRANCIS ETGAERT

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ
D.C. NOTARIA QUE LA NOTARÍA CONCIDE
CON EL ORIGINAL QUE SE TIENE A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

03 ENE. 2011

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIO

CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

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

CERTIFICA:

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 acuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr. A/S 22472, cuya copia se adjunta.

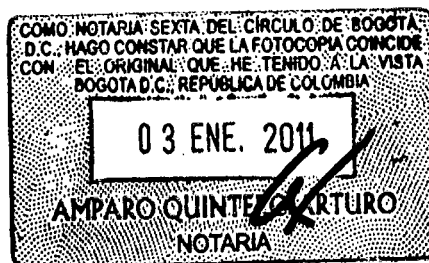
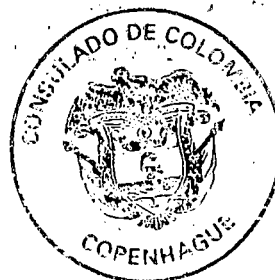
El suscrito Cónsul de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento.

"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



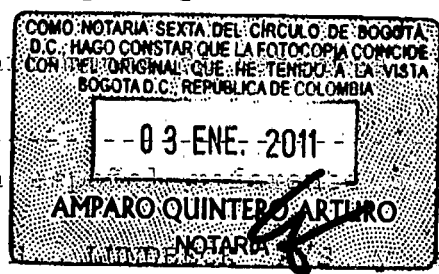
TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0807981 al español de un documento escrito en inglés, preparada por Jaime Armando Garavito Burgos, Traductor Oficial debidamente reconocido por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobado por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia mediante Resolución N° 034 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. Dado y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca.

(firmado) John Meidahl Petersen, Depa



CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) en la existencia legal de la sociedad 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)

9

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, 1998

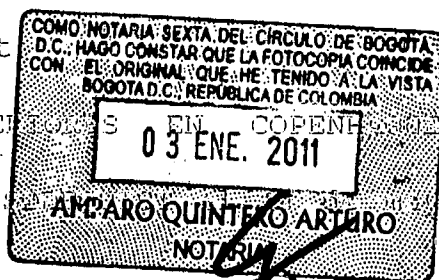
(firmado)

Pia Sodequist

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

DINAMARCA CERTIFICA LA FIRMA DE PIA

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

10

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.

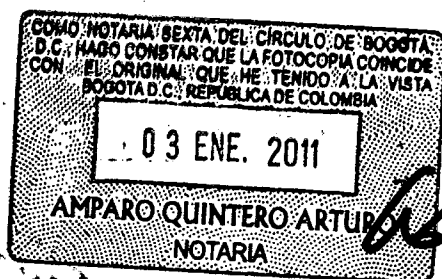
Santafé de Bogotá, D.C., julio 8 de 1998

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

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 JUN 14 PM 12:18
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.
054033
CUNA FIRMADA POR DE EN EL DOCUMENTO DESEMPENA 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

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
03 ENE. 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIO



REPUBLICA DE COLOMBIA
SECRETARIA DE JUSTICIA
BOGOTA D.C.
2011
03 ENE. 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA
BOGOTA D.C.

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

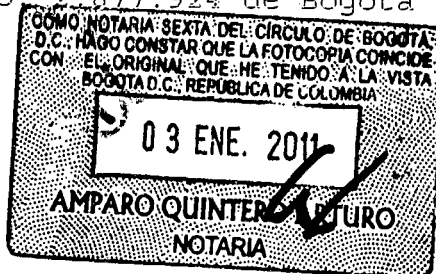
C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

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.

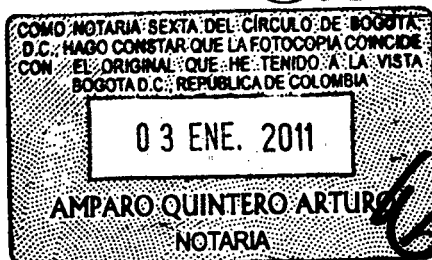
2877924
438019

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

802 = 882
31929

identificado(s) en Bogotá, y declaró(aron) que la(s) firma(s) en el presente documento es(son) la(s) su(s) propia(s) y la(s) del mismo es clara.

En consecuencia no tiene a la...



CAVELIER

ABOGADOS

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

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

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,

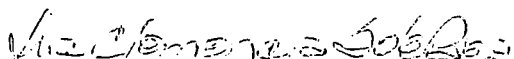


EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

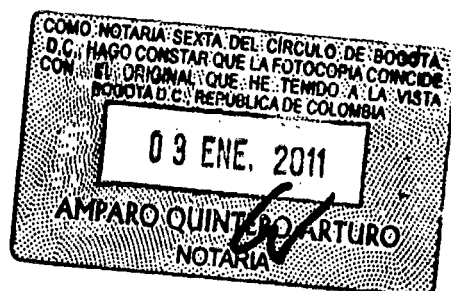
Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

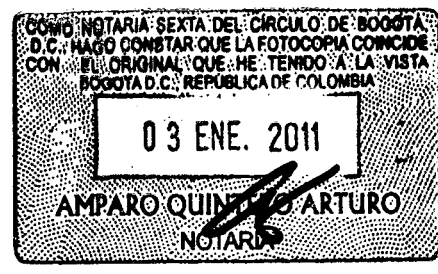
T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C.
 Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,
 NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
 BOGOTÁ, D.C.
 Comparado(aron) *Emilio Ferrero*
Williamson y Luz Clemencia
Duárez de Riez
 Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.
 CC 438019 TP 31929
 CC 35456344 TP 23555
 Y declaro(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.

Emilio Ferrero
Luz Clemencia Duárez de Riez



W



010-03003-841-108-5
682-DK-NP2

20
13

ASSIGNMENT

We,

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

Søren Møller Nielsen
Åmøsevej 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 200900010 filed on 6 January 2009 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.

31 August 2009



Nikolay Khanzhin

Karsten Juhl

Søren Møller Nielsen

Klaus Bæk Simonsen

C4
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 200900010 filed on 6 January 2009 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

31 August 2009

Karsten Juhl
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 200900010 filed on 6 January 2009 and corresponding patent applications, entitled

Isoquinolinone derivatives as NK3 antagonists

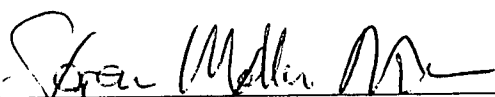
and in and to any and all divisional applications thereof; and in and to all corresponding patent applications and all Convention and Treaty Rights of any kind in all countries through out the world, for all such subject matter.

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

31 August 2009 
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 200900010 filed on 6 January 2009 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.

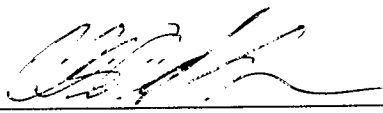
Further, we agree that we will communicate to said assignee or its representatives, any facts known to us respecting said invention, and testify in any legal proceedings, sign all lawful papers, execute all necessary assignment papers to cause any and all patents on said invention to be issued to said 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



Klaus Bæk Simonsen

31 August 2009



17



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 16. december 2010
the 16 December 2010

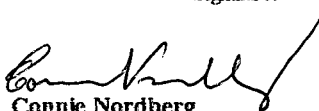
7. af Udenrigsministeriet
by the Ministry of Foreign Affairs of Denmark

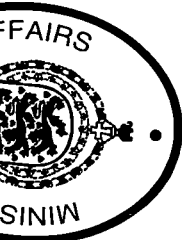
8. Nr. / N° DNK-00184790

9. Segl/stempel / Seal/stamp:

10. Underskrift / Signature:




Connie Nordberg



(fragmento de sello que se comparte con otras hojas)

682-DK-NP2

18

CESION

Nosotros

Nikolay Khanzhin

Søren MØler Nielsen

Teglårdsvej Humblebek

Åmosevej 15

DK-3050 Humlebæk

DK-3400 Hilerød

Dinamarca

Dinamarca

Karsten Juhl

Klaus Bæk Simonsen

Brydeholm 56

Læssøegade 75

DK-2680 Greve

DK-5230 Odense M

Dinamarca

Dinamarca

Como los inventores, por medio de la presente acordamos ceder, y por medio de la presente asignamos, transferimos y distribuimos a

H. LUNDBECK A/S

9, Ottiliavej

DK-2500 Valby

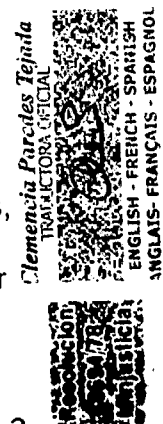
DINAMRCA

(De aquí en adelante designado como el cesionario), sus sucesores, cesionarios y representantes legales, la totalidad de los derechos, títulos e intereses en y para todos los temas inventados por nosotros y divulgados en la Aplicación de Patente de Dinamarca No 200900010 presentada el 6 de Enero de 2009 y su correspondiente aplicación de patente titulada

DERIVADOS DE ISOQUINOLINONA COMO ANTAGONISTAS DE NK3

Y en y para cualquier y todas solicitudes divisionales de esta; y en y para todas las solicitudes de patente correspondientes y todas las Convenciones y Tratados de Derechos de cualquier clase en todos los países alrededor del mundo, para dicha materia.

Además, nosotros acordamos que comunicaremos a dicho cesionario o sus representantes, cualquier hecho conocido por nosotros respecto a dicha invención y a testificar en cualquier proceso legal, firmar todos los papeles legales, ejecutar todos los papeles de cesión necesarios para causar cualquier y todas la patentes en dicha invención para ser publicada a



19
dicho cesionario, hacer todos los juramentos legítimos y en general hacer todo lo necesario o deseable para ayuda a dicho cesionario, sus sucesores y cesionarios a obtener y hacer respetar apropiadamente la protección para dicha invención.

Esta cesión no involucra pago por una consideración que exceda DKK 10.000

31 de agosto de 2009

(Firma ilegible)

Nikolay Khanzhin

Karsten Juhl

Søren MØler Nielsen

Klaus Bæk Simonsen



CESION

Nosotros

Nikolay Khanzhin

Søren Møller Nielsen

Teglgårdsvej Humblebæk

Åmosevej 15

DK-3050 Humlebæk

DK-3400 Hilerød

Dinamarca

Dinamarca

Karsten Juhl

Klaus Bæk Simonsen

Brydeholm 56

Læssøegade 75

DK-2680 Greve

DK-5230 Odense M

Dinamarca

Dinamarca

Como los inventores, por medio de la presente acordamos ceder, y por medio de la presente asignamos, transferimos y distribuimos a

H. LUNDBECK A/S

9, Ottiliavej

DK-2500 Valby

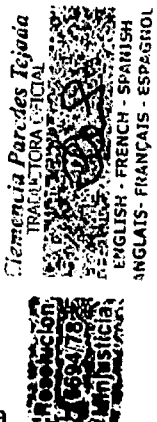
DINAMRCA

(De aquí en adelante designado como el cesionario), sus sucesores, cesionarios y representantes legales, la totalidad de los derechos, títulos e intereses en y para todos los temas inventados por nosotros y divulgados en la Aplicación de Patente de Dinamarca No 200900010 presentada el 6 de Enero de 2009 y su correspondiente aplicación de patente titulada

DERIVADOS DE ISOQUINOLINONA COMO ANTAGONISTAS DE NK3

Y en y para cualquier y todas solicitudes divisionales de esta; y en y para todas las solicitudes de patente correspondientes y todas las Convenciones y Tratados de Derechos de cualquier clase en todos los países alrededor del mundo, para dicha materia.

Además, nosotros acordamos que comunicaremos a dicho cesionario o sus representantes, cualquier hecho conocido por nosotros respecto a dicha invención y a testificar en cualquier proceso legal, firmar todos los papeles legales, ejecutar todos los papeles de cesión necesarios para causar cualquier y todas la patentes en dicha invención para ser publicada a



21
dicho cesionario, hacer todos los juramentos legítimos y en general hacer todo lo necesario o deseable para ayuda a dicho cesionario, sus sucesores y cesionarios a obtener y hacer respetar apropiadamente la protección para dicha invención.

Esta cesión no involucra pago por una consideración que exceda DKK 10.000

Nikolay Khanzhin

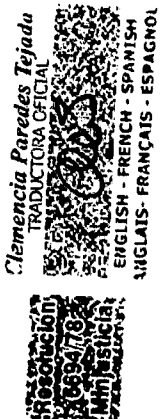
31 de agosto de 2009

(Firma ilegible)

Karsten Juhl

Søren Møller Nielsen

Klaus Bæk Simonsen



CESION

Nosotros

Nikolay Khanzhin

Søren MØler Nielsen

Teglgårdsvej Humblebek

Åmosevej 15

DK-3050 Humlebæk

DK-3400 Hilerod

Dinamarca

Dinamarca

Karsten Juhl

Klaus Bæk Simonsen

Brydeholm 56

Læssøegade 75

DK-2680 Greve

DK-5230 Odense M

Dinamarca

Dinamarca

Como los inventores, por medio de la presente acordamos ceder, y por medio de la presente asignamos, transferimos y distribuimos a

H. LUNDBECK A/S

9, Ottiliavej

DK-2500 Valby

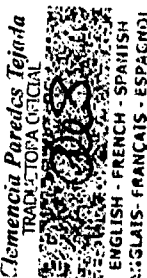
DINAMRCA

(De aquí en adelante designado como el cesionario), sus sucesores, cesionarios y representantes legales, la totalidad de los derechos, títulos e intereses en y para todos los temas inventados por nosotros y divulgados en la Aplicación de Patente de Dinamarca No 200900010 presentada el 6 de Enero de 2009 y su correspondiente aplicación de patente titulada

DERIVADOS DE ISOQUINOLINONA COMO ANTAGONISTAS DE NK3

Y en y para cualquier y todas solicitudes divisionales de esta; y en y para todas las solicitudes de patente correspondientes y todas las Convenciones y Tratados de Derechos de cualquier clase en todos los países alrededor del mundo, para dicha materia.

Además, nosotros acordamos que comunicaremos a dicho cesionario o sus representantes, cualquier hecho conocido por nosotros respecto a dicha invención y a testificar en cualquier proceso legal, firmar todos los papeles legales, ejecutar todos los papeles de cesión necesarios para causar cualquier y todas la patentes en dicha invención para ser publicada a



dicho cesionario, hacer todos los juramentos legítimos y en general hacer todo lo necesario o deseable para ayuda a dicho cesionario, sus sucesores y cesionarios a obtener y hacer respetar apropiadamente la protección para dicha invención.

Esta cesión no involucra pago por una consideración que exceda DKK 10.000

Nikolay Khanzhin

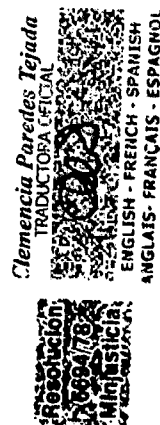
Karsten Juhl

31 de agosto de 2009

(Firma ilegible)

Søren Møller Nielsen

Klaus Bæk Simonsen



24

CESION

Nosotros

Nikolay Khanzhin

Søren MØler Nielsen

Teglårdsvej Humblebek

Åmosevej 15

DK-3050 Humlebæk

DK-3400 Hillerød

Dinamarca

Dinamarca

Karsten Juhl

Klaus Bæk Simonsen

Brydeholm 56

Læssøegade 75

DK-2680 Greve

DK-5230 Odense M

Dinamarca

Dinamarca

Como los inventores, por medio de la presente acordamos ceder, y por medio de la presente asignamos, transferimos y distribuimos a

H. LUNDBECK A/S

9, Ottiliavej

DK-2500 Valby

DINAMRCA

(De aquí en adelante designado como el cesionario), sus sucesores, cesionarios y representantes legales, la totalidad de los derechos, títulos e intereses en y para todos los temas inventados por nosotros y divulgados en la Aplicación de Patente de Dinamarca No 200900010 presentada el 6 de Enero de 2009 y su correspondiente aplicación de patente titulada

DERIVADOS DE ISOQUINOLINONA COMO ANTAGONISTAS DE NK3

Y en y para cualquier y todas solicitudes divisionales de esta; y en y para todas las solicitudes de patente correspondientes y todas las Convenciones y Tratados de Derechos de cualquier clase en todos los países alrededor del mundo, para dicha materia.

Además, nosotros acordamos que comunicaremos a dicho cesionario o sus representantes, cualquier hecho conocido por nosotros respecto a dicha invención y a testificar en cualquier proceso legal, firmar todos los papeles legales, ejecutar todos los papeles de cesión necesarios para causar cualquier y todas la patentes en dicha invención para ser publicada a

Clemencia Paredes Tejeda
TRADUCTORA OFICIAL
ENGLISH - FRENCH - SPANISH
ANGLAIS - FRANÇAIS - ESPAGNOL

Resolución
1664/78
Ministerio
de Justicia

25
dicho cesionario, hacer todos los juramentos legítimos y en general hacer todo lo necesario o deseable para ayuda a dicho cesionario, sus sucesores y cesionarios a obtener y hacer respetar apropiadamente la protección para dicha invención.

Esta cesión no involucra pago por una consideración que exceda DKK 10.000

Nikolay Khanzhin

Karsten Juhl

Søren Møller Nielsen

31 de agosto de 2009

(Firma ilegible)

Klaus Bæk Simonsen

Clemencia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL
ENGLISH - FRENCH - SPANISH
ENGLISH - FRENCH - SPANISH
ENGLISH - FRENCH - SPANISH

Resolución
2004/78
Ministerio

26

(Fragmento de sello)

APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)

- 1, País: Dinamarca
- 2, Este documento público ha sido firmado por N.E. Christensen
- 3, Actuando en capacidad de Notario Público
- 4, Lleva el sello/estampilla de Corte del Condado de Copenhagen

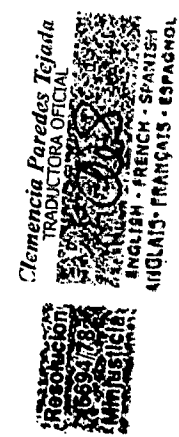
Certificado

- 5, En Copenhagen
- 6, Este miércoles 16 de diciembre de 2010
- 7, por: Ministerio de Asuntos Exteriores de Dinamarca
- 8, Número DNK-00184790

9, Sello/Estampilla	10, Firma
Sello del Ministerio de	(Firma ilegible)
Asuntos Exteriores	Connie Nordberg

MINISTERIO DE ASUNTOS EXTERIORES
DINAMARCA
16 DE DICIEMBRE DE 2010
A LAS 18:20

(Fragmento de sello)





80

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 200801290 filed on 15 September 2008 and corresponding patent applications, entitled

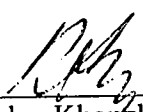
Isoquinolinone derivatives as NK3 antagonists

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.

31 August 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 200801290 filed on 15 September 2008 and corresponding patent applications, entitled

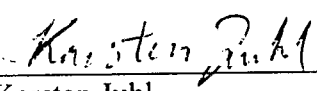
Isoquinolinone derivatives as NK3 antagonists

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

31 August 2009 
Karsten Juhl

Søren Møller Nielsen

Klaus Bæk Simonsen

ASSIGNMENT

29

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 200801290 filed on 15 September 2008 and corresponding patent applications, entitled

Isoquinolinone derivatives as NK3 antagonists

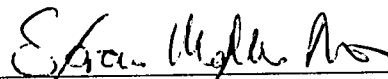
and in and to any and all divisional applications thereof; and in and to all corresponding patent applications and all Convention and Treaty Rights of any kind in all countries through out the world, for all such subject matter.

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

31 August 2009 
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 200801290 filed on 15 September 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

Klaus Bæk Simonsen

31 August 2009



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 16. december 2010

the 16 December 2010

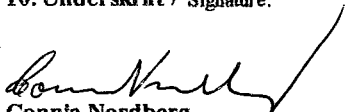
7. af Udenrigsministeriet

by the Ministry of Foreign Affairs of Denmark

8. Nr. / N° DNK-00184789

9. Segl/stempel / Seal/stamp:

10. Underskrift / Signature:


Connie Nordberg



52

CESION

Nosotros

Nikolay Khanzhin

Søren MØler Nielsen

Teglgårdsvej Humblebek

Åmosevej 15

DK-3050 Humlebæk

DK-3400 Hilerod

Dinamarca

Dinamarca

Karsten Juhl

Klaus Bæk Simonsen

Brydeholm 56

Læssøegade 75

DK-2680 Greve

DK-5230 Odense M

Dinamarca

Dinamarca

Como los inventores, por medio de la presente acordamos ceder, y por medio de la presente asignamos, transferimos y distribuimos a

H. LUNDBECK A/S

9, Ottiliavej

DK-2500 Valby

DINAMRCA

(De aquí en adelante designado como el cesionario), sus sucesores, cesionarios y representantes legales, la totalidad de los derechos, títulos e intereses en y para todos los temas inventados por nosotros y divulgados en la Aplicación de Patente de Dinamarca No 200801290 presentada el 15 de septiembre de 2008 y su correspondiente aplicación de patente titulada

DERIVADOS DE ISOQUINOLINONA COMO ANTAGONISTAS DE NK3

Y en y para cualquier y todas solicitudes divisionales de esta; y en y para todas las solicitudes de patente correspondientes y todas las Convenciones y Tratados de Derechos de cualquier clase en todos los países alrededor del mundo, para dicha materia.

Además, nosotros acordamos que comunicaremos a dicho cesionario o sus representantes, cualquier hecho conocido por nosotros respecto a dicha invención y a testificar en cualquier proceso legal, firmar todos los papeles legales, ejecutar todos los papeles de cesión necesarios para causar cualquier y todas la patentes en dicha invención para ser publicada a



dicho cesionario, hacer todos los juramentos legítimos y en general hacer todo lo necesario o deseable para ayudar a dicho cesionario, sus sucesores y cesionarios a obtener y hacer respetar apropiadamente la protección para dicha invención.

Esta cesión no involucra pago por una consideración que exceda DKK 10.000

31 de agosto de 2009

(Firma ilegible)

Nikolay Khanzhin

Karsten Juhl

Søren Møller Nielsen

Klaus Bæk Simonsen

Clemencia Paredes Tejeda
TRADUCTORA OFICIAL
ENGLISH - FRENCH - SPANISH
FRENCH - ENGLISH - SPANISH
SPANISH - FRENCH - ENGLISH

Resolución
13/08/2009
Ministerio de Justicia

CESION

Nosotros

Nikolay Khanzhin

Søren MØler Nielsen

Teglgårdsvej Humblebek

Åmosevej 15

DK-3050 Humlebæk

DK-3400 Hilerød

Dinamarca

Dinamarca

Karsten Juhl

Klaus Bæk Simonsen

Brydeholm 56

Læssøegade 75

DK-2680 Greve

DK-5230 Odense M

Dinamarca

Dinamarca

Como los inventores, por medio de la presente acordamos ceder, y por medio de la presente asignamos, transferimos y distribuimos a

H. LUNDBECK A/S

9, Ottiliavej

DK-2500 Valby

DINAMRCA

(De aquí en adelante designado como el cesionario), sus sucesores, cesionarios y representantes legales, la totalidad de los derechos, títulos e intereses en y para todos los temas inventados por nosotros y divulgados en la Aplicación de Patente de Dinamarca No 200801290 presentada el 15 de septiembre de 2008 y su correspondiente aplicación de patente titulada

DERIVADOS DE ISOQUINOLINONA COMO ANTAGONISTAS DE NK3

Y en y para cualquier y todas solicitudes divisionales de esta; y en y para todas las solicitudes de patente correspondientes y todas las Convenciones y Tratados de Derechos de cualquier clase en todos los países alrededor del mundo, para dicha materia.

Además, nosotros acordamos que comunicaremos a dicho cesionario o sus representantes, cualquier hecho conocido por nosotros respecto a dicha invención y a testificar en cualquier proceso legal, firmar todos los papeles legales, ejecutar todos los papeles de cesión necesarios para causar cualquier y todas la patentes en dicha invención para ser publicada a



dicho cesionario, hacer todos los juramentos legítimos y en general hacer todo lo necesario o deseable para ayuda a dicho cesionario, sus sucesores y cesionarios a obtener y hacer respetar apropiadamente la protección para dicha invención.

Esta cesión no involucra pago por una consideración que exceda DKK 10.000

Nikolay Khanzhin

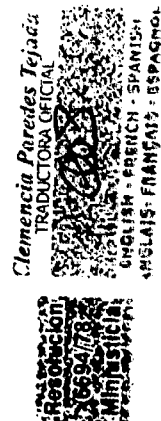
31 de agosto de 2009

(Firma ilegible)

Karsten Juhl

Søren Møller Nielsen

Klaus Bæk Simonsen



CESION

Nosotros

Nikolay Khanzhin

Søren MØler Nielsen

Teglgårdsvej Humlebek

Åmosevej 15

DK-3050 Humlebæk

DK-3400 Hilerod

Dinamarca

Dinamarca

Karsten Juhl

Klaus Bæk Simonsen

Brydeholm 56

Læssøegade 75

DK-2680 Greve

DK-5230 Odense M

Dinamarca

Dinamarca

Como los inventores, por medio de la presente acordamos ceder, y por medio de la presente asignamos, transferimos y distribuimos a

H. LUNDBECK A/S

9, Ottiliavej

DK-2500 Valby

DINAMRCA

(De aquí en adelante designado como el cesionario), sus sucesores, cesionarios y representantes legales, la totalidad de los derechos, títulos e intereses en y para todos los temas inventados por nosotros y divulgados en la Aplicación de Patente de Dinamarca No 200801290 presentada el 15 de septiembre de 2008 y su correspondiente aplicación de patente titulada

DERIVADOS DE ISOQUINOLINONA COMO ANTAGONISTAS DE NK3

Y en y para cualquier y todas solicitudes divisionales de esta; y en y para todas las solicitudes de patente correspondientes y todas las Convenciones y Tratados de Derechos de cualquier clase en todos los países alrededor del mundo, para dicha materia.

Además, nosotros acordamos que comunicaremos a dicho cesionario o sus representantes, cualquier hecho conocido por nosotros respecto a dicha invención y a testificar en cualquier proceso legal, firmar todos los papeles legales, ejecutar todos los papeles de cesión necesarios para causar cualquier y todas la patentes en dicha invención para ser publicada a

Cleanencia Paredes Tejado
TRADUCCION OFICIAL
ENGLISH - FRENCH - SPANISH
ITALIAN - FRANCAIS - ESPAGNOL

Resolución
2069/78
Ministerio de Justicia

dicho cesionario, hacer todos los juramentos legítimos y en general hacer todo lo necesario ⁵⁸
o deseable para ayuda a dicho cesionario, sus sucesores y cesionarios a obtener y hacer
respetar apropiadamente la protección para dicha invención.

Esta cesión no involucra pago por una consideración que exceda DKK 10.000

Nikolay Khanzhin

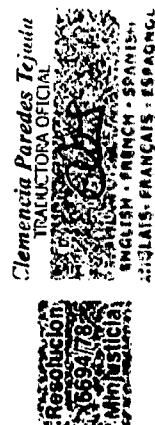
Karsten Juhl

31 de agosto de 2009

(Firma ilegible)

Søren Møller Nielsen

Klaus Bæk Simonsen



CESION

Nosotros

Nikolay Khanzhin

Søren Møller Nielsen

Teglårdsvej Humlebek

Åmosevej 15

DK-3050 Humlebæk

DK-3400 Hillerød

Dinamarca

Dinamarca

Karsten Juhl

Klaus Bæk Simonsen

Brydeholm 56

Læssøegade 75

DK-2680 Greve

DK-5230 Odense M

Dinamarca

Dinamarca

Como los inventores, por medio de la presente acordamos ceder, y por medio de la presente asignamos, transferimos y distribuimos a

H. LUNDBECK A/S

9, Ottiliavej

DK-2500 Valby

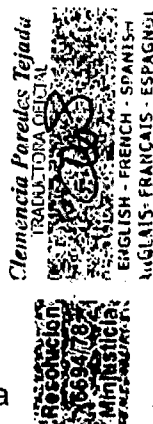
DINAMRCA

(De aquí en adelante designado como el cesionario), sus sucesores, cesionarios y representantes legales, la totalidad de los derechos, títulos e intereses en y para todos los temas inventados por nosotros y divulgados en la Aplicación de Patente de Dinamarca No 200801290 presentada el 15 de septiembre de 2008 y su correspondiente aplicación de patente titulada

DERIVADOS DE ISOQUINOLINONA COMO ANTAGONISTAS DE NK3

Y en y para cualquier y todas solicitudes divisionales de esta; y en y para todas las solicitudes de patente correspondientes y todas las Convenciones y Tratados de Derechos de cualquier clase en todos los países alrededor del mundo, para dicha materia.

Además, nosotros acordamos que comunicaremos a dicho cesionario o sus representantes, cualquier hecho conocido por nosotros respecto a dicha invención y a testificar en cualquier proceso legal, firmar todos los papeles legales, ejecutar todos los papeles de cesión necesarios para causar cualquier y todas la patentes en dicha invención para ser publicada a



rio

31 de agosto de 2009

Karsten Juhl

(Firma ilegible)

Klaus Bæk Simonsen

Clemencia Paredes Tejeda
TRADUCTORA OFICIAL

Resolución:
X3694/78
Minjusticia

41

(Fragmento de sello)

APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)

- 1, País: Dinamarca
- 2, Este documento público ha sido firmado por N.E. Christensen
- 3, Actuando en capacidad de Notario Público
- 4, Lleva el sello/estampilla de Corte del Condado de Copenhagen

Certificado

- 5, En Copenhagen
- 6, Este miércoles 16 de diciembre de 2010
- 7, por: Ministerio de Asuntos Exteriores de Dinamarca
- 8, Número DNK-00184789

9, Sello/Estampilla	10, Firma
Sello del Ministerio de	(Firma ilegible)
Asuntos Exteriores	Connie Nordberg

(Fragmento de sello)

16 DEC 2010
Corte del Condado de Copenhagen
Ministerio de Asuntos Exteriores
Dinamarca



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)
 (19) World Intellectual Property Organization
 International Bureau

(43) International Publication Date
 18 March 2010 (18.03.2010)



(10) International Publication Number
WO 2010/028655 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 217/26 (2006.01) C07D 407/04 (2006.01)
 C07D 401/06 (2006.01) A61K 31/472 (2006.01)
 C07D 403/06 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/DK2009/050237

(22) International Filing Date:

11 September 2009 (11.09.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

PA200801290 15 September 2008 (15.09.2008) DK
 PA200900010 6 January 2009 (06.01.2009) DK

(71) Applicant (for all designated States except US): **H. LUNDBECK A/S** [DK/DK]; Østliavej 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** [DK/DK]; Åmosevej 15, DK-3400 Hillerød (DK). **SIMONSEN, Klaus, Bæk** [DK/DK]; Læssøegade 75, DK-5230 Odense M (DK).

(74) Common Representative: **H. LUNDBECK A/S**; Corporate Patent & Trademarks, Østliavej 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, HU, IE, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LE, LG, 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, IE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, EG, GE, 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, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

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

(54) Title: ISOQUINOLINONE DERIVATIVES AS H3 ANTAGONISTS

(57) Abstract: The invention relates to isoquinolinone derivatives 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.

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

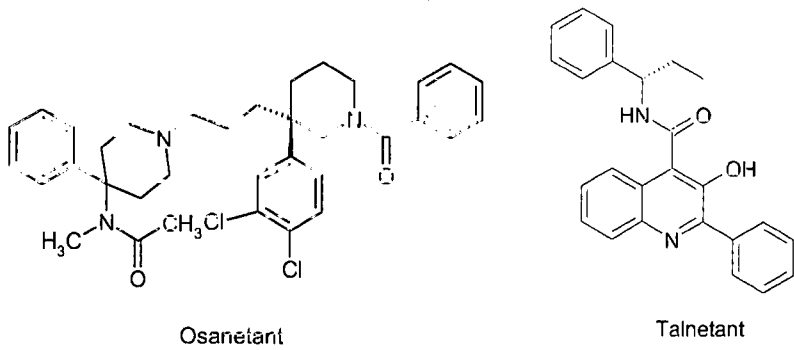
The currently approved antipsychotic drugs share the common feature of reducing dopamine signalling in the brain. This is achieved through either a dopamine D2 receptor antagonistic or partial agonistic effect. The first generation antipsychotics (also referred to as “typical”) are often associated with extra-pyramidal side effects for which reason the use of these agents has 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. Similarly, NKA is believed to be the endogenous ligand for NK2, and for NKB is believed to be the endogenous ligand for NK3.

NK3 is primarily expressed centrally in regions including cortical regions, such as frontal, parietal and cingulate 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 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.

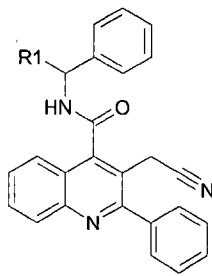
Two structurally distinct NK3 antagonists, namely talnetant and osanetant, have been clinically tested for antipsychotic, and in particular antischizophrenic effects.



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.Opin.Invest.Drug*, 6, 717-721, 2005]. 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 pharmacokinetic and pharmacodynamic properties.

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

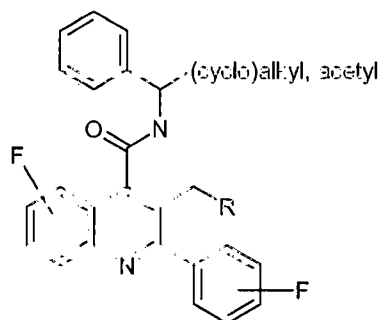
More recently, WO 2006/130080 discloses compounds having the core structure



45

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.

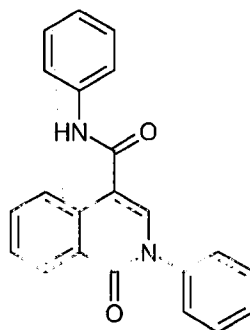
WO 2005/014575 discloses compounds of the formula



5

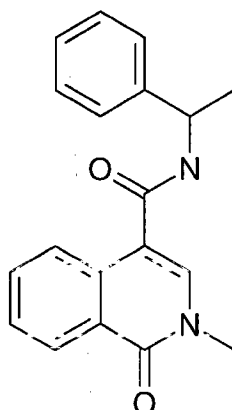
wherein R represents N-containing heterocycles, i.e. pyrazolyl, triazolyl and tetrazolyl.

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



10

The chemical supplier Ambinter provides a compound of the structure

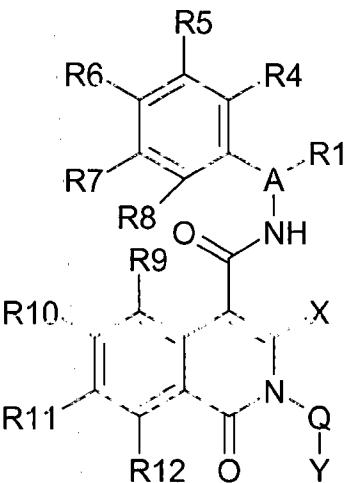


and with the chemical name 2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid (1-phenyl-ethyl)-amide.

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. Accordingly, in one embodiment the invention relates to compounds of formula I

5



[I]

wherein A represents 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 optionally substituted with F, 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, C₁₋₆haloalkyl or (=O);
R^a and R^b each individually represent hydrogen, -CH₃ or halogen;
Q represents a bond, -CH₂-, -NH-, or -O-;
Y represents C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl or C₂₋₆alkynyl, wherein said alkyl, alkenyl or alkynyl may be substituted with one or more substituents P, wherein P is selected from halogen, hydroxy, C₁₋₆alkoxy, cyano, -S-C₁₋₆alkyl, and a monocyclic saturated moiety having 5-6 ring atoms one ring atom of which may be N and the rest is C; or Y may represent a monocyclic

10
15
20

47

5

saturated moiety having 4-6 ring atoms, wherein 1 of said ring atoms may be selected from N and O, the rest being C, and which monocyclic saturated moiety may be substituted with one or more substituents Z, wherein Z is selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, (=O), C(O)H, -C(O)-C₁₋₆alkyl, halogen, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆hydroxyalkyl and hydroxy;

5 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;

10 provided said compound is different from 2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid (1-phenyl-ethyl)-amide;
and pharmaceutically acceptable salts thereof.

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

15 In one embodiment, the invention relates to a pharmaceutical composition comprising compounds of formula I and pharmaceutically acceptable salts in combination with one or more pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

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

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

In one embodiment, the invention relates to a method a treatment, said method comprising the administration of a therapeutically effective amount of compound I and pharmaceutically acceptable salts to a patient in need thereof.

25 In one embodiment, the invention relates to a method of determining binding occupancy of an NK3 ligand comprising the use of an effective amount of a compound of formula I' wherein each C may be the ¹¹C isotope and each F may be the ¹⁸F isotope, wherein said compound comprises at least one of said isotopes; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

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
5 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
10 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
15 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, 3-butyne and 5-but-1-en-3-ynyl.

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

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
25 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.

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

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, pantoic, bismethylene salicylic, ethanedisulfonic, gluconic, citraconic, aspartic, stearic, palmitic, EDTA, glycolic, p-aminobenzoic, glutamic, benzenesulfonic, p-toluenesulfonic acids, theophylline acetic acids, as well as the 8-halothephyllines, for example 8-bromothephylline 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 herein by reference.

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

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.

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 relieve 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.

In the present context, the term "binding occupancy" indicates the fraction of target binding sites occupied by a particular compound.

In the present context, the term "PET ligand" indicates a high affinity ligand for the relevant target with good distribution to the relevant compartment, in the present context the CNS. Said ligand is radiolabeled with a short-lived radioactive tracer isotope, preferably ^{11}C or ^{18}F , that undergoes positron emission decay.

In the present context, the term "plasma free fraction" indicates the fraction of a compound in blood plasma that is not bound to plasma proteins.

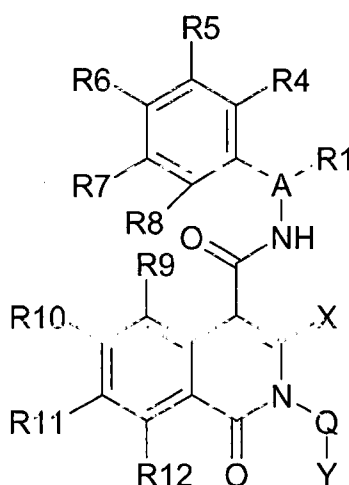
In the present context, "blood-brain barrier" (or BBB) indicates a physiological barrier formed by an endothelial cell layer. Said barrier prevents some substances, such as certain drugs from entering brain tissue.

In the present context, P-gp (P-glycoprotein) indicates an efflux transporter located in the BBB. Other names for P-gp are MDR1 and ABCB1.

Detailed description of the invention

In one embodiment, the invention provides compounds according to formula I

9



[II]

wherein A represents 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 optionally substituted with F, 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 substituents W, wherein W is selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆haloalkyl or (=O);

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

Q represents a bond, -CH₂-, -NH-, or -O-;

Y represents C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl or C₂₋₆alkynyl, wherein said alkyl, alkenyl or alkynyl may be substituted with one or more substituents P, wherein P is selected from halogen, hydroxy, C₁₋₆alkoxy, cyano, -S-C₁₋₆alkyl, and a monocyclic saturated moiety having 5-6 ring atoms one ring atom of which may be N and the rest is C; or Y may represent a monocyclic saturated moiety having 4-6 ring atoms, wherein 1 of said ring atoms may be selected from N and O, the rest being C, and which monocyclic saturated moiety may be substituted with one or more substituents Z, wherein Z is selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, (=O), C(O)H, -C(O)-C₁₋₆alkyl, halogen, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆hydroxyalkyl and hydroxy;

wherein each of R^2 and R^3 independently represents hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, or halo C_{1-6} alkyl;

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;

provided said compound is different from 2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid 1-phenyl-ethyl)-amide;

and pharmaceutically acceptable salts thereof (i.e. the compounds of the present invention).

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, pyrazolidinyl, piperdyl, morpholinyl, and thiomorpholinyl.

Examples of such monocyclic saturated moiety having 5-6 ring atoms one ring atom of which may be N and the rest is C include cyclopropyl, cyclohexyl, pyrrolidinyl and piperidyl.

Examples of such monocyclic saturated moiety having 4-6 ring atoms, wherein 1 of said ring atoms may be selected from N and O, the rest being C include cyclopropyl, cyclohexyl, pyrrolidinyl, piperidyl, tetrahydrofuranyl and tetrahydropyranyl.

In one embodiment, A represents CH.

In one embodiment, R^1 represents C_{1-6} alkyl, in particular ethyl, cyclopropyl or cyclobutyl.

In one embodiment, X represents H, methyl optionally substituted with F, or $-CH_2-X'$, wherein X' represents a monocyclic saturated 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 one embodiment, Q represents $-CH_2-$ and Y represents C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl or C_{2-4} alkynyl, wherein P is selected from halogen, hydroxyl, $-S-CH_3$ and cyano. Particular examples of C_{1-4} alkyl include methyl, ethyl propyl, cyclopropyl, cyclobutyl, 2-methyl-propyl and tert.-butyl; Particular examples of C_{2-4} alkenyl include ethenyl, 1-propenyl and 2-propenyl; Particular examples of C_{2-4} alkynyl include ethynyl, 1-propenyl and 2-propenyl.

In one embodiment, Q represents $-CH_2-$ and Y represents a monocyclic saturated moiety having 4-6 ring atoms, wherein 1 of said ring atoms may be selected from N and O,

53

the rest being C, and which monocyclic saturated moiety may be substituted with one or more substituents Z, wherein Z is selected from C₁₋₆alkyl, (=O), C(O)H, -C(O)-O-C₁₋₆alkyl, halogen, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆hydroxyalkyl and hydroxy.

In one embodiment, Q represents -NH- and Y represents C₁₋₆alkyl, wherein P is halogen, or alternatively Y represents a monocyclic moiety having 4, 5 or 6 ring atoms, which ring atoms are selected from C. Particular examples of Y include methyl, ethyl, propyl, 1-methyl-ethyl, 2-methyl-propyl and butyl.

In one embodiment, Q represents -O- and Y represents C₁₋₄alkyl. Particular examples of C₁₋₄alkyl include methyl, ethyl propyl, cyclopropyl, cyclobutyl, 2-methyl-propyl and tert.-butyl.

In one embodiment, Q represents a bond and Y represents a monocyclic saturated moiety having 4-6 ring atoms, wherein one of said ring atoms may be selected from N and O, the rest being C, and which monocyclic saturated moiety may be substituted with one or more substituents Z, wherein Z is selected from C₁₋₃alkyl, (=O), halogen, and hydroxy.

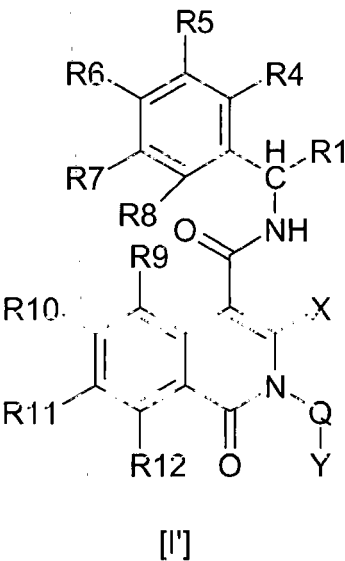
In one embodiment, each of R⁴-R⁸ independently represents hydrogen or halogen; in particular, R⁷ represents halogen and R⁴, R⁵ and R⁸ represent hydrogen.

In one embodiment, all of R⁴-R⁸ represents hydrogen.

In one embodiment, each of R⁹-R¹² independently represents hydrogen of halogen; in particular, R¹² represents halogen and R⁹-R¹¹ represent hydrogen.

In one embodiment, all of R⁹-R¹² represent hydrogen.

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



wherein R¹ represents C₁₋₆alkyl;

X represents hydrogen, C₁₋₆ alkyl optionally substituted with F, 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, selected from piperazinyl and pyrrolidinyl, which monocyclic ring may be substituted with one or more substituent W, wherein W is selected from C₁₋₆alkyl or (=O);

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

Q represents a bond, -CH₂-, -NH- or -O-;

Y represents C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl or C₂₋₆alkynyl, wherein said alkyl, alkenyl or alkynyl may be substituted with one or more substituents P, wherein P is selected from halogen, hydroxy, C₁₋₃alkoxy, cyano, -S-C₁₋₃alkyl, and a monocyclic saturated moiety having 5-6 ring atoms, one ring atom of which may be N and the rest is C; or alternatively Y may represent a monocyclic saturated moiety having 4-6 ring atoms, wherein one of said ring atoms may be selected from N and O, the rest being C, and which monocyclic saturated moiety may be substituted with one or more substituents Z, wherein Z is selected from C₁₋₆alkyl, (=O), C(O)H, -C(O)-O-C₁₋₆alkyl, halogen, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆hydroxyalkyl and hydroxy; each of R⁴-R⁸ and R⁹-R¹² independently represent hydrogen, halogen, C₁₋₃alkoxy or C₁₋₆haloalkyl;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

In one embodiment relating for formula I', R¹ represents ethyl, cyclopropyl or cyclobutyl; X represents C₁₋₆alkyl optionally substituted with F, or -CH₂-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, selected from piperazinyl and pyrrolidinyl, which monocyclic ring may be substituted with one or more substituent W, wherein W is selected from C₁₋₆alkyl or (=O); Q represents -CH₂- or -NH-; Y represents C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl or C₂₋₆alkynyl all of which may optionally be substituted with up to three halogens, or alternatively Y represent a monocyclic saturated moiety having 4-6 ring atoms, wherein 1 of said ring atoms may be selected from N and O, the rest being C, and which monocyclic saturated moiety may be substituted with one or more substituents Z, wherein Z is selected from C₁₋₆alkyl; and each of R⁴-R⁸ and R⁹-R¹² independently represents hydrogen, halogen, C₁₋₃alkoxy or C₁₋₃haloalkyl, and in particular each of R⁴-R⁸ and R⁹-R¹² independently represents hydrogen or halogen. In a further

embodiment within this embodiment, R^7 represents halogen, R^5 , R^6 and R^8 represent hydrogen.

In one embodiment relating to formula I' R^1 represents ethyl, cyclopropyl or cyclobutyl; X represents C_{1-6} alkyl optionally substituted with F, or $-CH_2-X'$, 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, selected from piperazinyl and pyrrolidinyl, which monocyclic ring may be substituted with one or more substituent W, wherein W is selected from C_{1-6} alkyl or $(=O)$; Q represents $-CH_2-$ or $-NH-$; Y represents C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl or C_{2-4} alkynyl all of which may optionally be substituted with up to three halogens; each of R^4 - R^8 and R^9 - R^{12} independently represents hydrogen or halogen, and in particular R^7 and R^{12} each independently represents halogen and R^4 - R^6 , R^8 and R^9 - R^{11} represent hydrogen. Alternatively, R^7 is halogen and R^4 - R^8 and R^9 - R^{11} are hydrogen. Particular examples of Y as C_{1-4} alkyl include methyl, ethyl propyl, cyclopropyl, cyclobutyl, 2-methyl-propyl and tert.-butyl; particular examples of Y as C_{2-4} alkenyl include ethenyl, 1-propenyl and 2-propenyl; particular examples of Y as C_{2-4} alkynyl include ethynyl, 1-propenyl and 2-propenyl.

In one embodiment relating to formula I' R^1 represents ethyl, cyclopropyl or cyclobutyl; X represents C_{1-3} alkyl optionally substituted with F; Q represents $-NH-$; Y represents C_{1-4} alkyl, which may optionally be substituted with up to three halogens; each of R^4 - R^8 and R^9 - R^{12} independently represents hydrogen or halogen, and in particular, R^7 is halogen and R^4 - R^6 , R^8 and R^9 - R^{11} are hydrogen. Particular examples of Y as C_{1-4} alkyl include methyl, ethyl propyl, cyclopropyl, cyclobutyl, 2-methyl-propyl and tert.-butyl.

In one embodiment, the invention provides compounds selected from the list

- 1a** 2-Cyclopentyl-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 1b** 2-Cyclopropyl-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 1c** 2-Cyclobutyl-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 1d** 2-Cyclohexyl-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide

- 1e** 3-Methyl-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethylamino)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 1f** 3-Methyl-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 5 **1g** 3-Methyl-1-oxo-2-piperidin-1-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 1h** 2-tert-Butylamino-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 1i** 2-Isopropylamino-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 10 **1j** 3-Methyl-2-morpholin-4-yl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 1k** 3-Methyl-1-oxo-2-propyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 15 **1l** 2-Butyl-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 1m** 3-Methyl-2-(3-methyl-butyl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 1n** 2-(2-Methoxy-ethyl)-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 20 **1o** 3-Methyl-1-oxo-2-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 1p** 3-Methyl-1-oxo-2-pentyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 25 **1q** 3-Methyl-2-(2-methylsulfanyl-ethyl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 1r** 2-Ethoxy-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 1s** 2-Cyclobutylamino-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-cyclopropyl-phenyl-methyl)-amide
- 30 **1t** 2-Cyclopentylamino-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-cyclopropyl-phenyl-methyl)-amide

57

- 1u** 2-Ethoxy-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-cyclopropyl-phenyl-methyl)-amide
- 1v** 8-Chloro-2-ethoxy-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 5 **1w** 8-Chloro-2-isobutoxy-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 1x** 8-Chloro-3-methyl-1-oxo-2-propoxy-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 1y** 2,3-Dimethyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 10 **1z** 2-Isopropyl-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 1aa** 2-(2,2-Difluoro-propyl)-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 15 **2a** 2-Ethylamino-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 2b** 3-Methyl-1-oxo-2-propylamino-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 2c** 2-Butylamino-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 20 **2d** 2-Isobutylamino-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 2e** 2-(2,2-Dimethyl-propylamino)-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 25 **2f** 2-(Cyclopropylmethyl-amino)-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 2g** 3-Methyl-2-(3-methyl-butylamino)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 2h** 8-Chloro-2-ethylamino-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 30 **2i** 2-Ethylamino-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-cyclopropyl-phenyl-methyl)-amide

- 2j** 8-Fluoro-2-isobutylamino-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-cyclopropyl-phenyl-methyl)-amide
- 2k** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-propylamino-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-cyclopropyl-phenyl-methyl)-amide
- 5 **2l** 8-Chloro-3-methyl-1-oxo-2-propylamino-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 2m** 8-Chloro-2-isobutylamino-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 2n** 2-Ethylamino-1-oxo-3-(2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-
- 10 carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 2o** 1-Oxo-3-(2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl)-2-propylamino-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 2p** 2-Ethylamino-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 15 **2q** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-propylamino-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2r** 2-Ethylamino-8-fluoro-1-oxo-3-(2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2s** 2-Ethylamino-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-
- 20 cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2t** 2-Ethylamino-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 2u** 8-Fluoro-3-methyl-2-methylamino-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-cyclopropyl-phenyl-methyl)-amide
- 25 **2v** 8-Fluoro-3-methyl-2-methylamino-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2w** 2-Ethylamino-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2x** 8-Fluoro-3-methyl-2-methylamino-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-
- 30 cyclopropyl-(3,4-difluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2y** 2-Ethylamino-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3,4-difluoro-phenyl)-methyl]-amide

- 2z** 8-Fluoro-3-methyl-2-methylamino-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3,4-difluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2aa** 2-Ethylamino-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3,4-difluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 5 **2ab** 8-Iodo-3-methyl-1-oxo-2-propylamino-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2ac** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-propylamino-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid 3-iodo-benzylamide
- 3a** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-propyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 10 **3b** 8-Chloro-3-methyl-1-oxo-2-propyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 3c** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-propyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 15 **3d** 5,8-Difluoro-3-methyl-1-oxo-2-propyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 4a** 8-Fluoro-2,3-dimethyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 4b** 8-Fluoro-2-isopropyl-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 20 **4c** 2-Cyanomethyl-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 4d** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 25 **4e** 2-(2,2-Difluoro-propyl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 4f** 8-Fluoro-2-(2-methoxy-ethyl)-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 4g** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 30 **4h** 8-Fluoro-3-methyl-2-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide

- 4h** 2-Allyl-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 4i** 8-Fluoro-3-methyl-2-(3-morpholin-4-yl-propyl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 5 **4i** 2-(3-Methoxy-propyl)-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 4j** 6,8-Difluoro-3-methyl-1-oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 4k** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-
- 10 carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 4k** 3-Methyl-1-oxo-2-prop-2-ynyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 4l** 8-Fluoro-1-oxo-3-(2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl)-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 15 **4m** 2-Cyclopropylmethyl-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 4n** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-(5-oxo-pyrrolidin-2-ylmethyl)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 4o** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-piperidin-3-ylmethyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic
- 20 acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 4p** 8-Fluoro-2-(2-hydroxy-ethyl)-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 4q** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-(R)-tetrahydro-furan-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 25 **4r** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-(S)-tetrahydro-furan-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 4s** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 4t** 2-Ethoxy-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-
- 30 cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 4u** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-propoxy-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide

- 4v** 2-Ethoxy-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 4w** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-propoxy-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 5 **4x** 2-Allyl-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 4y** 2-Allyl-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 4z** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-prop-2-ynyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 10 **4aa** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-prop-2-ynyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 4ab** 2-Cyclopropylmethyl-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 15 **5a** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-(S)-1-pyrrolidin-2-ylmethyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 5b** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-(R)-1-pyrrolidin-3-ylmethyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 5c** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-(S)-1-pyrrolidin-3-ylmethyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 20 **5d** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-(R)-1-pyrrolidin-2-ylmethyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 5e** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-(S)-1-pyrrolidin-2-ylmethyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 25 **5f** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-(R)-1-pyrrolidin-2-ylmethyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 5g** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-(R)-pyrrolidin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 5h** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-(S)-pyrrolidin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 30 **6a** 8-Fluoro-1-oxo-3-piperazin-1-ylmethyl-2-propyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide

62

- 6b** 8-Fluoro-1-oxo-3-piperazin-1-ylmethyl-2-propyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 6c** 3-(4-tert-Butyl-piperazin-1-ylmethyl)-8-chloro-1-oxo-2-propyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 5 **6d** 8-Chloro-1-oxo-3-(2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl)-2-propyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 6e** 8-Fluoro-1-oxo-3-(2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl)-2-propyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 6f** 3-(4-tert-Butyl-piperazin-1-ylmethyl)-8-fluoro-1-oxo-2-propyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 10 **6g** 3-((2R,5S)-2,5-Dimethyl-piperazin-1-ylmethyl)-8-fluoro-1-oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 7a** 8-Fluoro-3-methyl-2-((S)-1-methyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 15 **7b** 2-((S)-1-Ethyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 7c** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-((S)-1-propyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 20 **7d** 2-((S)-1-Acetyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 7e** 8-Fluoro-3-methyl-2-((R)-1-methyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 7f** 2-((R)-1-Ethyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 25 **7g** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-((R)-1-propyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 7h** 2-((R)-1-Acetyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 30 **7i** 8-Fluoro-3-methyl-2-((R)-1-methyl-pyrrolidin-3-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide

7j 8-Fluoro-3-methyl-2-((S)-1-methyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide

7k 2-((S)-1-Ethyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid[(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide

5 **7l** 8-Fluoro-3-methyl-2-((R)-1-methyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide

8a 2-Ethylamino-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-1-(4-fluoro-phenyl)-propyl]-amide

10 **8b** 2-Ethylamino-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-amide

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

9a 8-Fluoro-3-fluoromethyl-1-oxo-2-propylamino-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide

15 **10a** 8-Fluoro-2-(3-fluoro-propylamino)-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide

10b 8-Fluoro-2-(2-fluoro-ethylamino)-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide

20 **10c** 2-(2,2-Difluoro-ethylamino)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide

10d 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-prop-2-ynylamino-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide

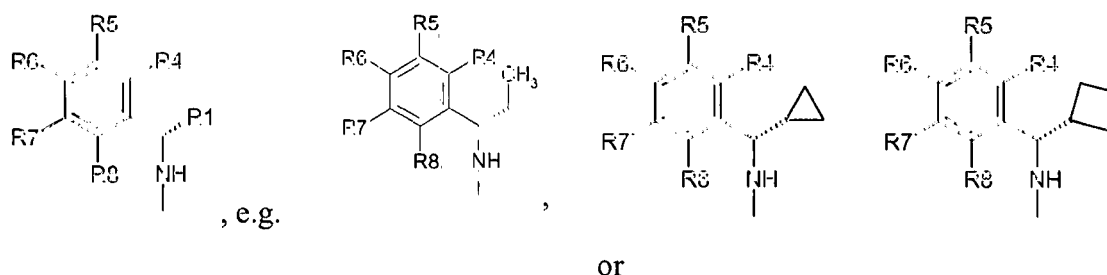
11a 2-Ethylamino-8-hydroxy-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-cyclopropyl-phenyl-methyl)-amide

25 Further, the compounds of the invention may exist in unsolvated as well as in solvated forms in which the solvent molecules are selected from pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol and the like. In general, such solvated forms are considered equivalent to the unsolvated forms for the purposes of this invention.

30 The compounds of the present invention may have one or more asymmetric centres and it is intended that any optical isomers (i.e. enantiomers or diastereomers), in the form of 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 CH^1 , A may be an asymmetrical 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 at 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, mono-enantiomeric 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 [Fiaramonti, *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 bronchoconstriction [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 or prevention 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, inflammatory bowel syndrome, PTSD, dementia and agitation and delirium in the elderly.

Schizophrenia is 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

66

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
5 "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
10 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,
15 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
20 difficulties in integrating thoughts, feelings and behaviour, or difficulties in extinction of irrelevant thoughts.

Imaging methods such as positron emission tomography (PET) have become important techniques in the clinical development of drugs. Compounds, with high affinity for the relevant target labeled with short-lived radionuclides are administrated e.g. intravenously
25 to animals such as humans for PET measurements. The conventional strategy is to examine the inhibition of the signal of the labeled compound (PET ligand) by an unlabeled test compound. This will enable the determination of the correlation between the concentration of the test compound in plasma and the occupancy at the target in question. Such information is of critical importance for the dose finding in clinical development of drugs. The "effective
30 amount" of a PET ligand is an amount adequate for obtaining a specific signal for the target in question. A specific signal is the difference between the signal obtained by the receptor

bound PET ligand alone and the signal obtained by the receptor bound PET ligand in presence of a test compound binding to the target in question.

Preferably, a compound to be used in the treatment of a CNS disease is able to enter the brain in an adequate amount at an adequate rate i.e. the compound must possess

5 properties allowing it to pass the blood brain barrier.

The ability of a compound to permeate the blood-brain barrier relies partly on the physico-chemical properties that influence the passive transport across the cell layer. Another factor influencing permeability across the BBB is efflux transport, e.g. mediated by the P-gp transporter located in the cell layer, which prevents certain compounds from entering the

10 brain.

Furthermore, in order to minimize peripheral side effects, a high ratio between the steady-state brain and plasma concentration is desired to achieve a high CNS activity while maintaining minor amounts of compound in the plasma. To achieve that, it is mandatory that a certain fraction of the compound is free of binding to plasma proteins, i.e. a high plasma

15 free fraction is beneficial.

Compounds of the present invention, in particular 2-alkyl-amino-isoquinolines (i.e. compounds of the present invention wherein Q is NH, such as wherein Q is NH; Y is optionally substituted C₁₋₆alkyl; X is C₁₋₆alkyl; R⁴-R¹² is H or halogen; and A is CH) have been shown to possess excellent BBB permeability. This may be explained by the fact that in

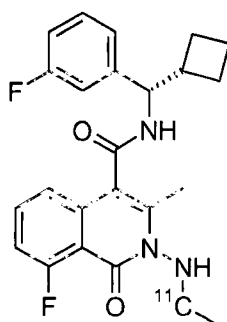
20 general, these compounds benefit from a high passive permeability as well as no or low affinity for the P-gp transporter. In addition to that, a high plasma free fraction is a common feature for these compounds, as shown in the examples.

In one embodiment, the invention provides compounds useful as PET ligands, i.e. defined by formula I' wherein each C can be the ¹¹C isotope and each F can be the ¹⁸F isotope, wherein said compound comprises at least one of said isotopes; and

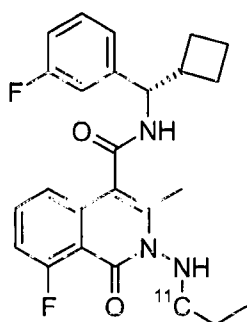
25 pharmaceutically acceptable salts thereof.

In one embodiment the present invention provides radiolabeled compounds of formula I', in particular selected from the undermentioned list

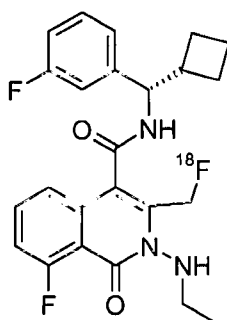
68



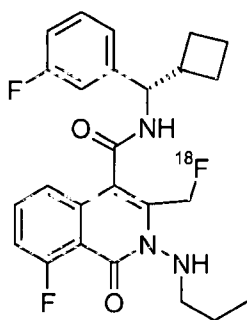
2-((1-¹¹C)-ethylamino)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide



- 5 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-((1-¹¹C)-propylamino)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide



2-ethylamino-8-fluoro-3-(¹⁸F)-fluoromethyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide



- 10 8-Fluoro-3-(¹⁸F)-fluoromethyl-1-oxo-2-propylamino-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide

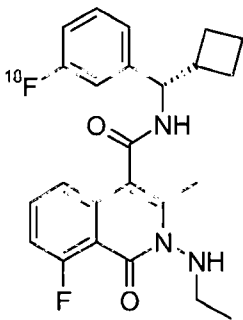
CCN[C@@H]1C(=O)N(C(=O)N[C@H](c2cc(F)ccc2)C3CCC3)c2cc(F)ccc21

- CCN(C)C(=O)c1cc(F)ccc1C(=O)N[C@H](c2ccccc2F)C3CCC3

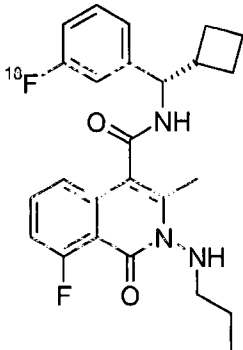
CCCCN1C(=O)c2cc(F)ccc2C(=O)N1C(=O)N[C@H](c3cc(F)ccc3)C4=CC=CC=C4

- 10 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-propylamino-1,2-dihydro-isoquinoline-4-(¹¹C)-carboxylic acid
[(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide

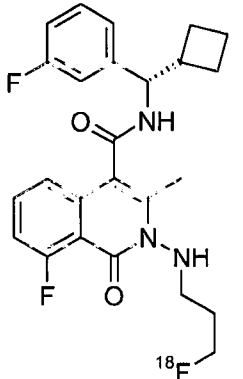
70



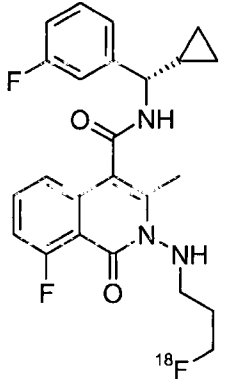
2-Ethylamino-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-(¹⁸F)-fluoro-phenyl)-methyl]-amide



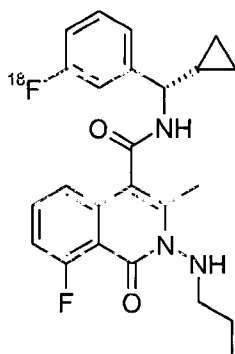
5 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-propylamino-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-(¹⁸F)-fluoro-phenyl)-methyl]-amide



8-Fluoro-2-(3-(¹⁸F)-fluoro-propylamino)-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide



8-Fluoro-2-(3-(¹⁸F)-fluoro-propylamino)-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide



5 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-propylamino-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-(¹⁸F)-fluoro-phenyl)-methyl]-amide

In one embodiment, the present invention relates to the use of a PET ligand of the present invention for determination of the binding occupancy of an NK3 ligand at the NK3 receptor.

10 In one embodiment, the present invention relates to a method for determining binding occupancy at the NK3 receptor of an NK3 ligand by use of a PET ligand of the present invention.

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

15 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;

20 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

25 hypersensitivity; bronchoconstriction; chronic obstructive pulmonary disease; urinary incontinence; gut inflammation; inflammatory bowel syndrome; PTSD; dementia and agitation and delirium in the elderly the method comprising the administration of a

72

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
5 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
10 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
15 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
20 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 (e.g. compounds of the present invention) and D2
25 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. bring about a normalisation of the prolactin level. A combined use of NK3
30 antagonists (e.g. compounds of the present invention) and D2 antagonists may thus address some of the safety issues associated with D2 antagonists administration. Similarly, NK3 antagonists (e.g. compounds of the present invention) 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
5 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.

10 Such combined administration of compounds of the present invention and other anti-psychotic compounds may be sequential or concomitant. Examples of D2 antagonists or partial agonists include haloperidol, chlorpromazine, sulpirid, risperidone, ziprasidon, olanzapine, quetiapin, clozapine and aripiprazole.

15 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
20 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.

25 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; 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;
30 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; inflammatory bowel syndrome, PTSD; dementia and agitation and delirium in the elderly.

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.

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 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 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; inflammatory bowel syndrome; PTSD; dementia and agitation and delirium in the elderly.

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 treatment of the positive, negative and/or cognitive symptoms of schizophrenia.

78

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. 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 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 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.

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.

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.

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.

77

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.

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, 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 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, clozapine and aripiprazole

In one embodiment, the invention relates to a pharmaceutical kit comprising a container containing a compound of the present invention and a separate container containing an anti-psychotic drug, such as typical anti-psychotics, atypical anti-psychotics, 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, clozapine and aripiprazole.

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
5 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
10 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 a 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
15 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
20 "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).

79

SYNTHETIC ROUTES

The compounds of the present invention of the general formula I, wherein R^1 - R^{12} , A, X, Q, and Y are as defined above can be prepared by the methods outlined in the following reaction schemes and examples. In the described methods it is possible to make use of

5 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.

10 In the intermediate compounds of the general formulae II – XXXI, R^1 - R^{12} , A, X, Q, 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

15 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

20 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 II, III, VI, XI, XX, and XXI 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.

25 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 (Scheme 1). Such arylation reaction is

30 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 condensed with amino
compounds of the general formula VI with or without appropriate solvent under the heating
5 conditions with the formation of isoquinolinones 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 amino compounds of the general formula VI in the presence of the appropriate
dehydrating agent such as tetraethoxysilane under heating conditions or at ambient
10 temperature in the presence of a catalytic amount of acid such as acetic acid. Then, the
cyclisation reaction with the formation of isoquinolinones 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 (Scheme 1).

Furthermore, isoquinolinones of the general formula VIII can be obtained directly
15 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 Hurtley 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
are readily available from ketoesters III and amino compounds VI under conditions described
20 above for preparation of enamines of the general formula VII (Scheme 1).

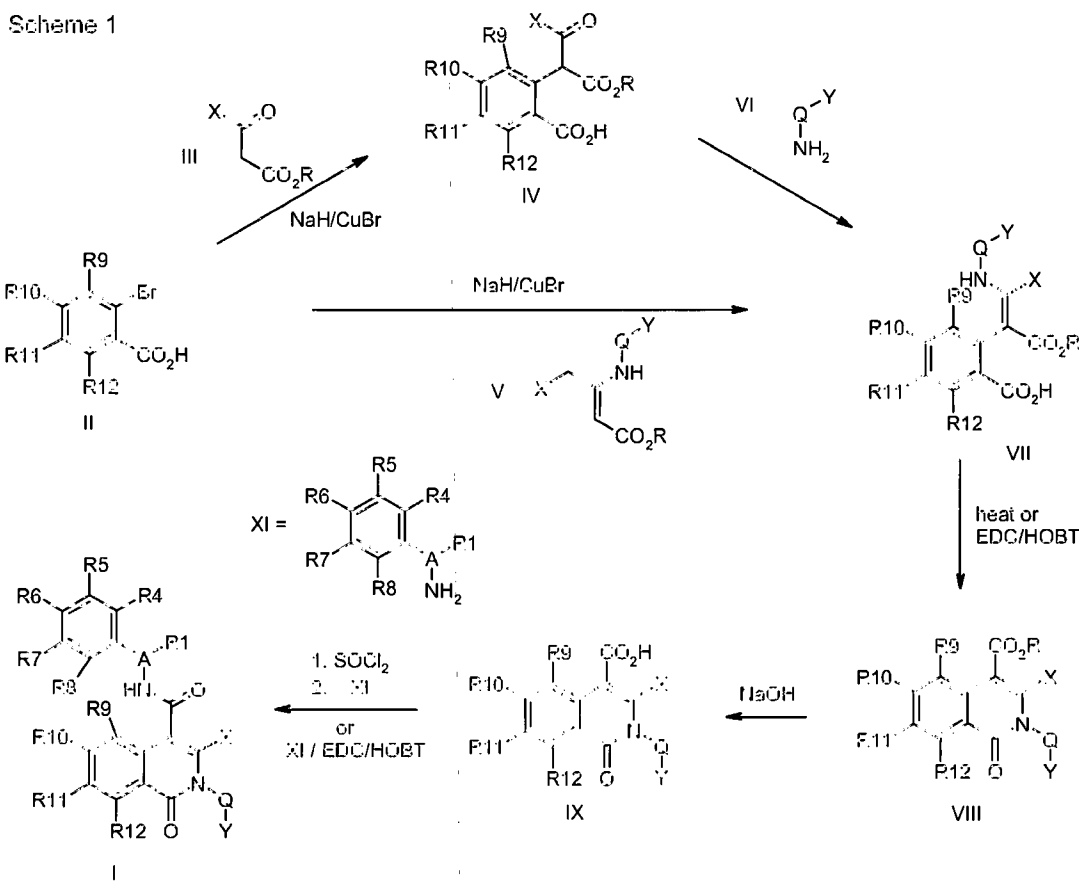
Compounds of the general formula VIII are readily hydrolyzed to acids of the general
formula IX under conditions for ester hydrolysis well known to chemists skilled in the art.
Finally, the subsequent coupling with amines (A = C) or hydrazines (A = N) of the general
formula XI leads to the formation of the compounds of the invention of the general formula I
25 (Scheme 1). 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. Hydrazides of the
general formula I (A = N) where R1 = H can be converted to disubstituted hydrazides of the
same general formula where R1 is not hydrogen by acylation, alkylation or arylation
30 reactions with appropriate acylation or alkylation reagents such as but not limited to acid
chlorides, carbamoyl chlorides, chloroformates or alkylhalogenides.

81

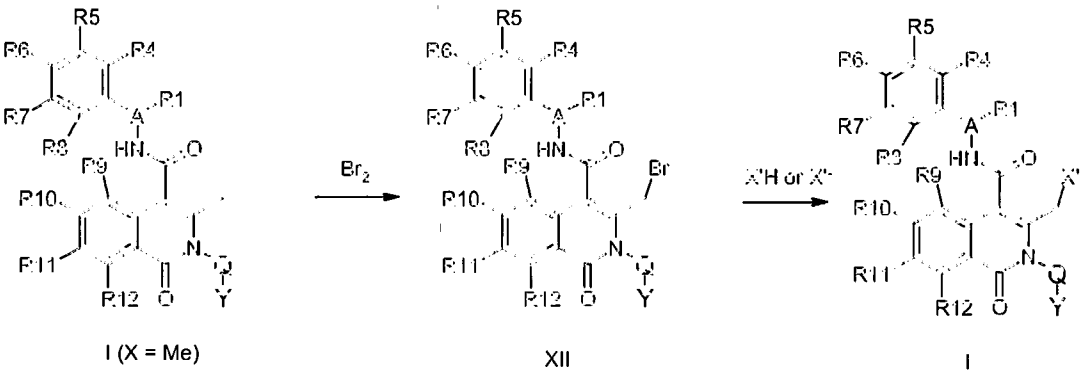
Compounds of the general formula I where X is methyl can be converted to the compounds of the general formula XII by regioselective bromination reaction in the presence of bromination reagent such as bromine. Then the bromine atom can be substituted by various nucleophiles of the general formula X'-H or X'' with the formation of the compounds of the invention of the general formula I as shown in Scheme 2. 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-P¹² and X using standard methods of organic synthesis known to the person of ordinary skill in the art.

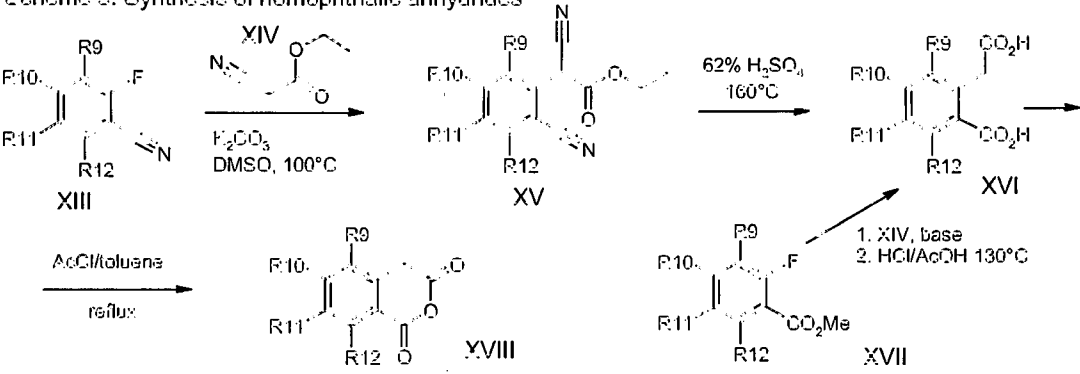
Scheme 1



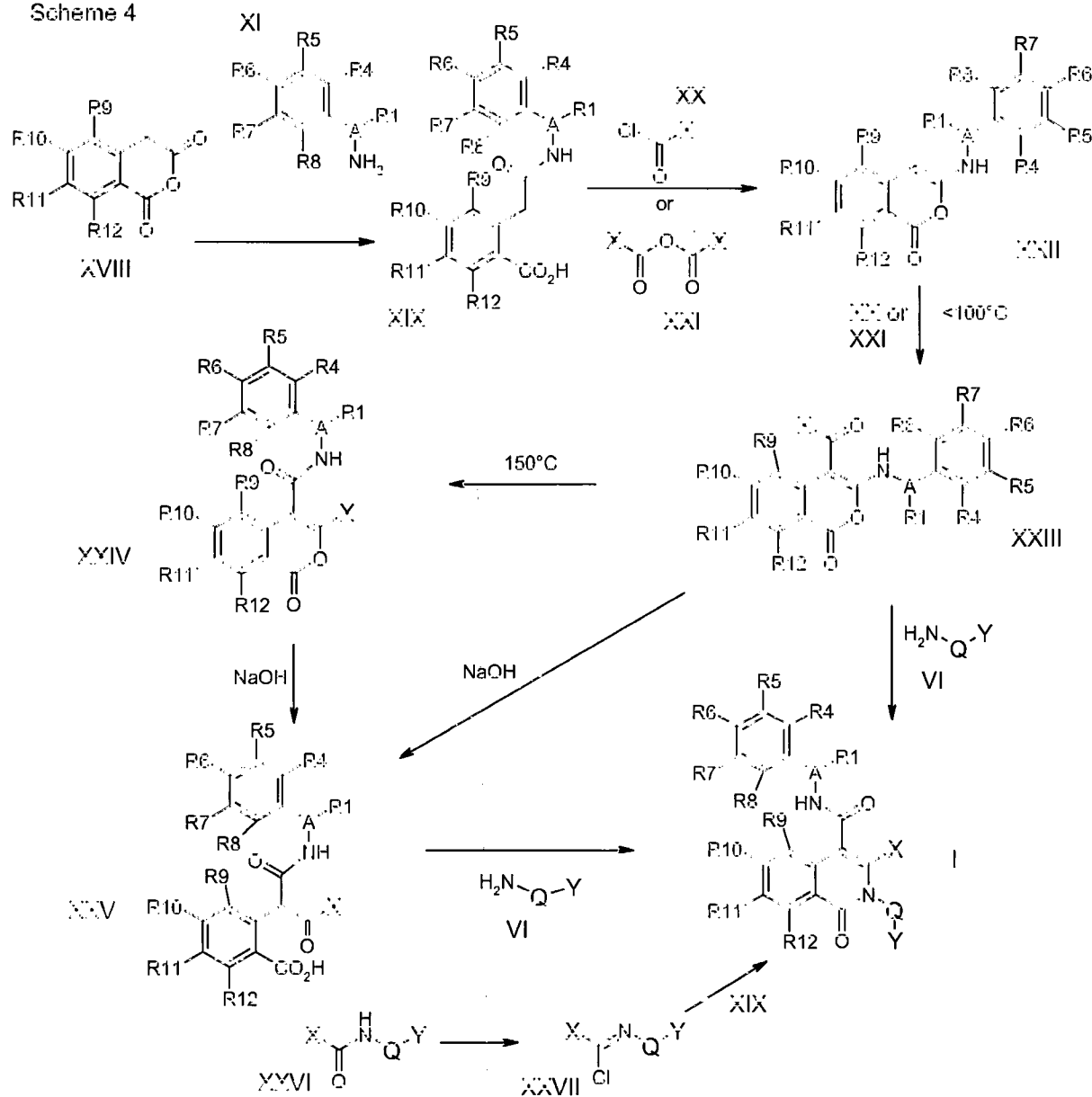
Scheme 2



Scheme 3. Synthesis of homophthalic anhydrides

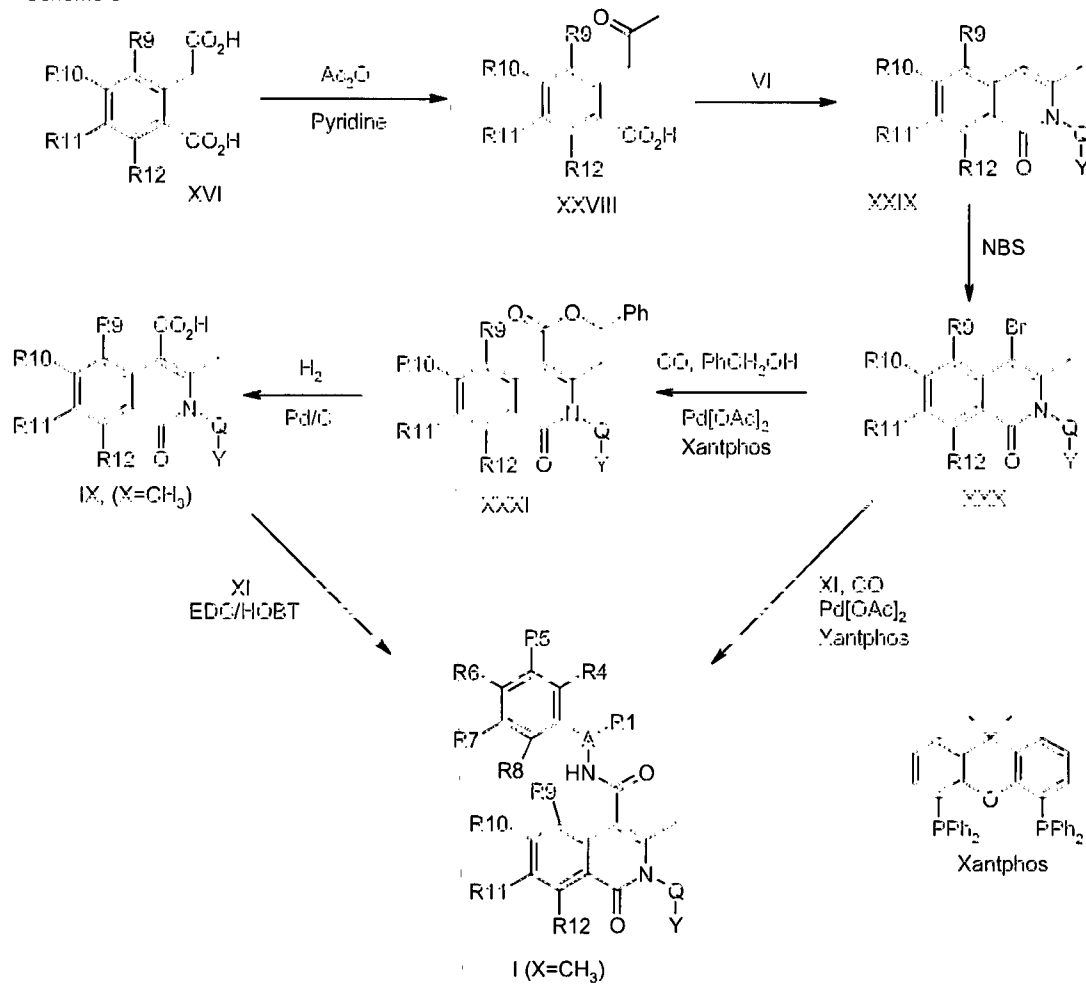


Scheme 4



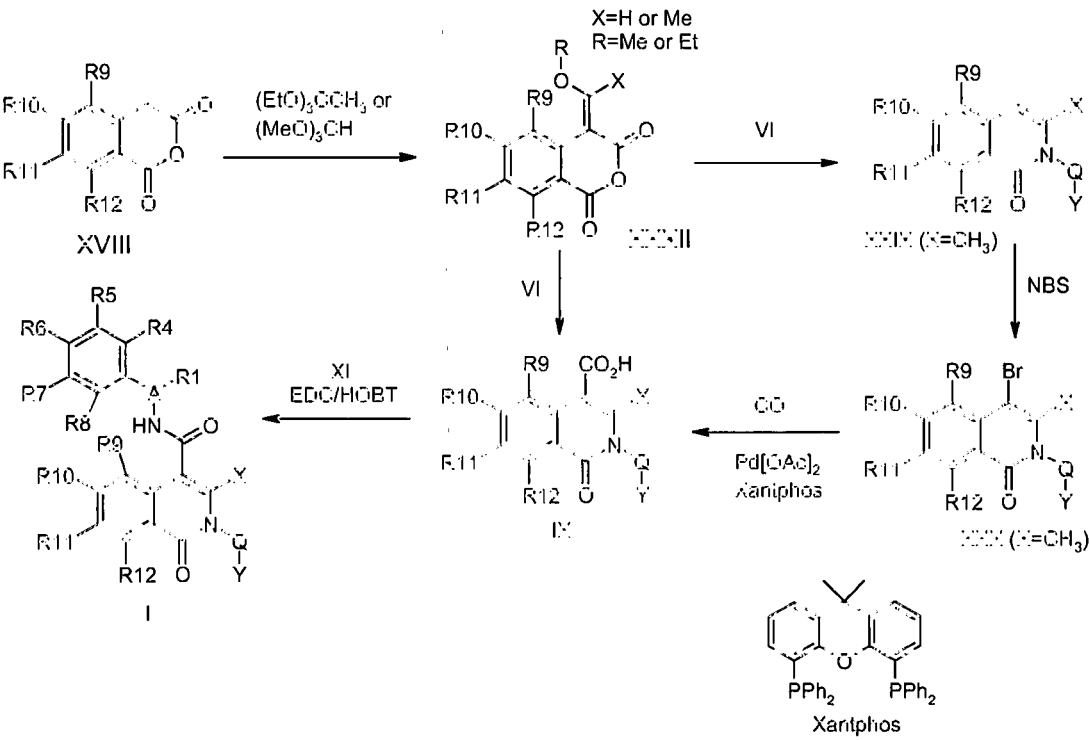
84

Scheme 5

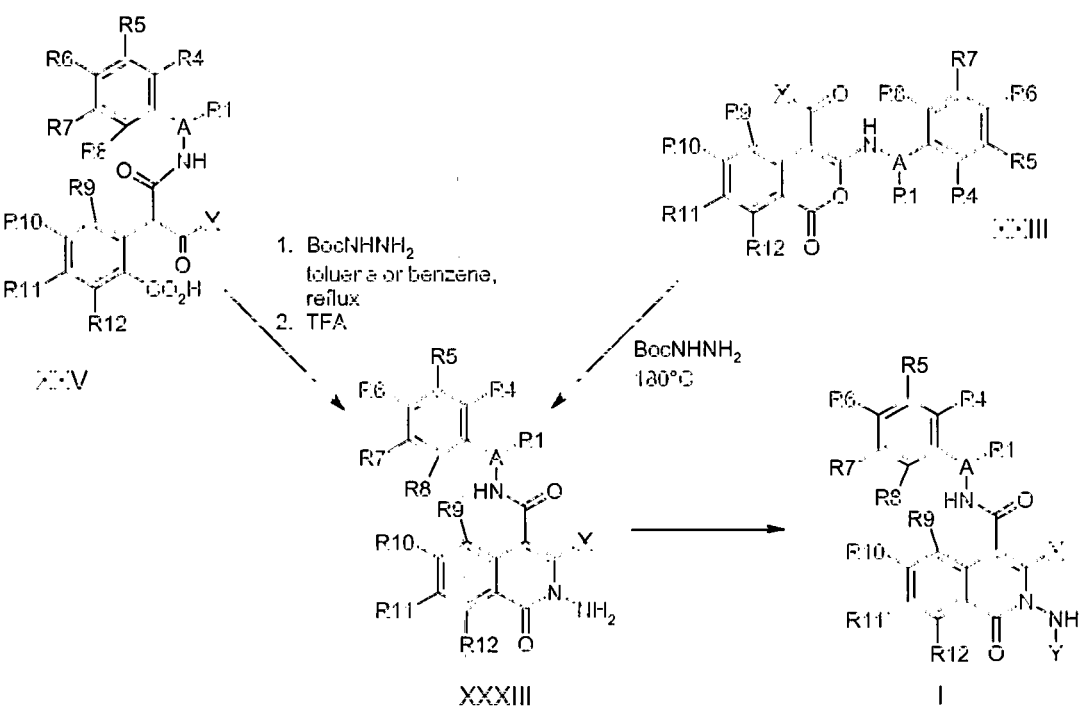


25

Scheme 6



Scheme 7



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.

5 Homophthalic anhydrides are either commercially available or can be prepared as shown in

86

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.

5 The coupling products are hydrolyzed in the presence of strong acids such as sulfuric or 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
10 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,
15 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
20 $+150^{\circ}\text{C}$ 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 tetrahydrofuran 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
25 invention of the general formula I by condensation with amino compounds of the general formula VI under the same conditions as described above for condensation with keto-acids of the general formula IV. In some cases, this condensation can be performed with amino compounds bearing protective groups on the additional nitrogen present in the molecule (scheme 7). Then the protective group is removed and this nitrogen can be further derivatised
30 e.g. by a reductive alkylation as shown in scheme 7.

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

imidoyl 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 amino compounds of the general formula VI and corresponding carboxylic acids or their anhydrides or acid chlorides of the general formula XX and XXI, respectively.

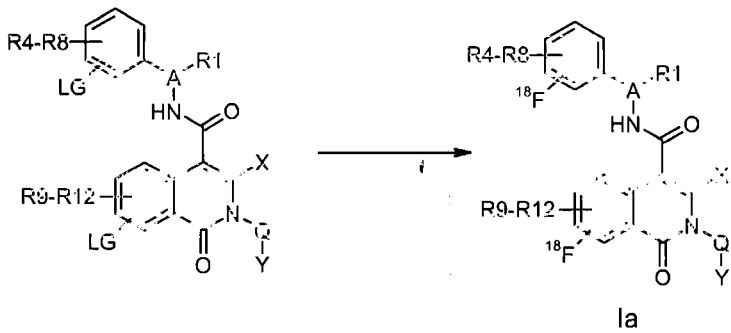
5 In addition to the above methods, carbonylation reaction, in particular, the three-component coupling of an aryl halide, carbon monoxide, and a nucleophile, such as amine or alcohol (Schoenberg, A.; Bartoletti, I.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3318; Schoenberg, A.; Heck, R. F. *J. Org. 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-
10 acids of the general formula XXVIII in one-pot acylation – decarboxylation reaction in acetic anhydride (in the case of acetic anhydride, the substituent X is Me) and in the presence of pyridine followed by condensation with amino compounds 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
15 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.
20 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 (see scheme I).

25 Alternatively, homophthalic anhydrides of the general formula XVIII are converted into enolethers of the general formula XXXII by refluxing in ortho-esters such as triethyl orthoacetate or trimethyl orthoformate. Depending on the substituent X (X=Me or H) and the amino compound of the general formula VI, the reaction with VI under heating conditions in the appropriate solvent such as ethanol or acetonitrile may provide either acids of the general
30 formula IX or decarboxylated compounds of the general formula XXIX. The latter can be converted into acids of the general formula IX as described above (scheme 5) by bromination

88

and carbonylation reactions. As also described above, acids of the general formula IX are readily converted into compounds of the invention.

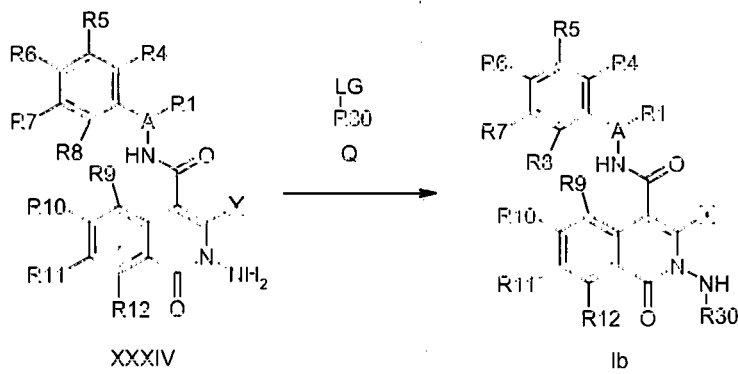
Scheme 8



5 where one or two of R4-R12 are a leaving group (LG) such as but not limited to fluoride, chloride, bromide, nitro, tertiary amine or iodoarene.

Fluorine-18 labelled compounds of formula Ia can be prepared by substitution of a leaving group (LG) with fluoride-18 anions as shown in scheme 8.

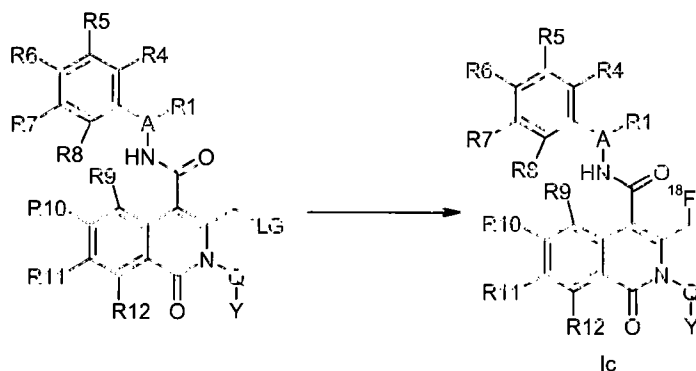
Scheme 9



10 where LG is a leaving group such as but not limited to chloride, bromide or trifluoromethylsulfonate and P30 is a C2-4 alkyl, where one carbon atom is a ¹¹C-isotope, or the C2-4 alkyl is substituted with 1-2 ¹⁸F-isotopes.

Isotope labelled compounds of formula Ib can be prepared by reaction of compounds of formula XXXIV with isotope labelled alkylating reagents such as compounds of formula Q
15 as shown in scheme 9.

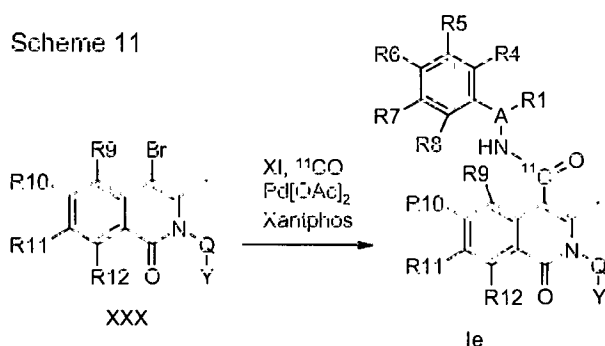
Scheme 10



where LG is a leaving group such as but not limited to chloride, bromide or trifluoromethylsulfonate.

Fluorine-18 labelled compounds of formula Ic can be prepared by substitution of a leaving group (LG) with fluoride-18 anions as shown in scheme 10.

Scheme 11



Carbon-11 labelled compounds of formula Ic can be prepared by 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-11 monoxide promoted by a catalyst, for example palladium acetate – as shown in scheme 11.

Examples

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 CEM-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 by Analyst Software. Column: Symmetry C18 3.5 µm, 4.6 x 30 mm 30 X 4.6 mm; Injection Volume: 5 µL; 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
2.0	10.0

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

Analytical LC-MS, method C: The same conditions as analytical LC-MS, method A but with the following modifications: Solvent B: Methanol with 0.035% TFA; Flow: 3.0 mL/min; Gradient: 0.01 min 17% B (v/v); 0.27 min 28% B; 0.53 min 39% B; 0.80 min 50% B; 1.07 min 59% B; 1.34 min 68% B; 1.60 min 78% B; 1.87 min 86% B; 2.14 min 93% B; 2.38 min 100% B; 2.40 min 17% B; 2.80 min 17% B.

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:

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

10

LC- High resolution MS was performed on Bruker Daltonics micrOTOF instrument with electrospray ion source and time-of-flight mass detector.

^1H NMR spectra were recorded at 500.13 MHz on a Bruker Avance DPX-500 instrument at T=303.3 K. ^{13}C NMR and ^{19}F NMR were recorded on the same instrument.

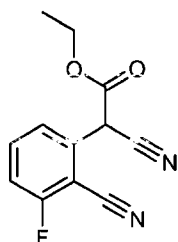
- 15 Variable temperature ^1H NMR spectra were recorded at 250 MHz on a Bruker Avance DPX-250 instrument. Deuterated dimethyl sulfoxide ($\text{DMSO}-d_6$, 99.8%D) was used as solvent unless noted otherwise. Tetramethylsilane was used as internal reference standard unless noted otherwise. Chemical shift values are expressed in ppm-values relative to tetramethylsilane unless noted otherwise. The following abbreviations or their combinations
- 20 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

- 25 Microsynth instrument from Milestone. When a reaction was heated in a microwave instrument, it was cooled to 25°C before the next process step.

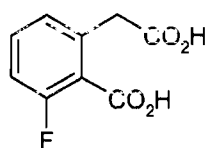
Preparation of intermediates

Synthesis of homophthalic anhydrides of the general formula XVIII:



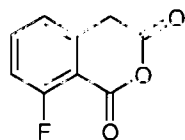
Cyano-(2-cyano-3-fluoro-phenyl)-acetic acid ethyl ester.

- 5 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 (CO_2 evolution) and extracted with ethyl acetate (600 mL). The organic phase was washed with brine (100 mL) and evaporated to give 55.1 g
- 10 of a pale yellow solid that was used in the next step without further purification. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 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).



2-Carboxymethyl-6-fluoro-benzoic acid.

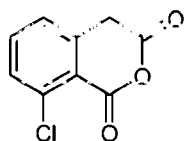
- 15 A mixture of 62% sulfuric acid (2:1 conc. H_2SO_4 in water, 400 mL) and cyano-(2-cyano-3-fluoro-phenyl)-acetic acid ethyl ester (52.0 g, 224 mmol) was stirred at $+150^{\circ}\text{C}$ overnight (16 hours). The reaction mixture was poured into ice (ca. 500 g) and 10.8 N aq. NaOH (500 mL) was added with cooling. The mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 500 mL) and the combined organic solution was washed with brine, dried over MgSO_4 and evaporated to give
- 20 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, $\text{DMSO}-d_6$): 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 (overlapping t (unres. dd), 1H), 7.45 (dd, $J=7.9$ Hz, $J=13.9$ Hz, 1H), 12.95 (br, CO_2H).



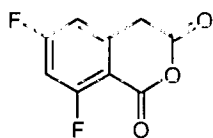
8-Fluoro-isochroman-1,3-dione.

- 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).

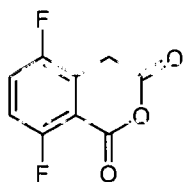
- 10 The following homophthalic anhydrides were obtained analogously by the described above 3-step procedure from corresponding fluorobenzonitriles and ethyl cyanoacetate:



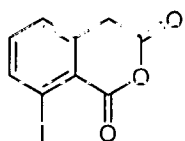
8-Chloro-isochroman-1,3-dione.



- 15 *6,8-Difluoro-isochroman-1,3-dione.*

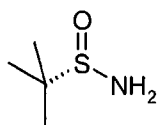


5,8-Difluoro-isochroman-1,3-dione.



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

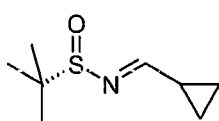
Synthesis of chiral and racemic amines of the general formula XI:



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

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.

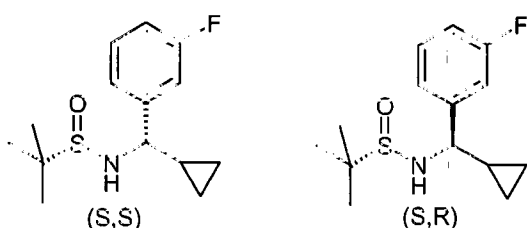
5



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

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, 1273: 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 CuSO_4 (120 g, 0.75 mol) in CH_2Cl_2 (1500 mL) was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was filtered and evaporated to give the title compound (39 g, yield 95%), which was used in the next step without further purification.

15



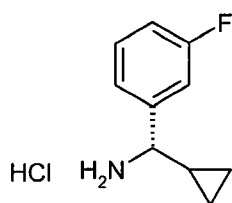
(S)-2-Methyl-2-propanesulfinic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide and (S)-2-Methyl-2-propanesulfinic acid [(R)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.

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.

Procedure A: To 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.

- 5 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%).
- 10 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
- 15 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=
- 20 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).

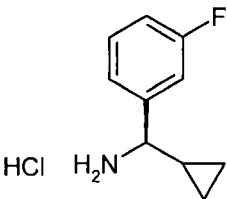


(S)-(+)-C-[C-Cyclopropyl-C-(3-fluoro-phenyl)]-methylamine hydrochloride

- 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.
- 25 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. $[\alpha]^{20}_D = +$ 52.69 (c = 10 mg/mL, CH₃OH). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, TMS=0): 7.44-7.39 (m, 1H),

98

7.25-7.19 (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.

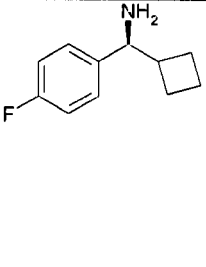
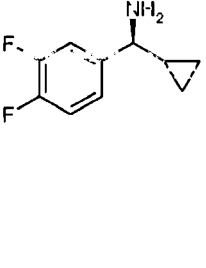
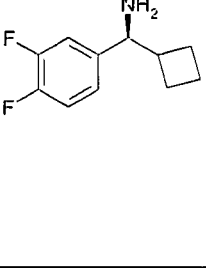
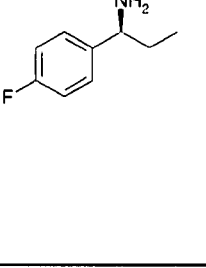
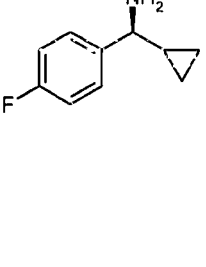
10

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

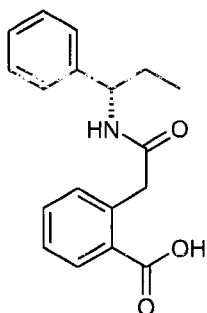
15 (S,S)-diastereoisomer was finally converted to a chiral amine with HCl.

Structure (HCl salt)	Chemical name	$[\alpha]^{20}_D$, (10mg/ml) MeOH	ee (chiral HPLC)	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz)
	<i>C-((S)-C-Cyclobutyl-C-phenyl)-methylamine</i>	+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).
	<i>C-[(S)-C-Cyclobutyl-C-(3-fluoro-phenyl)]-methylamine</i>	+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).

93

	<i>C-[(S)-C-Cyclobutyl-C-(4-fluoro-phenyl)]-methylamine</i>	+26.98	100	7.45-7.41 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 2H), 4.22 (d, <i>J</i> = 10.6 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>(S)-1-(4-Fluoro-phenyl)-propylamine</i>	+14.83	98.7	7.53-7.50 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 2H), 4.21 (dd, <i>J</i> = 9.2 Hz, 5.6 Hz, 1H), 2.13-1.91 (m, 2H), 0.89 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
	<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)

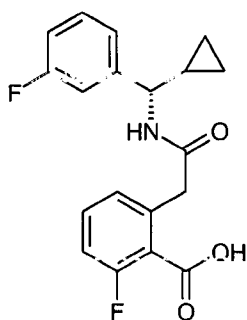
Synthesis of acid-amides of the general formula XIX:



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

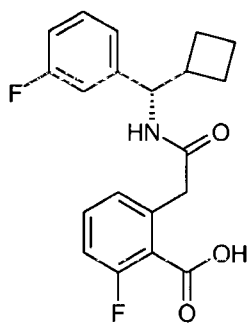
A mixture of homophthalic anhydride (810 mg, 5 mmol) and (S)-(-)-1-phenylpropylamine (676 mg, 5 mmol) in acetonitrile (15 ml) was heated under microwave irradiation at +150°C for 15 min. White precipitate was collected by filtration, washed with heptane and dried in vacuo to give pure title compound 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 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).

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 used in the next steps without further purification.



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

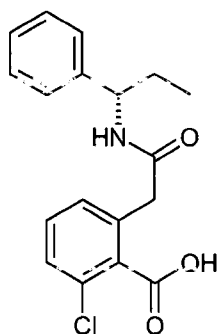
LC-MS (m/z) 346.2 (MH^+); t_R = 1.14. ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): 0.35 (m, 1H), 0.39 (m, 1H), 0.5 (m, 2H), 1.12 (m, 1H), 3.68 & 3.74 (two d of AB system, J = 15.2 Hz, 2H, CH_2), 4.25 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.05 (dt, J = 2.2, 8.05 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 8.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H, NH), 13.44 (br., CO_2H).



5

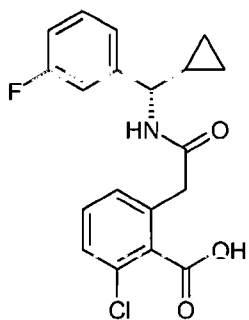
2-([(S)-Cyclobutyl-(3-fluorophenyl)-methyl]-carbamoyl)-methyl)-6-fluorobenzoic acid.

LC-MS (m/z) 360.2 (MH^+); t_R = 1.31.

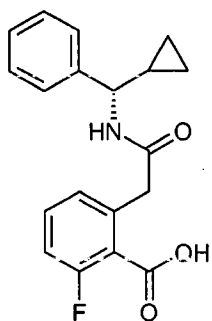


2-Chloro-6-([(S)-1-phenyl-propylcarbamoyl)-methyl]-benzoic acid.

- 10 LC-MS (m/z) 332.2 (MH^+); t_R = 1.19. ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): 0.84 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.68 (quintet, J = 7.3 Hz, 2H), 3.54 & 3.61 (two d of AB system, J = 15.3 Hz, 2H, CH_2), 4.67 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 7.19-7.4 (m, 8H), 8.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H, NH), 13.64 (br., CO_2H).

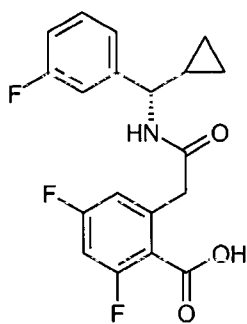


2-Chloro-6-([(S)-cyclopropyl-(3-fluorophenyl)-methyl]-carbamoyl)-methyl)-benzoic acid.

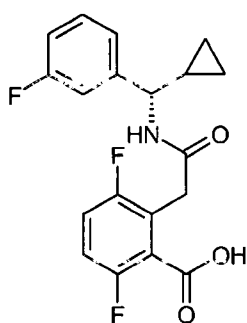


2-([(S)-Cyclopropyl-phenyl-methyl]-carbamoyl)-methyl)-6-fluoro-benzoic acid.

LC-MS (m/z) 328.4 (MH^+); t_R = 1.12.

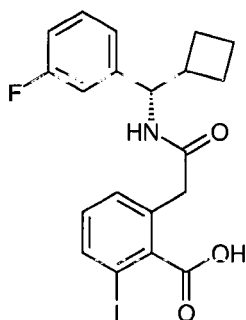


- 5 2-([(S)-Cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-carbamoyl)-methyl)-4,6-difluoro-benzoic acid.



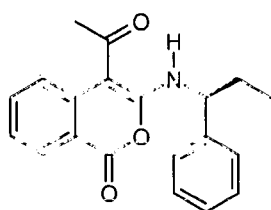
2-([(S)-Cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-carbamoyl)-methyl)-3,6-difluoro-benzoic acid.

(01)



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

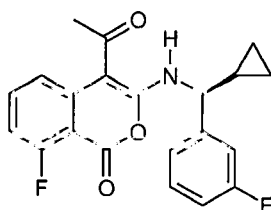
Synthesis of compounds of the general formula XXIII:



5 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 ($T_{\max} = +124^{\circ}\text{C}$) for 7 min and evaporated in vacuo at $+50^{\circ}\text{C}$ to give the title compound as a yellow-brown solid (11.1 g, purity 98% by NMP). LC-MS (m/z) 322.3 (MH^+); $t_R = 1.72$. ^1H

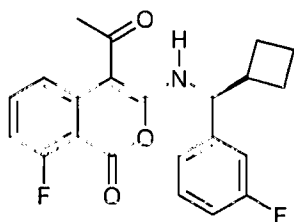
- 10 NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0.89 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.86-1.97 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 4.95 (q, $J=7.1$ Hz, 1H, $\text{CH}-\text{NH}$), 7.26 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.29 (unres. m, 1H), 7.36-7.41 (unres m., 3H), 7.71 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 11.53 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, NH). ^{13}C APT NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, $\delta(\text{DMSO}-d_6)=39.87$ ppm): 10.63 (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),
15 126.65 (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-fluoro-benzoic 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

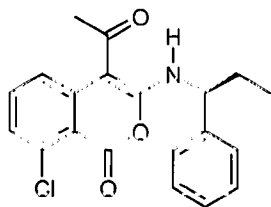
- 5 g, yield 103.5%, purity 95% according to ^1H NMR). LC-MS (m/z) 370.1 (MH^+); $t_R = 1.65$. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0.45-0.59 (m, 3H), 0.64 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 4.36 (t (unres. dd), 1H), 7.03 (dd, $J = 8.3, 10.7$ Hz, 1H), 7.12 (dt, $J = 1.9, 8.5$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 10.2$ 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).



10

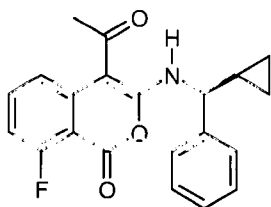
4-Acetyl-3-({[(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amino}-8-fluoro-isochromen-1-one.

LC-MS (m/z) 384.4 (MH^+); $t_R = 1.82$.



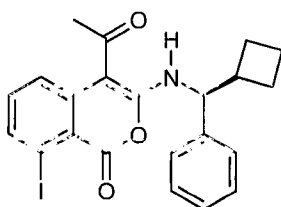
4-Acetyl-3-chloro-3-((S)-1-phenyl-propylamino)-isochromen-1-one.

- 15 2-Chloro-6-(((S)-1-phenyl-propylcarbamoyl)-methyl)-benzoic acid (11.4 g) and acetic anhydride (50 ml) were heated at 103°C for 60 min and evaporated to give 12.45 g of brown oil (purity ca 95% according to ^1H NMR). LC-MS (m/z) 355.2 (MH^+); $t_R = 1.82$. Analytically pure sample was prepared by recrystallisation (9 g from 30 ml of hot MeCN) to give the title compound (4.41 g) as a pale yellow solid after cooling (dry ice – EtOH bath)
- 20 and filtration. LC-MS (m/z) 355.2 (MH^+); $t_R = 1.82$. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.92 (m, 2H), 2.5 (s, 3H), 4.92 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H, CH-NH), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.39 (d (unres. m), $J = 4.3$ Hz, 4H), 7.59-7.66 (m, 2H), 11.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, NH).

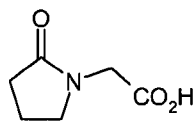


4-Acetyl-3-[(S)-cyclopropyl-phenyl-methyl]-amino-8-fluoro-isochromen-1-one.

LC-MS (m/z) 352.6 (MH^+); t_R = 1.62. ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): 0.48 (m, 2H), 0.54 (m, 1H), 0.64 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 4.39 (t (unres. dd), 1H), 7.04 (dd, J = 8.2, 10.8 Hz, 1H), 7.3 (t, J =7.3 Hz, 1H), 7.39 (t, J =7.6 Hz, 2H), 7.43 (d, J =7.3 Hz, 2H), 7.53 (d, 8.5 Hz, 1H), 7.7 (m, 1H), 11.39 (d, J =7.5 Hz, 1H, NH).



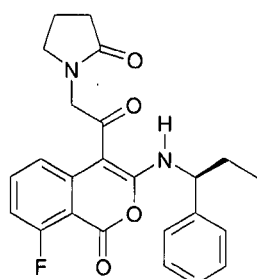
4-Acetyl-3-[(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amino-8-iodo-isochromen-1-one.



(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-acetic acid.

A mixture of 2-pyrrolidone (2.66 ml, 34 mmol) and NaH (60% in oil, 1.25 g, 31.3 mmol) in THF (75 ml) was stirred until gas evolution ceased (30 min). tert-Butyl 2-bromoacetate (4.45 ml, 30 mmol) was added and stirred at r.t. overnight then partitioned between water (200 ml) and ethyl acetate (200 ml) to give intermediate 2-(oxo-pyrrolidin-1-yl)-acetic acid tert-butyl ester (5.8 g). It was dissolved in acetic acid (40 ml) and conc. aq. HCl (6 ml) with gas evolution observed. After stirring at r.t. for 2 hours it was evaporated and recrystallized from toluene/ethanol to give 2.58 g of the title compound (60% yield). ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): 1.95 (quintet, J = 7.7 Hz, 2H), 2.24 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.38 (m, overlapping with H_2O (3.35 ppm), 2H), 3.91 (s, 2H), 12.77 (br., 1H).

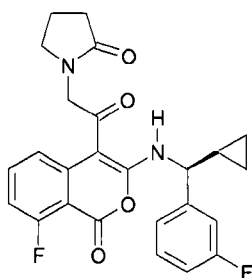
(9)



1-{2-[8-Fluoro-1-oxo-3-((S)-1-phenyl-propylamino)-1H-isochromen-4-yl]-2-oxo-ethyl}-pyrrolidin-2-one.

To a solution of 2-oxo-pyrrolidin-1-yl-acetic acid (1.56 g, 10.9 mmol) in 1,2-dichloroethane
5 (40 ml) oxalyl chloride (0.95 ml, 10.9 mmol) and DMF (1 drop) were added with gas
evolution observed. After stirring at r.t. for 1 hour, 2-fluoro-6-[[[(S)-1-phenyl-
propylcarbamoyl]-methyl]-benzoic acid (1.56 g, 4.95 mmol), triethylamine (2.1 ml, 14.9
mmol) and DMAP (85 mg, 0.1 eq.) were added and stirred at r.t. overnight. It was partitioned
between mixture of 0.2 M aq. HCl (100 ml) – brine (100 ml) and ethyl acetate (250 ml),
10 washed with water and evaporated to give 1.89 g of crude title compound used in the next
step without further purification.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, selected resonances): 4.51 & 4.58 (two d of AB system,
J=16.3 Hz, N-CH₂-CO), 4.99 (q, J= 7.5 Hz, 1H, CH₂-NH), 11.31 (d, J= 7.9 Hz, 1H, NH).

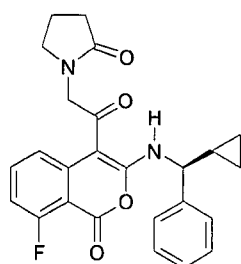


15

1-[2-(3-{[(S)-Cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amino}-8-fluoro-1-oxo-1H-isochromen-4-yl)-2-oxo-ethyl]-pyrrolidin-2-one.

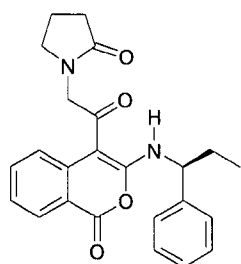
The title compound was prepared analogously and purified by flash chromatography on SiO₂.
LC-MS (m/z) 453.3 (MH⁺); t_R = 1.48.

105



1-(2-{3-[(S)-Cyclopropyl-phenyl-methyl]-amino}-8-fluoro-1-oxo-1H-isochromen-4-yl)-2-oxo-ethyl-pyrrolidin-2-one.

The title compound was prepared analogously. LC-MS (m/z) 435.3 (MH^+); $t_R = 1.43$.

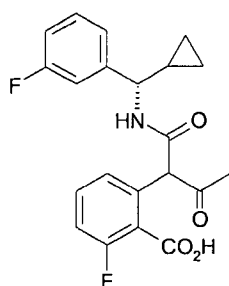


5

1-{2-Oxo-2-[1-oxo-3-((S)-1-phenyl-propylamino)-1H-isochromen-4-yl]-ethyl}-pyrrolidin-2-one.

The title compound was prepared analogously. LC-MS (m/z) 405.6 (MH^+); $t_R = 1.47$.

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

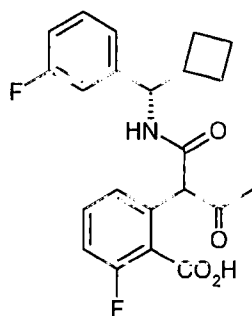


2-(1-{[(S)-Cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-carbamoyl}-2-oxo-propyl)-6-fluoro-benzoic acid.

- 15 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 H_2O , 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

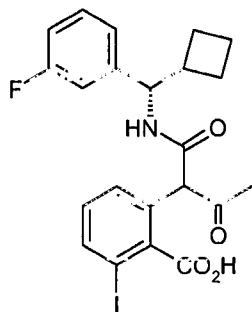
mixture (200 g + 200 ml), followed by slow addition of 2 M aq. HCl (200 mL) and extracted with ethyl acetate (200 mL), washed with sat. aq. NaCl, dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated to give the title compound (14.65 g, yield 97.7%) as a pale brown foam. The crude product was used in the next step 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 diastereoisomers.

The following compounds were prepared analogously:



- 10 2-(1-[[[S]-Cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-carbamoyl]-2-oxo-propyl)-6-fluoro-benzoic acid.

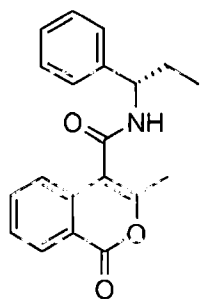
LC-MS (m/z) 402.2 (MH⁺); t_R = 1.36.



- 15 2-(1-[[[S]-Cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-carbamoyl]-2-oxo-propyl)-6-iodo-benzoic acid.

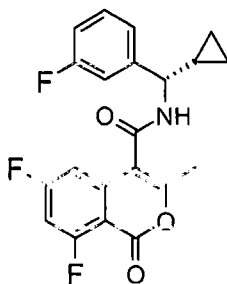
Synthesis of compounds of the general formula XXIV and XXV: Compounds of general formula XXIV obtained analogously as described above for compounds of general formula XXIII but at higher temperature (150°C, 15 min) and they are usually hydrolyzed to compounds of the general formula XXV without isolation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

103



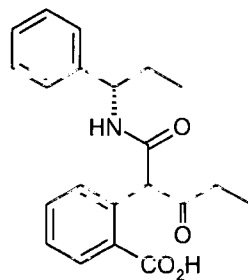
3-Methyl-1-oxo-1H-isochromene-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide.

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), 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).



6,8-Difluoro-3-methyl-1-oxo-1H-isochromene-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluorophenyl)-methyl]-amide.

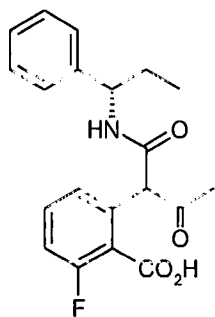
The title compound was purified by flash chromatography on SiO₂. LC-MS (m/z) 388.4 (MH⁺); t_R = 1.39.



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

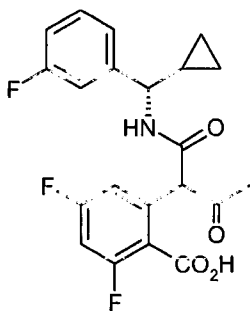
A sealed mixture of 2-[(S)-1-phenyl-propylcarbamoyl]-methyl]-benzoic acid (409 mg, 1.38 mmol), propionic anhydride (10 ml) and 4-N,N-dimethylaminopyridine (15 mg) was heated under microwave irradiation at 150°C for 20 min and partitioned between 1M HCl (50 ml) and ethyl acetate (100 ml). The organic 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 compounds were 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.

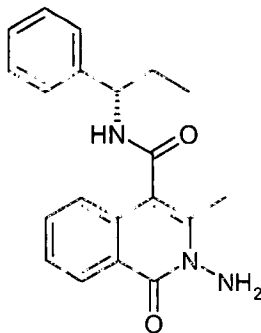


2-(1-[(S)-Cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-carbamoyl)-2-oxo-propyl)-4,6-difluoro-benzoic acid.

LC-MS (m/z) 406.7 (MH⁺); t_R = 1.3.

Synthesis of compounds of the general formula XXXIII (scheme 7):

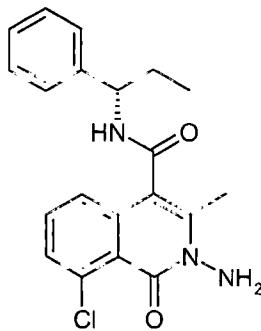
109



2-Amino-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide.

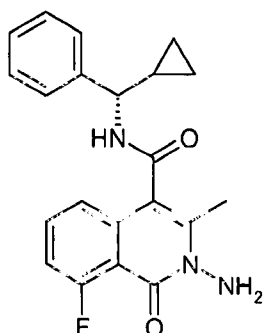
A solution of 4-acetyl-3-((S)-1-phenyl-propylamino)-2-benzopyran-1-one (4.330 g, 13.47 mmol) and tert-butyl carbazate (1.959 g, 14.82 mmol) in acetonitrile (20 mL) was heated under microwave irradiation at 140°C for 30 min. LC-MS the formation of the intermediate [3-methyl-1-oxo-4-((S)-1-phenyl-propylcarbamoyl)-1H-isoquinolin-2-yl]-carbamic acid tert-butyl ester as a major component (t_R =1.36, UV 60%, ELSD 95%). Then it was heated under microwave irradiation at 180°C for total of 30 min (caution: CO₂ gas formation; the reaction mixture was cooled automatically three times then the excess CO₂ was released by puncture before heating continued to keep the pressure below the maximum limit of 20 bar). After cooling, the excess CO₂ was carefully removed by puncture with needle, then by gentle shaking, then with stirring, then under sonication (caution: very intensive gas evolution).

White precipitate formed, which was filtered, washed with acetonitrile and water to give pure title compound (3.07 g; Yield = 67.9%). LC-MS (m/z) 336.6 (MH^+); t_R = 1.04. ¹H NMR (250 MHz, 70°C, DMSO- d_6 , DMSO- d_5 =2.5 ppm): 0.96 (t, J =7.3 Hz, Me of Et), 1.7-1.96 (m, 2H, diastereotopic CH₂ of Et), 2.38 (s, 3H, Me), 5.0 (q (unres. dt), $J(d)$ =6.8, $J(t)$ =8.1, 1H, CH-NH), 5.82 (br. s, 2H, NH₂), 7.27 (tm, $J(t)$ =6.7 Hz, $J(m)$ = ca 1.5 Hz, 1H), 7.32-7.49 (m, 6H), 7.61 (t (unresolved tdd), $J(t)$ =8.1 Hz, $J(d)$ =1 Hz, $J(d)$ <1 Hz, 1H), 8.25 (dd, J =8 Hz, J =0.8 Hz, 1H), 8.68 (br. d, J =8.1 Hz, 1H, NHCO).

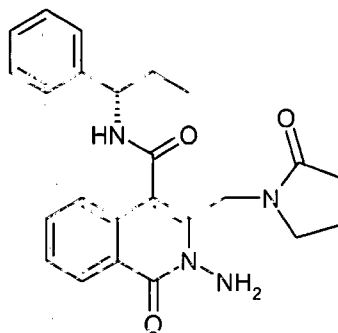


2-Amino-8-chloro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide.

LC-MS (m/z) 370.2 (MH⁺); t_R = 1.2.



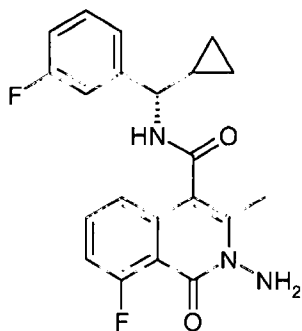
- 5 2-Amino-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-cyclopropyl-phenyl-methyl)-amide.



LC-MS (m/z) 366.5 (MH⁺); t_R = 1.1.

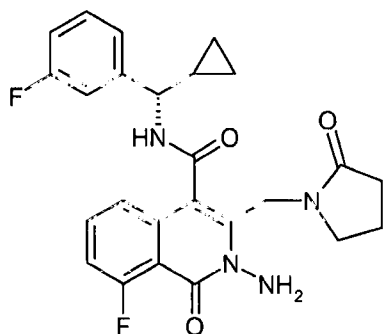
2-Amino-1-oxo-3-(2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide.

- 10 LC-MS (m/z) 419.7 (MH⁺); t_R = 1.06.



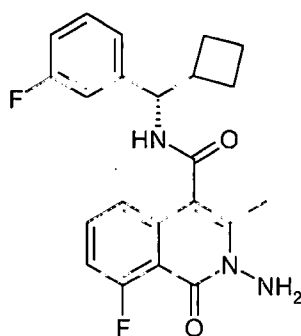
2-Amino-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.

LC-MS (m/z) 384.4 (MH⁺); t_R = 1.15.



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

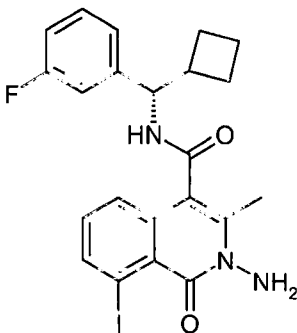
LC-MS (m/z) 467.4 (MH^+); t_R = 1.12.



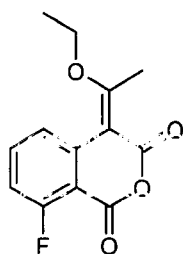
2-Amino-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.

A solution of 2-(1-[[*(S)*]-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-carbamoyl)-2-oxo-propyl)-6-fluoro-benzoic acid (2.148 g, 5.351 mmol) and tert-butyl carbazate (1.628 g, 12.32 mmol) in benzene (100 mL) was stirred under reflux for 20 hours. LC-MS indicated the formation of (4-[[*(S)*]-Cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-carbamoyl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1H-isoquinolin-2-yl)-carbamic acid tert-butyl ester (t_R = 1.54, UV 39%, ELSD 80%, m/z 398.4 (major), 442.5, 498.7 (MH^+)). The reaction mixture was rotovaped. The residue was dissolved in 1,2-dichloroethane (15 ml) and TFA (15 ml) was added. After 60 min it was evaporated, partitioned between sat. aq. $NaHCO_3$ and ethyl acetate, evaporated to give a crude residue of the title compound (1.7 g) that was used in the next step without purification. LC-MS (m/z) 398.0 (MH^+), t_R = 1.24.

The following compound was prepared analogously:



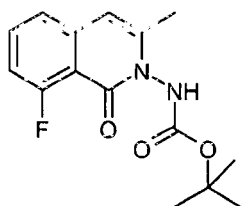
2-Amino-8-iodo-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluorophenyl)-methyl]-amide.



- 5 4-[1-Ethoxy-eth-(E)-ylidene]-8-fluoro-isochroman-1,3-dione.
- A suspension of 8-fluoro-isochroman-1,3-dione (7.125 g, 39.55 mmol) and triethyl orthoacetate (50.0 mL, 273 mmol) was heated to a gentle reflux during 5 min and reflux continued for 10 min. It was allowed to cool to r.t. with formation of crystalline product. It was cooled further on dry ice-EtOH bath, filtered, washed with cold ethanol (3x15 ml) and dried in vacuo (50°C, 30 min) to give 4.600 g of the title compound as a pink solid. The supernatant was evaporated and the purple oil residue was quenched with ethanol (20 ml) with formation of crystalline product, separated by filtration to give 693 mg more of the title product, total yield 53.5%. LC-MS (m/z) 251.2 (MH⁺), t_R=1.05. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1.41 (t, J=7.0 Hz, 3H, Me of Et), 2.68 (s, 3H, Me), 4.46 (q, J=7.0 Hz, 2H, CH₂ of Et), 7.21 (dd, J= 8.5 Hz, 10.7 Hz, 1H, C(7)-H), 7.72 (dt, J(d)=5.9 Hz, J(t)=8.3 Hz, 1H, C(6)-H), 8.08 (d, J=3.3 Hz, 1H, C(5)-H). ¹⁹F NMR (470.59 MHz): -110.2 ppm (dd, J= 5.9 Hz, 10.7 Hz). ¹³C APT (125.76 MHz, DMSO-d₆=39.39 ppm): 14.8 (CH₃ of Et), 17.97 (CH₃), 66.79 (CH₂), 99.71 (C4), 109.04 (d, J=7.9 Hz, C9), 114.04 (d, J=20.6 Hz, CH, C7), 123.43 (d, J=3.3 Hz, CH, C5), 136.28 (d, J=10.5 Hz, CH, C6), 137.43 (s, C3=O), 157.22 (d, J=4.3 Hz, C1=O), 161.77 (C), 162.19 (d, J=262 Hz, C8), 178.45 (=C-OEt).

113

71



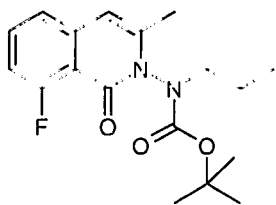
(8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-1H-isoquinolin-2-yl)-carbamic acid tert-butyl ester.

A suspension of 4-[1-Ethoxy-eth-(E)-ylidene]-8-fluoro-2-benzopyran-1,3-dione (5.25 g, 21.0 mmol), tert-butyl carbazate (3.43 g, 26.0 mmol) in ethanol (25.0 mL, 428 mmol) was heated under reflux for 30 min with intensive gas formation. The obtained clear purple solution was allowed to cool to r.t. with formation of white precipitate, cooled on dry ice – ethanol bath, filtered, washed with cold ethanol (3x10 ml) to give 3.436 g of the pure title product.

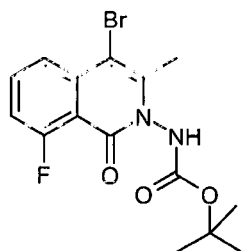
Supernatant was quenched with water (200 ml), sat. aq. NaHCO_3 (50 ml) and diisopropyl ether (ca 20 ml), shaken, then quenched with heptane (100 ml) and sonicated. White

precipitated was separated from this bilayer system by filtration to give 470 mg more of the title product; total yield 63.7%. LC-MS (m/z) 293.0 (traces, MH^+), fragments: 237.3, 193.2 (major, M-Boc), 176.3. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), 88:12 mixture of rotamers A and B: 1.29 (s, 1.1 H, tBu of B), 1.47 (s, 7.9 H, tBu of A), 2.21 (s, 2.6H, Me of A), 2.21 (s, 0.4H, Me of B), 6.52 (s, 1H, C4-H), 7.17 (dd, $J=8.3$ Hz, $J(\text{H-F})=11.6$ Hz, 1H, C7-H), 7.36 (d, $J=7.9$ Hz, 1H, C5-H), 7.68 (dt, $J=7.8$ Hz, $J(\text{H-F})=4.9$ Hz, 1H, C6-H), 9.33 (s, 0.12H, NH of B), 9.8 (s, 0.88 H, NH of A). ^{13}C APT NMR (125.76 MHz, $\text{dmsO}-d_6=39.89$ ppm): 18.96 (Me), 27.99 (tBu of B), 28.31 (tBu of A), 80.98 (C of tBu), 103.59 (C4-H), 112.81 (d, $J=20.9$ Hz, C7-H), 113.25 (d, $J=5$ Hz, C9), 122.03 (d, $J=3.5$ Hz, C5-H), 134.62 (d, $J=9.9$ Hz, C6-H), 139.64 (C10), 143.96 (C3), 155.39 (NHCO_2), 157.88 (d, $J=4.5$ Hz, C1=O), 161.77 (d, $J=262$ Hz, C8-F). ^{19}F NMR (470.59 MHz): -111.47 (unres. dd, $J=11$ Hz, $J<4$ Hz, rotamer A), -111.35 (unres. dd, $J=10.5$ Hz, rotamer B). VT ^1H NMR. (T=353 K, 250 MHz): all doubled signals corresponding to rotamers A and B have coalesced.

The following compound was obtained analogously:



(8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-1H-isoquinolin-2-yl)-propyl-carbamic acid tert-butyl ester



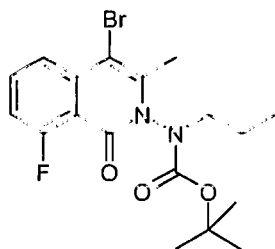
(4-Bromo-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1H-isoquinolin-2-yl)-carbamic acid tert-butyl ester.

A solution of (8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1H-isoquinolin-2-yl)-carbamic acid tert-butyl ester
 5 (501.9 mg, 1.717 mmol) and N-bromosuccinimide (366.0 mg, 2.056 mmol) in N,N-
 dimethylformamide (5 mL) was stirred at r.t. for 60 min. It was poured into 50 ml ether,
 washed with 5% aq. NaHCO₃ two times, then with water 3 times, white precipitate formed,
 which was filtered and washed with ether to give 118 mg of the pure title product.

Supernatant gave 490 mg more of the title product as a colourless solid; total yield

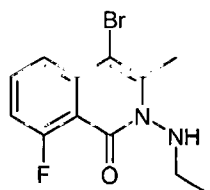
- 10 95.4%. LC-MS (*m/z*) 271.5 and 273.3 (major fragment, M-Boc), *t_R*=1.39. ¹H NMR (500
 MHz, CDCl₃) 1.51 (br. s, 9H, tBu), 2.64 (s, 3H, Me), 7.11 (dd, *J*=8.2 Hz, *J*=10.6 Hz, 1H,
 C7H), 3.67 (br. s, 1H, NH), 7.63 (dt, *J*(d)=4.95 Hz, *J*(t)=8.1 Hz, 1H, C6H), 7.68 (d, *J*=8.1 Hz,
 1H, C5H). ¹⁹F NMR (470.59 MHz, CFCl₃=0 ppm), 4:96 mixture of rotamers, -108.9 (br. s,
 0.04F), -109.98 (br. s, 0.96F). ¹³C APT NMR (CDCl₃=77.43 ppm): 20.15 (Me), 28.47 (tBu),
 15 83.47 (C of tBu), 113.44 (C), 114.24 (d, *J*=21.4 Hz, C7H), 122.57 (d, *J*=4 Hz, C5H), 134.68
 (d, *J*=10.3 Hz, C6H), 138.31 (s, C), 142.69 (s, C), 155.91 (C), 158.42 (C), 161.63 (s, C),
 163.74 (s, C).

The following compound was obtained analogously:



20

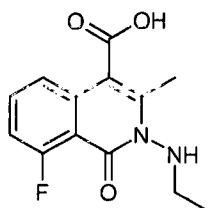
*(4-Bromo-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1H-isoquinolin-2-yl)-propyl-carbamic acid tert-butyl
 ester*



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

A solution of (4-bromo-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1H-isoquinolin-2-yl)-carbamic acid tert-butyl ester (100.0 mg, 0.2694 mmol) in trifluoroacetic acid (1 mL) was stirred at r.t. for 40

- 5 min and evaporated. LC-MS 07-07-2008 12-11-51.wiff: ca 2:1 mixture of the desired intermediate 2-amino-4-bromo-8-fluoro-3-methyl-2H-isoquinolin-1-one [B] ($t_R=1.01$, m/z MH^+ 271.3 & 273.3) and presumably its trifluoroacetyl derivative ($t_R = 1.19$, m/z MH^+ 367.2 & 369.2). Alternatively, deprotection of BOC group was successfully carried out in conc. HCl solution in methanol under reflux (5 min). It was mixed with 2 ml methanol, 0.3 ml 20% KOH in water, refluxed for 5 min, allowed to cool and quenched with water (3 ml). The precipitate was filtered to 46.2 mg of pale yellow solid as 4:1 mixture of the above compounds. It was suspended in MeOH (3 ml), acetaldehyde (0.20 mL, 3.6 mmol) was added, followed by sodium cyanoborohydride (100.0 mg, 1.591 mmol) and acetic acid (0.4 mL, 7 mmol). It was stirred for 90 min and diluted with 5% aq. KOH (10 ml), allowed to stir
- 10 for 20 min and filtered to give 20 mg of the title product. LC-MS (m/z) 299.4 & 301.4 (MH^+), $t_R=1.42$. ^1H NMR ($CDCl_3$, TMS=0 ppm): 1.21 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, Et), 2.77 (overlapping s, 3H, Me), 2.68-3.2 (overlapping very br. d, 2H, Et), 5.89 (t, $J=6.8$ Hz, 1H, NH), 7.13 (dd, $J=8.3$, $J(HF)=10.9$, 1H, C7H), 7.63 (dt, $J(d, H-F)=5.05$ Hz, $J(t)=8.1$ Hz, 1H, C6H), 7.74 (d, $J=8.3$ Hz, 1H, C5H). ^{13}C APT ($CDCl_3=77.44$ ppm): 13.0 (Me of Et), 19.95 (Me), 46.26 (CH_2), 99.72 (d, $J(C-F)=3.5$ Hz, C), 113.78 (d, $J(C-F)=21.7$ Hz, C7H), 122.24 (d, $J(C-F)=4.1$ Hz, C5H), 134.03 (d, $J(C-F)=10.2$ Hz, C6H), 138.02 (C), 142.16 (C3), 158.7 (d, $J(C-F)=4.6$ Hz, C), 162.56 (d, $J(C-F)=264$ Hz, C8F). ^{19}F NMR ($CFCl_3=0$ ppm): -110.92 (dd, $J=4.5$ Hz, $J=10.9$ Hz).
- 20

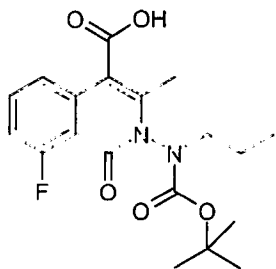


- 25 *2-Ethylamino-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid.*

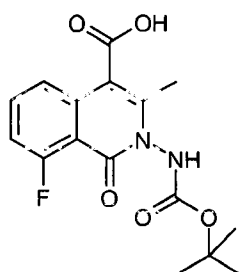
(16)

A stirred suspension of 4-bromo-2-ethylamino-8-fluoro-3-methyl-2H-isoquinolin-1-one (1.526 g, 4.847 mmol), palladium acetate (108.8 mg, 0.4847 mmol), 4,5-bis-diphenylphosphanyl-9,9-dimethyl-9H-xanthene (=Xantphos, 280.5 mg, 0.4847 mmol) and sodium carbonate (1.541 g, 14.54 mmol) in toluene (10 mL) was filled with carbon monoxide to 5 bars (6 times). It was stirred on hot oil bath (122°C, P=6 bar) for 19 hours, allowed to cool and the excess CO was released. It was quenched with 20 ml EtOH, filtered and partitioned between 3:1 Ether-EtOAc (3 x 100 ml) and 5% aq. NaHCO₃ (100 ml). Each organic layer was washed with 2x5 ml 5% aq. NaHCO₃. The organic solution contained crude unreacted starting material (865 mg). The combined aq. solution was acidified with 3M aq. HCl (pH=0) at 0°C, extracted with ethyl acetate (4x50 ml), each organic layer was washed with sat. aq. NaCl (2x5 ml). The combined org. solution was dried (Na₂SO₄) and rotovaped to give the pure title compound (190 mg; yield = 15%) as a dark solid. LC-MS (m/z) 265.2 (MH⁺), fragments: 221.4 (M-CO₂), 178.7 (M-CO₂-EtNH); t_R=0.74. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1.09 (t, J=7.2 Hz, 3H, Me of Et), 2.51 (s, 3H, Me (overlapped with dmsd-d5)), 2.9 (br., 2H, CH₂ of Et), 3.4 (very br., H₂O + CO₂H), 6.18 (br., 1H, NH), 7.25 (dd, J=8.0 Hz, J(H-F)=11.7 Hz, 1H, C7H), 7.44 (d, J=8.2 Hz, C5H), 7.74 (dt, J(d, H-F)=5.1 Hz, J(t)=8.2 Hz, 1H, C6H). ¹⁹F NMR (470 MHz, CFCl₃=0 ppm): -110.78 (dd, J=4.9 Hz, J=11.5 Hz). ¹³C APT (125 MHz, DMSO-d₆=39.87 ppm): 12.89 (Me of Et), 17.18 (Me), 44.69 (CH₂ of Et), 110.46 (s, C), 112.76 (d, J=5.8 Hz, C), 113.18 (d, J=21 Hz, C7H), 120.01 (d, J=3.6 Hz, C5H), 134.44 (d, J=9.9 Hz, C6H), 135.94 (C), 143.13 (C), 157.79 (d, J=4.8 Hz, C), 161.64 (d, J=262 Hz, C8-F), 168.57 (C).

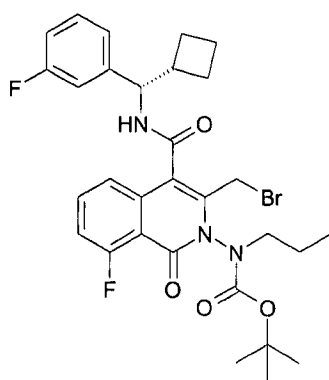
The following compounds were obtained analogously:



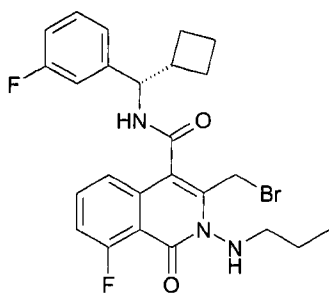
25 *2-(tert-Butoxycarbonyl-propyl-amino)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid*



2-tert-Butoxycarbonylamino-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid.

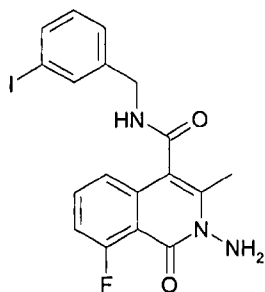


- 5 *(3-Bromomethyl-4-[(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-carbamoyl)-8-fluoro-1-oxo-1H-isoquinolin-2-yl)-propyl-carbamic acid tert-butyl ester*
 (4-[(S)-Cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-carbamoyl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1H-isoquinolin-2-yl)-propyl-carbamic acid tert-butyl ester (0.2 g, 0.4 mmol; prepared as described in example 8), carbon tetrachloride (50 mL), N-bromosuccinimide (0.072 g, 0.41 mmol) and benzoyl peroxide (10 mg, 0.04 mmol) are warmed at 80 °C for 2 hours. The reaction mixture was cooled and washed with 10 ml of water. The organic phase was dried over MgSO₄ and was rotovaped to give 0.3 g. crude product. The product was chromatographed on silica gel with Etac:Hept, 30:70 as eluent to give 0.15 g the title compound as an oil.



3-Bromomethyl-8-fluoro-1-oxo-2-propylamino-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide

0.15 mg (3-Bromomethyl-4-{[(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-carbamoyl}-8-fluoro-1-oxo-1H-isoquinolin-2-yl)-propyl-carbamic acid tert-butyl ester was stirred at room temperature over night in 2mL 1,2-dichloroethane and 2mL trifluoroacetic acid. The reaction mixture was concentrated in vacuo to give the title compound.

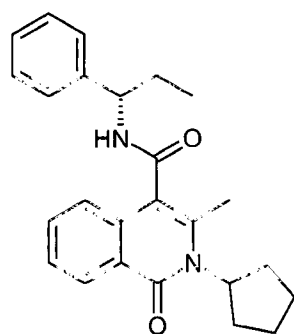


2-Amino-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid 3-iodo-benzylamide

[8-Fluoro-4-(3-iodo-benzylcarbamoyl)-3-methyl-1-oxo-1H-isoquinolin-2-yl]-carbamic acid tert-butyl ester in acetonitrile (prepared as described in example 8) was heated to remove the tert-butoxy carbonyl group as described in the synthesis of 2-amino-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide to give the title compound.

Compounds of the invention

Example 1

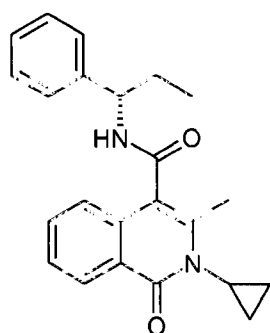


1a 2-Cyclopentyl-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide.

A mixture of 4-acetyl-3-((S)-1-phenyl-propylamino)-isochromen-1-one (60 mg) and cyclopentylamine (0.06 mL) in acetonitrile (0.2 mL) was heated under microwave irradiation at 170°C for 15 min. The reaction mixture was partitioned between 2M HCl (3 mL) and ethyl acetate (3 mL). The the organic phase was absorbed on SiO₂ and flash chromatographed (20g

SiO₂ column, gradient heptane – ethyl acetate, the product came out with 40% ethyl acetate) to give 18 mg of the title compound as a colourless solid. LC-MS (m/z) 389.5 (MH⁺); t_R = 1.52.

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



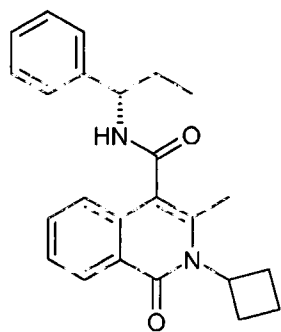
1b 2-Cyclopropyl-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenylpropyl)-amide.

10

LC-MS (m/z) 361.5 (MH⁺); t_R = 1.25. ¹H NMR (250 MHz, 70°C, DMSO-d₆): 0.8 (m, 2H, Cp), 0.95 (t, J=7.3 Hz, 3H, Me of Et), 1.19 (m, 2H, Cp), 2.41 (s, 3H, Me), 2.95 (m, 1H, Cp), 4.98 (q (unresolved dt), J(d)=6.8 Hz, J(i)=8.2 Hz, 1H, CH-NH), 7.21-7.45 (m, 7H), 7.58 (dt, J(d)=1.3 Hz, J(i)=7.7 Hz, 1H), 8.18 (dd, J=1.2 Hz, J=8.1 Hz, 1H), 8.62 (br. D, J=7.9 Hz,

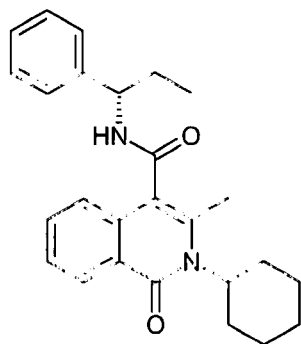
15

NH).



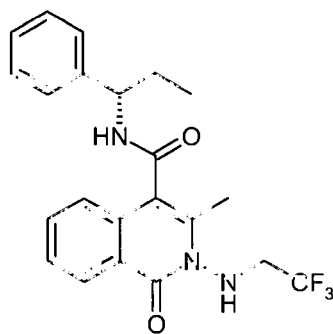
1c 2-Cyclobutyl-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenylpropyl)-amide.

LC-MS (m/z) 375.3 (MH⁺); t_R = 1.43.



1d 2-Cyclohexyl-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide.

LC-MS (m/z) 403.1 (MH⁺); t_R = 1.6.

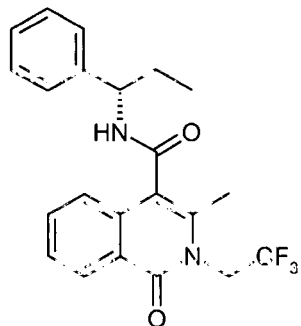


5

1e 3-Methyl-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethylamino)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide.

LC-MS (m/z) 418.8 (MH⁺); t_R = 1.45. ¹H NMR (250 MHz, 70°C, DMSO-d₆): 0.95 (t, J=7.3 Hz, 3H, Me of Et), 1.72-1.91 (complex m, 2H, CH₂ of Et), 2.34 (s, 3H, Me), 3.81 (dq, J(H-F)=10.1 Hz, J=6.0 Hz, NHCH₂CF₃), 4.97 (q (unres dt), J(t)=8.2 Hz, J(d)=6.9 Hz, CHNH), 6.74 (t, J=5.9 Hz, 1H, NNH), 7.22-7.43 (m, 6H), 7.47 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.65 (t, J=7.6 Hz, 1H), 8.25 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.68 (br. d, J=8.5 Hz, 1H, NHCO).

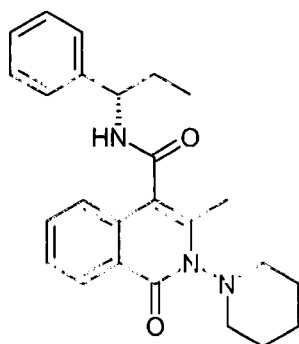
10



1f 3-Methyl-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide.

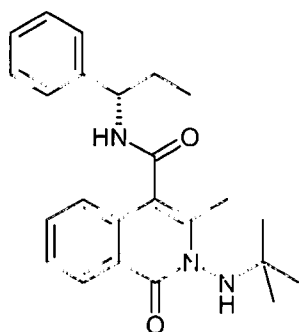
15

LC-MS (m/z) 403.1 (MH⁺); t_R = 1.41.



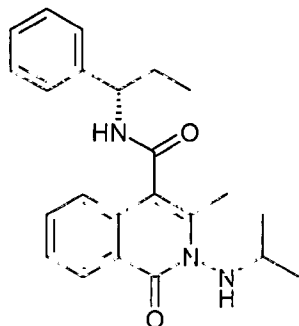
1g 3-Methyl-1-oxo-2-piperidin-1-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide.

5 LC-MS (m/z) 404.5 (MH⁺); t_R = 1.63.



1h 2-tert-Butylamino-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide.

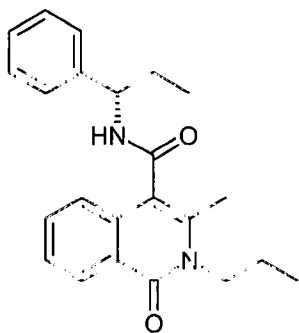
The solution of tert-butylhydrazine for the reaction was obtained by shaking of tert-butylhydrazine hydrochloride with suspension of anhydrous Na₂CO₃ in acetonitrile at 50°C followed by filtration. The reaction was run at 140°C (15 min). LC-MS (m/z) 392.8 (MH⁺); t_R = 1.55.



1i 2-Isopropylamino-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide.

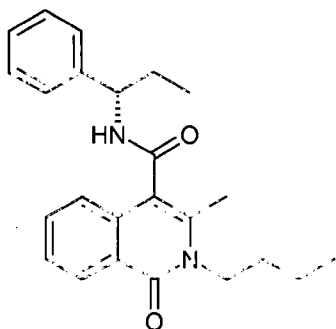
22

Three regioisomers were observed in the reaction mixture with similar t_R values (0.75, 0.76, and 0.77, HPLC method B; same R_f values by TLC), including the title product and two regioisomeric benzodiazepines. They were separated by flash chromatography (400 mg of reaction mixture on 70 g SiO_2 column, gradient heptane – ethyl acetate, products came out with 30-40% ethyl acetate) each fraction was analysed by LC-MS and only pure fractions were evaporated. LC-MS (m/z) 378.3 (MH^+); t_R = 0.77 (method B); 1.46 (method A). ^1H NMR (250 MHz, 70°C , $\text{DMSO}-d_6$): 0.96 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, Me of Et), 1.05 (d, $J=6.3$ Hz, 6H, iPr), 1.72-1.93 (complex m, 2H, CH_2 of Et), 2.36 (s, 3H, Me), 3.42 (m, 1H, CH of iPr), 4.98 (q (unres dt), CHNH), 5.91 (d, $J=5.1$ Hz, 1H, NNH), 7.22-7.49 (m, 7H), 7.63 (t, 1H), 8.24 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8.68 (br. d, $J=7.9$ Hz, 1H, NHCO).



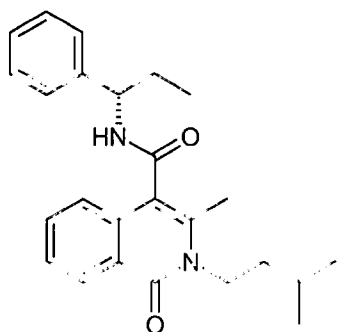
1k 3-Methyl-1-oxo-2-propyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide.

LC-MS (m/z) 363.7 (MH^+); t_R = 1.37.



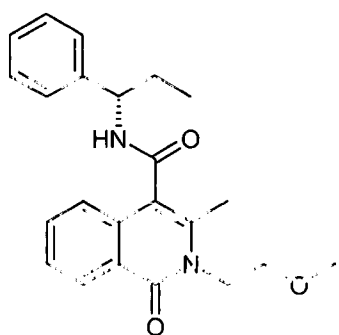
1l 2-Butyl-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide.

LC-MS (m/z) 377.6 (MH^+); t_R = 1.48.



1m 3-Methyl-2-(3-methyl-butyl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide.

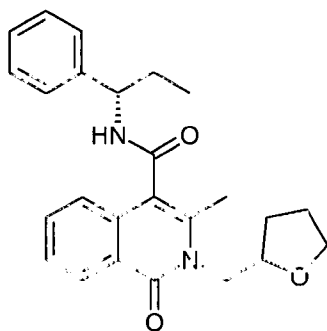
LC-MS (m/z) 391.8 (MH⁺); t_R = 1.58.



5

1n 2-(2-Methoxy-ethyl)-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide.

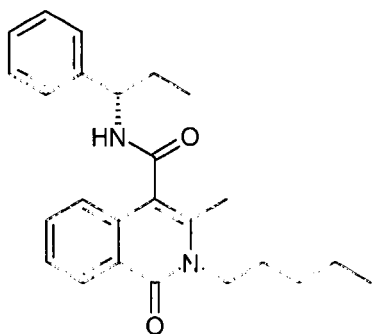
LC-MS (m/z) 379.6 (MH⁺); t_R = 1.25.



10 **1o** 3-Methyl-1-oxo-2-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide.

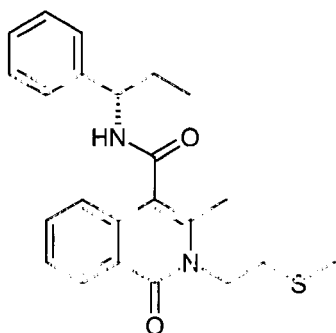
LC-MS (m/z) 405.5 (MH⁺); t_R = 1.31.

127



1p 3-Methyl-1-oxo-2-pentyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide.

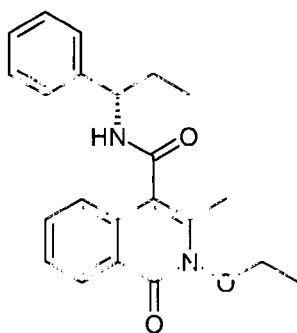
LC-MS (m/z) 391.7 (MH⁺); t_R = 1.59.



5

1q 3-Methyl-2-(2-methylsulfanyl-ethyl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide.

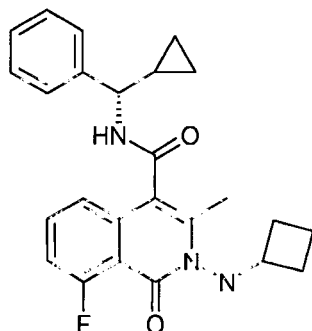
LC-MS (m/z) 395.0 (MH⁺); t_R = 1.37.



10 **1r** 2-Butyl-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide.

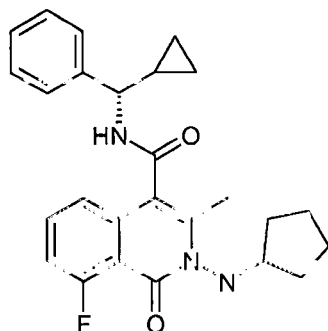
Ethoxyamine hydrochloride was used in the condensation in the presence of diisopropylethylamine (1 eq.) at 150°C for 15 min. LC-MS (m/z) 365.7 (MH⁺); t_R = 1.29.

125



1s 2-Cyclobutylamino-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid
((S)-cyclopropyl-phenyl-methyl)-amide.

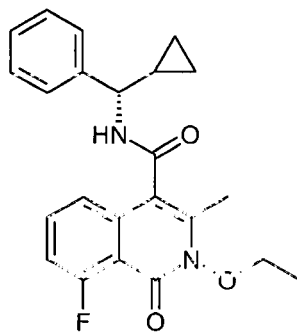
LC-MS (m/z) 420.6 (MH⁺); t_R = 1.50.



5

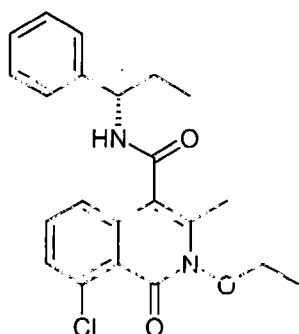
1t 2-Cyclopentylamino-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid
((S)-cyclopropyl-phenyl-methyl)-amide.

LC-MS (m/z) 434.4 (MH⁺); t_R = 1.59.



10 **1u** 2-Ethoxy-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-
cyclopropyl-phenyl-methyl)-amide.

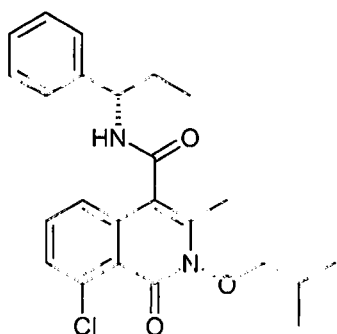
LC-MS (m/z) 395.4 (MH⁺); t_R = 1.29.



1v 8-Chloro-2-ethoxy-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide.

Ethoxyamine hydrochloride was used in the condensation in the presence of

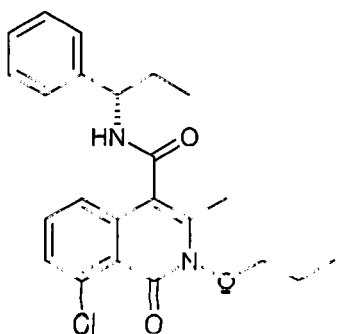
- 5 diisopropylethylamine (1 eq.) at 170°C for 10 min. LC-MS (m/z) 399.3 (MH⁺); t_R = 1.39.



1w 8-Chloro-2-isobutoxy-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide.

O-iso-Butylhydroxylamine hydrochloride was used in the condensation in the presence of

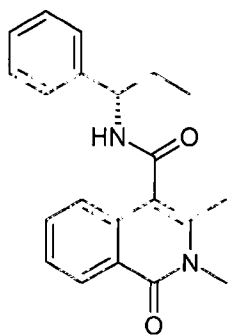
- 10 diisopropylethylamine (1 eq.) at 170°C for 10 min. LC-MS (m/z) 427.1 (MH⁺); t_R = 1.61.



1x 8-Chloro-3-methyl-1-oxo-2-propoxy-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide.

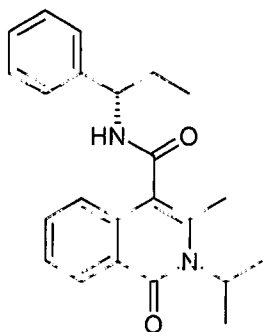
1-(Aminooxy)propane hydrochloride was used in the condensation in the presence of

- 15 diisopropylethylamine (1 eq.) at 170°C for 10 min. LC-MS (m/z) 413.1 (MH⁺); t_R = 1.5.



1y 2,3-Dimethyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide.

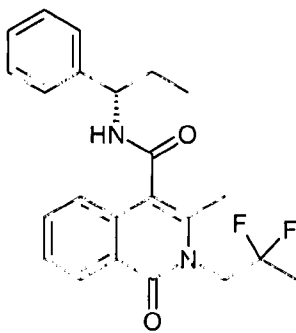
LC-MS (m/z) 335.4 (MH⁺); t_R = 1.16.



5

1z 2-Isopropyl-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide.

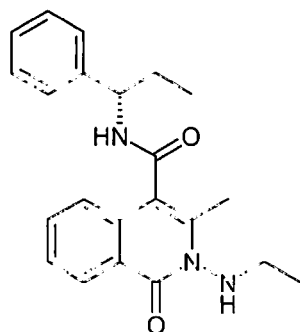
LC-MS (m/z) 363.5 (MH⁺); t_R = 1.37.



10 **1aa** 2-(2,2-Difluoro-propyl)-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide.

LC-MS (m/z) 399.3 (MH⁺); t_R = 1.38.

Example 2



2a 2-Ethylamino-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide.

5 To a mixture of 2-amino-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide (3.04 g, 9.06 mmol) and sodium cyanoborohydride (1.00 g, 15.9 mmol) in methanol (25 mL), acetaldehyde (2.00 mL, 35.6 mmol) was added followed by dropwise addition of acetic acid (2.5 mL, 44 mmol) (caution: exothermic reaction with gas evolution). The obtained clear colorless solution was stirred at r.t. for 30 min. More sodium

10 cyanoborohydride (1 g), acetaldehyde (1 ml), and acetic acid (2 ml) were added and stirring continued for 2 hour. LC-MS indicated a full conversion to the title product with formation of traces of the double alkylation product (UV 1.3%, $t_R = 1.5$, m/z (MH^+) 392.4). The reaction mixture was partitioned between 5% aq. $NaHCO_3$ (100 ml, pH=7) and ethyl acetate (3x50 mL), the combined organic solutions were washed with water 3 times, and evaporated to give

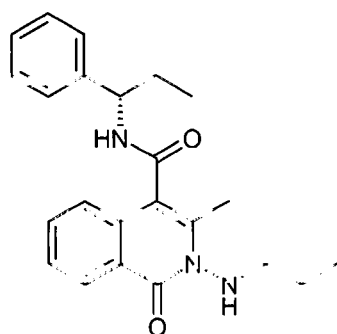
15 3.2 g of colorless solid residue. The crude product was transferred into 100 g prepacked SiO_2 column with 1,2-dichloroethane and flash chromatographed with gradient 20% to 50% ethyl acetate in heptane. The title product came out with 40-50% ethyl acetate to give 2.73 g of colorless foam after evaporation and drying in high vacuo at 60°C for 2 hours. LC-MS (m/z) 364.6 (MH^+); $t_R = 1.33$. LC- high res. MS: calculated for $C_{22}H_{26}N_2O_2$ (MH^+) 364.2020, found 364.2006. ^1H NMR (250 MHz, 70°C, $DMSO-d_6$, $DMSO-d_6=2.5$ ppm): 0.96 (t, $J=7.3$ Hz, 3H, Me of Et), 1.13 (t, $J=7.3$ Hz, 3H, Me of EtNH), 1.72-1.94 (m, 2H, CH_2 of Et), 2.38 (s, 3H, Me), 2.97 (quintet, $J=7.1$ Hz, 2H, CH_2 of EtNH), 5.0 (q (unres. dt), $J=6.8$ Hz, $J=8.2$ Hz, 1H, $CHNHCO$), 6.05 (t, $J=6.6$ Hz, 1H, NHEt), 7.27 (m, 1H), 7.31-7.5 (m, 5H), 7.62 (m, 1H), 8.26 (d, $J=8$ Hz, 1H, C8-H), 8.68 (br. d, $J=8.1$ Hz, 1H). ^{13}C APT (125 MHz, 25°C, $DMSO-d_6=39.88$ ppm): 11.65 (CH_3 of Et), 12.99 (CH_3 of NHEt), 16.55 (br, CH_3), 29.58 (CH_2 of Et), 44.99 (CH_2 of NHEt), 55.29 ($CHNHCO$), 114.3 (C), 123.73 (br, CH), 123.82 (C), 126.4

20

25

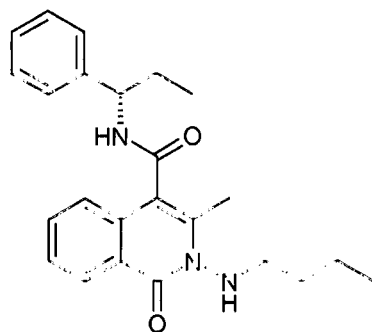
(CH), 126.93 (CH of Ph), 127.21 (CH), 127.47 (C8-H), 128.64 (CH of Ph), 132.89 (br, CH), 134.3 (C), 139.21 (C3), 143.92 (C1 of Ph), 160.82 (CON), 166.12 (CONH).

The following compounds were obtained analogously by reductive alkylation with
5 corresponding aldehyde:



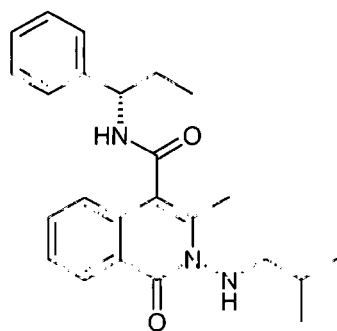
2b 3-Methyl-1-oxo-2-propylamino-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide.

LC-MS (m/z) 378.5 (MH⁺); t_R = 1.47.



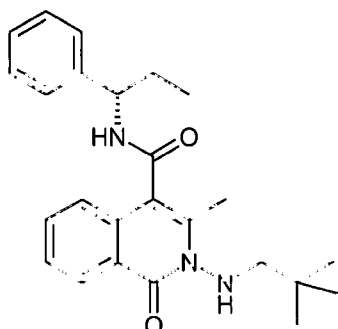
2c 2-Butylamino-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide.

LC-MS (m/z) 392.8 (MH⁺); t_R = 1.59.



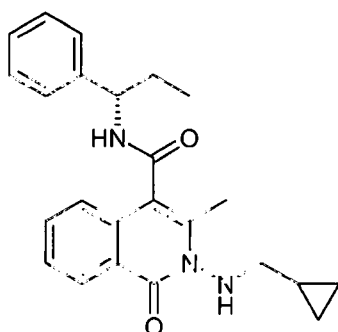
2d 2-Isobutylamino-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide.

LC-MS (m/z) 392.7 (MH⁺); t_R = 1.59.



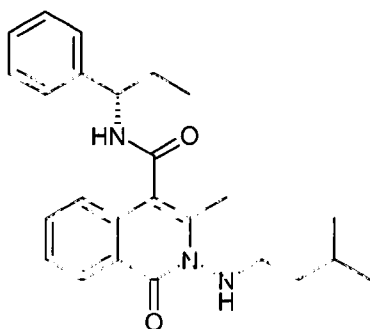
2e 2-(2,2-Dimethyl-propylamino)-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide.

5 LC-MS (m/z) 406.6 (MH⁺); t_R = 1.69.



2f 2-(Cyclopropylmethyl-amino)-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide.

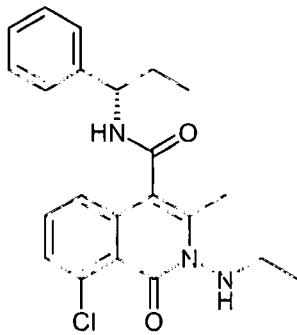
LC-MS (m/z) 390.6 (MH⁺); t_R = 1.47.



10

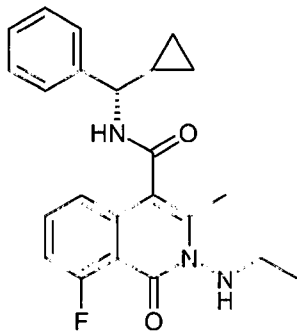
2g 2-(2,2-Dimethyl-propylamino)-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide.

LC-MS (m/z) 406.9 (MH⁺); t_R = 1.69.



2h 8-Chloro-2-ethylamino-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide.

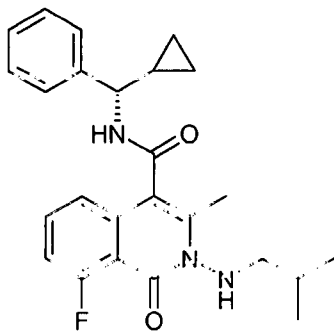
LC-MS (m/z) 398.0 (MH⁺); t_R = 1.46.



5

2i 2-Ethylamino-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-cyclopropyl-phenyl-methyl)-amide.

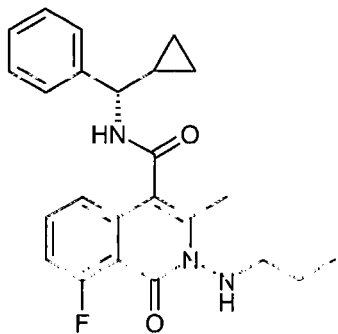
LC-MS (m/z) 394.4 (MH⁺); t_R = 1.41.



10

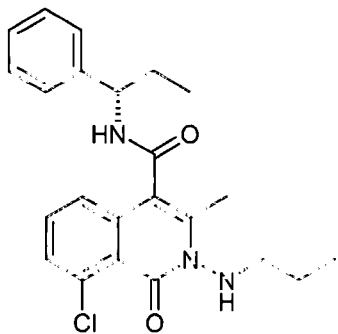
2j 8-Fluoro-2-isobutylamino-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-cyclopropyl-phenyl-methyl)-amide.

LC-MS (m/z) 422.4 (MH⁺); t_R = 1.59.



2k *8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-propylamino-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-cyclopropyl-phenyl-methyl)-amide.*

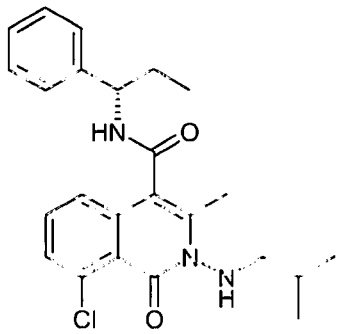
LC-MS (m/z) 408.6 (MH⁺); t_R = 1.52.



5

2l *8-Chloro-3-methyl-1-oxo-2-propylamino-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide.*

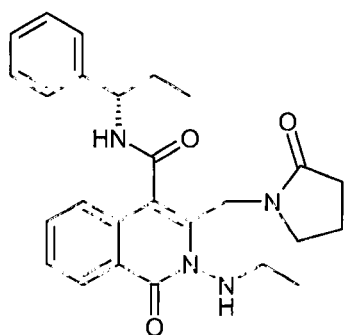
LC-MS (m/z) 412.3 (MH⁺); t_R = 1.58.



10

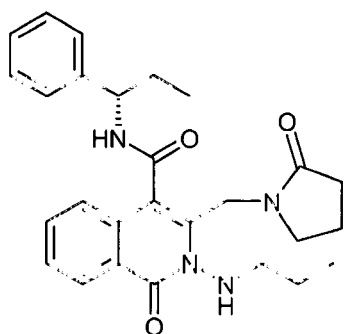
2m *8-Chloro-2-isobutylamino-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide.*

LC-MS (m/z) 426.3 (MH⁺); t_R = 1.69.



2n 2-Ethylamino-1-oxo-3-(2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide.

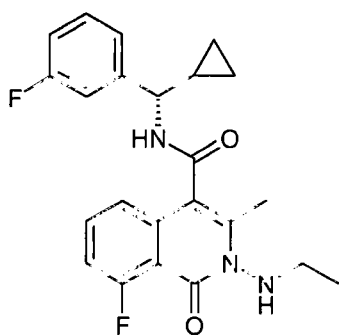
LC-MS (m/z) 447.7 (MH⁺); t_R = 1.22.



5

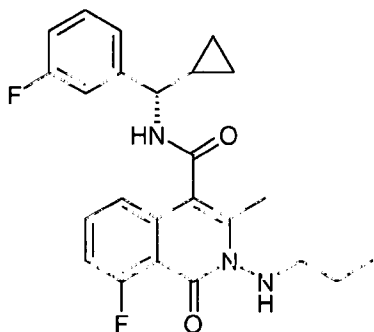
2o 1-Oxo-3-(2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl)-2-propylamino-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide.

LC-MS (m/z) 461.6 (MH⁺); t_R = 1.32.



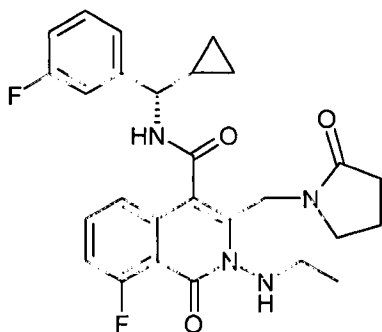
10 **2p** 2-Ethylamino-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.

LC-MS (m/z) 412.4 (MH⁺); t_R = 1.38.



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

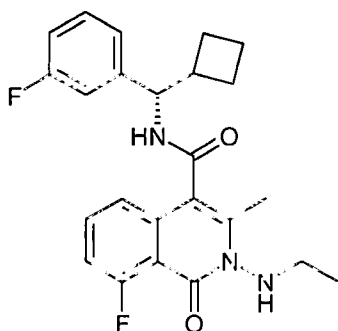
LC-MS (m/z) 426.3 (MH⁺); t_R = 1.51.



5

2r 2-Ethylamino-8-fluoro-1-oxo-3-(2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.

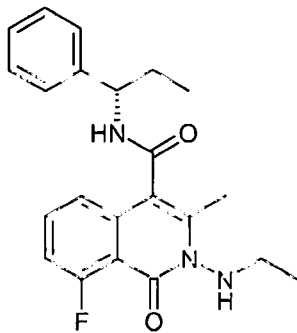
LC-MS (m/z) 495.7 (MH⁺); t_R = 1.27.



10

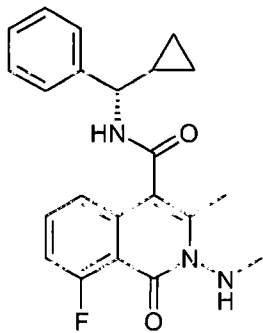
2s 2-Ethylamino-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.

LC-MS (m/z) 426.3 (MH⁺); t_R = 1.47. LC-High Resolution MS calc. for C₂₄H₂₆F₂N₃O₂ 426.1988 (MH⁺), found 426.1980.



2t 2-Ethylamino-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide.

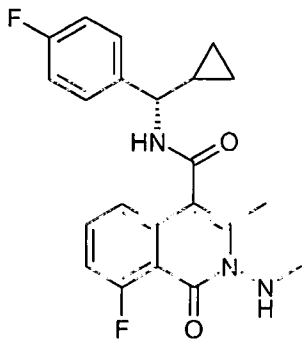
LC-MS (m/z) 382.4 (MH⁺); t_R = 1.26.



5

2u 8-Fluoro-3-methyl-2-methylamino-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-cyclopropyl-phenyl-methyl)-amide.

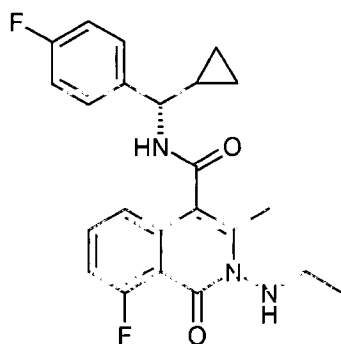
LC-MS (m/z) 380.4 (MH⁺); t_R = 1.17.



10

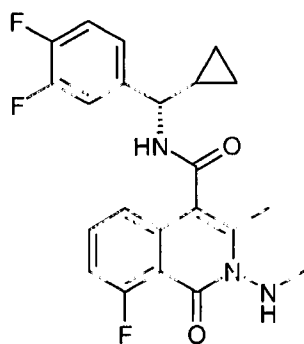
2v 8-Fluoro-3-methyl-2-methylamino-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-(4-fluorophenyl)-methyl]-amide.

LC-MS (m/z) 398.0 (MH⁺); t_R = 1.21.



2w 2-Ethylamino-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.

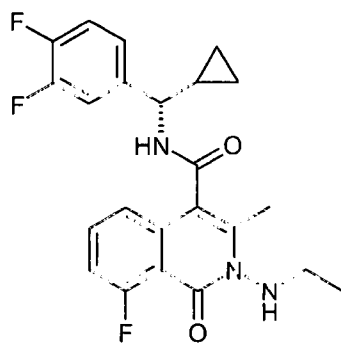
LC-MS (m/z) 412.3 (MH⁺); t_R = 1.32.



5

2x 8-Fluoro-3-methyl-2-methylamino-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3,4-difluoro-phenyl)-methyl]-amide.

LC-MS (m/z) 416.3 (MH⁺); t_R = 1.26.

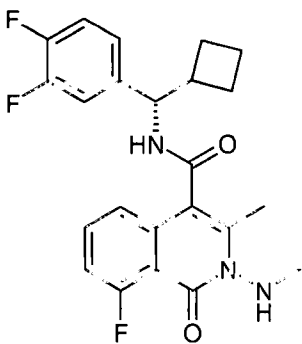


10

2y 2-Ethylamino-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3,4-difluoro-phenyl)-methyl]-amide.

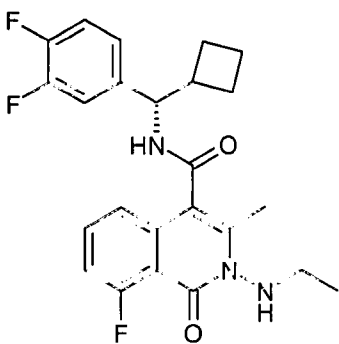
LC-MS (m/z) 430.3 (MH⁺); t_R = 1.37.

137



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

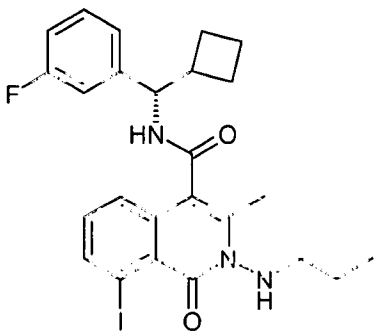
LC-MS (m/z) 430.4 (MH⁺); t_R = 1.39.



5

2aa 2-Ethylamino-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3,4-difluoro-phenyl)-methyl]-amide.

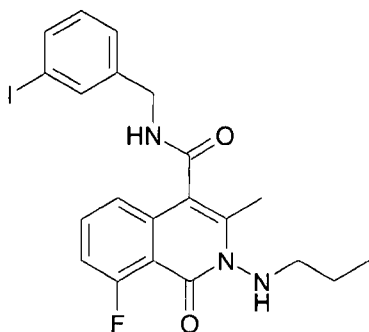
LC-MS (m/z) 444.5 (MH⁺); t_R = 1.5.



10

2ab 8-Iodo-3-methyl-1-oxo-2-propylamino-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.

LC-MS (method C) (m/z) 548.4 (MH⁺); t_R = 1.86.

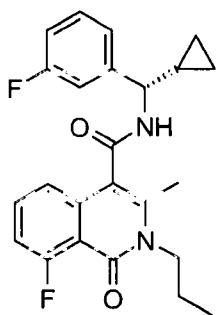


2ac 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-propylamino-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid 3-iodo-benzylamide.

LC-MS (method C) (m/z) 494.4 (MH⁺); t_R = 1.62.

5

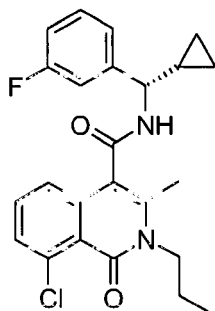
Example 3



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

- 10 Oxalyl chloride (0.7 mL, 8 mmol) was added to N-propyl-acetamide (1.11 mL, 10 mmol) and 2,6-lutidine (1.39 mL, 12 mmol) in 50 mL 1,2-dichloroethane at 0°C. The reaction mixture was stirred at 0°C for 30 minutes. 2-([(S)-Cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-carbamoyl)-methyl)-6-fluoro-benzoic acid was added and the reaction mixture was refluxed for 20 hours. The reaction mixture was poured into 35 mL 1N HCl (aq.) and 50 mL brine.
- 15 The mixture was extracted with ethyl acetate (250 mL). The organic phase was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude product was flash chromatographed on silica gel (gradient heptane-ethyl acetate) to give 344 mg of the title compound, yield 42%. LC-MS (m/z) 411.3 (MH⁺); t_R = 1.34.
- 20 The following compounds were obtained analogously:

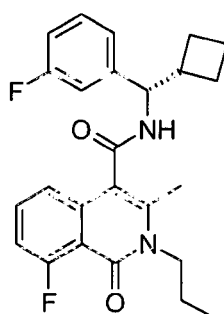
39



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

LC-MS (m/z) 427.1 (MH⁺); t_R = 1.52.

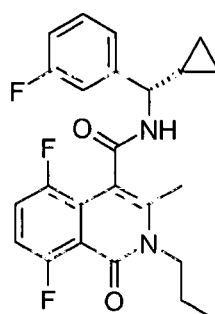
5



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

LC-MS (m/z) 425.0 (MH⁺); t_R = 1.54.

10



3d 5,8-Difluoro-3-methyl-1-oxo-2-propyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.

LC-MS (m/z) 429.2 (MH⁺); t_R = 1.37

140

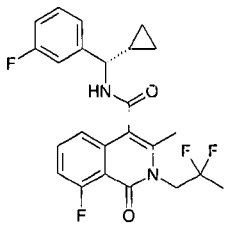
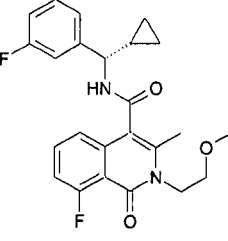
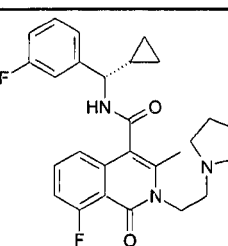
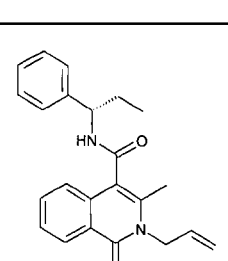
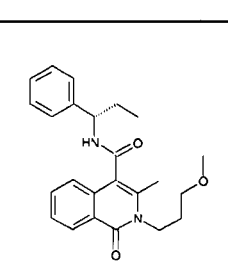
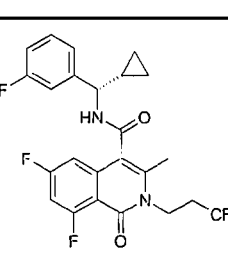
Example 4

The following compounds were obtained analogously as in example 1 by condensation between keto-acids of the general formula XXV and corresponding amino compounds of the general formula VI under microwave irradiation in acetonitrile at 170°C. The title

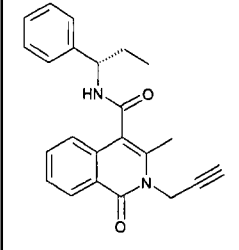
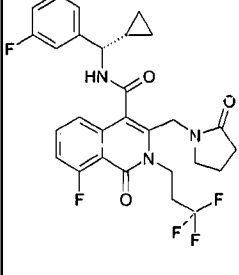
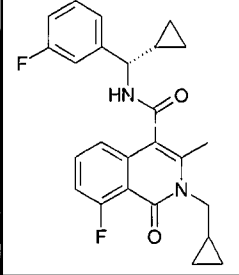
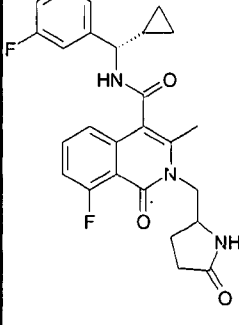
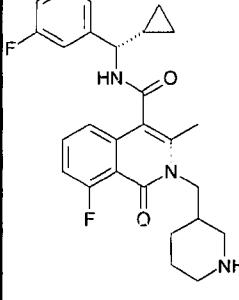
5 compounds were purified by preparative LC-MS or by flash chromatography on silica gel:

	Chemical name	Structure	t _R (min)*	m/z (MH ⁺)	MW
4a	8-Fluoro-2,3-dimethyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		1.2	383.4	382.41
4b	8-Fluoro-2-isopropyl-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		1.4	411.3	410.46
4c	2-Cyanomethyl-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		1.26	408.5	407.42
4d	8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		1.48	465.5	464.43

14

4e	2-(2,2-Difluoro-propyl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		1.41	447.7	446.44
4f	8-Fluoro-2-(2-methoxy-ethyl)-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		1.28	427.2	426.46
4g	8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		0.89	466.4	465.54
4h	2-Allyl-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide		1.30	361.6	360.45
4i	2-(3-Methoxy-propyl)-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide		1.27	393.6	392.50
4j	6,8-Difluoro-3-methyl-1-oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		1.53	483.0	482.42

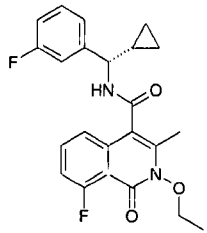
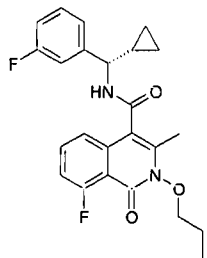
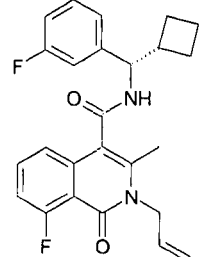
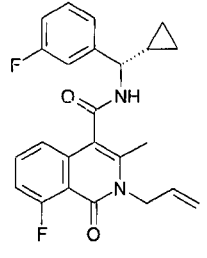
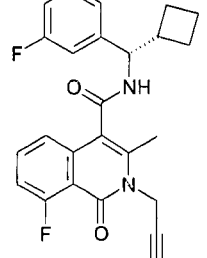
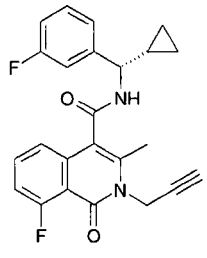
142

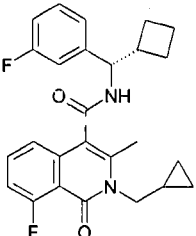
4k	3-Methyl-1-oxo-2-prop-2-ynyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide		1.26	359.1	358.44
4l	8-Fluoro-1-oxo-3-(2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl)-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		1.38	548.5	547.52
4m	2-Cyclopropylmethyl-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		0.8 (B)	423.0	422.47
4n	8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-(5-oxo-pyrrolidin-2-ylmethyl)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		1.08	466.1	465.50
4o	8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-piperidin-3-ylmethyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		0.91	466.4	465.54

143

4p	8-Fluoro-2-(2-hydroxy-ethyl)-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		1.21	427.1	426.46
4q	8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-(R)-tetrahydro-furan-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		1.31	453.4	452.50
4r	8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-(S)-tetrahydro-furan-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		1.31	453.5	452.50
4s	8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		1.35	467.5	466.53
4t	2-Ethoxy-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		1.39	427.2	426.46
4u	8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-propoxy-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		1.51	441.2	440.49

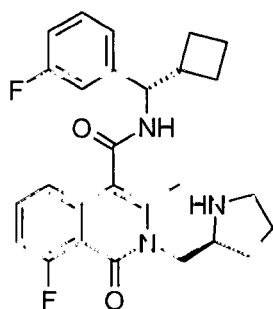
144

4v	2-Ethoxy-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		1.27	413.5	412.43
4w	8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-propoxy-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		1.38	427.2	426.46
4x	2-Allyl-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		0.8 (B)	423.0	422.47
4y	2-Allyl-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		0.76 (B)	408.9	408.45
4z	8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-prop-2-ynyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		0.8 (B)	420.9	420.46
4aa	8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-prop-2-ynyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide		0.75 (B)	407.3	406.43

4ab	<i>2-Cyclopropylmethyl-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide</i>		0.86 (B)	437.5	436.50
------------	---	--	-------------	-------	--------

*LC-MS method A was used unless noted otherwise.

Example 5



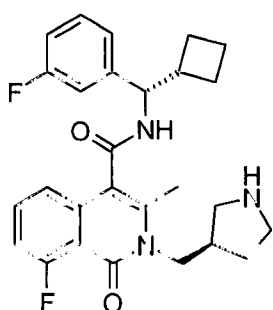
- 5 **5a** *8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-(S)-1-pyrrolidin-2-ylmethyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.*

(S)-2-Aminomethyl-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (510 mg, 2.54 mmol) and 2-(1-[[[(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-carbamoyl]-2-oxo-propyl]-6-fluoro-benzoic acid (851 mg, 2.12 mmol) were condensed analogously to the method described for example 4 to give (S)-2-(4-[[[(S)-Cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-carbamoyl]-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1H-isoquinolin-2-ylmethyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester. The Boc-protection group was removed analogously to the method described for example 6 with trifluoroacetic acid in 1,2-dichloroethane to give the title compound. LC-MS (m/z) 466.3 (MH⁺); t_R = 0.96.

- 15 The following compounds were obtained analogously:

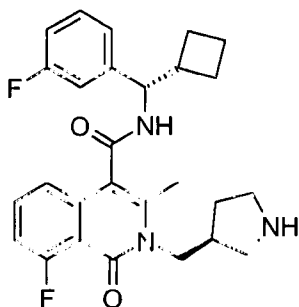
146

104



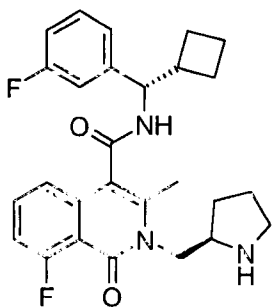
5b 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-(R)-1-pyrrolidin-3-ylmethyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.

5 LC-MS (m/z) 466.4 (MH⁺); t_R = 0.98.



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

LC-MS (m/z) 466.2 (MH⁺); t_R = 0.98.



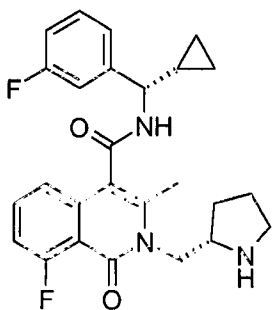
5d 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-(R)-1-pyrrolidin-2-ylmethyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide

LC-MS (method B) (m/z) 466.3 (MH⁺); t_R = 0.59.

10

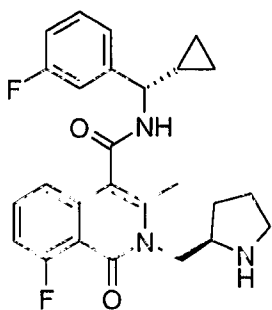
147

105



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

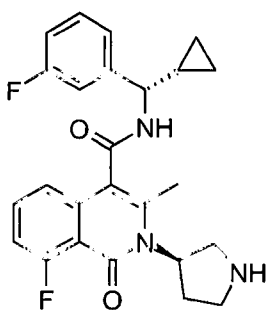
LC-MS (*m/z*) 452.4 (*MH*⁺); *t_R* = 0.88.



5

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

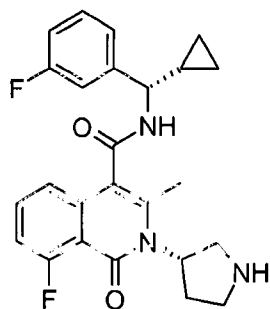
LC-MS (*m/z*) 452.3 (*MH*⁺); *t_R* = 0.88.



10

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

LC-MS (*m/z*) 438.5 (*MH*⁺); *t_R* = 0.87.



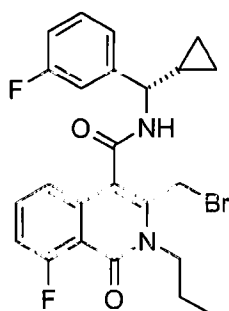
5h 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-(S)-1-pyrrolidin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.

LC-MS (m/z) 438.4 (MH⁺); t_R = 0.88.

5

Example 6

Synthesis of intermediates:



3-Bromomethyl-8-fluoro-1-oxo-2-propyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.

10

Bromine (400 mg, 2.5 mmol) in 0.5 ml 1,2-dichloroethane was added to 8-fluoro-3-methyl-1-oxo-2-propyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide (344 mg, 0.84 mmol, see example 3) in 1,2-dichloroethane (20 mL) at 60°C.

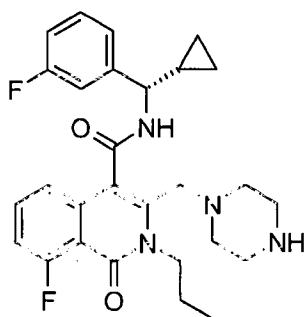
The reaction mixture was stirred for 15 minutes at 60°C. The reaction mixture was

15

concentrated *in vacuo* to give crude 3-bromomethyl-8-fluoro-1-oxo-2-propyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide, which was used in the next step without purification. LC-MS (m/z) 489.5 (MH⁺); t_R = 1.55.

149

107

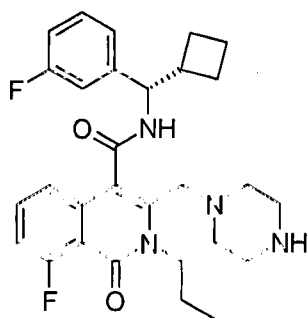


6a 8-Fluoro-1-oxo-3-piperazin-1-ylmethyl-2-propyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.

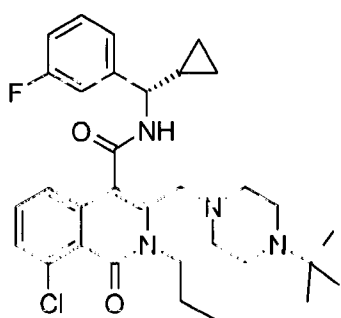
Triethyl amine (280 μ L, 2 mmol) and piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (186 mg, 1 mmol) were added to 3-bromomethyl-8-fluoro-1-oxo-2-propyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide (0.84 mmol) in 20 mL THF. The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 hours and poured into 50 mL water and 50 mL brine. The mixture was extracted with ethyl acetate (250 mL). The organic phase was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude product was flash chromatographed on silica gel (gradient heptane-ethyl acetate) to give 365 mg of a mixture of 4-(4-[(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-carbamoyl)-8-fluoro-1-oxo-2-propyl-1,2-dihydro-isoquinolin-3-ylmethyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester and 8-fluoro-3-methyl-1-oxo-2-propyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide. The mixture was dissolved in 7 mL 1,2-dichloroethane. 7 mL trifluoroacetic acid was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours and concentrated *in vacuo*. 50 mL sat. NaHCO_3 (aq) was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate (50 mL). The organic phase was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude product was flash chromatographed on silica gel (ethyl acetate and then ethyl acetate:methanol:triethyl amine 3:1:1) to give 8-Fluoro-1-oxo-3-piperazin-1-ylmethyl-2-propyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide, yield 50%. LC-MS (method B) (m/z) 495.5 (MH^+); t_R = 0.55.

The following compound was obtained analogously via corresponding 3-bromomethyl derivative:

JSO



6b 8-Fluoro-1-oxo-3-piperazin-1-ylmethyl-2-propyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide LC-MS (m/z) 509.3 (MH^+); t_R = 1.01.



5

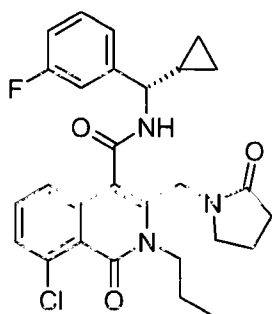
6c 3-(4-tert-Butyl-piperazin-1-ylmethyl)-8-chloro-1-oxo-2-propyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.

Triethyl amine (280 μ L, 2 mmol) and 1-tert-butyl-piperazine (96 mg, 0.67 mmol) were added to 3-bromomethyl-8-chloro-1-oxo-2-propyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide (0.56 mmol) in 10 mL THF. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes and poured into 50 mL 0.5 N NaOH (aq). The mixture was extracted with ethyl acetate (100 mL). The organic phase was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The crude product was flash chromatographed on silica gel (gradient heptane-ethyl acetate/methanol) to give 190 mg of the title compound, yield 60%. LC-MS (m/z) 567.8 (MH^+); t_R = 1.07.

15

The following compounds were obtained analogously:

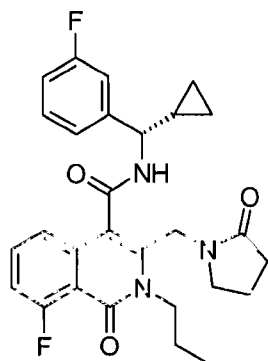
151



6d 8-Chloro-1-oxo-3-(2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl)-2-propyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.

Pyrrolidinone was treated with sodium hydride in THF before addition to the corresponding

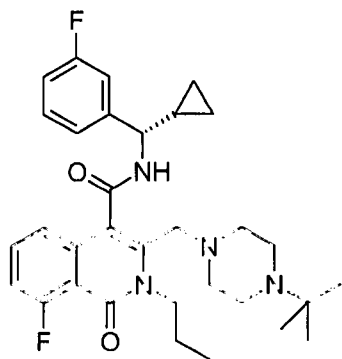
5 3-bromomethyl compound. LC-MS (m/z) 510.2 (MH⁺); t_R = 1.43.



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

Pyrrolidinone was treated with sodium hydride in THF before addition to the corresponding

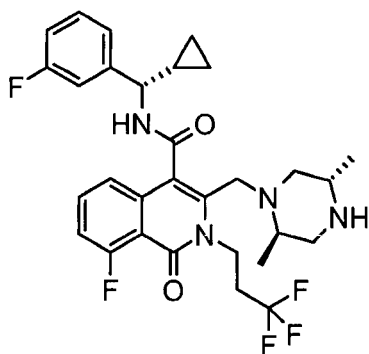
10 3-bromomethyl compound. LC-MS (m/z) 494.3 (MH⁺); t_R = 1.29



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

LC-MS (m/z) 551.7 (MH⁺); t_R = 0.97.

JS2

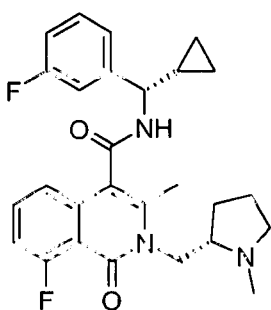


6g 3-((2R,5S)-2,5-Dimethyl-piperazin-1-ylmethyl)-8-fluoro-1-oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.

5 LC-MS (m/z) 577.6 (MH⁺); t_R = 1.05.

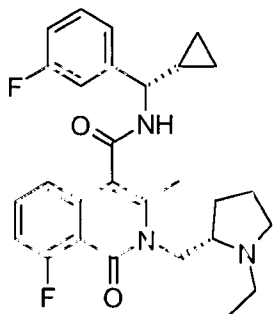
Example 7

The following compounds were obtained from the corresponding compounds described in the example 5 by reductive alkylation with appropriate aldehyde and sodium cyanoborohydride analogously to the method described for example 2 or by acylation with acetic anhydride (neat) followed by evaporation. The title compounds were isolated by SCX ion exchange, flash chromatography or by preparative LC-MS.



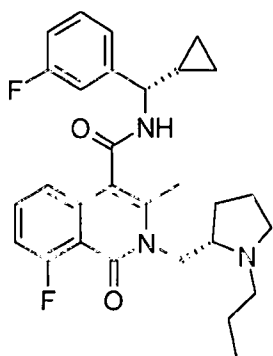
7a 8-Fluoro-3-methyl-2-((S)-1-methyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.

LC-MS (m/z) 466.4 (MH⁺); t_R = 0.89.



7b 2-((*S*)-1-Ethyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(*S*)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.

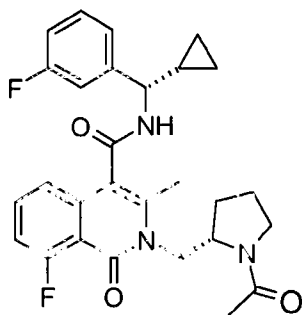
LC-MS (*m/z*) 480.4 (*MH*⁺); *t_R* = 0.92.



5

7c 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-((*S*)-1-propyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(*S*)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.

LC-MS (*m/z*) 494.4 (*MH*⁺); *t_R* = 0.98.

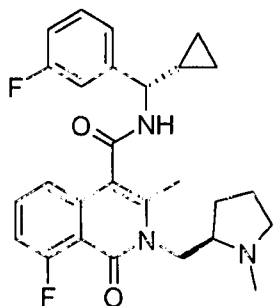


10 **7d** 2-((*S*)-1-Acetyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(*S*)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.

LC-MS (*m/z*) 494.5 (*MH*⁺); *t_R* = 1.21.

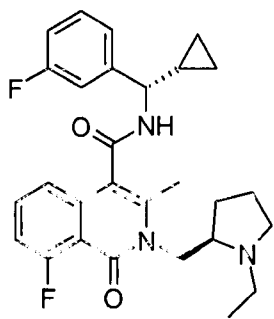
154

112



7e 8-Fluoro-3-methyl-2-((R)-1-methyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.

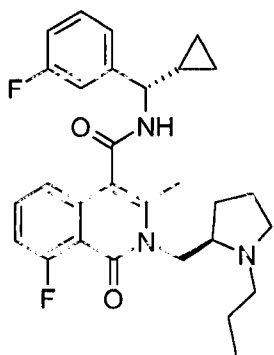
LC-MS (m/z) 466.2 (MH⁺); t_R = 0.89.



5

7f 2-((R)-1-Ethyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.

LC-MS (m/z) 480.4 (MH⁺); t_R = 0.92.

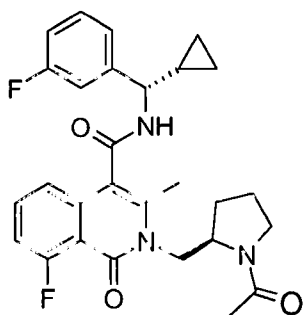


10 **7g** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-((R)-1-propyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.

LC-MS (m/z) 494.6 (MH⁺); t_R = 0.98.

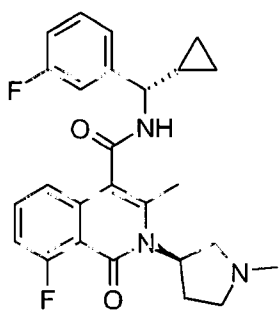
155

113



7h 2-((*R*)-1-Acetyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(*S*)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.

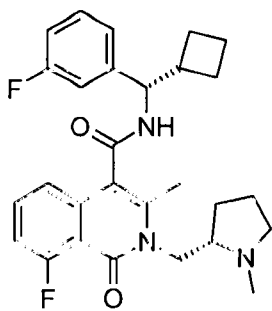
LC-MS (*m/z*) 494.3 (*MH*⁺); *t_R* = 1.21.



5

7i 8-Fluoro-3-methyl-2-((*R*)-1-methyl-pyrrolidin-3-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(*S*)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.

LC-MS (*m/z*) 452.3 (*MH*⁺); *t_R* = 0.88.



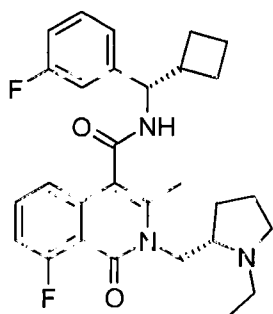
10

7j 8-Fluoro-3-methyl-2-((*S*)-1-methyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(*S*)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.

LC-MS (*m/z*) 480.4 (*MH*⁺); *t_R* = 0.98.

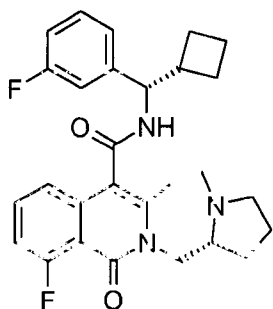
156

114



7k 2-((*S*)-1-Ethyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid[(*S*)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.

LC-MS (*m/z*) 494.5 (*MH*⁺); *t_R* = 1.01

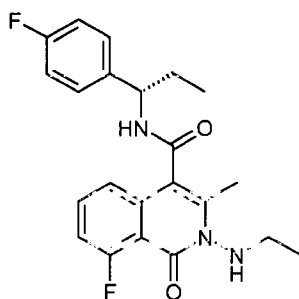


5

7l 8-Fluoro-3-methyl-2-((*R*)-1-methyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(*S*)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide.

LC-MS (*m/z*) 480.4 (*MH*⁺); *t_R* = 0.99.

10 Example 8



8a 2-Ethylamino-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(*S*)-1-(4-fluoro-phenyl)-propyl]-amide.

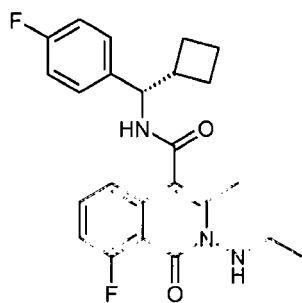
To a mixture of crude 2-ethylamino-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid (62 mg, 0.059 mmol), (*S*)-1-(4-fluoro-phenyl)-propylamine hydrochloride (40 mg), *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (=EDC, 191.7 mg, 1.0 mmol), 1-Hydroxybenzotriazole (135.1 mg, 1.0 mmol), *N,N*-Dimethylformamide (3 mL)

15

157

was added followed by triethylamine (0.5 mL, 4 mmol). The obtained suspension was flashed with Argon and stirred at r.t. overnight. The reaction mixture was quenched with 1 M HCl (20 ml) then diethyl ether (20 ml), shaken and the ether layer was washed with 1M HCl (3x5 ml), sat. aq. NaHCO₃ (20 ml), water (2x10 ml) and rotovaped to give 36 mg of pale brown residue. It was transferred to 5 g prepacked SiO₂ column with 1,2-dichloroethane and flash chromatographed with the gradient heptane-ethyl acetate. The product came out with 40% ethyl acetate to give 12 mg of the title compound. LC-MS (m/z) 400.1 (MH⁺), t_R=1.3. ¹H NMR (DMSO-d₆, 250 MHz, 70°C, dmsc-d₅=2.5 ppm): 0.94 (t, J=7.3 Hz, 3H, Et), 1.12 (t, J=7.1 Hz, 3H, EtNH), 1.69-1.91 (m, 2H, Et), 2.34 (s, 3H, Me), 2.94 (quintet, J=7.1 Hz, 2H, EtNH), 4.96 (q (unres. dt), J=7.6 Hz, CHNH), 6.04 (t, J=6.5 Hz, EtNH), 7.05-7.21 (m, 4H), 7.42 (dd, J=5.7 Hz, J=8.4 Hz, 2H, p-FC₆H₄), 7.61 (dt, J(d)=5.1 Hz, J(i)=8.1 Hz, 1H, C₆H), 8.7 (br. d, J=8.1 Hz, NHCO). ¹⁹F NMR (CFCl₃=0 ppm): -110.9 (dd, J=4.2 Hz, J=11.5 Hz, C₈F), -115.95 (br. s (unres. m), C₆H₄F).

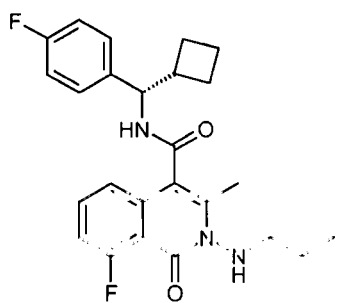
The following compounds were obtained analogously:



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

LC-MS (m/z) 426.4 (MH⁺); t_R = 1.45.

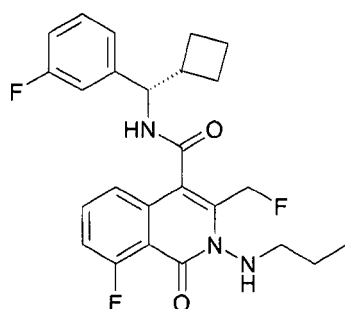
The following compound was obtained analogously (from (4-Bromo-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1H-isoquinolin-2-yl)-propyl-carbamic acid tert-butyl ester followed by standard *tert*-butoxy carbonyl deprotection):



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

LC-MS (m/z) 440.2 (MH^+); t_R = 1.57.

5 Example 9

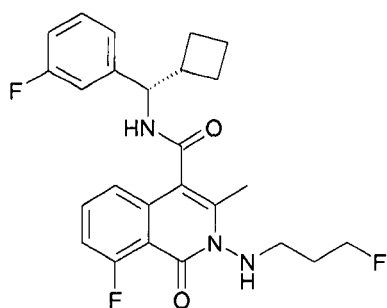


9a *8-Fluoro-3-fluoromethyl-1-oxo-2-propylamino-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide*

- 10 3-Bromomethyl-8-fluoro-1-oxo-2-propylamino-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide (27 mg, 0.052 mmol) N,N-Dimethylformamide (2 mL) and potassium fluoride (0.015 g, 0.26) were stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was poured into water. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated in vacuo. The crude was purified by preparative HPLC to give the title compound.

- 15 LC-MS (m/z) 458.3 (MH^+); t_R = 1.67.

Example 10



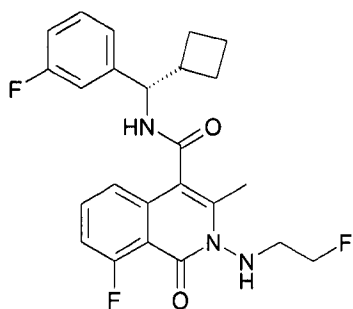
10a *8-Fluoro-2-(3-fluoro-propylamino)-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide*

- 20 To (4- {[(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-carbamoyl} -8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1H-isoquinolin-2-yl)-carbamic acid tert-butyl ester (0.5000 g, 1.005 mmol; prepared as described in example 8) and tetra-N-butylammonium bromide (0.340 g, 1.05 mmol) in toluene (10 mL, 90 mmol) was added potassium hydroxide (84.6 mg, 1.51 mmol) (powdered). The reaction

was stirred at 50 °C for 10 minutes. 1-Iodo-3-fluoropropane (0.525 g, 2.79 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 1 hour at 50 °C. The temperature was raised to 80 °C and the reaction mixture was stirred for another for 2 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and washed with 50 ml of water, dried over MgSO₄ and was

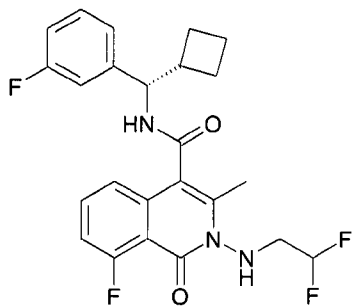
- 5 concentrated *in vacuo* to give 0.76 g (4-{{(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl}-carbamoyl}-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1H-isoquinolin-2-yl)-(3-fluoro-propyl)-carbamic acid tert-butyl ester as an oil. The Boc-protection group was removed analogously to the method described in example 6 with trifluoroacetic acid in 1,2-dichloroethane to give the title compound. LC-MS (m/z) 458.2 (MH⁺); t_R = 1.53.

- 10 The following compounds were obtained analogously:



10b 8-Fluoro-2-(2-fluoro-propylamino)-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide

LC-MS (m/z) 444.6 (MH⁺); t_R = 1.45



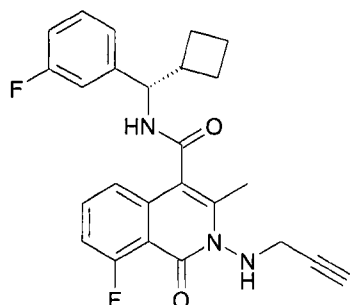
15

10c 2-(2,2-Difluoro-ethylamino)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide

LC-MS (m/z) 462.5 (MH⁺); t_R = 1.54

60

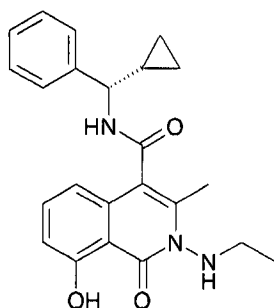
118



10d 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-prop-2-ynylamino-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide

LC-MS (m/z) 436.4 (MH⁺); t_R = 1.49

5 Example 11



11a 2-ethylamino-8-hydroxy-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-cyclopropyl-phenyl-methyl)-amide

A mixture of 2-ethylamino-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid((S)-cyclopropyl-phenyl-methyl)-amide (47.0 mg, 0.119 mmol, sodium nitrite (80.0 mg, 1.16 mmol), and N,N-dimethylformamide (0.2 mL) was heated under microwave irradiation at 220°C for 60 min. Partitioned between EtOAc and water (4x10 ml), then combined aqueous phases were extracted with ether (15 ml), which was washed with water (4x10 ml). The combined organic solution was concentrated in vacuo, and purified by flash chromatography (with a gradient of heptane-ethylacetate) to give 2-ethylamino-8-hydroxy-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-cyclopropyl-phenyl-methyl)-amide as a yellow solid.

LC-MS (m/z) 392.7 (MH⁺); t_R = 1.52

(6)

Reagents used for the preparation of the compounds.

Name	Supplier	CAS no.	Cat.no.
(S)-(-)-1-Phenylpropylamine	Lancaster	3789-59-1	X16320G002 5
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
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	Merek	7726-95-6	101948
Triethyl orthoacetate	Acros	78-39-7	13965-5000
2,6-Difluorobenzonitrile	FLROCHEM	1897-52-5	1958
2-Chloro-6-fluorobenzonitrile	Aldrich	668-45-1	188182
2,3,6-Trifluorobenzonitrile	Aldrich	136514-17-5	310883
2,4,6-Trifluorobenzonitrile	Aldrich	96606-37-0	548103
C-((S)-C-Cyclopropyl-C-phenyl)-methylamine	Acesys		A5011S
tert-Butyl carbazate	Aldrich	870-46-2	B9,100-5
Propargyl bromide	Aldrich	106-96-7	P5,100-1
1-Iodo-3-fluoropropane	Apollo	462-40-8	PC1027
1-Fluoro-2-iodoethane	Apollo	762-51-6	PC0560
2-Iodo-1,1-difluoroethane	Apollo	598-39-0	PC1038
3-Iodobenzylamine	Aldrich	696-40-2	100064
2-Fluoro-6-iodobenzonitrile	Fluorochem	79544-29-9	6244

162

Sodium nitrite	Aldrich	7632-00-0	52,437-9
Tetrabutylammonium bromide	Aldrich	1643-19-2	19,311-9

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

Name	Supplier	CAS no.	Cat.no.
Cyclopentylamine	Acros	1003-03-8	111591000
Cyclobutylamine	Aldrich	2516-34-9	225185
Cyclopropylamine	Aldrich	765-30-0	12,550-4
Cyclohexylamine	Aldrich	108-91-8	240648
2,2,2-Trifluoroethylhydrazine	Aldrich	5042-30-8	129046
2,2,2-Trifluoroethylamine	Aldrich	753-90-2	269042
N-Aminopiperidine	Aldrich	2213-43-6	A75900
tert-Butylhydrazine hydrochloride	Aldrich	7400-27-3	194972
Isopropylhydrazine	Matrix	2257-52-5	19945
Propylamine	Aldrich	107-10-8	10,981-9
Butylamine	Aldrich	109-73-9	B88985
Isoamylamine	Aldrich	107-85-7	126810
2-Methoxyethylamine	Aldrich	109-85-3	143693
Tetrahydrofurfurylamine	Aldrich	4795-29-3	131911
n-Amylamine	Aldrich	110-58-7	171409
2-(Methylthio)ethylamine	Aldrich	18542-42-2	632929
Cyclobutylhydrazine	Enamine	-	-
Cyclopentylhydrazine	Enamine	-	-
Ethoxyamine hydrochloride	Aldrich	3332-29-4	27,499-2
O-iso-Butylhydroxylamine hydrochloride	ABCR	6084-58-8	TCI0387
1-(Aminooxy)propane chloride	ABCR	6084-54-4	KQ12H-939
Methylamine	Aldrich	74-89-5	39,505-6
Isopropylamine	Aldrich	75-31-0	320366
2,2-Difluoropropylamine hydrochloride	Flochem	421-00-1	22069
Isopropylamine	Aldrich	75-31-0	320336
Aminoacetonitrile hydrochloride	Lancaster	6011-14-9	7658

(63)

3,3,3-Trifluoropropylamine	Flurochem	2968-33-4	007712
N-(2-Aminoethyl)pyrrolidine	Aldrich	7154-73-6	A55357
Allylamine	Aldrich	107-11-9	241075
3-Methoxypropylamine	Aldrich	5332-73-0	M2,500-7
Propargylamine	Aldrich	2450-71-7	P5,090-0
5-Aminomethyl-pyrrolidin-2-one	Chembridge	154148-69-3	4111537
Cyclopropaneamine	Aldrich	2516-47-4	359521
3-(Aminomethyl)piperidine	AB Chem	23099-21-0	AE1087
Ethanolamine	Fluka	141-43-5	02400
(R)-3-Aminotetrahydrofuran	Milestone	111769-26-7	7D-0006
(S)-3-Aminotetrahydrofuran	Milestone	104530-79-2	7D-0005
4-Aminotetrahydropyran	Combi-Blocks	38041-19-9	AM-1004-005
(R)-2-(Aminomethyl-1-N-BOC-pyrrolidine	Frochem	259537-92-3	11384
(S)-2-(Aminomethyl-1-N-BOC-pyrrolidine	Frochem	119020-01-8	11392
(S)-3-Amino-1-N-BOC-pyrrolidine	Aldrich	147081-44-5	634794
(R)-3-Amino-1-N-BOC-pyrrolidine	CNH	147081-49-0	C-3153R

Aldehydes used for reductive alkylation in examples 2 and 7:

Name	Supplier	CAS no.	Cat.no.
Acetaldehyde	Aldrich	75-07-0	W200336
Propionaldehyde	Acros	123-38-6	13151
Butyraldehyde	Aldrich	123-72-8	53,819-1
Isobutyraldehyde	Aldrich	78-84-2	418110
Trimethylacetaldehyde	Aldrich	630-19-3	T71501
Cyclopropanecarboxaldehyde	Aldrich	1489-69-6	272213
Isovaleraldehyde	Aldrich	590-86-3	146455
Formaldehyde, 40% in water	Merck	50-00-0	1.04003.1000

H
Bl**Example 12 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 osanetant. 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.

165

The compounds of the present invention generally have K_i values of 1000 nM or less, such as 500 nM. Many compounds, in fact, have K_i values below 100 nM and down to single digit values.

5 **Example 13 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
10 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 probenidol 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
15 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 EC₂₅ 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
20 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, the plate was incubated for another 45 minutes before addition of 25 μ l of the EC₂₅ 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
25 fluorescence over background following each ligand addition was determined. The IC₅₀ value was calculated using sigmoidal variable slope curve fitting, and the cIC₅₀ value was determined using the equation ($cIC_{50} = IC_{50}/(1+(EC_{25}/EC_{50}))$), where EC₂₅ and EC₅₀ for NKB were determined as described above.

Results

All isoquinolinones of the present invention characterized in the NK3 receptor efficacy and potency assay have been antagonists without any observed significant agonist activity at relevant doses. Table 1 shows the affinity and potency for the NK3 receptor.

5 Table 1

Example	Affinity (K _i /nM)	Potency (cIC ₅₀ /nM)
1a	310	570
1q	200	440
2d	46	230
2e	180	580
2h	31	36
2p	12	27
4f	76	230
4l	9.3	10
4p	160	380
4r	170	390
4t	68	180
5d	25	16
5g	180	910
6a	13	7
6b	6.6	18
6e	9.8	21
7a	78	130
7i	90	660
2i	27	
2j	23	
2q	7.4	
2r	6.8	
2s	4.7	
2t	43	

(167)

Example	Affinity (K _i /nM)	Potency (cIC ₅₀ /nM)
2w	28	

Example 14 Free fraction in plasma

Free fraction in human plasma has been determined by equilibrium dialysis between human EDTA plasma (Bioreclamation) and 0.1M NaH₂PO₄ buffer adjusted to pH 7.4. The experiment was performed in a 96 well dialysis plate (HTD96b, htdialysis). Plasma was frozen at -80 °C immediately after purchasing. Membranes (HTD 96a/b Dialysis Membrane Strips, MWCO 12-14 K, htdialysis) were soaked for one hour in pure PBS and kept in PBS/EtOH 80:20 (v/v) in a closed bottle at 5 °C until use.

Experiment:

Plasma was thawed in cold water and centrifuged 5 min at 3000 rpm before use to move potential clots. The plasma supernatant was transferred to a new tube. Test compounds were diluted to 0.2 mM in DMSO. Plasma was spiked 1:100 with test compound (final concentration 2 µM).

The dialysis plate was assembled with membranes according to the instructions whereupon 150 µL phosphate buffer was loaded to the lower side of the wells immediately after assembling and spiked plasma was loaded to the upper side of the wells. The plate was sealed with sealing tape and incubated at 37 °C with gently shaking in 5 hours.

After 5 hours incubation the plate was removed from the incubator. The sealing tape was carefully removed and 70 µL from the buffer wells (“lower” side) were transferred to 96 well plates for analysis.

Samples were analysed by LC-MS-MS on a Sciex API 4000 (Applied Biosystems).

Table 2 shows the plasma free fraction (%) for talnetant and 9 compounds of the present invention.

168

Table 2

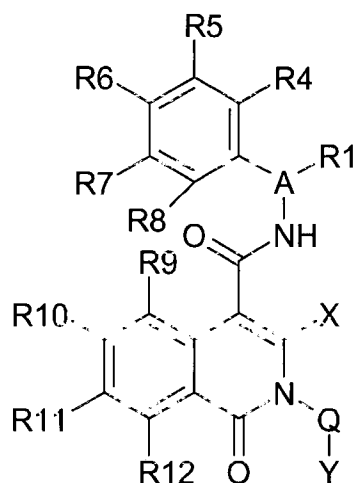
Example	Plasma free fraction (%)
Talnetant	0.6
2a	16.2
2h	6.2
2k	12.4
2i	13.4
2s	6.0
2t	14.6
2w	13.2
8c	4.6
10a	8.9

169

127

Claims

1. A compound according to formula I



[I]

wherein A represents 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 optionally substituted with F, 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, C₁₋₆haloalkyl or (=O);
- 15 R^a and R^b each individually represent hydrogen, -CH₃ or halogen;
- Q represents a bond, -CH₂-, -NH-, or -O-;
- Y represents C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl or C₂₋₆alkynyl, wherein said alkyl, alkenyl or alkynyl may be substituted with one or more substituents P, wherein P is selected from halogen, hydroxy, C₁₋₆alkoxy, cyano, -S-C₁₋₆alkyl, and a monocyclic saturated moiety having 5-6 ring atoms
- 20 one ring atom of which may be N and the rest is C; or Y may represent a monocyclic saturated moiety having 4-6 ring atoms, wherein one of said ring atoms may be selected from N and O, the rest being C, and which monocyclic saturated moiety may be substituted with

one or more substituents Z, wherein Z is selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, (=O), C(O)H, -C(O)-C₁₋₆alkyl, halogen, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆hydroxyalkyl and hydroxy; wherein each of R² and R³ independently represents hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, hydroxyc₁₋₆alkyl, or haloC₁₋₆alkyl;

- 5 each of R⁴-R⁸ and R⁹-R¹² independently represents hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, halogen, NP²R³, hydroxy, cyano, nitro, C₁₋₆alkoxy, haloC₁₋₆alkyl or hydroxyc₁₋₆alkyl;

provided said compound is different from 2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid (1-phenyl-ethyl)-amide;

- 10 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

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

3. The compound according to claim 1 or 2, wherein R¹ represents C₁₋₆alkyl.

15

4. The compound according to claim 3, wherein R¹ represents ethyl, cyclopropyl or cyclobutyl.

5. The compound according to any of claims 1-4, wherein X represents H, methyl optionally substituted with F, or -CH₂-X', wherein X' represents a monocyclic saturated moiety selected from piperazinyl and pyrrolidinyl, wherein said monocyclic moiety may be substituted with one or more substituents W, wherein W is selected from C₁₋₆alkyl and (=O).

20

6. The compound according to any of claims 1-5, wherein Q represents -CH₂- and Y represents C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl or C₂₋₆alkynyl, and wherein P is selected from halogen, hydroxyl, -S-CH₃ and cyano.

25

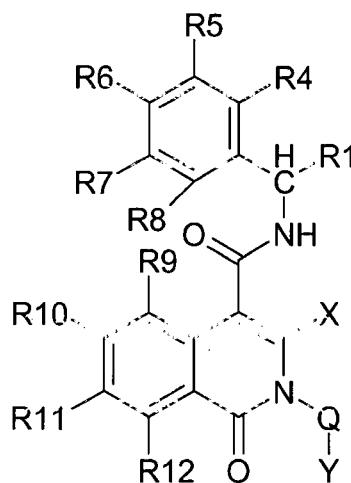
7. The compound according to any of claims 1-5, wherein Q represents -CH₂- and Y represents a monocyclic saturated moiety having 4-6 ring atoms, wherein one of said ring atoms may be selected from N and O, the rest being C, and which monocyclic saturated moiety may be substituted with one or more substituents Z, wherein Z is selected from C₁₋₆alkyl, (=O), C(O)H, -C(O)-O-C₁₋₆alkyl, halogen, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆hydroxyalkyl and hydroxy.

30

171

8. The compound according to any of claims 1-5, wherein Q represents -NH- and Y represents C₁₋₆alkyl, wherein P is halogen, or wherein Y represents a monocyclic moiety having 4, 5 or 6 ring atoms, which ring atoms are selected from C.
9. The compound according to any of claims 1-5, wherein Q represents -O- and Y represents C₁₋₄alkyl.
10. The compound according to any of claims 1-5, wherein Q represents a bond and Y represents a monocyclic saturated moiety having 4-6 ring atoms, wherein 1 of said ring atoms may be selected from N and O, the rest being C, and which monocyclic saturated moiety may be substituted with one or more substituents Z, wherein Z is selected from C₁₋₃alkyl, (=O), halogen, and hydroxy.
11. The compound according to any of claims 1-10, wherein each of R⁴-R⁸ independently represents hydrogen or halogen.
12. The compound according to claim 11, wherein R⁷ represents halogen and R⁴, R⁵ and R⁸ represent hydrogen.
13. The compound according to claim 11, wherein all of R⁴-R⁸ represent hydrogen.
14. The compound according to any of claims 1-13, wherein each of R⁹-R¹² independently represents hydrogen or halogen.
15. The compound according to claim 14, wherein R¹² represents halogen and R⁹-R¹¹ represent hydrogen.
16. The compound according to claim 14, wherein all of R⁹-R¹² represent hydrogen.

17. The compound according to claim 1 according to formula I'



[I']

wherein R¹ represents C₁₋₆alkyl;

X represents hydrogen, C₁₋₆alkyl optionally substituted with F, or -CR^aR^b-X', wherein X'

5 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, selected from piperazinyl and pyrrolidinyl, which monocyclic ring may be substituted with one or more substituent W, wherein W is selected from C₁₋₆alkyl or (=O);

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

10 Q represents a bond, -CH₂-, -NH-, -O-;

Y represents C₁₋₃alkyl, C₂₋₆alkenyl or C₂₋₆alkynyl, wherein said alkyl, alkenyl or alkynyl may be substituted with one or more substituents P, wherein P is selected from halogen, hydroxy, C₁₋₆alkoxy, cyano, -S-C₁₋₆alkyl, and a monocyclic saturated moiety having 5-6 ring atoms one ring atom of which may be N and the rest is C; or alternatively Y may represent a

15 monocyclic saturated moiety having 4-6 ring atoms, wherein one of said ring atoms may be selected from N and O, the rest being C, and which monocyclic saturated moiety may be substituted with one or more substituents Z, wherein Z is selected from C₁₋₆alkyl, (=O), C(O)H, -C(O)-O-C₁₋₆alkyl, halogen, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆hydroxyalkyl and hydroxy;

each of R⁴-R⁸ and R⁹-R¹² independently represents hydrogen, halogen, C₁₋₆alkoxy or C₁₋

20 ₆haloalkyl;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

173

18. The compound according to claim 17 wherein R^1 represents ethyl, cyclopropyl or cyclobutyl;

X represents C_{1-6} alkyl optionally substituted with F, or $-CH_2-X'$, 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, selected from piperazinyl and pyrrolidinyl, which monocyclic ring may be substituted with one or more substituent W, wherein W is selected from C_{1-6} alkyl or $(=O)$;

Q represents $-CH_2-$ or $-NH-$;

Y represents C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl or C_{2-6} alkynyl all of which optionally substituted with up to three halogens, or alternatively Y represent a monocyclic saturated moiety having 4-6 ring atoms, wherein one of said ring atoms may be selected from N and O, the rest being C, and which monocyclic saturated moiety may be substituted with one or more substituents Z, wherein Z is selected from C_{1-6} alkyl;

each of R^4-R^8 and R^9-R^{12} independently represents hydrogen, halogen, C_{1-6} alkoxy or C_{1-6} haloalkyl.

19. The compound according to claim 18, wherein each of R^4-R^8 and R^9-R^{12} independently represents hydrogen or halogen.

20. The compound according to claim 19, wherein R^7 represents halogen, R^5 , R^6 and R^8 represent hydrogen.

21. The compound according to claim 17 wherein R^1 represents ethyl, cyclopropyl or cyclobutyl;

X represents C_{1-6} alkyl optionally substituted with F, or $-CH_2-X'$, 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, selected from piperazinyl and pyrrolidinyl, which monocyclic ring may be substituted with one or more substituent W, wherein W is selected from C_{1-6} alkyl or $(=O)$;

Q represents $-CH_2-$ or $-NH-$;

Y represents C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl or C_{2-6} alkynyl, all of which optionally substituted with up to three halogens;

124

each of R⁴-R⁸ and R⁹-R¹² independently represents hydrogen or halogen.

22. The compound according to claim 21, wherein R⁷ and R¹² each independently represent halogen and R⁴-R⁶, R⁸ and R⁹-R¹¹ represent hydrogen.

5

23. The compound according to claim 1 selected from the list comprising

1a 2-Cyclopentyl-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide

1b 2-Cyclopropyl-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide

10

1c 2-Cyclobutyl-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide

1d 2-Cyclohexyl-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide

15

1e 3-Methyl-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethylamino)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide

1f 3-Methyl-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide

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

20

1h 2-tert-Butylamino-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide

1i 2-Isopropylamino-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide

25

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

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

1l 2-Butyl-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide

30

1m 3-Methyl-2-(3-methyl-butyl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide

175

- 1n** 2-(2-Methoxy-ethyl)-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 1o** 3-Methyl-1-oxo-2-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 5 **1p** 3-Methyl-1-oxo-2-pentyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 1q** 3-Methyl-2-(2-methylsulfanyl-ethyl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 1r** 2-Ethoxy-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 10 **1s** 2-Cyclobutylamino-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-cyclopropyl-phenyl-methyl)-amide
- 1t** 2-Cyclopentylamino-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-cyclopropyl-phenyl-methyl)-amide
- 15 **1u** 2-Ethoxy-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-cyclopropyl-phenyl-methyl)-amide
- 1v** 8-Chloro-2-ethoxy-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 1w** 8-Chloro-2-isobutoxy-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 20 **1x** 8-Chloro-3-methyl-1-oxo-2-propoxy-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 1y** 2,3-Dimethyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 25 **1z** 2-Isopropyl-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 1aa** 2-(2,2-Difluoro-propyl)-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 2a** 2-Ethylamino-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 30 **2b** 3-Methyl-1-oxo-2-propylamino-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide

(76)

- 2c** 2-Butylamino-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 2d** 2-Isobutylamino-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 5 **2e** 2-(2,2-Dimethyl-propylamino)-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 2f** 2-(Cyclopropylmethyl-amino)-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 2g** 3-Methyl-2-(3-methyl-butylamino)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid
- 10 ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 2h** 8-Chloro-2-ethylamino-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 2i** 2-Ethylamino-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-cyclopropyl-phenyl-methyl)-amide
- 15 **2j** 8-Fluoro-2-isobutylamino-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-cyclopropyl-phenyl-methyl)-amide
- 2k** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-propylamino-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-cyclopropyl-phenyl-methyl)-amide
- 2l** 8-Chloro-3-methyl-1-oxo-2-propylamino-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-
- 20 1-phenyl-propyl)-amide
- 2m** 8-Chloro-2-isobutylamino-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 2n** 2-Ethylamino-1-oxo-3-(2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 25 **2o** 1-Oxo-3-(2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl)-2-propylamino-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 2p** 2-Ethylamino-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2q** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-propylamino-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-
- 30 cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2r** 2-Ethylamino-8-fluoro-1-oxo-3-(2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide

- 2s** 2-Ethylamino-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2t** 2-Ethylamino-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 5 **2u** 8-Fluoro-3-methyl-2-methylamino-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-cyclopropyl-phenyl-methyl)-amide
- 2v** 8-Fluoro-3-methyl-2-methylamino-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2w** 2-Ethylamino-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-10 cyclopropyl-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2x** 8-Fluoro-3-methyl-2-methylamino-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3,4-difluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2y** 2-Ethylamino-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3,4-difluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 15 **2z** 8-Fluoro-3-methyl-2-methylamino-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3,4-difluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2aa** 2-Ethylamino-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3,4-difluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2ab** 8-Iodo-3-methyl-1-oxo-2-propylamino-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-20 cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 2ac** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-propylamino-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid 3-iodo-benzylamide
- 3a** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-propyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 25 **3b** 8-Chloro-3-methyl-1-oxo-2-propyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 3c** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-propyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 3d** 5,8-Difluoro-3-methyl-1-oxo-2-propyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-30 cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 4a** 8-Fluoro-2,3-dimethyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide

- 4b** 8-Fluoro-2-isopropyl-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 4c** 2-Cyanomethyl-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 5 **4d** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 4e** 2-(2,2-Difluoro-propyl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 4f** 8-Fluoro-2-(2-methoxy-ethyl)-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid
- 10 [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 4g** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 4h** 8-Fluoro-3-methyl-2-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 15 **4h** 2-Allyl-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 4i** 8-Fluoro-3-methyl-2-(3-morpholin-4-yl-propyl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 4i** 2-(3-Methoxy-propyl)-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 20 **4j** 6,8-Difluoro-3-methyl-1-oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 4k** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 25 **4k** 3-Methyl-1-oxo-2-prop-2-ynyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-propyl)-amide
- 4l** 8-Fluoro-1-oxo-3-(2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl)-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 4m** 2-Cyclopropylmethyl-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 30 **4n** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-(5-oxo-pyrrolidin-2-ylmethyl)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide

- 4o** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-piperidin-3-ylmethyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 4p** 8-Fluoro-2-(2-hydroxy-ethyl)-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 5 **4q** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-(F)-tetrahydro-furan-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 4r** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-(S)-tetrahydro-furan-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 4s** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 10 **4t** 2-Ethoxy-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 4u** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-propoxy-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 15 **4v** 2-Ethoxy-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 4w** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-propoxy-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 4x** 2-Allyl-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 20 **4y** 2-Allyl-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 4z** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-prop-2-ynyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 25 **4aa** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-prop-2-ynyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 4ab** 2-Cyclopropylmethyl-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 5a** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-(S)-1-pyrrolidin-2-ylmethyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 30 **5b** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-(R)-1-pyrrolidin-3-ylmethyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide

- 5c** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-(S)-1-pyrrolidin-3-ylmethyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 5d** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-(R)-1-pyrrolidin-2-ylmethyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 5 **5e** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-(S)-1-pyrrolidin-2-ylmethyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 5f** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-(R)-1-pyrrolidin-2-ylmethyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 5g** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-(F)-pyrrolidin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 10 **5h** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-(S)-pyrrolidin-3-yl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 6a** 8-Fluoro-1-oxo-3-piperazin-1-ylmethyl-2-propyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 15 **6b** 8-Fluoro-1-oxo-3-piperazin-1-ylmethyl-2-propyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 6c** 3-(4-tert-Butyl-piperazin-1-ylmethyl)-8-chloro-1-oxo-2-propyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 6d** 8-Chloro-1-oxo-3-(2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl)-2-propyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 20 **6e** 8-Fluoro-1-oxo-3-(2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl)-2-propyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 6f** 3-(4-tert-Butyl-piperazin-1-ylmethyl)-8-fluoro-1-oxo-2-propyl-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 25 **6g** 3-((2R,5S)-2,5-Dimethyl-piperazin-1-ylmethyl)-8-fluoro-1-oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 7a** 8-Fluoro-3-methyl-2-((S)-1-methyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 30 **7b** 2-((S)-1-Ethyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide

- 1781
- 7c** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-((S)-1-propyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 7d** 2-((S)-1-Acetyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 5 **7e** 8-Fluoro-3-methyl-2-((R)-1-methyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 7f** 2-((R)-1-Ethyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 7g** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-((R)-1-propyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 10 **7h** 2-((R)-1-Acetyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 7i** 8-Fluoro-3-methyl-2-((R)-1-methyl-pyrrolidin-3-yl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 15 **7j** 8-Fluoro-3-methyl-2-((S)-1-methyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 7k** 2-((S)-1-Ethyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid[(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 7l** 8-Fluoro-3-methyl-2-((R)-1-methyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 20 **8a** 2-Ethylamino-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-1-(4-fluoro-phenyl)-propyl]-amide
- 8b** 2-Ethylamino-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 25 **8c** 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-propylamino-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 9a** 8-Fluoro-3-fluoromethyl-1-oxo-2-propylamino-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 10a** 8-Fluoro-2-(3-fluoro-propylamino)-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
- 30 **10b** 8-Fluoro-2-(2-fluoro-ethylamino)-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide

182

10c 2-(2,2-Difluoro-ethylamino)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide

10d 8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-prop-2-ynylamino-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide

- 5 **11a** 2-Ethylamino-8-hydroxy-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid ((S)-cyclopropyl-phenyl-methyl)-amide,
and pharmaceutically acceptable salts thereof.

24. The compound according to any of claims 17-20 wherein each C can be the ^{11}C
10 isotope and each F can be the ^{18}F isotope, wherein said compound comprises at least one of said isotopes;
and pharmaceutically acceptable salts thereof.

25. The compound according to claim 24 selected from the list comprising
15 2-((^{11}C)-Ethylamino)-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-((^{11}C)-propylamino)-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
2-Ethylamino-8-fluoro-3-(^{18}F)-fluoromethyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic
20 acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
8-Fluoro-3-(^{18}F)-fluoromethyl-1-oxo-2-propylamino-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
2-Ethylamino-8-(^{18}F)-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
25 8-(^{18}F)-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-propylamino-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
2-Ethylamino-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-(^{11}C)-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-propylamino-1,2-dihydro-isoquinoline-4-(^{11}C)-carboxylic acid
30 [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide
2-Ethylamino-8-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-(^{18}F)-fluoro-phenyl)-methyl]-amide

(183)

8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-propylamino-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-(¹⁸F)-fluoro-phenyl)-methyl]-amide

8-Fluoro-2-(3-(¹⁸F)-fluoro-propylamino)-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclobutyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide

5 8-Fluoro-2-(3-(¹⁸F)-fluoro-propylamino)-3-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-amide

8-Fluoro-3-methyl-1-oxo-2-propylamino-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carboxylic acid [(S)-cyclopropyl-(3-(¹⁸F)-fluoro-phenyl)-methyl]-amide

10 26. A use of a compound according to any of claims 24-25 as a PET ligand for determination of the binding occupancy of an NK3 ligand at the NK3 receptor.

27. A method for determining binding occupancy at the NK3 receptor of an NK3 ligand comprising the use of a compound according to any of claims 24-25.

15

28 A method of determining binding occupancy of an NK3 ligand at the NK3 receptor in an animal such as humans, comprising administering to said animal an effective amount of a compound according to any of claims 24-25.

20 29. A compound according to any of claims 1-23 for use in therapy.

30. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any of claims 1-23 in combination with one or more pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

25 31. Use of a compound according to any of claims 1-23 in the manufacture of a medicament 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
30 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

R84

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;

5 inflammatory bowel syndrome; PTSD; dementia and agitation and delirium in the elderly.

32. The use according to claim 31, wherein said disease is schizophrenia.

10 33. The use according to claim 32, wherein positive, negative and/or cognitive symptoms are treated.

34. A compound according to any of claims 1-23 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; inflammatory bowel syndrome; PTSD; dementia and agitation and delirium in the elderly.

25

35. The compound according to claim 34, wherein said disease is schizophrenia.

36. The compound according to claim 35, wherein positive, negative and/or cognitive symptoms are treated.

30

37. A method for the treatment of a disease selected from psychosis; schizophrenia; schizophreniform disorder; schizoaffective disorder; delusional disorder; brief psychotic

AS

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
5 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;
10 inflammatory bowel syndrome; PTSD; dementia and agitation and delirium in the elderly, said method comprising the administration of a therapeutically effective amount of a compound according to any of claims 1-23 to a patient in need thereof.

38. The method according to claim 37, wherein said disease is schizophrenia.

15

39. The method according to claim 38, wherein positive, negative and/or cognitive symptoms are treated.

Derivados de isoquinolinona como antagonistas de NK3

Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

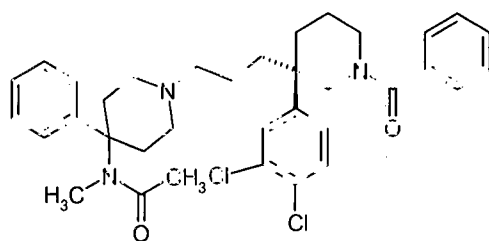
Los fármacos antipsicóticos actualmente aprobados comparten la característica común de reducir la señalización de dopamina en el cerebro. Esto se logra a través de un efecto agonista parcial o antagonista del receptor D2 de dopamina. Los antipsicóticos de primera generación (también denominados "típicos") se suelen asociar con efectos colaterales extrapiramidales, razón por la cual ha disminuido el uso de estos agentes. Los antipsicóticos de segunda generación o "atípicos", además de afinidad por el receptor D2, tienen afinidad por el receptor de serotonina 2A (5-HT_{2A}). Algunos antipsicóticos atípicos también tienen afinidad por los receptores 5-HT_{2C}, 5-HT₆ o 5-HT₇. Los antipsicóticos atípicos causan menos efectos colaterales extrapiramidales, pero se siguen viendo afectados el aumento de peso y los efectos sobre el QT_C. Los ejemplos de antipsicóticos atípicos son clozapina, olanzapina y risperidona.

Más recientemente, se han sugerido receptores de neurocinina como objetivos para las enfermedades del SNC [Albert, *Expert Opin. Ther. Patents*, 14, 1421–1433, 2004]. Las neurocininas (o taquicininas) son una familia de neuropéptidos que incluyen la sustancia P (SP), neurocinina A (NKA) y neurocinina B (NKB). Los efectos biológicos de estas sustancias se efectúan principalmente a través de la unión y la activación de los tres receptores de neurocinina NK1, NK2 y NK3. Aunque probablemente exista cierta reactividad cruzada, la SP tiene la mayor afinidad y se considera que es el ligando endógeno para NK1. De manera similar, se considera que la NKA es el ligando endógeno para la NK2 y se considera que la NKB es el ligando endógeno para la NK3.

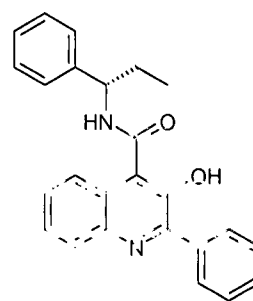


La NK3 se expresa principal y centralmente en regiones que incluyen las regiones corticales, tales como la corteza frontal, parietal y cingulada; núcleos de las amígdalas, tales como el núcleo basal, central y lateral; el hipocampo; y las estructuras de mesencéfalo, tales como el área tegmental ventral, la sustancia negra pars compacta y los núcleos del rafe dorsales [Spooren *et al*, *Nature Reviews*, 4, 967–975, 2005]. El receptor de NK3 se expresa en las neuronas dopaminérgicas, y Spooren *et al* han sugerido que los efectos antisicóticos de los antagonistas de NK3 son mediados por una inhibición del tono de la dopamina, en particular en el receptor D2, combinada con una reducción del tono serotoninérgico, particularmente en el receptor 5-HT_{2A}.

Se han evaluado dos antagonistas de NK3 estructuralmente distintos, a saber talnetant y osanetant, clínicamente para determinar sus efectos antisicóticos y, en particular, antiesquizofrénicos.



Osanetant



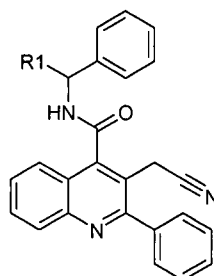
Talnetant

El osanetant demostró ser superior al placebo en los ensayos clínicos, en particular sobre los síntomas positivos de la psicosis, es decir, ideas delirantes, alucinaciones y paranoia [*Am. J. Psychiatry*, 161, 2004, 975–984]. De manera similar, se ha demostrado que el talnetant en los ensayos clínicos mejora el comportamiento cognitivo en los esquizofrénicos [*Curr. Opin. Invest. Drug*, 6, 717–721, 2005]. No obstante, ambos compuestos se obstaculizan por pobres propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, que incluyen baja solubilidad, pobre biodisponibilidad, una depuración relativamente alta y una pobre penetración de la barrera hematoencefálica [*Nature Reviews*, 4, 967–975, 2005]. Estos resultados le brindan respaldo a la noción de que el receptor de NK3 es un objetivo promisorio para el tratamiento de, por ejemplo, la psicosis, aunque destacan la necesidad de

identificar compuestos con adecuadas propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas.

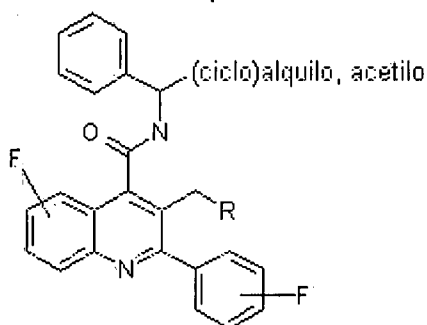
La WO95/32948 describe un rango de derivados de quinolina, que incluye el talnetant, como antagonistas de la NK3.

- 5 Más recientemente, la WO 2006/130080 describe compuestos que tiene la estructura central:



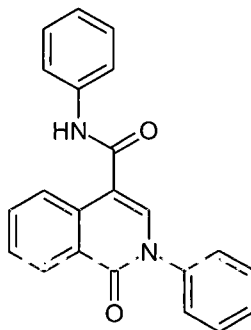
- cuyos compuestos se dice que son antagonistas de NK3; y la WO 2006/050991 y WO 2006/050992 describen derivados adicionales de quinolincarboxamidas cuyos
10 derivados se dice que son antagonistas de NK3.

La WO 2005/014575 describe compuestos de fórmula:

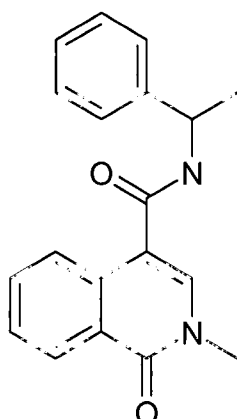


en donde R representa heterociclos que contienen N, es decir, pirazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

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



El proveedor químico Ambinter proporciona un compuesto de la estructura:

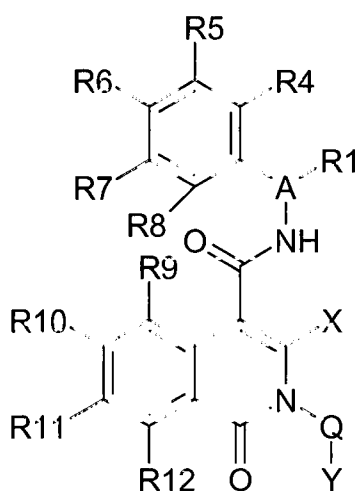


y con el nombre químico de (1-fenil-etil)-amida de ácido 2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

5 Resumen de la invención

Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que ciertos derivados de isoquinolinona son potentes antagonistas de NK3 que, como tales, se pueden utilizar en el tratamiento de, por ejemplo, la psicosis. Por consiguiente, en una modalidad, la invención se relaciona con compuestos de fórmula I:

10



[II]

en donde A representa N, CH o CR¹;

cada R¹ representa independientemente hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, -C(O)-alquiloC₁₋₆, -C(O)-alqueniloC₂₋₆, -C(O)-alquiniloC₂₋₆, -C(O)-O-alquiloC₁₋₆, -C(O)-O-alqueniloC₂₋₆, -C(O)-O-alquiniloC₂₋₆ o fenilo, en donde dicho fenilo, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆ o alquiniloC₂₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, haloalquiloC₁₋₆, nitro, alcoxiC₁₋₆ y NR²R³;

15

X representa hidrógeno, alquiloC₁₋₆ opcionalmente sustituido con F, o - CR^aR^b-X', en donde X' representa un grupo funcional monocíclico saturado que tiene 5-6 átomos en el anillo, uno de los cuales es N, y en donde uno o dos átomos en el anillo adicionales pueden ser un heteroátomo seleccionado de N, O y S, cuyo anillo monocíclico puede estar sustituido con uno o más sustituyentes W, en donde W se selecciona de alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, haloalquiloC₁₋₆ o (=O);

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

Q representa un enlace, -CH₂-, -NH- o -O-;

Y representa alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆ o alquiniloC₂₋₆, en donde dicho alquilo, alquenilo o alquinilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes P, en donde P se selecciona de halógeno, hidroxil, alcoxiC₁₋₆, ciano, -S-alquiloC₁₋₆ y un grupo funcional monocíclico saturado que tiene 5-6 átomos en el anillo, en donde uno de los átomos en el anillo puede ser N y el resto es C; o Y puede representar un grupo funcional monocíclico saturado que tiene 4-6 átomos en el anillo, en donde 1 de dichos átomos en el anillo se puede seleccionar de N y O, siendo el resto C, y donde el grupo funcional monocíclico saturado puede estar sustituido con uno o más sustituyentes Z, en donde Z se selecciona de alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, (=O), C(O)H, -C(O)-alquiloC₁₋₆, halógeno, alcoxiC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆ e hidroxil; en donde cada uno de R² y R³ representa independientemente hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆ o haloalquiloC₁₋₆;

cada uno de R⁴-R⁸ y R⁹-R¹² representan independientemente hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, halógeno, NR²R³, hidroxil, ciano, nitro, alcoxiC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆ o hidroxialquiloC₁₋₆;

siempre y cuando dicho compuesto sea diferente de (1-fenil-etil)-amida de ácido 2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico;

y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

En una modalidad, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto en terapia.

En una modalidad, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente

191

aceptables en combinación con uno o varios portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una modalidad, la invención se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables en la elaboración de medicamentos.

5 En una modalidad, la invención se relaciona con un compuesto de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de enfermedades.

En una modalidad, la invención se relaciona con un método de tratamiento, dicho método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables a un paciente que
10 lo necesita.

En una modalidad, la invención se relaciona con un método para determinar la ocupación de unión de un ligando de NK3, que comprende el uso de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I', en donde cada C puede ser el isótopo ^{11}C y cada F puede ser el isótopo ^{18}F , en donde dicho compuesto comprende por lo menos
15 uno de dichos isótopos; y sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto.

Definiciones

En el presente contexto, se pretende que "alquilo" indique un hidrocarburo saturado recto, ramificado y/o cíclico. En particular, se pretende que "alquilo C_{1-6} "
20 indique aquel hidrocarburo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo C_{1-6} incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 2-metil-propilo, terc-butilo y ciclopropilmetilo.

En el presente contexto, se pretende que "alquenilo" indique un hidrocarburo no aromático, recto, ramificado y/o cíclico que comprende por lo menos un enlace
25 doble carbono-carbono. En particular, se pretende que "alquenilo C_{2-6} " indique aquel hidrocarburo que tiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquenilo C_{2-6} incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo y ciclohexenilo.

30 En el presente contexto, se pretende que "alquinilo" indique un hidrocarburo no aromático, recto, ramificado y/o cíclico que comprende por lo menos un enlace

triple carbono-carbono y opcionalmente también uno o varios enlaces dobles carbono-carbono. En particular, se pretende que "alquiniloC₂₋₆" indique aquel hidrocarburo que tiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquiniloC₂₋₆ incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo y 5-but-1-en-3-inilo.

En el presente contexto, se pretende que "halógeno" indique miembros del grupo siete de la Tabla Periódica, por ejemplo flúor, cloro, bromo y yodo.

En el presente contexto, se pretende que "alcoxi" indique un grupo funcional de la fórmula -O', en donde R' indica alquilo como se definió anteriormente. En particular, se pretende que "alcoxiC₁₋₆" indique un grupo funcional en el cual la parte alquilo tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono.

En el presente contexto, se pretende que haloalquilo indique un alquilo como se definió anteriormente sustituido con uno o varios halógenos. En particular, se pretende que haloalquiloC₁₋₆ indique un resto en el cual la parte alquilo tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Un ejemplo de haloalquilo es trifluorometilo.

En el presente contexto, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales de metales farmacéuticamente aceptables, sales de amonio y sales de amonio alquilado. Las sales de adición de ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos, así como también sales de ácidos orgánicos.

Ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfámico, nítrico y similares.

Ejemplos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido 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, p-toluensulfónico, teofilinacético, así como también las 8-haloteofilinas, por ejemplo 8-bromoteofilina y similares. Otros ejemplos de sales de adición de ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen las

sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en *J. Pharm. Sci.* 1977,66,2, que se incorpora aquí como referencia.

Ejemplos de sales de metales incluyen sales de litio, sodio, potasio, magnesio y similares.

5 Ejemplos de sales de amonio y amonio alquilado incluyen sales de amonio, metil-, dimetil-, trimetil-, etil-, hidroxietil-, dietil-, n-butil-, sec-butil-, ter-butil-, tetrametilamonio y similares.

En el presente contexto, se pretende que "átomo en el anillo" indique los átomos que constituyen un anillo, y los átomos en el anillo se seleccionan de C, N, O
10 y S. A modo de ejemplo, benceno y tolueno tienen ambos 6 carbonos como átomos en el anillo, mientras que la piridina tiene 5 carbonos y 1 nitrógeno como átomos en el anillo.

En el presente contexto, un "grupo funcional monocíclico" indica una estructura con forma de anillo que comprende sólo un anillo.

15 En el presente contexto, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto significa una cantidad suficiente para curar, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad dada y sus complicaciones en una intervención terapéutica que comprende la administración de dicho compuesto. Una cantidad adecuada para lograr esto se define como "cantidad terapéuticamente
20 efectiva". Las cantidades efectivas para cada propósito dependerán de la gravedad de la enfermedad o lesión, así como del peso y el estado general del sujeto. Se entenderá que la determinación de la dosificación apropiada se puede lograr a través de la experimentación habitual, al construir una matriz de valores y evaluando diferentes puntos en la matriz, todo lo cual se encuentra dentro de las habilidades del
25 médico capacitado.

En el presente contexto, el término "tratamiento" y "tratar" significa el manejo y cuidado de un paciente con el fin de combatir una afección, tal como una enfermedad o un trastorno. Se pretende que el término incluya todo el espectro de tratamientos para una afección dada de la cual sufre el paciente, tal como la administración del
30 compuesto activo para aliviar los síntomas o las complicaciones, para retrasar la progresión de la enfermedad, trastorno o afección, para aliviar o paliar los síntomas y

las complicaciones, y/o para curar o eliminar la enfermedad, trastorno o afección, así como para prevenir la afección, en donde prevención se entiende como el manejo y el cuidado de un paciente con el fin de combatir la enfermedad, afección o trastorno, e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir el inicio de los
5 síntomas o las complicaciones. No obstante, los tratamientos profilácticos (preventivos) y terapéuticos (curativos) son dos aspectos separados de la invención. El paciente que será tratado es preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano.

En el presente contexto, el término "ocupación de unión" indica la fracción de
10 sitios de unión objetivo ocupados por un compuesto particular.

En el presente contexto, el término "ligando de PET" indica un ligando de alta afinidad para el objetivo relevante con buena distribución en el compartimento correspondiente, en el presente contexto el SNC. Dicho ligando está radiomarcado con un isótopo rastreador radioactivo de corta vida, preferiblemente ^{11}C o ^{18}F , que
15 sufre descomposición por emisión de positrones.

En el presente contexto, el término "fracción libre de plasma" indica la fracción de un compuesto en plasma sanguíneo que no se une a las proteínas plasmáticas.

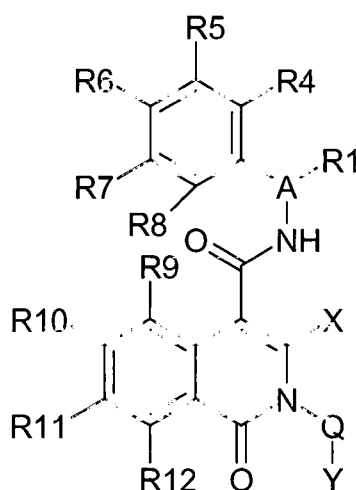
En el presente contexto, "barrera hematoencefálica" (o BBB) indica una barrera fisiológica formada por una capa de células endoteliales. Dicha barrera evita
20 que algunas sustancias, tales como ciertos fármacos, ingresen al tejido cerebral.

En el presente contexto, P-gp (glucoproteína P) indica un transportador de eflujo ubicado en la BBB. Otros nombres para la P-gp son MDR1 y ABCB1.

Descripción detallada de la invención

25 En una modalidad, la invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula I:

1 95



[II]

en donde A representa N, CH o CR¹;

cada R¹ representa independientemente hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, -C(O)-alquiloC₁₋₆, -C(O)-alqueniloC₂₋₆, -C(O)-alquiniloC₂₋₆, -C(O)-O-alquiloC₁₋₆, -C(O)-O-alqueniloC₂₋₆, -C(O)-O-alquiniloC₂₋₆ o fenilo, en donde dicho fenilo, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆ o alquiniloC₂₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, haloalquiloC₁₋₆, nitro, alcoxiC₁₋₆ y NR²R³;

X representa hidrógeno, alquiloC₁₋₆ opcionalmente sustituido con F, o -CR^aR^b-X', en donde X' representa un grupo funcional monocíclico saturado que tiene 5-6 átomos en el anillo, uno de los cuales es N, y en donde uno o dos átomos en el anillo adicionales pueden ser un heteroátomo seleccionado de N, O y S, cuyo anillo monocíclico puede estar sustituido con uno o más sustituyentes W, en donde W se selecciona de alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, haloalquiloC₁₋₆ o (=O);

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

Q representa un enlace, -CH₂-, -NH- o -O-;

Y representa alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆ o alquiniloC₂₋₆, en donde dicho alquilo, alquenilo o alquinilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes P, en donde P se selecciona de halógeno, hidroxilo, alcoxiC₁₋₆, ciano, -S-alquiloC₁₋₆, y un grupo funcional monocíclico saturado que tiene 5-6 átomos en el anillo, en donde uno de los átomos en el anillo puede ser N y el resto es C; o Y puede representar un grupo funcional monocíclico saturado que tiene 4-6 átomos en el anillo, en donde 1 de dichos átomos en el anillo se puede seleccionar de N y O, siendo el resto C, y cuyo grupo funcional monocíclico saturado puede estar sustituido con uno o más

196

- sustituyentes Z, en donde Z se selecciona de alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, (=O), C(O)H, -C(O)-alquiloC₁₋₆, halógeno, alcoxiC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆ e hidroxí; en donde cada uno de R² y R³ representa independientemente hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆ o haloalquiloC₁₋₆;
- 5 cada uno de R⁴-R⁸ y R⁹-R¹² representan independientemente hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, halógeno, NR²R³, hidroxí, ciano, nitro, alcoxiC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆ o hidroxialquiloC₁₋₆;
- siempre y cuando dicho compuesto sea diferente de 1-fenil-etil)-amida de ácido 2-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico;
- 10 y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos (es decir, los compuestos de la presente invención).

Ejemplos de tales grupos funcionales monocíclicos saturados que tienen 5-6 átomos en el anillo, uno de los cuales es N, y en donde uno o dos átomos en el anillo adicionales pueden ser un heteroátomo seleccionado de N, O ó S, incluyen

15 piperazinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidilo, morfolinilo y tiomorfolinilo.

Ejemplos de tales grupos funcionales monocíclicos saturados que tienen 5-6 átomos en el anillo, en donde uno de los átomos en el anillo puede ser N y el resto es C, incluyen ciclopropilo, ciclohexilo, pirrolidinilo y piperidilo.

20 Ejemplos de tales grupos funcionales monocíclicos saturados que tienen 4-6 átomos en el anillo, en donde 1 de dichos átomos en el anillo se puede seleccionar de N y O, siendo el resto C, incluyen ciclopropilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, piperidilo, tetrahidrofurano y tetrahidropirano.

En una modalidad, A representa CH.

25 En una modalidad, R¹ representa alquiloC₁₋₆, en particular etilo, ciclopropilo o ciclobutilo.

En una modalidad, X representa H, metilo opcionalmente sustituido con F, o -CH₂-X', en donde X' representa un grupo funcional monocíclico saturado seleccionado de piperazinilo y pirrolidinilo, en donde dicho grupo funcional

30 monocíclico puede estar sustituido con uno o más sustituyentes W, en donde W se selecciona de alquiloC₁₋₆ y (=O).

En una modalidad, Q representa $-\text{CH}_2-$ y Y representa alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} o alquinilo C_{2-4} , en donde P se selecciona de halógeno, hidroxilo, $-\text{S}-\text{CH}_3$ y ciano. Los ejemplos particulares de alquilo C_{1-4} incluyen metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 2-metil-propilo y terc-butilo; los ejemplos particulares de alquenilo C_{2-4} incluyen etenilo, 1-propenilo y 2-propenilo; los ejemplos particulares de alquinilo C_{2-4} incluyen etinilo, 1-propenilo y 2-propenilo.

En una modalidad, Q representa $-\text{CH}_2-$ y Y representa un grupo funcional monocíclico saturado que tiene 4-6 átomos en el anillo, en donde 1 de dichos átomos en el anillo se puede seleccionar de N y O, siendo el resto C, y donde dicho grupo funcional monocíclico saturado puede estar sustituido con uno o más sustituyentes Z, en donde Z se selecciona de alquilo C_{1-6} , $(=\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{alquiloC}_{1-6}$, halógeno, alcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} e hidroxil.

En una modalidad, Q representa $-\text{NH}-$ y Y representa alquilo C_{1-6} , en donde P es halógeno, o alternatively Y representa un grupo funcional monocíclico que tiene 4, 5 ó 6 átomos en el anillo, donde los átomos en el anillo se seleccionan de C. Los ejemplos particulares de Y incluyen metilo, etilo, propilo, 1-metil-etilo, 2-metil-propilo y butilo.

En una modalidad, Q representa $-\text{O}-$ y Y representa alquilo C_{1-4} . Los ejemplos particulares de alquilo C_{1-4} incluyen metilo, etil propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 2-metil-propilo y terc-butilo.

En una modalidad, Q representa un enlace y Y representa un grupo funcional monocíclico saturado que tiene 4-6 átomos en el anillo, en donde uno de dichos átomos en el anillo se puede seleccionar de N y O, siendo el resto C, y cuyo grupo funcional monocíclico saturado puede estar sustituido con uno o más sustituyentes Z, en donde Z se selecciona de alquilo C_{1-6} , $(=\text{O})$, halógeno e hidroxil.

En una modalidad, cada uno de R^4-R^8 representa independientemente hidrógeno o halógeno; en particular, R^7 representa halógeno, y R^4 , R^5 y R^8 representan hidrógeno.

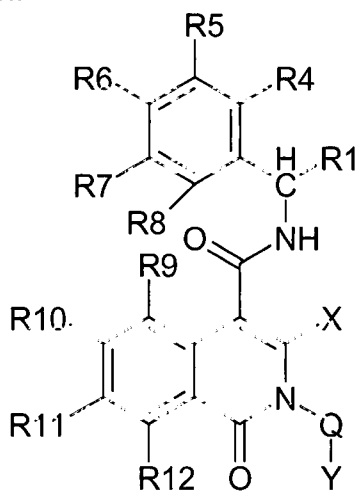
En una modalidad, todos los R^4-R^8 representan hidrógeno.

198

En una modalidad, cada uno de R^9 – R^{12} representa independientemente hidrógeno o halógeno; en particular, R^{12} representa halógeno y R^9 – R^{11} representan hidrógeno.

En una modalidad, todos los R^9 – R^{12} representan hidrógeno.

- 5 En una modalidad, los compuestos de la invención se definen adicionalmente por la fórmula I' a continuación:



[I']

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

X representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con F, o $-CR^aR^b-X'$,

- 10 en donde X' representa un grupo funcional monocíclico saturado que tiene 5–6 átomos en el anillo, uno de los cuales es N, y en donde uno o dos átomos en el anillo adicionales pueden ser un heteroátomo seleccionado de N, O y S, seleccionado de piperazinilo y pirrolidinilo, donde el anillo monocíclico puede estar sustituido con uno o más sustituyentes W, en donde W se selecciona de alquilo C_{1-6} o (=O);

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

Q representa un enlace, $-CH_2-$, $-NH-$ o $-O-$;

Y representa alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} , en donde dicho alquilo, alquenilo o alquinilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes P, en donde P se selecciona de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , ciano, $-S$ -alquilo C_{1-6} , y un grupo

- 20 funcional monocíclico saturado que tiene 5–6 átomos en el anillo, en donde uno de los átomos en el anillo puede ser N y el resto es C; o alternatively Y puede representar un grupo funcional monocíclico saturado que tiene 4–6 átomos en el anillo, en donde uno de dichos átomos en el anillo se puede seleccionar de N y O, siendo el resto C, y donde dicho grupo funcional monocíclico saturado puede estar

(99)

sustituido con uno o más sustituyentes Z, en donde Z se selecciona de alquiloC₁₋₆, (=O), C(O)H, -C(O)-O-alquiloC₁₋₆, halógeno, alcoxiC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆ e hidroxi; cada uno de R⁴-R⁸ y R⁹-R¹² representa independientemente hidrógeno, halógeno, alcoxiC₁₋₆ o haloalquiloC₁₋₆;

- 5 y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

En una modalidad relacionada con la fórmula I', R¹ representa etilo, ciclopropilo o ciclobutilo; X representa alquiloC₁₋₆ opcionalmente sustituido con F, o -CH₂-X', en donde X' representa un grupo funcional monocíclico saturado que tiene 5-6 átomos en el anillo, uno de los cuales es N, y en donde uno o dos átomos en el
10 anillo adicionales pueden ser un heteroátomo seleccionado de N, O y S, seleccionado de piperazinilo y pirrolidinilo, donde el anillo monocíclico puede estar sustituido con uno o más sustituyentes W, en donde W se selecciona de alquiloC₁₋₆ o (=O); Q representa -CH₂- o -NH-; Y representa alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆ o alquinoC₂₋₆, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres
15 halógenos, o alternativamente Y representa un grupo funcional monocíclico saturado que tiene 4-6 átomos en el anillo, en donde 1 de dichos átomos en el anillo se puede seleccionar de N y O, siendo el resto C, y donde dicho grupo funcional monocíclico saturado puede estar sustituido con uno o más sustituyentes Z, en donde Z se selecciona de alquiloC₁₋₆; y cada uno de R⁴-R⁸ y R⁹-R¹² representa
20 independientemente hidrógeno, halógeno, alcoxiC₁₋₆ o haloalquiloC₁₋₆, y en particular cada uno de R⁴-R⁸ y R⁹-R¹² representa independientemente hidrógeno o halógeno. En una modalidad adicional dentro de esta modalidad, R⁷ representa halógeno, R⁵, R⁶ y R⁸ representan hidrógeno.

En una modalidad relacionada con la fórmula I', R¹ representa etilo,
25 ciclopropilo o ciclobutilo; X representa alquiloC₁₋₆ opcionalmente sustituido con F, o -CH₂-X', en donde X' representa un grupo funcional monocíclico saturado que tiene 5-6 átomos en el anillo, uno de los cuales es N, y en donde uno o dos átomos en el anillo adicionales pueden ser un heteroátomo seleccionado de N, O y S, seleccionado de piperazinilo y pirrolidinilo, donde el anillo monocíclico puede estar
30 sustituido con uno o más sustituyentes W, en donde W se selecciona de alquiloC₁₋₆ o (=O); Q representa -CH₂- o -NH-; Y representa alquiloC₁₋₄, alquenoC₂₋₄ o

alquinioloC₂₋₄, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres halógenos;

cada uno de R⁴-R⁸ y R⁹-R¹² representa independientemente hidrógeno o halógeno, y en particular cada uno de R⁷ y R¹² representa independientemente halógeno y R⁴-R⁶, R⁸ y R⁹-R¹¹ representan hidrógeno. Alternativamente, R⁷ es halógeno, y R⁴-R⁸ y R⁹-R¹¹ son hidrógeno. Los ejemplos particulares de Y como alquiloC₁₋₄ incluyen metilo, etil propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 2-metil-propilo y terc-butilo; los ejemplos particulares de Y como alquenioloC₂₋₄ incluyen etenilo, 1-propenilo y 2-propenilo; los ejemplos particulares de Y como alquinioloC₂₋₄ incluyen etinilo, 1-propenilo y 2-propenilo.

En una modalidad relacionada con la fórmula I', R¹ representa etilo, ciclopropilo o ciclobutilo; X representa alquiloC₁₋₆ opcionalmente sustituido con F; Q representa -NH-; Y representa alquiloC₁₋₄, el cual puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres halógenos;

cada uno de R⁴-R⁸ y R⁹-R¹² representa independientemente hidrógeno o halógeno, y, en particular, R⁷ es halógeno y R⁴-R⁶, R⁸ y R⁹-R¹¹ son hidrógeno. Los ejemplos particulares de Y como alquiloC₁₋₄ incluyen metilo, etil propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 2-metil-propilo y terc-butilo.

En una modalidad, la invención proporciona compuestos seleccionados de la siguiente lista:

- 1a** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-ciclopentil-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1b** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-ciclopropil-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1c** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-ciclobutil-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1d** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-ciclohexil-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1e** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

29

- 1f** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1g** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-piperidin-1-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **1h** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-terc-butilamino-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1i** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-isopropilamino-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1j** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-2-morfolin-4-il-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 10 **1k** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-propil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1l** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-butil-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **1m** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-2-(3-metil-butil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1n** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2-metoxi-etil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1o** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 20 **1p** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-pentil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1q** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-2-(2-metilsulfanil-etil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **1r** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-etoxi-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1s** ((S)-Ciclopropil-fenil-metil)-amida de ácido 2-ciclobutilamino-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1t** ((S)-Ciclopropil-fenil-metil)-amida de ácido 2-ciclopentilamino-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 30



- 1u** ((S)-Ciclopropil-fenil-metil)-amida de ácido 2-etoxi-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1v** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-2-etoxi-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **1w** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-2-isobutoxi-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1x** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-propoxi-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1y** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2,3-dimetil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 10 **1z** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-isopropil-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1aa** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2,2-difluoro-propil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **2a** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-etilamino-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2b** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-propilamino-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2c** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-butilamino-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 20 **2d** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-isobutilamino-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2e** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2,2-dimetil-propilamino)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **2f** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(ciclopropilmetil-amino)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2g** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-2-(3-metil-butilamino)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2h** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-2-etilamino-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 30

- 2i** ((S)-Ciclopropil-fenil-metil)-amida de ácido 2-etilamino-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2j** ((S)-Ciclopropil-fenil-metil)-amida de ácido 8-fluoro-2-isobutilamino-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **2k** ((S)-Ciclopropil-fenil-metil)-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-propilamino-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2l** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-propilamino-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2m** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-2-isobutilamino-3-metil-1-oxo-10 1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2n** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-etilamino-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2o** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-propilamino-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **2p** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-etilamino-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2q** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-propilamino-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2r** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-etilamino-8-fluoro-1-20 oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2s** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-etilamino-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2t** ((S)-1-Fenil-propil)-amida del ácido 2-etilamino-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **2u** ((S)-Ciclopropil-fenil-metil)-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-metilamino-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2v** [(S)-Ciclopropil-(4-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-metilamino-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2w** [(S)-Ciclopropil-(4-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-etilamino-8-fluoro-3-30 metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

201

- 2x** [(S)-Ciclopropil-(3,4-difluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-metilamino-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2y** [(S)-Ciclopropil-(3,4-difluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-etilamino-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **2z** [(S)-Ciclobutil-(3,4-difluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-metilamino-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2aa** [(S)-Ciclobutil-(3,4-difluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-etilamino-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ab** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-iodo-3-metil-1-oxo-2-
10 propilamino-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ac** 3-iodo-bencilamida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-propilamino-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 3a** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-propil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **3b** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-propil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 3c** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-propil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 3d** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 5,8-difluoro-3-metil-1-
20 oxo-2-propil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4a** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2,3-dimetil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4b** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-isopropil-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **4c** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-cianometil-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4d** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4e** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(2,2-difluoro-propil)-8-
30 fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

205

- 4f** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-(2-metoxi-etil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4g** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **4h** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-(2-morfolin-4-il-etil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4h** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-alil-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4i** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-(3-morfolin-4-il-propil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 10 **4i** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-metoxi-propil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4j** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 6,8-difluoro-3-metil-1-oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **4k** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4k** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-prop-2-inil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4l** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 20 **4m** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-ciclopropilmetil-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4n** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-(5-oxo-pirrolidin-2-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **4o** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-piperidin-3-ilmetil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4p** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-(2-hidroxi-etil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4q** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-
- 30 (R)-tetrahidro-furan-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

206

- 4r** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-(S)-tetrahidro-furan-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4s** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-(tetrahidro-piran-4-il)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **4t** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-etoxi-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4u** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-propoxi-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4v** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-etoxi-8-fluoro-3-metil-10 1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4w** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-propoxi-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4x** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-alil-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **4y** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-alil-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4z** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-prop-2-inil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4aa** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-20 2-prop-2-inil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4ab** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-ciclopropilmetil-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5a** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-(S)-1-pirrolidin-2-ilmetil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **5b** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-(R)-1-pirrolidin-3-ilmetil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5c** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-(S)-1-pirrolidin-3-ilmetil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5d** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-30 (R)-1-pirrolidin-2-ilmetil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

- 5e** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-(S)-1-pirrolidin-2-ilmetil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5f** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-(R)-1-pirrolidin-2-ilmetil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **5g** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-(R)-pirrolidin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5h** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-(S)-pirrolidin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 6a** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-3-piperazin-1-ilmetil-2-propil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 10 **6b** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-3-piperazin-1-ilmetil-2-propil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 6c** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-(4-terc-butil-piperazin-1-ilmetil)-8-cloro-1-oxo-2-propil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **6d** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-cloro-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-propil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 6e** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-propil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 6f** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-(4-terc-butil-piperazin-1-ilmetil)-8-fluoro-1-oxo-2-propil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 20 **6g** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-((2R,5S)-2,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-8-fluoro-1-oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 7a** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-((S)-1-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **7b** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-((S)-1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 7c** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-((S)-1-propil-pirrolidin-2-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 30 **7d** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-((S)-1-acetil-pirrolidin-2-ilmetil)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

- 7e** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-((R)-1-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 7f** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-((R)-1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **7g** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-((R)-1-propil-pirrolidin-2-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 7h** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-((R)-1-acetil-pirrolidin-2-ilmetil)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 7i** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-((R)-10 1-metil-pirrolidin-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 7j** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-((S)-1-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 7k** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-((S)-1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **7l** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-((R)-1-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 8a** [(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-propil]-amida de ácido 2-etilamino-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 8b** [(S)-Ciclobutil-(4-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-etilamino-8-fluoro-3-20 metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 8c** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-propilamino-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 9a** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-fluorometil-1-oxo-2-propilamino-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **10a** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-(3-fluoro-propilamino)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 10b** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-(2-fluoro-etilamino)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 10c** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(2,2-difluoro-30 etilamino)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

209

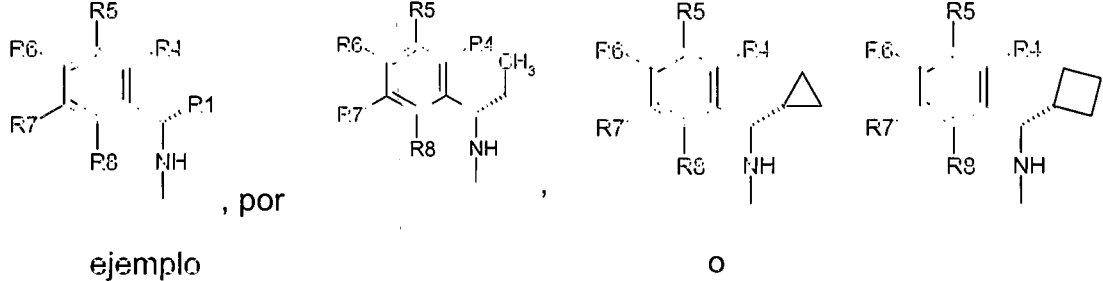
10d [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-prop-2-inilamino-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

11a ((S)-Ciclopropil-fenil-metil)-amida de ácido 2-etilamino-8-hidroxi-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

5 Más aún, los compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas, en las cuales las moléculas de disolvente se seleccionan de disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, dichas formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los propósitos de esta invención.

10 Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o varios centros asimétricos, y dentro del alcance de la invención se incluye cualquier isómero óptico (es decir, enantiómeros o diastereómeros), en forma de isómeros ópticos separados, puros o parcialmente purificados y cualquier mezcla de ellos, que incluyen mezclas racémicas, es decir, una mezcla de estereoisómeros. En particular, cuando A
15 representa CH o CR¹, A puede ser un centro asimétrico que da lugar a dos isómeros ópticos, una forma R y una forma S. En una modalidad, los compuestos de la presente invención tienen la forma S.

En una modalidad particular, los compuestos de la presente invención tienen la siguiente configuración absoluta en A, donde A es CH:



20 En este contexto, se entiende que, cuando se especifica la forma enantiomérica, entonces el compuesto está en exceso enantiomérico, por ejemplo esencialmente en forma pura, mono-enantiomérica. Por consiguiente, una modalidad de la invención se relaciona con un compuesto de la invención que tiene un exceso
25 enantiomérico de por lo menos 60%, por lo menos 70%, por lo menos 80%, por lo menos 85%, por lo menos 90%, por lo menos 96%, preferiblemente por lo menos 98%.

210

Las formas racémicas se pueden resolver en las antípodas ópticas mediante métodos conocidos, por ejemplo por separación de sus sales diastereoméricas con un ácido ópticamente activo, y liberando el compuesto amina ópticamente activo por tratamiento con una base. Otro método para resolver racematos en las antípodas
5 ópticas se basa en la cromatografía de una matriz ópticamente activa. Los compuestos de la presente invención también se pueden resolver mediante la formación de derivados diastereoméricos. Se pueden utilizar otros métodos para la resolución de isómeros ópticos, conocidos por los especialistas en la técnica. Dichos métodos incluyen aquellos analizados por J. Jaques, A. Collet and S. Wilen en
10 *"Enantiomers, Racemates, and Resolutions"*, John Wiley and Sons, Nueva York (1981). También se pueden preparar compuestos ópticamente activos a partir de materiales de partida ópticamente activos.

Más aún, cuando hay un enlace doble o un sistema de anillo total o parcialmente saturado presente en la molécula, se pueden formar isómeros
15 geométricos. Se pretende incluir dentro del alcance de la invención a cualquier isómero geométrico, ya sea como isómeros geométricos separados, puros o parcialmente purificados, o mezclas de ellos. De igual modo, las moléculas que tienen un enlace con rotación restringida pueden formar isómeros geométricos. Éstos también están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

20 Más aún, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas, y se pretende que cualesquier formas tautoméricas de los compuestos sean capaces de formar estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Los antagonistas del receptor de NK3 han estado implicados en diversas
25 enfermedades además de la psicosis y la esquizofrenia analizadas anteriormente. Langlois *et al* en *J. Pharm. Exp. Ther.*, 299, 712–717, 2001, llega a la conclusión de que los antagonistas de NK3 pueden ser aplicables en enfermedades del SNC en general, y en la ansiedad y la depresión en particular. Yip *et al* en *Br. J. Phar.*, 122, 715–722, 1997 implica adicionalmente antagonistas de NK3 en diversas funciones
30 cerebrales, tales como el procesamiento cortical, el aprendizaje y la memoria, y la regulación neuroendocrina y de la conducta. Los estudios adicionales han

demostrado que los receptores de NKB y NK3 están involucrados en el dolor, y que los antagonistas de NK3 tienen un efecto antinociceptivo y analgésico [Fioramonti, *Neurogastroenterol. Motil.*, 15, 363–369, 2003]. Mazelin *et al* en *Life Sci.*, 63, 293–304, 1998 demuestran que los antagonistas de NK3 tienen un efecto en la inflamación intestinal y concluye que se pueden usar dichos antagonistas en el tratamiento del síndrome de intestino irritable (IBS). Asimismo, se ha demostrado en modelos *in vivo* que los antagonistas de NK3 son útiles en el tratamiento de las enfermedades de las vías respiratorias, tales como asma, hipersensibilidad de las vías respiratorias, tos y broncorrestricción [Daoui, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 158, 42–48, 1998]. Maubach *et al* en *Neurosci.*, 83, 1047–1062, 1998 muestran que el agonista de NKB y NK3 senktide aumenta la frecuencia y la duración de las descargas epileptiformes, y de esta forma infieren que los antagonistas de NK3 tienen potencial anticonvulsivo. Por último, Kemel *et al* en *J. Neurosci.*, 22, 1929–1936, 2002, sugieren el uso de antagonistas de NK3 en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Por consiguiente, los estudios clínicos, pre-clínicos, *in vivo* e *in vitro* respaldan que los antagonistas del receptor de NK3 tienen relevancia para el tratamiento o la prevención de diversos trastornos, que incluyen psicosis, esquizofrenia, depresión, ansiedad, deterioro cognitivo, obesidad, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, dolor, convulsiones, tos, asma, hipersensibilidad de las vías respiratorias, hipersensibilidad microvascular, broncoconstricción, inflamación intestinal, síndrome inflamatorio del intestino, PTSD, demencia y desasosiego y delirio en la población geriátrica.

La esquizofrenia se clasifica en subgrupos. El tipo paranoide se caracteriza por ideas delirantes y alucinaciones y un trastorno de ausencia de pensamiento, comportamiento desorganizado e aplanamiento afectivo. En el tipo desorganizado, también denominado 'esquizofrenia hebefrénica' en el ICD, están presentes tanto el trastorno de pensamiento como el aplanamiento afectivo. El tipo catatónico, en el que son evidentes las grandes alteraciones psicomotrices, y los síntomas pueden incluir estupor catatónico y flexibilidad cérica. El tipo indiferenciado es aquel en el cual están presentes los síntomas psicóticos pero no se han cumplido los criterios de los tipos

212

paranoide, desorganizado o catatónico. Los síntomas de esquizofrenia normalmente se manifiestan en tres categorías amplias, es decir, síntomas positivos, negativos y cognitivos. Los síntomas positivos son aquellos que representan un “exceso” de experiencias normales, tales como alucinaciones y ideas delirantes. Los síntomas negativos son aquellos en los que el paciente sufre de falta de experiencias normales, tales como anhedonia y falta de interacción social. Los síntomas cognitivos se relacionan con el deterioro cognitivo en los esquizofrénicos, tales como la falta de atención sostenida y déficits en la toma de decisiones. Los antipsicóticos actuales tienen bastante éxito para tratar los síntomas positivos pero no son tan buenos para tratar los síntomas negativos y cognitivos. Por el contrario, se ha demostrado clínicamente que los antagonistas de NK3 mejoran los síntomas positivos y negativos en los esquizofrénicos [*Am. J. Psychiatry*, 161, 975–984, 204], y de acuerdo con el análisis anterior también se espera que proporcionen un efecto sobre los síntomas cognitivos.

El deterioro cognitivo incluye una declinación de las funciones cognitivas o los dominios cognitivos, por ejemplo la memoria de trabajo, atención y vigilancia, memoria y aprendizaje verbal, memoria y aprendizaje visual, razonamiento y la capacidad para resolver problemas, por ejemplo la función ejecutiva, la velocidad de procesamiento y/o la cognición social. En particular, el deterioro cognitivo puede indicar déficits de atención, pensamiento desorganizado, lentitud de pensamiento, dificultad para comprender, poca concentración, deterioro de la capacidad para resolver problemas, falta de memoria, dificultades para expresar pensamientos y/o dificultades para integrar pensamientos, sentimientos y conducta, o dificultades para extinguir pensamientos irrelevantes.

Los métodos de imágenes, tales como la tomografía de emisión de positrones (PET), se han convertido en técnicas importantes en el desarrollo clínico de los fármacos. Se administran compuestos con alta afinidad por el objetivo relevante marcados con radionúclidos de corta vida, por ejemplo por vía intravenosa, a animales tales como seres humanos para realizar mediciones por PET. La estrategia convencional consiste en examinar la inhibición de la señal del compuesto marcado (ligando PET) mediante un compuesto de ensayo no marcado. Esto permitirá

determinar la correlación entre la concentración del compuesto de ensayo en plasma y la ocupación en el objetivo en cuestión. Dicha información es de importancia crítica para determinar la dosis en el desarrollo clínico de los fármacos. La "cantidad efectiva" de un ligando PET es una cantidad adecuada para obtener una señal específica para el objetivo en cuestión. Una señal específica es la diferencia entre la señal obtenida por el ligando PET unido al receptor solo y la señal obtenida por el ligando PET unido al receptor en presencia de un compuesto de ensayo que se une al objetivo en cuestión.

Preferiblemente, el compuesto que se usa en el tratamiento de una enfermedad del SNC es capaz de ingresar en el cerebro en una cantidad adecuada, a una velocidad adecuada, es decir que el compuesto debe poseer propiedades que le permitan atravesar la barrera hematoencefálica.

La capacidad de un compuesto para atravesar la barrera hematoencefálica se basa en parte en las propiedades fisicoquímicas que influyen el transporte pasivo a través de la capa celular. Otro factor que influye la permeabilidad a través de la barrera hematoencefálica es el transporte de eflujo, por ejemplo mediado por el transportador de P-gp ubicado en la capa celular, que evita que ciertos compuestos ingresen en el cerebro.

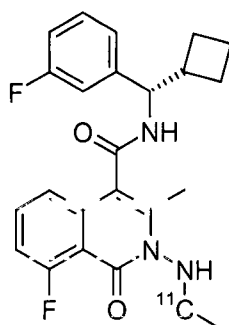
Más aún, a fin de minimizar los efectos colaterales periféricos, se desea un alto cociente entre la concentración en cerebro y plasma en estado de equilibrio para alcanzar una alta actividad del SNC, mientras se mantienen cantidades menores de compuesto en plasma. Para lograr esto, es obligatorio que una cierta fracción del compuesto esté libre de unión a las proteínas plasmáticas, es decir, es benéfica una alta fracción libre en plasma.

Se ha demostrado que los compuestos de la presente invención, en particular 2-alquil-amino-isoquinolinas (es decir, los compuestos de la presente invención en donde Q es NH, tal como donde Q es NH; Y es alquiloC₁₋₆ opcionalmente sustituido; X es alquiloC₁₋₆; R⁴-R¹² es halógeno; y A es CH) han mostrado que poseen una excelente permeabilidad en la barrera hematoencefálica. Esto se puede explicar mediante el hecho de que, en general, estos compuestos se benefician con una alta permeabilidad pasiva, así como con una afinidad baja o ninguna por el transportador

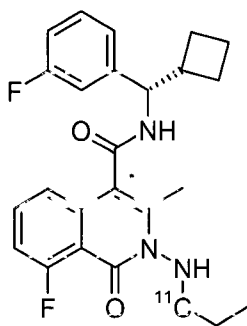
de P-gp. Además de esto, una alta fracción libre en plasma es una característica común de estos compuestos, como se muestra en los ejemplos.

En una modalidad, la invención proporciona compuestos útiles como ligandos PET, o sea, definidos por la fórmula I', en donde cada C puede ser el isótopo ^{11}C y cada F puede ser el isótopo ^{18}F , en donde dicho compuesto comprende por lo menos uno de dichos isótopos; y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

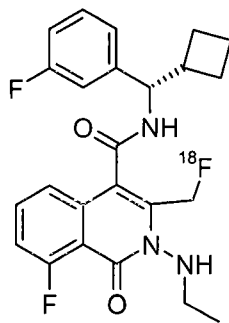
En una modalidad, la presente invención proporciona compuestos radiomarcados de fórmula I', en particular seleccionados de la lista mencionada más abajo:



[(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-((1- ^{11}C)-etilamino)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

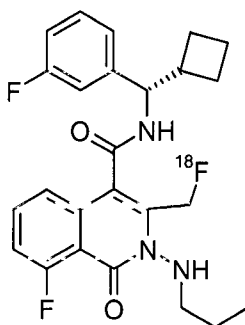


[(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-((1- ^{11}C)-propilamino)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

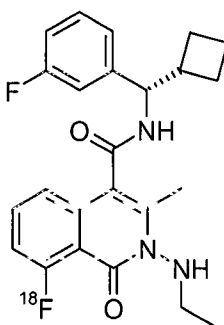


215

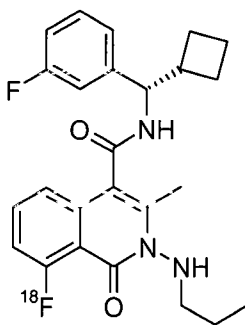
[(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-etilamino-8-fluoro-3-(¹⁸F)-fluorometil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico



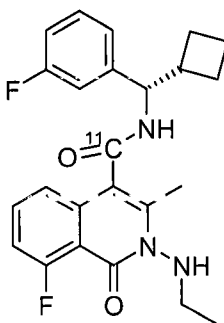
5 [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-(¹⁸F)-fluorometil-1-oxo-2-propilamino-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico



[(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-etilamino-8-(¹⁸F)-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

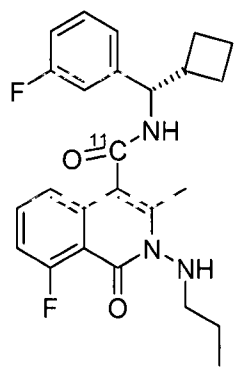


10 [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-(¹⁸F)-fluoro-3-metil-1-oxo-2-propilamino-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

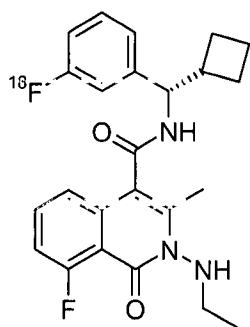


[(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-etilamino-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-(¹¹C)-carboxílico

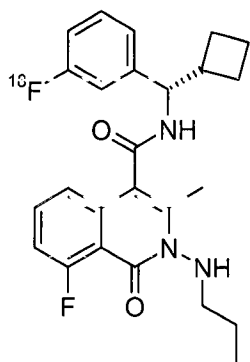
24



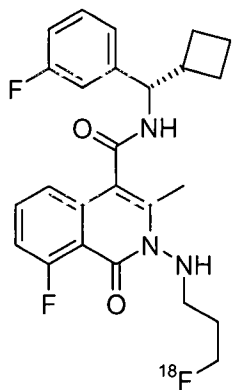
[(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-propilamino-1,2-dihidro-isoquinolin-4-(¹¹C)-carboxílico



5 [(S)-Ciclobutil-(3-(¹⁸F)-fluoro-fenil)-metil]-amida el ácido 2-etilamino-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico



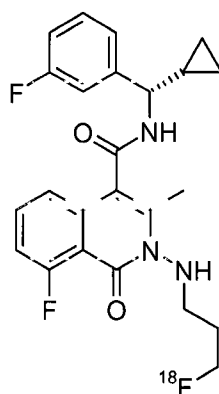
[(S)-Ciclobutil-(3-(¹⁸F)-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-propilamino-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico



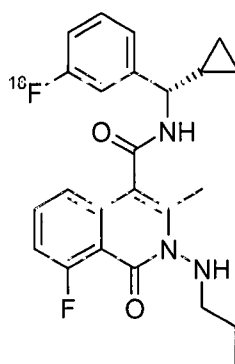
10

[(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-(3-(¹⁸F)-fluoro-propilamino)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

217



[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-(3-(¹⁸F)-fluoro-propilamino)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico



- 5 [(S)-Ciclopropil-(3-(¹⁸F)-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-propilamino-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

En una modalidad, la presente invención se relaciona con el uso de un
ligando de PET de la presente invención para determinar la ocupación de unión de
10 un ligando de NK3 en el receptor de NK3.

En una modalidad, la presente invención se relaciona con un método para
determinar la ocupación de unión en el receptor de NK3 de un ligando de NK3
mediante el uso de un ligando de PET de la presente invención.

En una modalidad, la presente invención se relaciona con los compuestos de
15 la presente invención para usar en terapia.

En una modalidad, la presente invención se relaciona con un método para
tratar una enfermedad seleccionada de psicosis; esquizofrenia; trastorno
esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo; trastorno delirante; trastorno psicótico
breve; trastorno psicótico compartido; trastorno psicótico debido a una afección
20 médica general; trastorno psicótico inducido por sustancias o drogas (cocaína,
alcohol, anfetaminas, etc.); trastorno esquizoide de personalidad; trastorno de

218

personalidad esquizotípica; psicosis o esquizofrenia asociada con depresión grave, trastorno bipolar, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson; depresión grave; trastorno de ansiedad generalizada; trastorno bipolar (tratamiento de mantenimiento, prevención de la recurrencia y estabilización); manía; hipomanía; 5 deterioro cognitivo; ADHD; obesidad; disminución del apetito; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; dolor; convulsiones; tos; asma; hipersensibilidad de las vías respiratorias; hipersensibilidad microvascular; broncoconstricción; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; incontinencia urinaria; inflamación intestinal; síndrome inflamatorio del intestino; PTSD; demencia y 10 desasosiego y delirio en la población geriátrica, donde el método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención a un paciente que lo necesita.

En una modalidad, la presente invención se relaciona con un método para el tratamiento de la esquizofrenia, donde el método comprende la administración de 15 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 modalidad, la presente invención se relaciona con un método para tratar el deterioro cognitivo, donde el método comprende la administración de una 20 cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención a un paciente que lo necesita. En particular, dicho deterioro cognitivo se manifiesta como una declinación de la memoria de trabajo, atención y vigilancia, memoria y memoria y aprendizaje verbal, memoria y memoria y aprendizaje visual, razonamiento y capacidad para resolver problemas, por ejemplo, función ejecutiva, velocidad de 25 procesamiento y/o cognición social.

El efecto antisicótico de los antisicóticos típicos y atípicos, en particular los antagonistas de D2, se ejerce a través de la inhibición de los receptores de D2 post-sinápticos. Sin embargo, los auto-receptores de D2 pre-sinápticos también se ven afectados por la administración de estos compuestos, lo cual da lugar a un 30 incremento en la velocidad de propagación de las neuronas de dopamina, lo que, de hecho, contrarresta los efectos antisicóticos. La mayor velocidad de descarga

continúa hasta que se bloquee el efecto de los auto-receptores pre-sinápticos (el bloqueo de despolarización), por lo general luego de aproximadamente 3 semanas de tratamiento crónico con antipsicóticos típicos o atípicos. Este modelo explica la demora de hasta 3 semanas del efecto clínico normalmente observado cuando se

5 inicia tratamiento con un antagonista de D2. Los antagonistas de NK3 parecen inhibir el aumento de la descarga de neuronas de dopamina mediada por los auto-receptores de D2 pre-sinápticos generada por los antagonistas de D2, por lo cual se espera que la administración combinada de antagonistas de NK3 (por ejemplo, los compuestos de la presente invención) y antagonistas de D2 propicie un inicio más

10 rápido del efecto clínico. Más aún, se sabe que los antagonistas de D2 aumentan los niveles de prolactina, lo cual puede dar lugar a graves efectos colaterales, tales como la osteoporosis. Se sabe que los agonistas de NK3 causan un aumento en la prolactina, de lo cual se puede deducir que un antagonista de NK3 disminuirá un alto nivel de prolactina, es decir, normalizará el nivel de prolactina. El uso combinado de

15 antagonistas de NK3 (por ejemplo, los compuestos de la presente invención) y antagonistas de D2 puede de esta forma tratar algunas de las cuestiones de seguridad asociadas con la administración de antagonistas de D2. De manera similar, los antagonistas de NK3 (por ejemplo, los compuestos de la presente invención) se pueden administrar junto con antagonistas/ agonistas inversos/

20 moduladores negativos/ agonistas parciales de uno o varios de los objetivos del receptor D2 de dopamina, receptor D3 de dopamina, receptor de dopamina D4, fosfodiesterasa PDE10, receptor de serotonina 5-HT_{1A}, receptor de serotonina 5-HT_{2A}, receptor de serotonina 5-HT₆, receptor alfa 2 adrenérgico, receptor canabinoide tipo 1, receptor de histamina H3, ciclooxigenasas, canales de sodio o

25 transportador de glicina GlyT1; o con agonistas/ moduladores positivos/ agonistas parciales de uno o varios de los objetivos del receptor de serotonina 5-HT_{2C}, canales de KCNQ, receptor de NMDA, receptor de AMPA, receptor alfa 7 nicotínico, receptor M1 muscarínico, receptor M4 muscarínico, receptor de glutamato metabotrópico mGluR2, receptor de glutamato metabotrópico mGluR5, receptor de dopamina D1 o

30 receptor D5 de dopamina.

220

Dicha administración combinada de compuestos de la presente invención y otros compuestos antipsicóticos puede ser secuencial o concomitante. Los ejemplos de antagonistas o agonistas parciales de D2 incluyen haloperidol, clorpromazina, sulpirida, risperidona, ziprasidón, olanzapina, quetiapin, clozapina y aripiprazol.

En una modalidad, 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 dosis 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 dosis exactas dependerán de la frecuencia y el modo de administración, el sexo, la edad, el peso y el estado general del sujeto que se va a tratar, la naturaleza y la gravedad de la afección que se va a tratar, cualquier enfermedad concomitante que se vaya a tratar, el efecto deseado del tratamiento y demás factores conocidos por los especialistas en la técnica.

Una dosis oral típica para adultos estará 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 modalidad, la presente invención se relaciona con el 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, anfetaminas, etc.); trastorno esquizoide de personalidad; trastorno de personalidad esquizotípica; psicosis o esquizofrenia asociada con depresión grave, trastorno bipolar, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson; depresión grave; trastorno de ansiedad generalizada; trastorno bipolar (tratamiento de mantenimiento, prevención de la recurrencia y estabilización); manía; hipomanía; deterioro cognitivo; ADHD; obesidad; disminución del apetito; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; dolor; convulsiones; tos; asma; hipersensibilidad de las vías respiratorias; hipersensibilidad microvascular; broncoconstricción; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; incontinencia urinaria;

221

inflamación intestinal; síndrome inflamatorio del intestino; PTSD; demencia y desasosiego y delirio en la población geriátrica.

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

En una modalidad, la presente invención se relaciona con el 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
10 manifiesta como una declinación de la memoria de trabajo, atención y vigilancia, memoria y aprendizaje verbal, memoria y aprendizaje visual, razonamiento y capacidad para resolver problemas, por ejemplo, función ejecutiva, velocidad de procesamiento y/o cognición social.

En una modalidad, la presente invención se relaciona con un compuesto de la
15 presente invención para uso 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 (cocaína, alcohol, anfetaminas, etc.); trastorno esquizoide de
20 personalidad; trastorno de personalidad esquizotípica; psicosis o esquizofrenia asociada con depresión grave, trastorno bipolar, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson; depresión grave; trastorno de ansiedad generalizada; trastorno bipolar (tratamiento de mantenimiento, prevención de la recurrencia y estabilización); manía; hipomanía; deterioro cognitivo; ADHD; obesidad; disminución
25 del apetito; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; dolor; convulsiones; tos; asma; hipersensibilidad de las vías respiratorias; hipersensibilidad microvascular; broncoconstricción; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; incontinencia urinaria; inflamación intestinal; síndrome inflamatorio del intestino; PTSD; demencia y desasosiego y delirio en la población geriátrica.

30 En una modalidad, la presente invención se relaciona con un compuesto de la presente invención para uso en el tratamiento de la esquizofrenia. En particular,

222

dicho tratamiento incluye el tratamiento de los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos de la esquizofrenia.

En una modalidad, la presente invención se relaciona con un compuesto de la presente invención para uso en el tratamiento del deterioro cognitivo. En particular, 5 dicho deterioro cognitivo se manifiesta como una declinación de la memoria de trabajo, atención y vigilancia, memoria y aprendizaje verbal, memoria y aprendizaje visual, razonamiento y capacidad para resolver problemas, por ejemplo, función ejecutiva, velocidad de procesamiento y/o cognición social.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos como 10 un compuesto puro o en combinación con portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, en dosis únicas o múltiples. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden formular con portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, así como con cualquier otro adyuvante y excipiente conocido de acuerdo con las técnicas convencionales, tales como 15 aquellas descritas en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19ª edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular específicamente para administración por cualquier vía adecuada, tal como la vía oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluida bucal y sublingual), transdérmica, intracisternal, 20 intraperitoneal, vaginal y parenteral (incluida subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica), entre las que se prefiere la vía oral. Se podrá apreciar que la vía preferida dependerá de la condición general y la edad del sujeto a tratar, de la naturaleza de la afección a tratar y del ingrediente activo elegido.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral incluyen formas de 25 dosificación sólidas, tales como cápsulas, comprimidos, grageas, píldoras, pastillas, polvos y gránulos. Cuando resulta apropiado, se pueden preparar con recubrimientos.

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

30 Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles acuosas y no

223

acuosas, así como polvos estériles para reconstituir en soluciones o dispersiones estériles inyectables antes de usar.

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

5 Convenientemente, 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 ó 250 mg de un compuesto de la presente invención.

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

15 Para la administración parenteral, se pueden emplear soluciones del compuesto de la invención en solución acuosa estéril, propilenglicol acuoso, vitamina E acuosa, o aceite de sésamo o maní. Dichas soluciones acuosas se deberán amortiguar adecuadamente si es necesario, y el diluyente líquido primero se debe tomar isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Las soluciones acuosas son particularmente adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Todos los medios acuosos estériles empleados se pueden obtener fácilmente mediante técnicas estándar conocidas por los
20 especialistas en la técnica.

25 Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o rellenos sólidos inertes, soluciones acuosas estériles y diversos disolventes orgánicos. Los ejemplos de portadores sólidos son lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico y éteres de alquilo inferior de celulosa. Los ejemplos de portadores líquidos son jarabe, aceite de maní, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua. Las composiciones farmacéuticas formadas por la combinación del compuesto de la invención con los portadores farmacéuticos aceptables se pueden administrar luego fácilmente en una variedad de formas de dosificación
30 adecuadas para las vías de administración descritas.

224

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

Si se usa un portador sólido para la administración oral, la preparación puede ser un comprimido, por ejemplo colocado en una cápsula de gelatina dura en forma
10 de polvo o perla, o en forma de gragea o pastilla. La cantidad de portador sólido puede variar, pero generalmente será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g.

Si se usa un portador líquido, la preparación puede tener forma de 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 comunes, seguidos de la compresión de la mezcla en una máquina convencional para formación de comprimidos. Los ejemplos de adyuvantes o diluyentes comprenden: almidón de maíz, almidón de papa, talco, estearato de
20 magnesio, gelatina, lactosa, gomas y similares. Se puede usar cualquier otro adyuvante o aditivo usualmente empleado para dichos fines, tales como colorantes, saborizantes, conservantes, etc., siempre que sean compatibles con los ingredientes activos.

En una modalidad, la invención se relaciona con una composición
25 farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención junto con un segundo agente antisicótico. En una modalidad, dicho segundo agente antisicótico se selecciona de antagonistas/ agonistas inversos/ moduladores negativos/ agonistas parciales de los objetivos del 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 alfa 2 adrenérgico, receptor canabinoide tipo 1, receptor de histamina H3, ciclooxigenasas,

canales de sodio o transportador de glicina GlyT1; o de agonistas/ moduladores positivos/ agonistas parciales de uno o varios de los objetivos del receptor de serotonina 5-HT_{2C}, canales de KCNQ, receptor de NMDA, receptor de AMPA, receptor alfa 7 nicotínico, receptor M1 muscarínico, receptor M4 muscarínico, receptor de glutamato metabotrópico mGluR2, receptor de glutamato metabotrópico mGluR5, receptor D1 de dopamina o receptor D5 de dopamina. Los ejemplos particulares de dichos antipsicóticos incluyen haloperidol, clorpromazina, sulpirida, risperidona, ziprasidón, olanzapina, quetiapina, clozapina y aripiprazol.

En una modalidad, la invención se relaciona con un kit farmacéutico que comprende un recipiente que contiene un compuesto de la presente invención y un recipiente separado que contiene una droga antipsicótica, tal como antipsicóticos típicos, antipsicóticos atípicos, antagonistas/ agonistas inversos/ moduladores negativos/ agonistas parciales de uno o varios de los objetivos del 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 alfa 2 adrenérgico, receptor canabinoide tipo 1, receptor de histamina H3, ciclooxigenasas, canales de sodio o transportador de glicina GlyT1; o de agonistas/ moduladores positivos/ agonistas parciales de uno o varios de los objetivos del receptor de serotonina 5-HT_{2C}, canales de KCNQ, receptor de NMDA, receptor de AMPA, receptor alfa 7 nicotínico, receptor M1 muscarínico, receptor M4 muscarínico, receptor de glutamato metabotrópico mGluR2, receptor de glutamato metabotrópico mGluR5, receptor D1 de dopamina o receptor D5 de dopamina.

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

Todas las referencias, incluidas las publicaciones, solicitudes de patentes y patentes, citadas aquí se incorporan a la presente por referencia en su totalidad y en el mismo grado que si cada referencia estuviera individual y específicamente indicada como incorporada por referencia y estuviera descrita en su totalidad en la presente (en el máximo grado permitido por la ley), independientemente de cualquier

226

incorporación proporcionada por separado de documentos particulares realizada en cualquier otra parte de la presente.

El uso de los términos "un", "una", "el", "la" y referentes similares en el contexto de la descripción de la invención se debe interpretar para que abarque tanto la forma singular como la plural, a menos que se indique lo contrario en la presente o que esté claramente contraindicado por el contexto. Por ejemplo, la frase "el compuesto" se debe entender que se refiere a varios "compuestos" de la invención o a un aspecto descrito particular, a menos que se indique lo contrario.

A menos que se indique lo contrario, todos los valores exactos proporcionados en la presente son representativos de los correspondientes valores aproximados (por ejemplo, todos los valores ilustrativos exactos proporcionados con respecto a un factor o medición particular se pueden considerar como que también proporcionan una correspondiente medición aproximada, modificados por el término "aproximadamente" según corresponda).

La descripción en la presente de cualquier aspecto o aspectos de la invención usando términos tales como "que comprende", "que tiene", "que incluye" o "que contiene" con referencia a un elemento o elementos tiene por fin proporcionar respaldo a un aspecto o aspectos de la invención similar que "consiste en", "consiste esencialmente en" o "comprende sustancialmente" ese elemento o elementos en particular, a menos que se indique lo contrario o que esté claramente contraindicado por el contexto (por ejemplo, una composición descrita en la presente como que comprende un elemento particular se debe entender como que también describe una composición que consiste de ese elemento, a menos que se indique lo contrario o que esté claramente contraindicado por el contexto).

25

VÍAS DE SÍNTESIS

Los compuestos de la presente invención de fórmula general I, en donde R^1 – R^{12} , A, X, Q y Y son como se definió anteriormente, se pueden preparar mediante los métodos bosquejados en los siguientes esquemas de reacción y ejemplos. En los métodos descritos es posible hacer uso de variantes o modificaciones, las cuales son conocidas por los químicos especialistas en la técnica o pueden resultar evidentes

30

227

para la persona medianamente versada en la técnica. Más aún, otros métodos para preparar compuestos de la invención serán evidentes para el especialista en la técnica a la luz de los siguientes esquemas de reacción y ejemplos.

En los compuestos intermedios de fórmulas generales II – XXXI, R^1 – R^{12} , A, X, Q y Y son como se define en la fórmula I.

Para los compuestos que pueden existir como mezcla o equilibrio entre dos o más tautómeros, sólo un tautómero está representado en los esquemas, aunque puede no ser el tautómero más estable. Para los compuestos que pueden existir en forma enantiomérica, estereoisomérica o geométrica, se especifica su configuración geométrica; de lo contrario, la estructura representa una mezcla de estereoisómeros. Dichos compuestos incluyen, pero no se limitan a, 1,3–cetoésteres o enaminas de fórmula general IV y VII, los cuales pueden existir en equilibrio entre las formas ceto o enol, y los últimos pueden existir también en formas isoméricas Z y E, como bien saben los químicos especialistas en la técnica. Dichos compuestos también incluyen compuestos de la presente invención de fórmula general I, que pueden existir como una mezcla de atropisómeros debido a su rotación restringida alrededor de enlaces simples carbono–carbono similar al atropisomerismo en compuestos biarilo orto, orto’–disustituidos, adicionalmente bien conocidos por el especialista en la técnica.

Los materiales de partida de las fórmulas generales II, III, VI, XI, XX y XXI se obtienen de proveedores comerciales, como se sintetiza en la Tabla 2, o se pueden preparar fácilmente mediante métodos estándar o sus modificaciones descritas en la literatura.

Los ácidos 2–bromobenzoicos de fórmula general II se acoplan con ceto–ésteres de fórmula general III en presencia de una base fuerte tal como hidruro de sodio y cobre, o sales de cobre tales como bromuro de cobre (I), en un disolvente adecuado tal como 1,4–dioxano, acetonitrilo o un exceso de los ceto–ésteres anteriores a temperatura apropiada, tal como temperatura de reflujo o a 70°C, con la formación de compuestos de fórmula general IV (Esquema 1). Dicha reacción de arilación es bien conocida en general como la reacción de acoplamiento tipo Ullmann catalizada con cobre (consulte: S. V. Ley, A. W. Thomas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400). Asimismo, en este caso particular, cuando la reacción de

acoplamiento involucra compuestos de metileno activados tales como compuestos de fórmula general IV en presencia de cobre o sales de cobre, la reacción se conoce como reacción de Hurlley (W. R. H. Hurlley *J. Chem. Soc.* **1929**, 1870).

Los compuestos obtenidos de fórmula general IV luego se condensan con
5 compuestos amino de fórmula general VI con o sin un disolvente apropiado en condiciones de calentamiento, con la formación de isoquinolinonas de fórmula general VIII a través de la formación intermedia de enaminas de fórmula general VII, que generalmente no se separan de la mezcla de reacción. Alternativamente, las enaminas de fórmula general VII se pueden obtener de compuestos amino de
10 fórmula general VI en presencia del agente de deshidratación apropiado, tal como tetraetoxisilano, en condiciones de calentamiento o a temperatura ambiente, en presencia de una cantidad catalítica de un ácido, tal como ácido acético. Luego, la reacción de ciclación con la formación de isoquinolinonas de fórmula general VIII se puede llevar a cabo en las condiciones de calentamiento mencionadas antes o a
15 temperatura ambiente en presencia de un reactivo de acoplamiento apropiado, tal como EDC/HOBT (Esquema 1).

Más aún, las isoquinolinonas de fórmula general VIII se pueden obtener directamente partiendo de ácidos 2-bromobenzoicos de fórmula general II y enaminas desprotonadas de fórmula general V en un procedimiento modificado de
20 un crisol que involucra la reacción de Hurlley realizada a 70°C con la formación de los compuestos de fórmula general VII y la posterior ciclación a mayor temperatura. Las enaminas de fórmula general V se pueden obtener fácilmente a partir de cetoésteres III y compuestos amino VI bajo las condiciones antes descritas para la preparación de enaminas de fórmula general VII (Esquema 1).

25 Los compuestos de fórmula general VIII se hidrolizan rápidamente a ácidos de fórmula general IX en condiciones para la hidrólisis de ésteres bien conocidas por los químicos especialistas en la técnica. Por último, el posterior acoplamiento con las aminas (A = C) o hidracinas (A = N) de fórmula general XI conduce a la formación de los compuestos de la invención de fórmula general I (Esquema 1). Dichas reacciones
30 de acoplamiento se realizan normalmente a través de la activación del ácido con un reactivo de acoplamiento o activación adecuado, tal como, pero no se limita a,

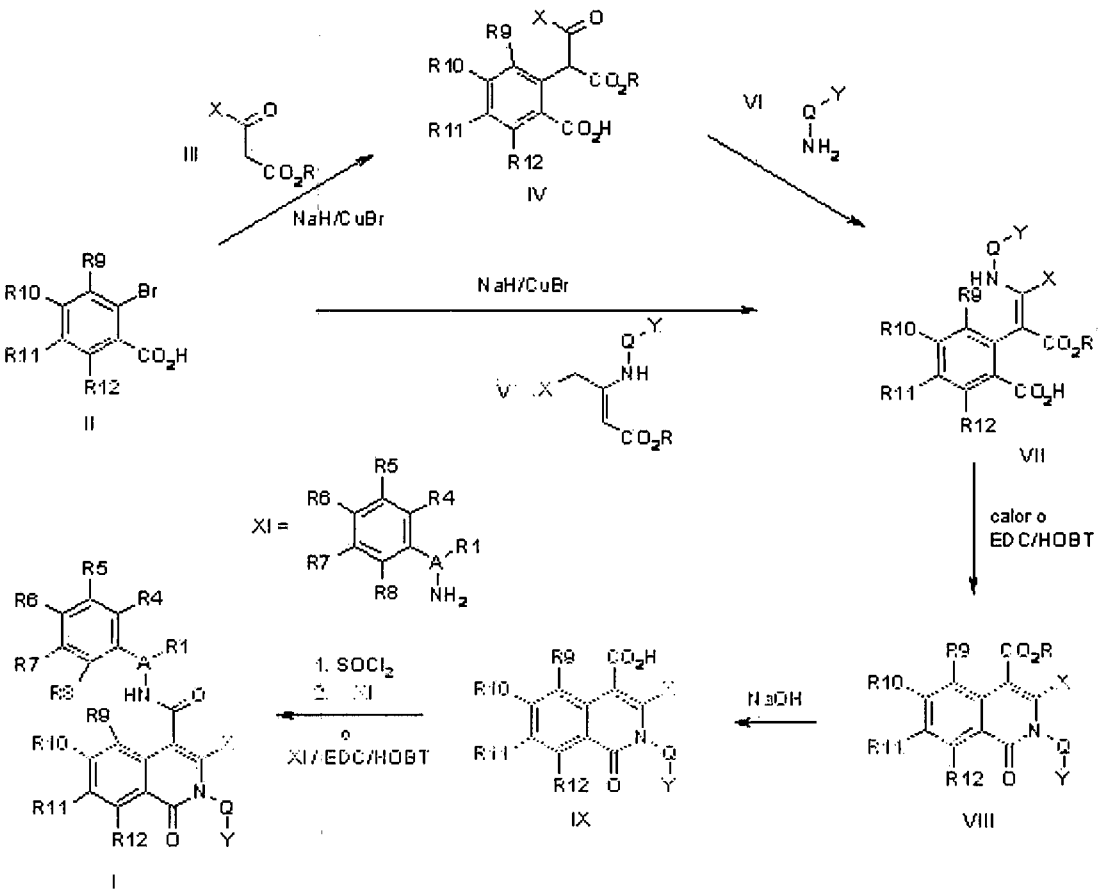
cloruro de tionilo, con la formación del correspondiente cloruro ácido o en la presencia de EDC/HOBT. Las hidracidas de fórmula general I ($A = N$), donde $R^1 = H$, se pueden convertir en hidracidas disustituidas de la misma fórmula general, donde R^1 no es hidrógeno, mediante las reacciones de acilación, alquilación o arilación con reactivos de acilación o alquilación apropiados, tales como, pero no limitados a, 5 cloruros de ácido, cloruros de carbamoilo, cloroformatos o alquilhalogenuros.

Los compuestos de fórmula general I, donde X es metilo, se pueden convertir en compuestos de fórmula general XII mediante una reacción de bromación regioselectiva en presencia de un reactivo de bromación tal como bromo. Luego el 10 átomo de bromo se puede sustituir con diversos nucleófilos de fórmula general $X'-H$ o X'^- con la formación de los compuestos de la invención de fórmula general I, como se muestra en el Esquema 2. Los especialistas en el tema podrán apreciar fácilmente que muchos de los nucleófilos de nitrógeno, carbono y azufre, tales como, pero no limitados a, aminas, aminas aromáticas, amidas, heterociclos, alcoholes, fenoles, 15 cianuros o tioles, están disponibles en el comercio o se pueden obtener fácilmente en la forma neutra o en la forma aniónica desprotonada requerida para dicha transformación.

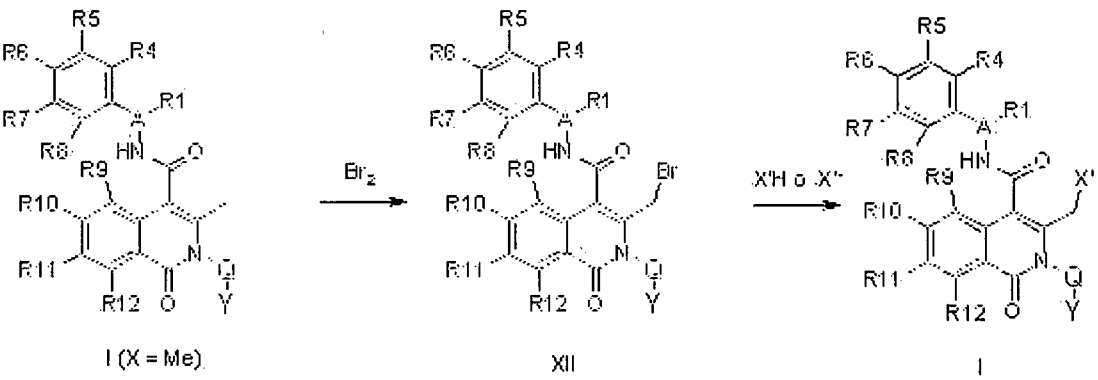
Si es necesario, se puede llevar a cabo una derivación o transformación adicional de los sustituyentes R^4-R^{12} y X usando métodos estándar de síntesis 20 orgánica conocidos por el especialista en la técnica.

Esquema 1

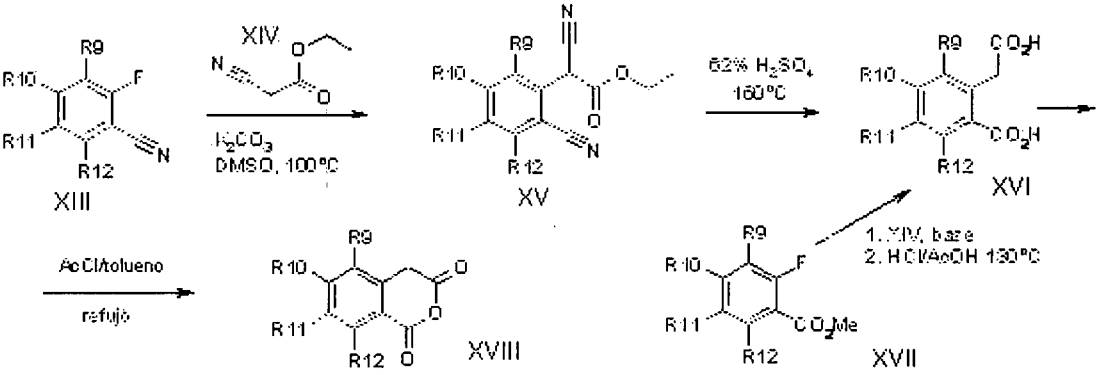
230



Esquema 2

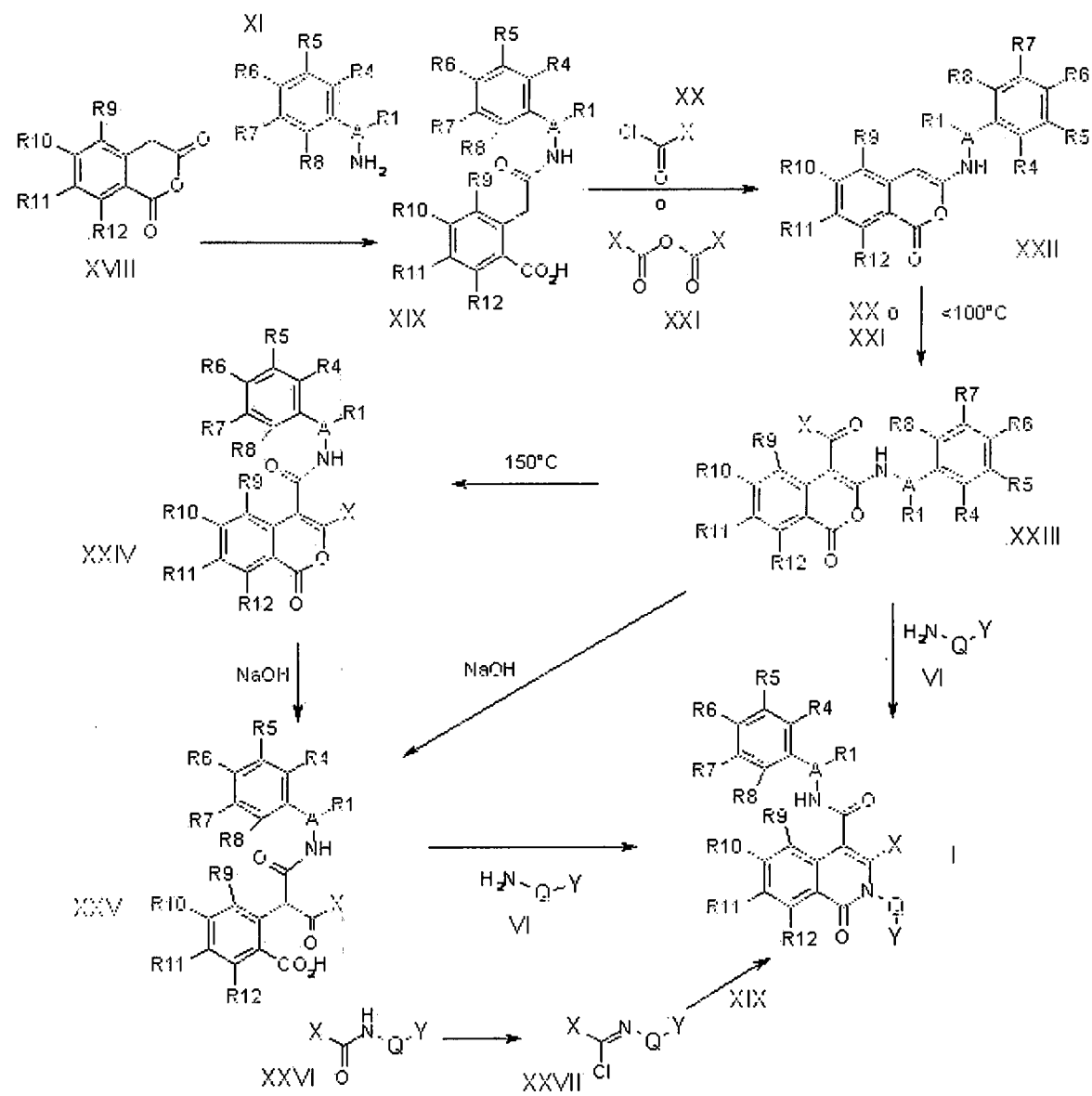


Esquema 3. Síntesis de anhidridos homoftálicos



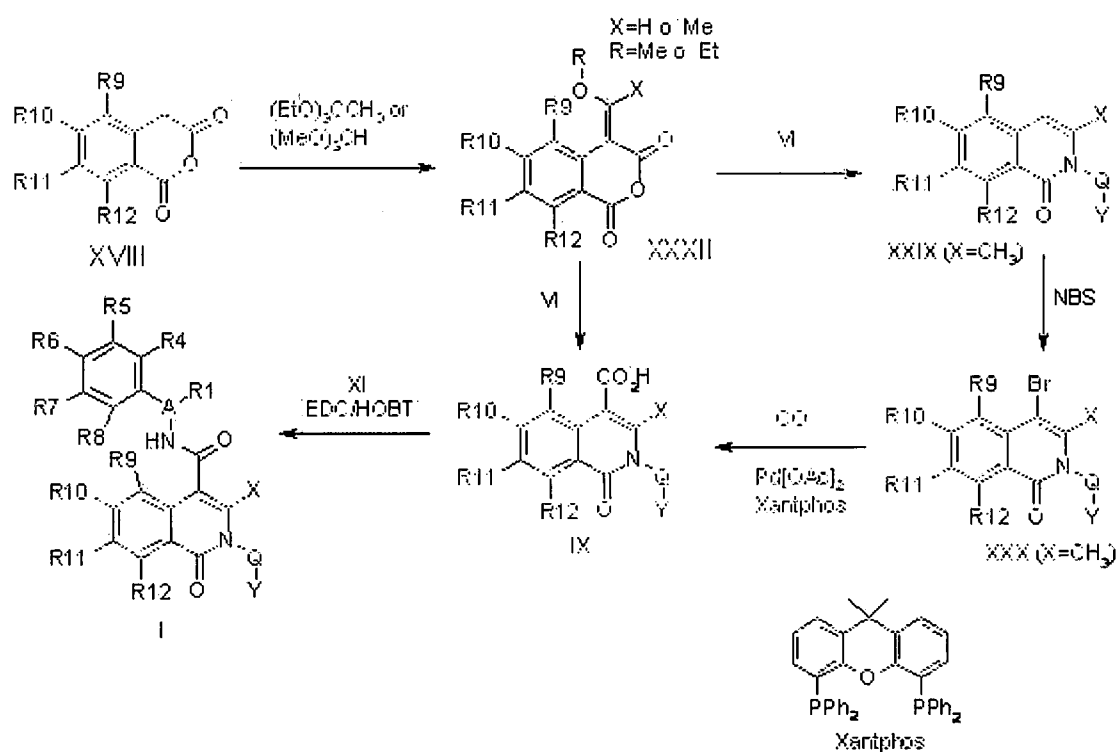
Esquema 4

231

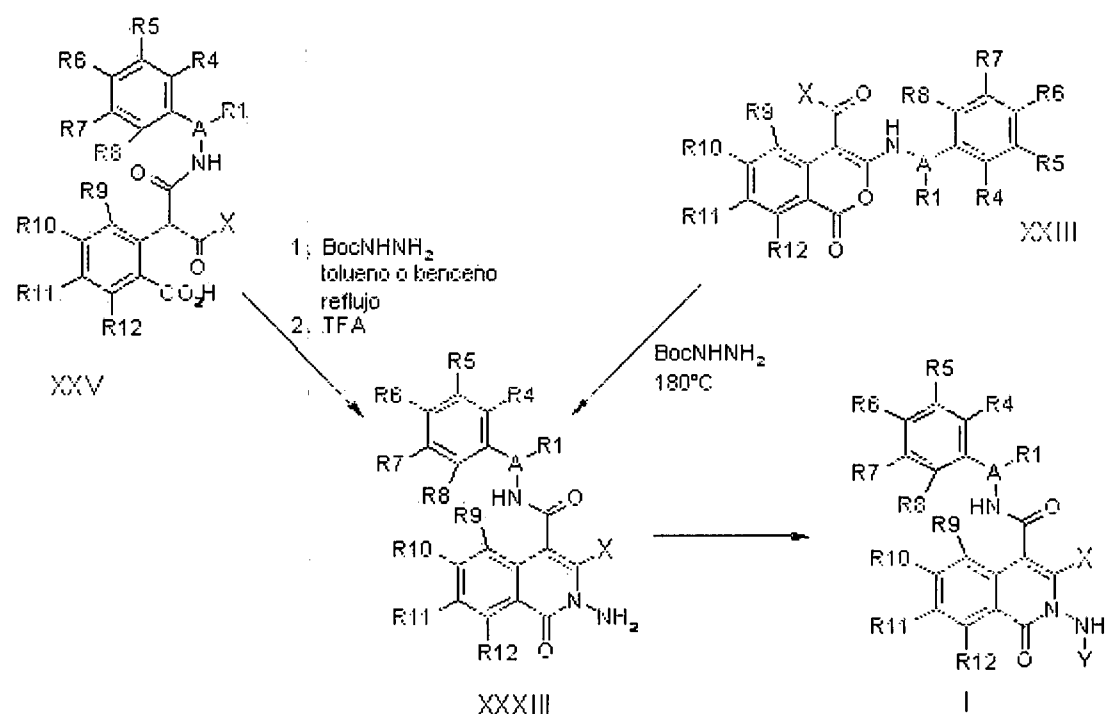


Esquema 5

Esquema 6



Esquema 7



Alternativamente, los compuestos de fórmula general I se pueden preparar partiendo de anhídridos homoftálicos sustituidos de fórmula general XVIII, como se muestra en el Esquema 4. Los anhídridos homoftálicos están disponibles en el comercio o se pueden preparar como se muestra en el Esquema 3, partiendo de los

correspondientes fluorobenzonitrilos o fluorobenzoatos de fórmula general XIII y XVII, respectivamente. Éstos se someten a una reacción de sustitución nucleofílica aromática con cianoacetato de etilo XIV en presencia de una base, tal como carbonato de potasio o carbonato de cesio, en condiciones de calentamiento, en un
5 disolvente apropiado tal como sulfóxido de dimetilo. Los productos del acoplamiento se hidrolizan en presencia de ácidos fuertes, tales como ácido sulfúrico o clorhídrico en agua, en condiciones de calentamiento, con la formación de diácidos de fórmula general XVI. Finalmente, los diácidos se convierten en los anhídridos homoftálicos de fórmula general XVIII en presencia de un agente de deshidratación tal como, pero no
10 se limitan a, cloruro de acetilo sin disolvente o en un disolvente apropiado, tal como tolueno, en condiciones de calentamiento tales como reflujo.

Los anhídridos homoftálicos de fórmula general XVIII se pueden convertir regioselectivamente en las amidas ácidas de fórmula general XIX a temperatura ambiente o en condiciones de calentamiento, en un disolvente apropiado tal como
15 acetonitrilo. Luego se tratan con anhídridos de ácido o cloruros de ácido apropiados de fórmula general XX y XXI, respectivamente, en ausencia o presencia de una base, tal como trietilamina y DMAP, en un disolvente apropiado, normalmente en acetonitrilo, a temperatura ambiente o en condiciones de calentamiento leve ($T < +100^{\circ}\text{C}$). Esta transformación primero proporciona ceteno-aminales de fórmula
20 general XXII, los cuales sufren otra reacción de acilación con la formación de ceteno-aminales de fórmula general XXIII. El calentamiento adicional a mayor temperatura, tal como $+150^{\circ}\text{C}$, conduce a la redistribución con la formación de amidas de fórmula general XIV. Los compuestos de fórmula general XXIII y XXIV se pueden hidrolizar fácilmente a temperatura ambiente con una base apropiada, tal
25 como hidróxido de sodio, en metanol acuoso o tetrahidrofurano acuoso como disolvente. Los ceto-ácidos obtenidos de fórmula general XXV o los ceteno-aminales de fórmula general XXIII se convierten en los compuestos finales de la invención de fórmula general I por condensación con compuestos amino de fórmula general VI en las mismas condiciones que se describieron antes para la
30 condensación con ceto-ácidos de fórmula general IV. En algunos casos, esta condensación se puede realizar con compuestos amino que tengan grupos

protectores en el nitrógeno adicional presente en la molécula (Esquema 7). Luego se remueve el grupo protector y este nitrógeno se puede derivar adicionalmente, por ejemplo, por alquilación reductora como se muestra en el Esquema 7.

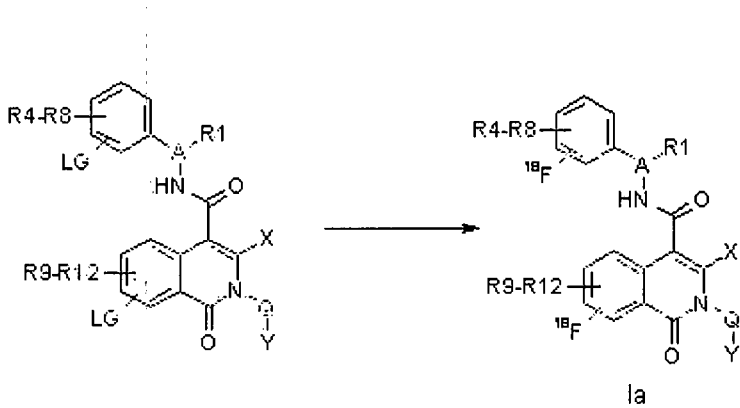
Alternativamente, las amidas ácidas de fórmula general XIX se pueden
5 convertir directamente en los compuestos de la invención de fórmula general I por condensación con cloruros de imidoilo apropiados de fórmula general XXVII, los cuales se pueden obtener fácilmente a partir de las correspondientes amidas de fórmula general XXVI, que se preparan con facilidad por métodos de acoplamiento bien conocidos entre compuestos amino de fórmula general VI y los
10 correspondientes ácidos carboxílicos o sus anhídridos o cloruros ácidos de fórmula general XX y XXI, respectivamente.

Además de los métodos anteriores, se puede usar una 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,
15 A.; Bartoletti, I.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3318; Schoenberg, A.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3327) en una etapa clave, como se ilustra en el Esquema 5. De esta forma, los diácidos de fórmula general XVI se convierten en los ceto-ácidos de fórmula general XXVIII en una reacción de acilación–descarboxilación de un crisol en anhídrido acético (en el caso del anhídrido acético, el sustituyente X es
20 Me) y en la presencia de piridina, seguido por la condensación con compuestos amino de fórmula general VI con formación de isoquinolinonas de fórmula XXIX. Éstas se broman regioselectivamente con N–bromosuccinimida con formación de bromuros de la fórmula general XXX. La reacción de aminocarbonilación con bromuros de la fórmula general XXX en la presencia de aminas de fórmula general XI
25 bajo una atmósfera de monóxido de carbono promovida por un catalizador, por ejemplo acetato de paladio – Xanthphos (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 compuestos de la invención de fórmula general I, donde X es Me. Alternativamente, la reacción de carbonilación en la presencia de alcoholes tales
30 como alcohol bencílico bajo las mismas condiciones conduce a la formación de ésteres bencílicos de fórmula general XXXI, los cuales se convierten fácilmente en

ácidos de fórmula general IX a través de una reacción de hidrogenación catalizada con paladio, seguida por la condensación con aminas de la fórmula general XI, como se describió anteriormente (véase el Esquema I).

Alternativamente, los anhídridos homoftálicos de fórmula general XVIII se convierten en enoléteres de fórmula general XXXII al someter a reflujo en orto-ésteres tales como ortoacetato de trietilo u ortoformiato de trimetilo. Dependiendo del sustituyente X (X=Me o H) y del compuesto amino de fórmula general VI, la reacción con VI bajo condiciones de calentamiento en un disolvente apropiado, tal como etanol o acetonitrilo, puede proporcionar ácidos de la fórmula general IX o compuestos descarboxilados de fórmula general XXIX. Estos últimos se pueden convertir en ácidos de fórmula general IX como se describió anteriormente (Esquema 5) mediante reacciones de bromación y carbonilación. Como también se describió antes, los ácidos de fórmula general IX se convierten fácilmente en compuestos de la invención.

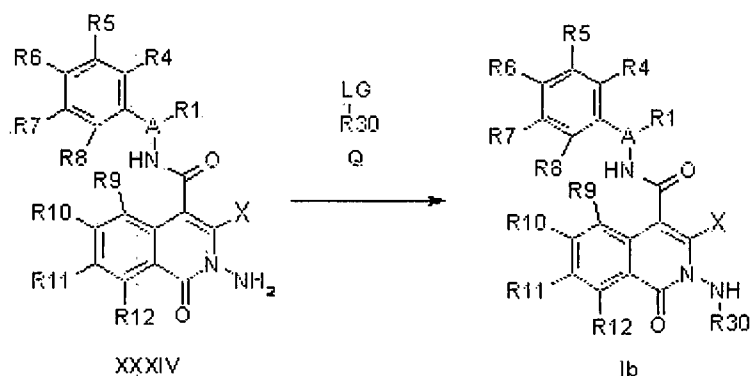
Esquema 8



donde uno o dos de R4–R12 son un grupo saliente (LG), tal como, pero no limitado a, fluoruro, cloruro, bromuro, nitro, amina terciaria o yodoareno.

Los compuestos marcados con flúor–18 de fórmula 1a se pueden preparar por sustitución de un grupo saliente (LG) con aniones de fluoruro–18 como se muestra en el Esquema 8.

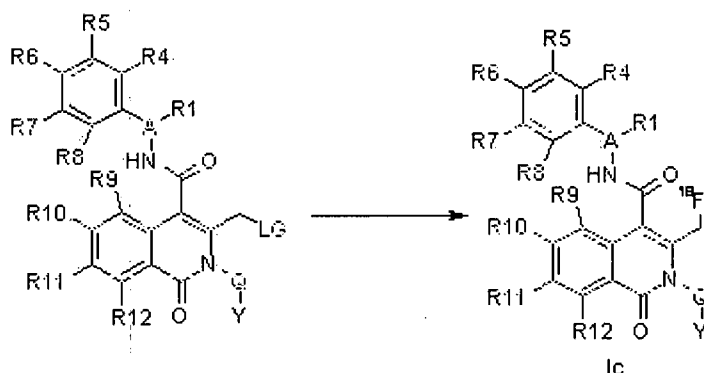
Esquema 9



donde LG es un grupo saliente, tal como, pero no limitado a, cloruro, bromuro o trifluorometilsulfonato, y R30 es un alquiloC₂₋₄, donde un átomo de carbono es un isótopo ¹¹C, o el alquiloC₂₋₄ está sustituido con 1-2 isótopos ¹⁸F.

- 5 Los compuestos marcados con isótopos de fórmula Ib se pueden preparar por reacción de compuestos de fórmula XXXIV con reactivos alquilantes marcados con isótopos, tales como compuestos de fórmula Q, como se muestra en el Esquema 9.

Esquema 10



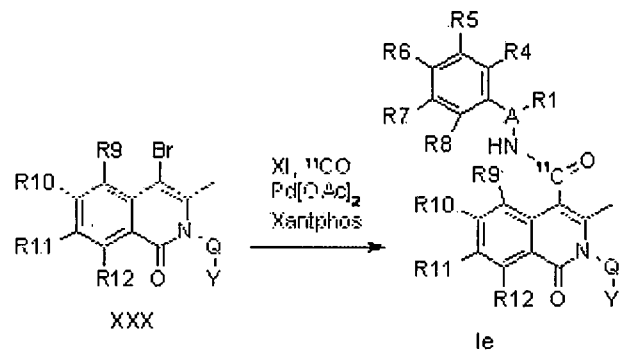
10

donde LG es un grupo saliente, tal como, pero no limitado a, cloruro, bromuro o trifluorometilsulfonato.

- 15 Los compuestos marcados con flúor-18 de fórmula Ic se pueden preparar por sustitución de un grupo saliente (LG) con aniones de fluoruro-18, como se muestra en el Esquema 10.

Esquema 11

238



Los compuestos marcados con carbono-11 de fórmula 1e se pueden preparar mediante una reacción de aminocarbonilación con bromuros de fórmula general XXX en presencia de aminas de fórmula general XI, bajo una atmósfera de monóxido de carbono-11 promovida por un catalizador, por ejemplo acetato de paladio, como se muestra en el Esquema 11.

Ejemplos

LC-MS analítica, método A (usada en la mayoría de los casos, a menos que se indique lo contrario): los datos se obtienen en un sistema de LC/MS analítica Sciex API 150EX equipado con espectrómetro de masa cuádrupolo simple Applied Biosystems API150EX y fuente de fotoionización a presión atmosférica (APPI), bombas Shimadzu LC10ADvp LC (3X), detector de disposición de fotodiodos Shimadzu SPD-M20A, detector de dispersión de luz evaporativa (ELSD) de baja temperatura SEDERE Sedex 85, controlador de sistema Shimadzu CBM-20A, automuestreador Gilson 215 y desgasificador Gilson 864 controlado por software Analyst. Columna: 30 x 4.6 mm Waters Symmetry C18 con un tamaño de partícula de 3,5 μm ; volumen de inyección: 15 μl ; temperatura de columna: 60°C; Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (100:0,05) y B = agua/acetonitrilo/ácido trifluoroacético (5:95:0,035); Método: Elución por gradiente lineal con 10% de B a 100% de B en 2,4 minutos, luego con 10% de B en 0,4 minutos y una velocidad de flujo de 3,3 ml/minuto. Los tiempos de retención (t_R) se expresan en minutos sobre la base de una traza UV a 254 nm.

LC-MS analítica, método B: Los datos se obtienen en un sistema de LC/MS analítica Sciex API300 equipado con espectrómetro de masa cuádrupolo triple Applied Biosystems API150EX con fuente de fotoionización a presión atmosférica (APPI), bombas Shimadzu LC10ADvp LC (3X), detector de disposición de fotodiodos

229

Shimadzu SPD-M20A, detector de dispersión de luz evaporativa (ELSD) de baja temperatura Polymer Labs PL-ELS 2100, controlador de sistema Shimadzu SCL10A VP, automuestreador Gilson 215 y desgasificador Gilson 864 controlado por software Analyst. Columna: Symmetry C18 3,5 μ m, 4,6 x 30 mm 30 x 4,6 mm; volumen de
5 inyección: 5 μ l; temperatura de columna: 60°C; Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (100:0,05) y B = agua/acetonitrilo/ácido trifluoroacético (5:95:0,035); Método: Elución por gradiente lineal con 10% de B a 100% de B en 1,45 minutos, luego con 10% de B en 0,55 minutos y una velocidad de flujo de 5,5 ml/minuto.

10

Tiempo, min.	% de B
0,00	10,0
1,45	100,0
1,55	10,0
15 2,0	10,0

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

LC-MS analítica, método C: Las mismas condiciones que con la LC-MS
20 analítica, método A, pero con las siguientes modificaciones: disolvente B: Metanol con TFA 0,035%; velocidad de flujo: 3,0 ml/min; gradiente: 0,01 min 17% de B (v/v); 0,27 min 28% de B; 0,53 min 39% de B; 0,80 min 50% de B; 1,07 min 59% de B; 1,34 min 68% de B; 1,60 min 78% de B; 1,87 min 86% de B; 2,14 min 93% de B; 2,38 min 100% de B; 2,40 min 17% de B; 2,80 min 17% de B.

25 Se realiza la purificación por LC-MS preparativa se realiza en el mismo equipo Sciex API 150EX equipado con bombas Gilson 333 y 334, bomba Shimadzu LC10ADvp, detector UV Gilson UV/VIS 155, automuestreador Gilson 233XL, fracción Gilson FC204, interfaz de sistema Gilson 506C, desgasificador Gilson 864, divisor de flujo DIY (aprox. 1:1000) y divisor de flujo LC Packings Accurate (1:10.000 a 140
30 ml/min). La MS y el colector de fracciones se controlan con el software Masschrom (Macintosh PC), y el sistema LC se controla con el software Unipoint. Para una

290

pequeña escala (<20 mg), las fracciones de purificación se recolectaron en viales de 4 ml usando una columna Symmetry C18 5 μm , 10 x 50 mm, volumen de inyección de 0–300 μl , velocidad de flujo de 5,7 ml/min y duración de 8 min. Gradiente:

Tiempo, min.	% de B
0,00	10,0–50,0 (variable, que depende de la muestra)
7,00	100,0
7,10	10,0–50,0
8,00	10,0–50,0

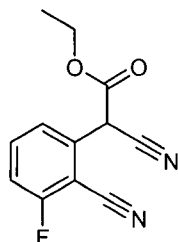
- 10 La LC–MS de alta resolución se realiza en un instrumento Bruker Daltonics micrOTOF con fuente de electroaspersión iónica y detector de masa en tiempo de vuelo.

- Los espectros de RMN ^1H se registran a 500,13 MHz en un instrumento Bruker Avance DRX–500 a T=303,3 K. La RMN ^{13}C y la RMN ^{19}F se registran en el mismo instrumento. Los espectros de RMN ^1H de temperatura variable se registran a 250 MHz en un instrumento Bruker Avance DPX–250. A menos que se indique lo contrario, se utiliza sulfóxido de dimetilo deuterado ($\text{DMSO}-d_6$, 99,8%D) como disolvente. A menos que se indique lo contrario, se utiliza tetrametilsilano como estándar de referencia interno. A menos que se indique lo contrario, los valores de desviación química se expresan en ppm respecto del tetrametilsilano. Se utilizan las siguientes abreviaturas o sus combinaciones para la multiplicidad de las señales de RMN: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, qui = quinteto, h = hepteto, dd = doble doblete, ddd = doble doblete doblete, dt = doble triplete, dq = doble cuarteto, tt = triplete de tripletes, m = multiplete y br = amplio o singlete amplio.

- 25 Los experimentos con microondas se llevan a cabo en frascos o reactores de proceso sellados usando un Emrys Synthesizer o Emrys Optimizer EXP de Personal Chemistry o un instrumento Milestone Microsynth de Milestone. Cuando una reacción se calienta en un instrumento de microondas, se enfría hasta 25°C antes de la siguiente etapa del proceso.

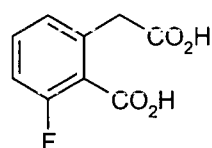
Preparación de intermedios

Síntesis de anhídridos homoftálicos de fórmula general XVIII:



5 Éster etílico del ácido ciano-(2-ciano-3-fluoro-fenil)-acético

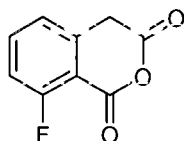
Una mezcla de éster etílico del ácido cianoacético (26,7 ml, 251 mmol), 2,6-difluorobenzonitrilo (33,2 g, 239 mmol) y carbonato de potasio (82,5 g, 597 mmol) en sulfóxido de dimetilo (120 ml) se agita a +55°C durante 16 horas y se vierte en una mezcla de agua helada (aproximadamente 400ml). Se acidifica con HCl acuoso concentrado con precaución (evolución de CO₂) y se extrae con acetato de etilo (600 ml). La fase orgánica se lava con solución salina (100 ml) y se evapora para proporcionar 55,1 g de un sólido de color amarillo pálido, que se utiliza en la siguiente etapa 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).



Ácido 2-carboximetil-6-fluoro-benzoico

Una mezcla de ácido sulfúrico 62% (2:1 H₂SO₄ concentrado en agua, 400 ml) y éster etílico del ácido ciano-(2-ciano-3-fluoro-fenil)-acético (52,0 g, 224 mmol) se agita a +150°C durante toda la noche (16 horas). La mezcla de reacción se vierte en hielo (aproximadamente 500 g) y se agrega NaOH acuoso 10,8 N (500 ml) con enfriamiento. La mezcla se extrae con acetato de etilo (3 x 500 ml), y la solución orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre MgSO₄ y se evapora para proporcionar 40,23 g del producto en bruto, el cual se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. La muestra analítica se prepara mediante recristalización a partir de tolueno-acetato de etilo. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆):

3,4 (br, CO₂H + H₂O), 3,77 (s, 2H), 7,17 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,2 (t superpuesta (dd sin resolver), 1H), 7,45 (dd, J=7,9 Hz, J=13,9 Hz, 1H), 12,95 (br, CO₂H).

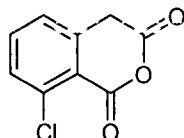


5 *8-Fluoro-isocroman-1,3-diona*

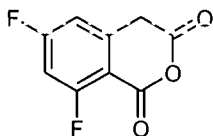
Se calienta ácido 2-carboximetil-6-fluoro-benzoico (130 mg, 0,65 mmol) en cloruro de acetilo (2 ml) bajo irradiación de microondas a 150°C durante 10 minutos y luego se concentra al vacío para proporcionar el producto del título (120 mg, 100% de rendimiento). El compuesto es higroscópico y se descompone lentamente de nuevo

10 en el diácido de partida en disolventes húmedos o bajo una atmósfera humidificada. ¹H RMN (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).

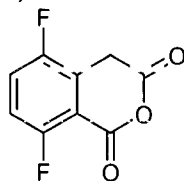
Los siguientes anhídridos homoftálicos se obtienen de manera análoga mediante el
15 procedimiento de 3 etapas descrito anteriormente a partir de los fluorobenzonitrilos y cianoacetato de etilo correspondientes:



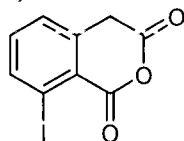
8-Cloro-isocroman-1,3-diona



20 *6,8-Difluoro-isocroman-1,3-diona*

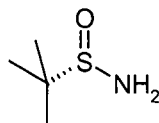


5,8-Difluoro-isocroman-1,3-diona



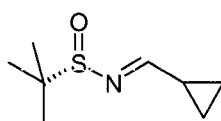
8-Iodo-isocroman-1,3-diona

Síntesis de aminas quirales y racémicas de fórmula general XI:



5 (S)-(-)-2-Metil-2-propansulfinamida

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

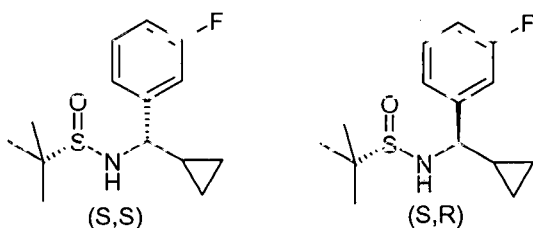


10

1-Ciclopropil-metilidenamida de ácido (S)-2-metil-2-propansulfínico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con un procedimiento general descrito por G. Liu, D. A. Cogan, T. D. Owens, T. P. Tang y J. A. Ellman *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1278: una mezcla de ciclopropancarboxaldehído (35,0 g, 0,5 mol), 1-ciclopropil-metilidenamida de ácido 2-metil-2-propansulfínico (30 g, 0,25 mol) y CuSO₄ anhidro (120 g, 0,75 mol) en CH₂Cl₂ (1500 ml) se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtra y se evapora para proporcionar el compuesto del título (39 g, rendimiento del 95%), el cual se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

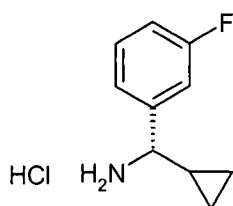


[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido (S)-2-metil-2-propansulfínico y [(R)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido (S)-2-metil-2-propansulfínico

25 Los compuestos del título se obtienen 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.

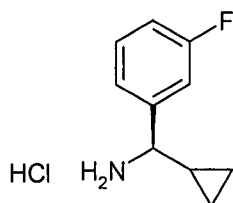
Procedimiento A: A cloruro de litio anhidro (1,7 g, 40 mmol), se le agrega THF (20 ml) bajo nitrógeno, seguido por la adición lenta de *i*-PrMgCl (22 ml, 2 M en THF), y la mezcla obtenida se agita a t.a. durante toda la noche. La solución de *i*-PrMgCl·LiCl obtenida se agrega en forma de gotas a una solución agitada de 1-bromo-3-fluorobenceno (5,6 g, 33 mmol) en THF (25 ml) a 0°C y se sigue agitando durante 2 horas. El reactivo de Grignard obtenido se agrega a una solución de 1-ciclopropil-metilidenamida de ácido (S)-2-metil-2-propansulfínico (2,5 g, 14 mmol) en CH₂Cl₂ (60 ml) a -48°C. La mezcla se agita a -48°C durante 5 horas y luego a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se apaga mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado (50 ml) y se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). La solución orgánica combinada se seca (Na₂SO₄) y se evapora para proporcionar una mezcla en bruto, la cual se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 1/10). La mezcla de diastereoisómeros obtenida se resuelve por SFC para proporcionar el isómero (S,S) del título como producto principal (1,5 g, rendimiento del 37,5%) y el isómero (S,R) 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 agrega por goteo una solución de 1-bromo-3-fluorobenceno (89,0 g, 0,50 mol). La mezcla se agita durante 2 horas a +50°C y luego se agrega en forma de gotas a una solución de 1-ciclopropil-metilidenamida de ácido (S)-2-metil-2-propansulfínico (78,0 g, 0,46 mol) en 100 ml de THF a 50-60°C y se agita durante 2 horas. Se apaga con NH₄Cl acuoso saturado (100 ml), agua (300 ml), se filtra, y el sólido y el filtrado se extraen con acetato de etilo caliente (600 ml) y se evapora al vacío. El residuo se cristaliza a partir de una mezcla de acetato de etilo y éster de petróleo (1:1, 200 ml) a -20°C para proporcionar 80 g del isómero (S,S) del título en forma de polvo blanco, 66% de rendimiento, de 100% de acuerdo con la HPLC quiral. ¹H RMN (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).



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

A una solución saturada de HCl en dioxano anhidro (400 ml), se le agrega [(S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido (S)-2-metil-2-propansulfínico (80 g, 0,3 mol) a 0°C. Luego de agitar a t.a. durante 1 hora, la mezcla de reacción se evapora al vacío. El residuo se lava con éter anhidro (2 x 100 ml) y se seca al vacío para proporcionar 56 g del compuesto del título en forma de sólido blanco, rendimiento del 93%, ee 100% de acuerdo con la HPLC quiral. $[\alpha]_D^{20} = + 52,69$ (c = 10 mg/ml, CH₃OH). ¹H RMN (CD₃OD, 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 Hz, 1H), 1,37–1,23 (m, 1H), 0,78–0,75 (m, 1H), 0,61–0,55 (m, 2H), 0,39–0,36 (m, 1H).

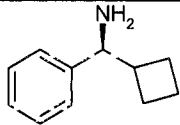
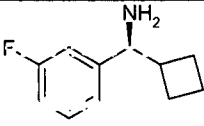
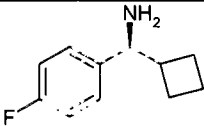
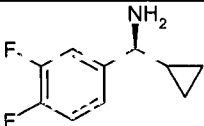
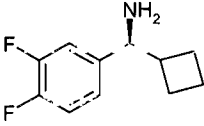


Clorhidrato de (R)-(-)-C-[C-ciclopropil-C-(3-fluoro-fenil)]-metilamina

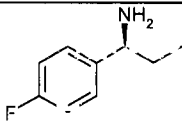
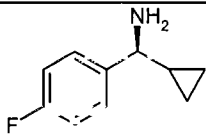
El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento idéntico al anterior a partir de [(R)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido (S)-2-metil-2-propansulfínico (0,16 g, 0,6 mmol) para proporcionar 0,116 g del compuesto del título en forma de sólido blanco. $[\alpha]_D^{20} = - 49,13$ (c = 10 mg/ml, CH₃OH), ee 100%. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz, TMS=0): idéntico con el enantiómero (S).

Los siguientes clorhidratos de amina enantioméricamente puros se obtienen de manera análoga en un procedimiento de tres etapas, partiendo de la condensación del correspondiente aldehído con un auxiliar quiral, la adición de reactivo de Grignard estereoselectivo, donde la mezcla de diastereoisómeros se resuelve mediante recrystalización o por cromatografía (SFC o columna), y el principal diastereoisómero (S,S) finalmente se convierte en una amina quiral con HCl.

276

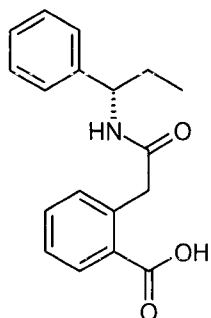
Estructura (sal de HCl)	Nombre químico	$[\alpha]_D^{20}$, (10mg/ml)	ee (quiral)	$^1\text{H RMN}$ (CD_3OD , 400 MHz)
	C-[(S)-C- Ciclobutil-C- fenil)- metilamina	+17,57	95,4	7,37–7,31 (m, 5H), 4,12 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 2,84–2,75 (m, 1H), 2,21–2,13 (m, 1H), 1,99–1,64 (m, 5H).
	C-[(S)-C- Ciclobutil-C-(3- fluoro-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- fluoro-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-difluoro- 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)
	C-[(S)-C- Ciclobutil-C- (3,4-difluoro- 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)

247

	(S)-1-(4- Fluoro-fenil)- propilamina	+14,83	98,7	7,53–7,50 (m, 2H), 7,24–7,19 (m, 2H), 4,21 (dd, J = 9,2 Hz, 5,6 Hz, 1H), 2,13–1,91 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
	C-[(S)-C- Ciclopropil-C- (4-fluoro- 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)

248

Síntesis de amidas ácidas de fórmula general XIX:

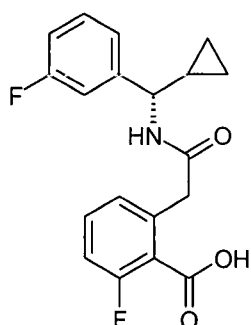


Ácido 2-[[((S)-1-fenil-propilcarbamoyl)-metil]-benzoico

Una mezcla de anhídrido homoftálico (810 mg, 5 mmol) y (S)-(-)-1-fenilpropilamina
5 (676 mg, 5 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se calienta bajo irradiación de microondas a
+150°C durante 15 minutos. Se recolecta un precipitado blanco por filtración, se lava
con heptano y se seca al vacío para proporcionar el compuesto del título puro con un
rendimiento del 72% (1,065 g). Alternativamente, a una solución agitada de anhídrido
homoftálico (16,214 g, 0,1 mol) en acetonitrilo (100 ml), se agrega en forma de gotas
10 (S)-(-)-1-fenilpropilamina (13,83 g, 0,102 mol) (reacción exotérmica), y la mezcla de
reacción obtenida se somete a reflujo durante 5 minutos. Se deja enfriar, y el
producto se aísla mediante filtración como antes para proporcionar 23,4 g de sólido
incolore, 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 (quinteto, J=7,3 Hz, 2H), 3,85 (d de
15 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 no resuelto, 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).

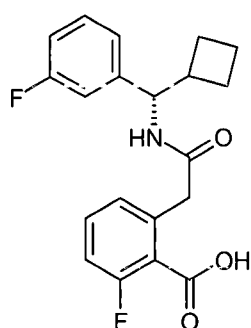
Los siguientes compuestos se obtienen de manera análoga a partir de los anhídridos
20 homoftálicos y aminas correspondientes de fórmula general XVIII y XI,
respectivamente. Las reacciones normalmente se realizan a temperatura ambiente, y
los productos se aíslan por extracción o filtración y se utilizan en las siguientes
etapas sin purificación adicional.

249



Ácido 2-([(S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamoil)-metil)-6-fluoro-benzoico

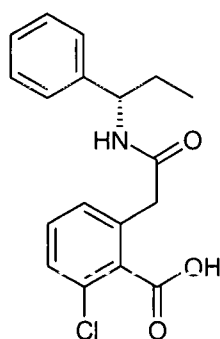
LC-MS (m/z) 346,2 (MH⁺); t_R = 1,14. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 0,35 (m, 1H),
5 0,39 (m, 1H), 0,5 (m, 2H), 1,12 (m, 1H), 3,68 y 3,74 (dos d del sistema AB, J= 15,2
Hz, 2H, CH₂), 4,25 (t, J= 8,5 Hz, 1H), 7,05 (dt, J=2,2, 8,05 Hz, 1H), 7,13 (d, J= 8,1
Hz, 1H), 7,16-7,21 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,42 (m,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



10

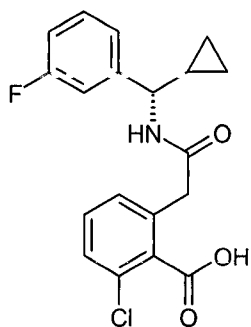
Ácido 2-([(S)-ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamoil)-metil)-6-fluoro-benzoico

LC-MS (m/z) 360,2 (MH⁺); t_R = 1,31.

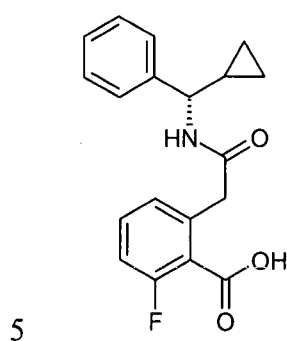


15 Ácido 2-cloro-6-([(S)-1-fenil-propilcarbamoil)-metil]-benzoico

LC-MS (m/z) 332,2 (MH⁺); t_R = 1,19. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 0,84 (t, J=7,3
Hz, 3H), 1,68 (quinteto, J=7,3 Hz, 2H), 3,54 y 3,61 (dos d del sistema AB, J=15,3 Hz,
2H, CH₂), 4,67 (q, J=7,5 Hz, 1H), 7,19-7,4 (m, 8H), 8,48 (d, J=8,3 Hz, 1H, NH), 13,64
(br., CO₂H).



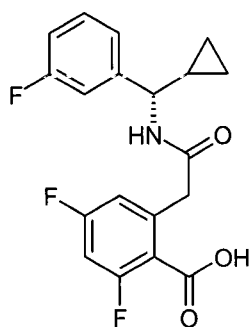
Ácido 2-cloro-6-([(S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamoil)-metil-benzoico



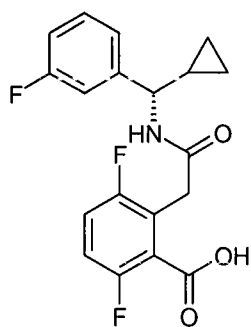
5

Ácido 2-([(S)-ciclopropil-fenil-metil]-carbamoil)-metil-6-fluoro-benzoico

LC-MS (m/z) 328,4 (MH⁺); t_R = 1,12.

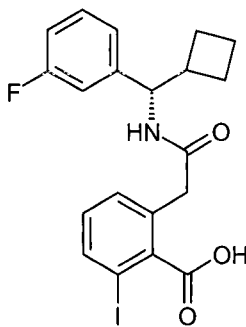


10 Ácido 2-([(S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamoil)-metil-4,6-difluoro-benzoico



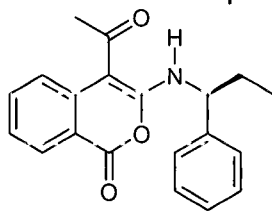
15 Ácido 2-([(S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamoil)-metil-3,6-difluoro-benzoico

251



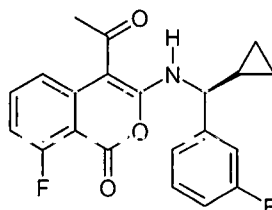
Ácido 2-([(S)-ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamoil)-metil-6-iodo-benzoico

5 Síntesis de compuestos de fórmula general XXIII:



4-Acetil-3-([(S)-1-fenil-propilamino]-isocromen-1-ona

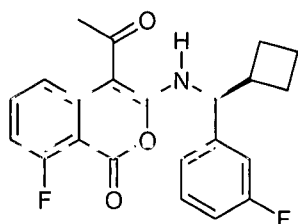
Una mezcla de ácido 2-([(S)-1-fenil-propilcarbamoil)-metil]-benzoico (10 g), anhídrido acético (50 ml) y N,N-dimetilaminopiridina (100 mg) se calienta a reflujo suave ($T_{\text{máx}} = +124^{\circ}\text{C}$) durante 7 minutos y se evapora al vacío a $+50^{\circ}\text{C}$ para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido color amarillo amarronado (11,1 g, 98% de pureza por RMN). LC-MS (m/z) 322,3 (MH^{+}); $t_{\text{R}} = 1,72$. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 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, $\text{CH}-\text{NH}$), 7,26 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,29 (m no resuelto, 1H), 7,36–7,41 (m no resuelto, 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, $\text{DMSO}-d_6$, $\delta(\text{DMSO}-d_6)=39,87$ ppm): 10,68 (CH_3), 30,0 (CH_2), 31,57 (CH_3), 57,01 (CH), 92,44 (C), 114,38 (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).



252

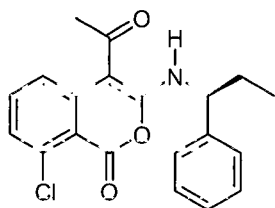
4-Acetil-3-[[*(S)*-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amino]-8-fluoro-isocromen-1-ona

Una mezcla de ácido 2-([*(S)*-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamoil)-metil)-6-fluoro-benzoico (12,92 g, 37,41 mmol) y anhídrido acético (100 ml, 1 mol) se agita a +65°C durante 20 horas y se evapora al vacío (65°C, 10 mbar, 2 horas) para proporcionar el compuesto del título en forma de aceite marrón espeso, el cual se utiliza en la siguiente etapa sin purificación (14,30 g, rendimiento del 103,5%, pureza del 95% de acuerdo con ¹H RMN). LC-MS (m/z) 370,1 (MH⁺); t_R = 1,65. ¹H RMN (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 (no resuelto, 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-Acetil-3-[[*(S)*-ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amino]-8-fluoro-isocromen-1-ona

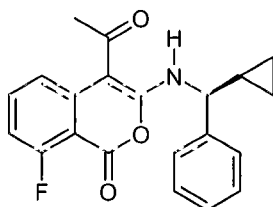
LC-MS (m/z) 384,4 (MH⁺); t_R = 1,82.



4-Acetil-8-cloro-3-((*S*)-1-fenil-propilamino)-isocromen-1-ona

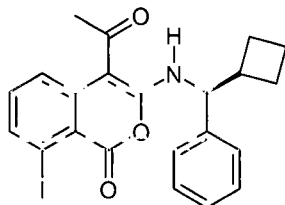
Se calienta ácido 2-cloro-6-[[*(S)*-1-fenil-propilcarbamoil)-metil]-benzoico (11,4 g) y anhídrido acético (50 ml) a 103°C durante 60 minutos y se evapora para proporcionar 12,45 g de aceite de color marrón (pureza de aproximadamente 95% de acuerdo con ¹H RMN). LC-MS (m/z) 355,2 (MH⁺); t_R = 1,82. Se prepara una muestra analíticamente pura mediante recristalización (9 g a partir de 30 ml de MeCN caliente) para proporcionar el compuesto del título (4,41 g) en forma de sólido de

color amarillo pálido luego del enfriamiento (baño de hielo seco-EtOH) y la filtración.
 LC-MS (m/z) 355,2 (MH^+); t_R = 1,82. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): 0,88 (t, $J=7,4$ Hz, 3H), 1,92 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 4,92 (q, $J=7,3$ Hz, 1H, $CH-NH$), 7,27-7,33 (m, 2H),
 7,39 (d (m no resuelto), $J= 4,3$ Hz, 4H), 7,59-7,66 (m, 2H), 11,11 (d, $J=7,8$ Hz, 1H,
 5 NH).

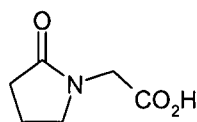


4-Acetil-3-(((S)-ciclopropil-fenil-metil)-amino)-8-fluoro-isocromen-1-ona

LC-MS (m/z) 352,6 (MH^+); t_R = 1,62. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): 0,48 (m, 2H),
 10 0,54 (m, 1H), 0,64 (m, 1H), 1,39 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 4,39 (t (dd no resuelto), 1H),
 7,04 (dd, $J = 8,2, 10,8$ Hz, 1H), 7,3 (t, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 7,43 (d,
 $J=7,3$ Hz, 2H), 7,53 (d, 8,5 Hz, 1H), 7,7 (m, 1H), 11,39 (d, $J=7,5$ Hz, 1H, NH).



15 *4-Acetil-3-(((S)-ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil)-amino)-8-iodo-isocromen-1-ona*



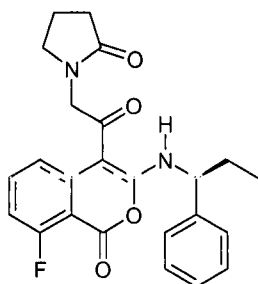
Ácido (2-oxo-pirrolidin-1-il)-acético

Una mezcla de 2-pirrolidona (2,66 ml, 34 mmol) y NaH (60% en aceite, 1,25 g, 31,3
 20 mmol) en THF (75 ml) se agita hasta que cesa la evolución de gas (30 minutos). Se
 agrega 2-bromoacetato de terc-butilo (4,45 ml, 30 mmol) y se agita a t.a. durante
 toda la noche, luego se divide entre agua (200 ml) y acetato de etilo (200 ml) para
 proporcionar el intermedio éster terc-butilico del ácido 2-(oxo-pirrolidin-1-il)-acético
 (5,8 g). Se disuelve en ácido acético (40 ml) y HCl acuoso concentrado (6 ml) con
 25 evolución gaseosa observada. Luego de agitar a t.a. durante 2 horas, se evapora y
 se recristaliza a partir de tolueno/etanol para proporcionar 2,58 g del compuesto del

254

título (60% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1,95 (quinteto, $J=7,7$ Hz, 2H), 2,24 (t, $J=8,1$ Hz, 2H), 3,38 (m, superpuesto con H_2O (3,35 ppm), 2H), 3,91 (s, 2H), 12,77 (br., 1H).

5

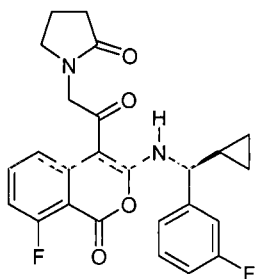


1-{2-[3-Fluoro-1-oxo-3-((S)-1-fenil-propilamino)-1H-isocromen-4-il]-2-oxo-etil}-pirrolidin-2-ona

A una solución de ácido 2-oxo-pirrolidin-1-il-acético (1,56 g, 10,9 mmol) en 1,2-dicloroetano (40 ml), se agrega cloruro de oxalilo (0,95 ml, 10,9 mmol) y DMF (1
10 gota), con evolución gaseosa observada. Luego de agitar a t.a. durante 1 hora, se añade ácido 2-fluoro-6-[(S)-1-fenil-propilcarbamoyl]-metil-benzoico (1,56 g, 4,95 mmol), trietilamina (2,1 ml, 14,9 mmol) y DMAP (85 mg, 0,1 eq.) y se agita a t.a. durante toda la noche. se divide en una mezcla de HCl acuoso 0,2 M (100 ml) – solución salina (100 ml) y acetato de etilo (250 ml), se lava con agua y se evapora
15 para proporcionar 1,89 g del compuesto del título en bruto, el cual se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, resonancias seleccionadas): 4,51 y 4,58 (dos d del sistema AB, $J=16,3$ Hz, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CO}$), 4,99 (q, $J=7,5$ Hz, 1H, $\text{CH}-\text{NH}$), 11,31 (d, $J=7,9$ Hz, 1H, NH).

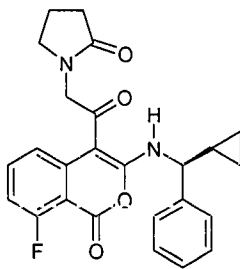
20



1-[2-(3-[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amino)-8-fluoro-1-oxo-1H-isocromen-4-il]-2-oxo-etil-pirrolidin-2-ona

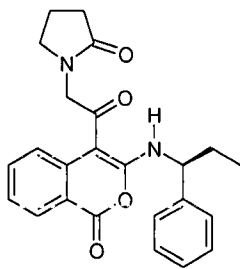
255

El compuesto del título se prepara de manera análoga y se purifica mediante cromatografía flash sobre SiO₂. LC-MS (m/z) 453,3 (MH⁺); t_R = 1,48.



5 1-(2-{3-[(S)-Ciclopropil-fenil-metil]-amino}-8-fluoro-1-oxo-1H-isocromen-4-il)-2-oxo-etil)-pirrolidin-2-ona

El compuesto del título se prepara de manera análoga. LC-MS (m/z) 435,3 (MH⁺); t_R = 1,43.



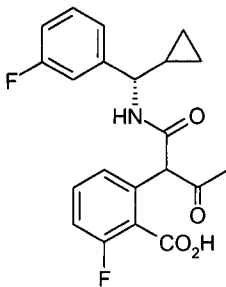
10

1-(2-Oxo-2-[1-oxo-3-((S)-1-fenil-propilamino)-1H-isocromen-4-il]-etil)-pirrolidin-2-ona

El compuesto del título se prepara de manera análoga. LC-MS (m/z) 405,6 (MH⁺); t_R = 1,47.

15

Hidrólisis de compuestos de fórmula general XXIII en compuestos de fórmula general XXV:



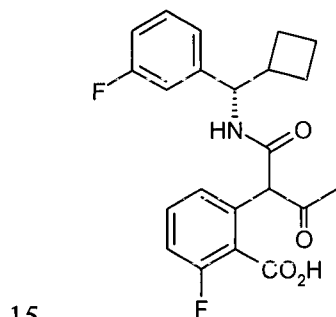
Ácido 2-(1-[(S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamoyl)-2-oxo-propil)-6-fluoro-benzoico

20

256

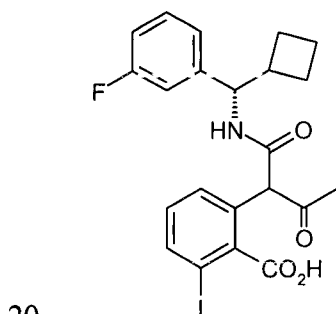
Se disuelve 4-acetil-3-[[[(S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amino]-8-fluoro-2-benzopiran-1-ona (14,30 g, 38,72 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (50 ml) y metanol (50 ml), y se coloca en un baño de hielo/agua con agitación. Se agrega NaOH (1 M en H₂O, 100 ml) y se sigue agitando durante 1 hora. Se retira el baño
5 frío, y se deja que la mezcla se caliente a t.a. (20°C) durante 1 hora. La mezcla de reacción se vierte en una mezcla de hielo y agua (200 g + 200 ml), seguido de la adición lenta de HCl acuoso 2 M (200 ml) y se extrae con acetato de etilo (200 ml), se lava con NaCl acuoso saturado, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se evapora para proporcionar el compuesto del título (14,65 g, rendimiento del 97,7%) en forma de
10 espuma de color marrón pálido. El producto en bruto se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (m/z) 368,3 (MH⁺); t_R = 1,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): una mezcla de tautómeros y diastereoisómeros.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga:



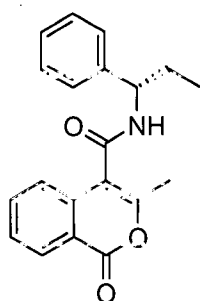
Ácido 2-(1-[[[(S)-ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamoyl]-2-oxo-propil)-6-fluoro-benzoico

LC-MS (m/z) 402,2 (MH⁺); t_R = 1,36.



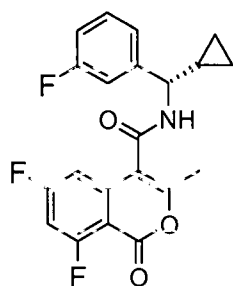
Ácido 2-(1-[[[(S)-ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamoyl]-2-oxo-propil)-6-iodo-benzoico

Síntesis de compuestos de fórmula general XXIV y XXV: Los compuestos de fórmula general XXIV se obtienen de manera análoga a la que se describe antes para los compuestos de fórmula general XXIII pero a mayor temperatura (150°C, 15 minutos), y generalmente se hidrolizan a compuestos de fórmula general XXV sin aislación ni
5 caracterización, de modo que a continuación se proporcionan sólo dos ejemplos de compuestos XXIV.



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

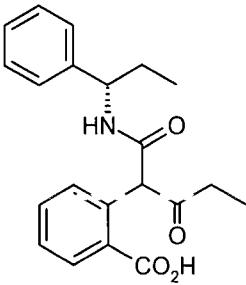
10 El compuesto del título se purifica mediante cromatografía flash sobre SiO₂. LC-MS (m/z) 322,1 (MH⁺); t_R = 1,27. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 1,03 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,91–2,06 (m complejo, 2H, CH₂), 2,19 (s, 3H), 5,11 (q, J=7,8 Hz, 1H), 7,06 (br. d, J=8,3 Hz, 1H, NH), 7,22–7,33 (m, 3H), 7,36–7,43 (m, 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),
15 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=7,3 Hz, 1H), 9,1 (br. d, J=8,4 Hz, 1H, NH).



20 *[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 6,8-difluoro-3-metil-1-oxo-1H-isocromen-4-carboxílico*

El compuesto del título se purifica mediante cromatografía flash sobre SiO₂. LC-MS (m/z) 388,4 (MH⁺); t_R = 1,39.

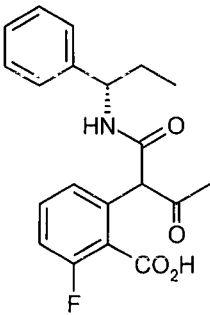
258



Ácido 2-[2-oxo-1-((S)-1-fenil-propilcarbamoil)-butil]-benzoico

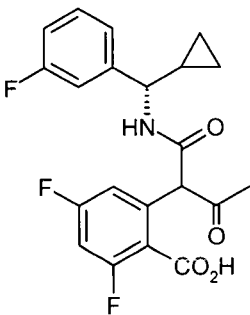
Una mezcla sellada de ácido 2-[[*(S)*]-1-fenil-propilcarbamoil)-metil]-benzoico (409 mg, 1,38 mmol), anhídrido propiónico (10 ml) y 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (15 mg) se calienta bajo irradiación de microondas a 150°C durante 20 minutos y se divide en HCl 1M (50 ml) y acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lava con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 50 ml) y solución salina, y se concentra al vacío. Al residuo de metanol obtenido (25 ml), se le agrega tetrahidrofurano (25 ml) y NaOH 2M acuoso (50 ml), y se agita a t.a. durante 1 hora. Los volátiles orgánicos se eliminaron al vacío, y el pH se ajustó a 1 con HCl 3M acuoso. El producto del título en bruto (495 mg) se separa por extracción con acetato de etilo (150 ml) y se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): una mezcla de tautómeros y diastereoisómeros.

15 Los siguientes compuestos se obtienen de manera análoga:



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

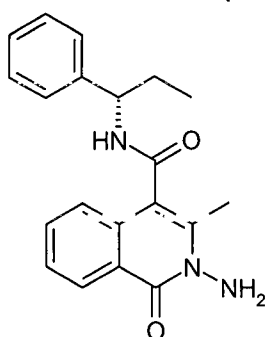
LC-MS (*m/z*) 358,4 (*MH*⁺); *t_R* = 1,17.



Ácido 2-(1-[(S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamoi)-2-oxo-propil)-4,6-difluoro-benzoico

LC-MS (m/z) 406,7 (MH⁺); t_R = 1,3.

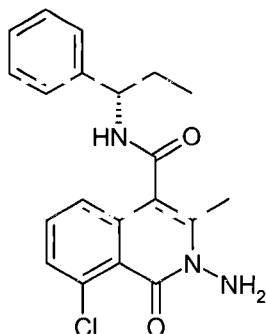
5 Síntesis de compuestos de fórmula general XXXIII (Esquema 7):



((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-amino-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

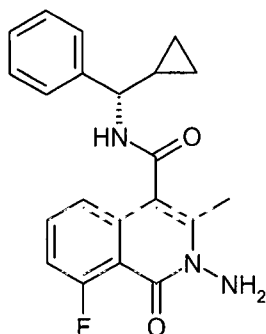
Una solución de 4-acetil-3-((S)-1-fenil-propilamino)-2-benzopiran-1-ona (4,330 g, 13,47 mmol) y carbazato de terc-butilo (1,959 g, 14,82 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se calienta bajo irradiación de microondas a 140°C durante 30 minutos. LC-MS mostró la formación del intermedio éster terc-butílico del ácido [3-metil-1-oxo-4-((S)-1-fenil-propilcarbamoi)-1H-isoquinolin-2-il]-carbámico como principal componente (t_R=1,36, UV 60%, ELSD 95%). Luego se calienta bajo irradiación de microondas a 180°C durante un total de 30 minutos (precaución: formación de gas CO₂; la mezcla de reacción se enfría automáticamente tres veces y luego el exceso de CO₂ se libera por punción antes de continuar con el calentamiento para mantener la presión por debajo del límite máximo de 20 bar). Luego del enfriamiento, el exceso de CO₂ se elimina cuidadosamente por punción con una aguja, después por agitación suave, luego revolviendo y a continuación por sonicación (precaución: evolución gaseosa muy intensa). Se forma un precipitado blanco, el cual se filtra y se lava con acetonitrilo y agua para proporcionar el compuesto del título puro (3,07 g; rendimiento = 67,9%). LC-MS (m/z) 336,6 (MH⁺); t_R = 1,04. ¹H RMN (250 MHz, 70°C, DMSO-d₆, DMSO-d₅=2,5 ppm): 0,96 (t, J=7,3 Hz, Me de Et), 1,7-1,96 (m, 2H, CH₂ diastereotópico de Et), 2,38 (s, 3H, Me), 5,0 (q (dt no resuelto), J(d)=6,8, J(t)=8,1, 1H, CH-NH), 5,82 (br. s, 2H, NH₂), 7,27 (tm, J(t)=6,7 Hz, J(m) = ca 1,5 Hz, 1H), 7,32-

7,49 (m, 6H), 7,61 (t (ddd no resuelto), $J(t)=8,1$ Hz, $J(d)=1$ Hz, $J(d)<1$ Hz, 1H), 8,25 (dd, $J=8$ Hz, $J=0,8$ Hz, 1H), 8,68 (br. d, $J=8,1$ Hz, 1H, NHCO).

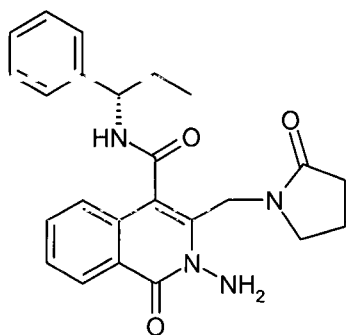


- 5 ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-amino-8-cloro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 370,2 (MH^+); $t_R = 1,2$.



- 10 ((S)-Ciclopropil-fenil-metil)-amida de ácido 2-amino-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

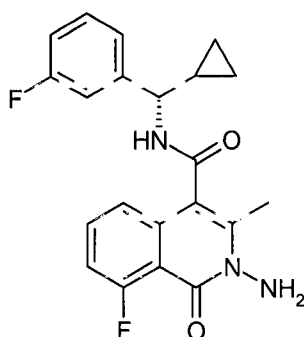


LC-MS (m/z) 366,5 (MH^+); $t_R = 1,1$.

- 15 ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-amino-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 419,7 (MH^+); $t_R = 1,06$.

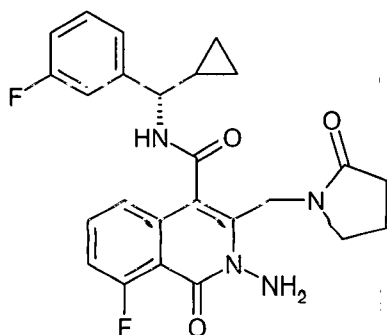
261



[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-amino-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 384,4 (MH⁺); t_R = 1,15.

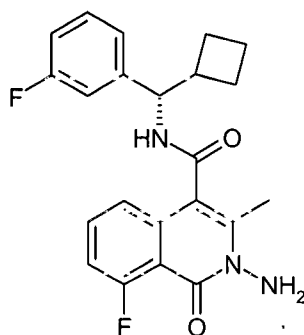
5



[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-amino-8-fluoro-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 467,4 (MH⁺); t_R = 1,12.

10



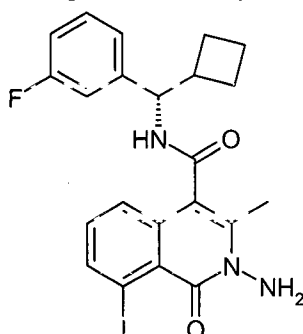
[(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-amino-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

Una solución de ácido 2-(1-[[*(S)*]-ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamoil)-2-oxo-propil)-6-fluoro-benzoico (2,148 g, 5,351 mmol) y carbazato de terc-butilo (1,628 g, 12,32 mmol) en benceno (100 ml) se agita bajo reflujo durante 20 horas. LC-MS indica la formación de éster terc-butilico del ácido (4-[[*(S)*]-ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamoil)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-

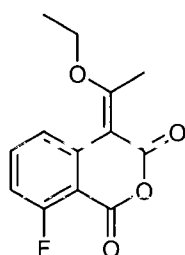
262

carbámico ($t_R = 1,54$, UV 39%, ELSD 80%, m/z 398,4 (principal), 442,5, 498,7 (MH⁺)). La mezcla de reacción se somete a rotoevaporación. El residuo se disuelve en 1,2-dicloroetano (15 ml) y se añade TFA (15 ml). Al cabo de 60 minutos, se evapora, se divide en NaHCO₃ acuoso saturado y acetato de etilo, se evapora para proporcionar un residuo en bruto del compuesto del título (1,7 g), el cual se utiliza en el siguiente paso sin purificación. LC-MS (m/z) 398,0 (MH⁺), $t_R = 1,24$.

El siguiente compuesto se prepara de manera análoga:



- 10 *[(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-amino-8-iodo-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico*

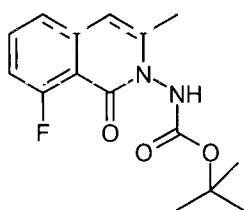


4-[1-Etoxi-et-(E)-iliden]-8-fluoro-isocroman-1,3-diona

- 15 Una suspensión de 8-fluoro-isocroman-1,3-diona (7,125 g, 39,55 mmol) y ortoacetato de trietilo (50,0 ml, 273 mmol) se calienta a reflujo suave durante 5 minutos, y se continúa el reflujo durante 10 minutos. Se deja enfriar hasta t.a., con formación de un producto cristalino. Se enfría adicionalmente sobre un baño de hielo seco-EtOH, se filtra, se lava con etanol frío (3 x 15 ml) y se seca al vacío (50°C, 30 minutos) para proporcionar 4,600 g del compuesto del título en forma de sólido de color rosado. El sobrenadante se evapora, y el residuo oleoso de color púrpura se apaga con etanol (20 ml), con la formación de producto cristalino, y se separa por filtración para proporcionar 693 mg más del producto del título, rendimiento total 53,5%. LC-MS (m/z) 251,2 (MH⁺), $t_R=1,05$. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 1,41 (t,
- 20

263

J=7,0 Hz, 3H, Me de Et), 2,68 (s, 3H, Me), 4,46 (q, J=7,0 Hz, 2H, CH₂ de Et), 7,21 (dd, J= 8,5 Hz, 10,7 Hz, 1H, C(7)-H), 7,72 (dt, J(d)=5,9 Hz, J(t)=8,3 Hz, 1H, C(6)-H), 8,08 (d, J=8,3 Hz, 1H, C(5)-H). ¹⁹F RMN (470,59 MHz): -110,2 ppm (dd, J= 5,9 Hz, 10,7 Hz). ¹³C APT (125,76 MHz, DMSO-d₆=39,89 ppm): 14,8 (CH₃ de Et), 17,97 (CH₃), 66,79 (CH₂), 99,71 (C4), 109,04 (d, J=7,9 Hz, C9), 114,04 (d, J=20,6 Hz, CH, C7), 123,43 (d, J=3,3 Hz, CH, C5), 136,28 (d, J=10,5 Hz, CH, C6), 137,43 (s, C3=O), 157,22 (d, J=4,3 Hz, C1=O), 161,77 (C), 162,19 (d, J=262 Hz, C8), 178,45 (=C-OEt).

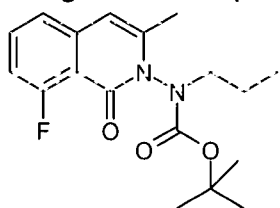


10 *Éster terc-butílico del ácido (8-fluoro-3-metil-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-carbámico*

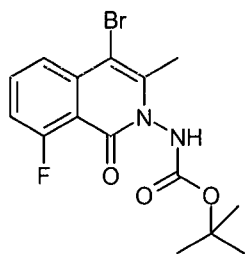
Una suspensión de 4-[1-etoxi-et-(E)-iliden]-8-fluoro-2-benzopiran-1,3-diona (5,25 g, 21,0 mmol), carbazato de terc-butilo (3,43 g, 26,0 mmol) en etanol (25,0 ml, 428 mmol) se calienta bajo reflujo durante 30 minutos con una intensa formación de gas. La solución transparente de color púrpura obtenida se deja enfriar hasta t.a. con formación de un precipitado blanco, se enfría en un baño de hielo seco-etanol, se filtra, y se lava con etanol frío (3 x 10 ml) para proporcionar 3,436 g del producto del título puro. El sobrenadante se apaga con agua (200 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml) y éter diisopropílico (aproximadamente 20 ml), se agita, luego se apaga con heptano (100 ml) y se sonica. Se separa un precipitado blanco de este sistema bicapa por filtración para proporcionar 470 mg más del producto del título; rendimiento total 63,7%. LC-MS (m/z) 293,0 (trazas, MH⁺), fragmentos: 237,3, 193,2 (principal, M-Boc), 176,3. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆), mezcla 88:12 de rotámeros A y B: 1,29 (s, 1,1 H, tBu de B), 1,47 (s, 7,9 H, tBu de A), 2,21 (s, 2,6H, Me de A), 2,21 (s, 0,4H, Me de B), 6,52 (s, 1H, C4-H), 7,17 (dd, J=8,3 Hz, J(H-F)=11,6 Hz, 1H, C7-H), 7,36 (d, J=7,9 Hz, 1H, C5-H), 7,68 (dt, J=7,8 Hz, J(H-F)=4,9 Hz, 1H, C6-H), 9,33 (s, 0,12H, NH de B), 9,8 (s, 0,88 H, NH de A). ¹³C APT RMN (125,76 MHz, dmsO-d₆=39,89 ppm): 18,96 (Me), 27,99 (tBu de B), 28,31 (tBu de A), 80,98 (C de tBu), 103,59 (C4-H), 112,81 (d, J=20,9 Hz, C7-H), 113,25 (d, J=5 Hz, C9), 122,03 (d,

J=3,5 Hz, C5-H), 134,62 (d, J=9,9 Hz, C6-H), 139,64 (C10), 143,96 (C3), 155,39 (NHCO₂), 157,88 (d, J=4,5 Hz, C1=O), 161,77 (d, J=262 Hz, C8-F). ¹⁹F RMN (470,59 MHz): -111,47 (dd no resuelto, J=11 Hz, J<4 Hz, rotámero A), -111,35 (dd no resuelto, J=10,5 Hz, rotámero B). VT ¹H RMN (T=353 K, 250 MHz): todas las señales
5 duplicadas correspondientes a los rotámeros A y B se han unificado.

El siguiente compuesto se obtiene de manera análoga:



10 *Éster terc-butílico del ácido (8-fluoro-3-metil-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-propil-carbámico*



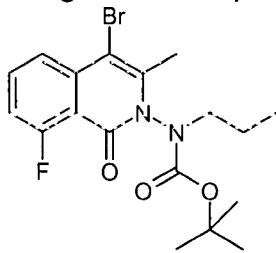
15 *Éster terc-butílico del ácido (4-bromo-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-carbámico*

Una solución de éster terc-butílico del ácido (8-fluoro-3-metil-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-carbámico (501,9 mg, 1,717 mmol) y N-bromosuccinimida (366,0 mg, 2,056 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agita a t.a. durante 60 minutos. Se vierte en 50 ml de éter, se lava con NaHCO₃ acuoso al 5% dos veces y luego con
20 agua 3 veces. Se forma un precipitado blanco, el cual se filtra y se lava con éter para proporcionar 118 mg del producto del título puro. El sobrenadante proporciona 490 mg más del producto del título en forma de sólido incoloro; rendimiento total 95,4%. LC-MS (m/z) 271,5 y 273,3 (fragmento principal, M-Boc), t_R=1,39. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) 1,51 (br. s, 9H, tBu), 2,64 (s, 3H, Me), 7,11 (dd, J=8,2 Hz, J=10,6 Hz, 1H, C7H), 3,67 (br. s, 1H, NH), 7,63 (dt, J(d)=4,95 Hz, J(t)=8,1 Hz, 1H, C6H), 7,68 (d, J=8,1Hz, 1H, C5H). ¹⁹F RMN (470,59 MHz, CFC13=0 ppm), mezcla 4:96 de

rotámeros, -108,9 (br. s, 0,04F), -109,98 (br. s, 0,96F). ¹³C APT RMN (CDCl₃=77,43 ppm): 20,15 (Me), 28,47 (tBu), 83,47 (C de tBu), 113,44 (C), 114,24 (d, J=21,4 Hz, C7H), 122,57 (d, J=4 Hz, C5H), 134,68 (d, J=10,3 Hz, C6H), 138,31 (s, C), 142,69 (s, C), 155,91 (C), 158,42 (C), 161,63 (s, C), 163,74 (s, C).

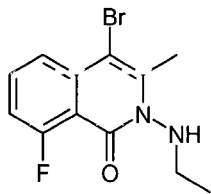
5

El siguiente compuesto se obtiene de manera análoga:



Éster terc-butílico del ácido (4-bromo-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-propil-carbámico

10



4-Bromo-2-etilamino-8-fluoro-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona

Una solución de éster terc-butílico del ácido (4-bromo-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-carbámico (100,0 mg, 0,2694 mmol) en ácido trifluoroacético (1 ml)

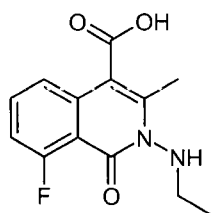
15 se agita a t.a. durante 40 minutos y se evapora. LC-MS 07-07-2008 12-11-51.wiff: mezcla de aproximadamente 2:1 del intermedio deseado 2-amino-4-bromo-8-fluoro-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona [B] (t_R =1,01, m/z MH⁺ 271,3 y 273,3) y presumiblemente su derivado trifluoroacetilo (t_R = 1,19, m/z MH⁺ 367,2 y 369,2).

Alternativamente, la desprotección del grupo BOC se realiza con éxito en una

20 solución concentrada de HCl en metanol bajo reflujo (5 minutos). Se mezcla con 2 ml de metanol, 0,3 ml de KOH al 20% en agua, se somete a reflujo durante 5 minutos, se deja enfriar y se apaga con agua (3 ml). El precipitado se filtra para obtener 46,2 mg de sólido de color amarillo pálido en forma de mezcla 4:1 de los compuestos anteriores. Se suspende en MeOH (3 ml), se añade acetaldehído (0,20 ml, 3,6

25 mmol), seguido por cianoborohidruro de sodio (100,0 mg, 1,591 mmol) y ácido acético (0,4 ml, 7 mmol). Se agita durante 90 minutos y se diluye con una solución

acuosa de KOH al 5% (10 ml), se deja en agitación durante 20 minutos y se filtra para proporcionar 20 mg del producto del título. LC-MS (m/z) 299,4 y 301,4 (MH⁺), t_R=1,42. ¹H RMN (CDCl₃, TMS=0 ppm): 1,21 (t, J=7,2 Hz, 3H, Et), 2,77 (s solapado, 3H, Me), 2,68–3,2 (d muy ancho solapado, 2H, Et), 5,89 (t, J=6,8 Hz, 1H, NH), 7,13 (dd, J=8,3, J(HF)=10,9, 1H, C7H), 7,63 (dt, J(d, H-F)=5,05 Hz, J(t)=8,1 Hz, 1H, C6H), 7,74 (d, J=8,3 Hz, 1H, C5H). ¹³C APT (CDCl₃=77,44 ppm): 13,0 (Me de Et), 19,95 (Me), 46,26 (CH₂), 99,72 (d, J(C-F)=3,5 Hz, C), 113,78 (d, J(C-F)=21,7 Hz, C7H), 122,24 (d, J(C-F)=4,1 Hz, C5H), 134,03 (d, J(C-F)=10,2 Hz, C6H), 138,02 (C), 142,16 (C3), 158,7 (d, J(C-F)=4,6 Hz, C), 162,56 (d, J(C-F)=264 Hz, C8F). ¹⁹F RMN (CFCl₃=0 ppm): -110,92 (dd, J=4,5 Hz, J=10,9 Hz).

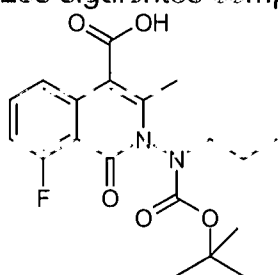


Ácido 2-etilamino-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

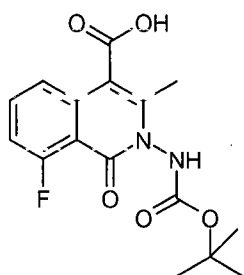
Una suspensión agitada de 4-bromo-2-etilamino-8-fluoro-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona (1,526 g, 4,847 mmol), acetato de paladio (108,8 mg, 0,4847 mmol), 4,5-bis-difenilfosfanil-9,9-dimetil-9H-xanteno (=Xantphos, 280,5 mg, 0,4847 mmol) y carbonato de sodio (1,541 g, 14,54 mmol) en tolueno (10 ml) se carga de monóxido de carbono hasta 5 bars (6 veces). Se agita en un baño de aceite caliente (122°C, P=6 bar) durante 19 horas, se deja enfriar, y se libera el exceso de CO. Se apaga con 20 ml de EtOH, se filtra y se divide en una mezcla 3:1 de éter-EtOAc (3 x 100 ml) y NaHCO₃ acuoso al 5% (100 ml). Cada capa orgánica se lava con 2 x 5 ml de NaHCO₃ acuoso al 5%. La solución orgánica contiene material de partida sin reaccionar en bruto (865 mg). La solución acuosa combinada Se acidifica con HCl 3M acuoso (pH=0) a 0°C, se extrae con acetato de etilo (4 x 50 ml), y cada capa orgánica se lava con NaCl acuoso saturado (2 x 5 ml). La solución orgánica combinada se seca (Na₂SO₄) y se somete a rotoevaporación para proporcionar el compuesto del título puro (190 mg; rendimiento = 15%) en forma de sólido oscuro. LC-MS (m/z) 265,2 (MH⁺), fragmentos: 221,4 (M-CO₂), 178,7 (M-CO₂-EtNH); t_R=0,74. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 1,09 (t, J=7,2 Hz, 3H, Me de Et), 2,51 (s, 3H,

Me (superpuesto con dmsó-d₅)), 2,9 (br., 2H, CH₂ de Et), 3,4 (muy amplio, H₂O + CO₂H), 6,18 (br., 1H, NH), 7,25 (dd, J=8,0 Hz, J(H-F)=11,7 Hz, 1H, C7H), 7,44 (d, J=8,2 Hz, C5H), 7,74 (dt, J (d, H-F)=5,1 Hz, J(t)=3,2 Hz, 1H, C6H). ¹⁹F RMN (470 MHz, CFCl₃=0 ppm): -110,78 (dd, J=4,9 Hz, J=11,5 Hz). ¹³C APT (125 MHz, DMSO-d₅=39,87 ppm): 12,89 (Me de Et), 17,18 (Me), 44,69 (CH₂ de Et), 110,46 (s, C), 112,76 (d, J=5,8 Hz, C), 113,18 (d, J=21 Hz, C7H), 120,01 (d, J=3,6 Hz, C5H), 134,44 (d, J=9,9 Hz, C6H), 135,94 (C), 143,13 (C), 157,79 (d, J=4,8 Hz, C), 161,64 (d, J=262 Hz, C8-F), 168,57 (C).

10 Los siguientes compuestos se obtienen de manera análoga:

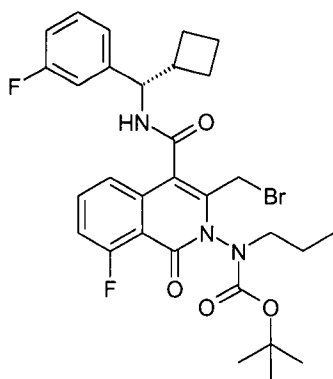


Ácido 2-(*terc*-butoxicarbonil-*propil*-amino)-8-*fluoro*-3-*metil*-1-oxo-1,2-*dihidro*-isoquinolin-4-*carboxílico*



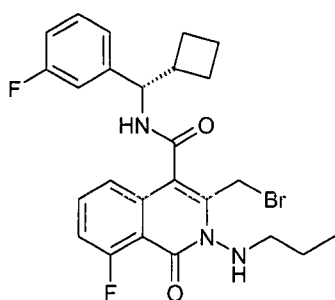
15

Ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-8-*fluoro*-3-*metil*-1-oxo-1,2-*dihidro*-isoquinolin-4-*carboxílico*



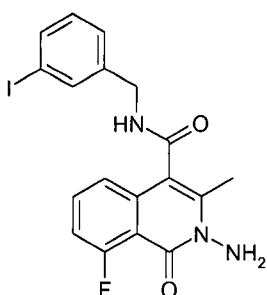
Éster terc-butilico del ácido (3-bromometil-4-[[[(S)-ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamoyl]-8-fluoro-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-propil-carbámico

Se calienta éster terc-butilico del ácido (4-[[[(S)-ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamoyl]-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-propil-carbámico (0,2 g, 0,4 mmol; preparado como se describe en el ejemplo 8), tetracloruro de carbono (50 ml), N-bromosuccinimida (0,072 g, 0,41 mmol) y peróxido de benzoilo (10 mg, 0,04 mmol) a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría y se lava con 10 ml de agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se somete a rotoevaporación para proporcionar 0,3 g del producto en bruto. El producto se cromatografía sobre gel de sílice con Etac:Hept, 30:70, como eluyente para proporcionar 0,15 g del compuesto del título en forma de aceite.



[[[(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-bromometil-8-fluoro-1-oxo-2-propilamino-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

Se agita 0,15 mg de éster terc-butilico del ácido (3-bromometil-4-[[[(S)-ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamoyl]-8-fluoro-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-propil-carbámico a temperatura ambiente durante toda la noche en 2 ml de 1,2-dicloroetano y 2 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se concentra al vacío para proporcionar el compuesto del título.

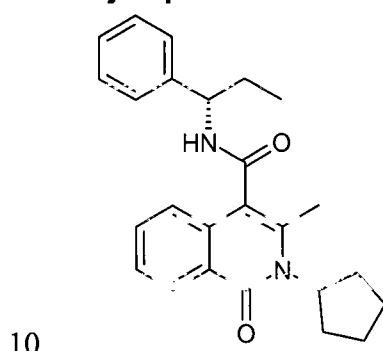


3-yodo-bencilamida de ácido 2-amino-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

Se calienta éster terc-butílico del ácido [8-fluoro-4-(3-iodo-bencilcarbamoyl)-3-metil-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il]-carbámico en acetonitrilo (preparado como se describe en el ejemplo 8) para eliminar el grupo terc-butoxi carbonilo como se describe en la síntesis de ((S)-1-fenil-propil)-amida de ácido 2-amino-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico, para proporcionar el compuesto del título.

Compuestos de la invención

Ejemplo 1

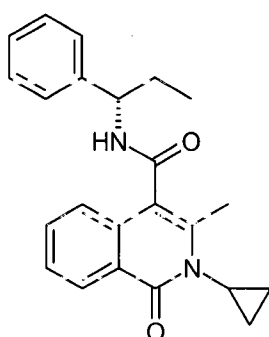


1a ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-ciclopentil-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

Una mezcla de 4-acetil-3-((S)-1-fenil-propilamino)-isocromen-1-ona (60 mg) y ciclopentilamina (0,06 ml) en acetonitrilo (0,2 ml) se calienta bajo irradiación de microondas a 170°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se divide entre HCl 2M (3 ml) y acetato de etilo (3 ml). La fase orgánica se absorbe en SiO₂ y se somete a cromatografía flash (columna de 20 g de SiO₂, gradiente heptano – acetato de etilo; el producto se obtiene con 40% de acetato de etilo) para proporcionar 18 mg del compuesto del título en forma de sólido incoloro. LC-MS (m/z) 389,5 (MH⁺); t_R = 1,52.

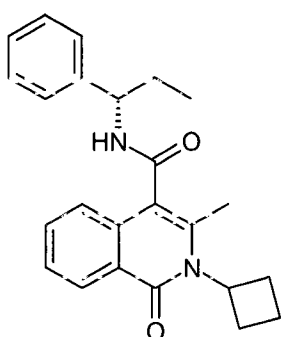
Los siguientes compuestos se obtienen de manera análoga a partir de los correspondientes ceteno-aminales de fórmula general XXIII y compuestos amino apropiados de fórmula general VI:

230



1b ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-ciclopropil-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

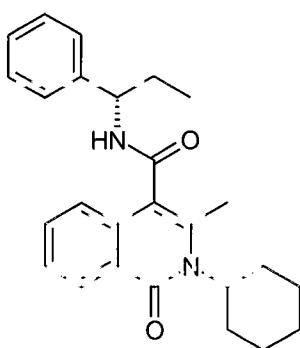
LC-MS (m/z) 361,5 (MH⁺); t_R = 1,25. ¹H RMN (250 MHz, 70°C, DMSO-d₆): 0,8 (m, 2H, Cp), 0,95 (t, J=7,3 Hz, 3H, Me de Et), 1,19 (m, 2H, Cp), 2,41 (s, 3H, Me), 2,95 (m, 1H, Cp), 4,98 (q (dt no resuelto), J(d)=6,8 Hz, J(t)=8,2 Hz, 1H, CH-NH), 7,21-7,45 (m, 7H), 7,58 (dt, J(d)=1,3 Hz, J(t)=7,7 Hz, 1H), 8,18 (dd, J=1,2 Hz, J=8,1 Hz, 1H), 8,62 (br. D, J=7,9 Hz, NH).



10

1c ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-ciclobutil-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 375,3 (MH⁺); t_R = 1,43.

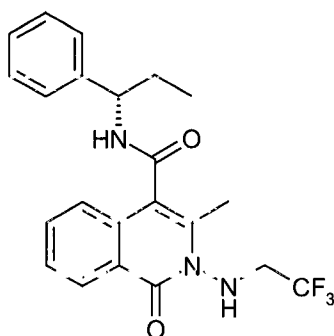


15

1d ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-ciclohexil-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

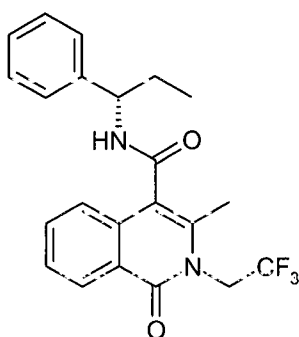
LC-MS (m/z) 403,1 (MH⁺); t_R = 1,6.

271



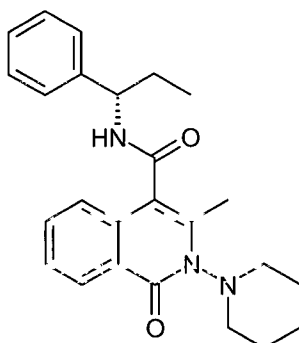
1e ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

- 5 LC-MS (m/z) 418,8 (MH⁺); t_R = 1,45. ¹H RMN (250 MHz, 70°C, DMSO-d₆): 0,95 (t, J=7,3 Hz, 3H, Me de Et), 1,72-1,91 (m complejo, 2H, CH₂ de Et), 2,34 (s, 3H, Me), 3,81 (dq, J(H-F)=10,1 Hz, J=6,0 Hz, NHCH₂CF₃), 4,97 (q (dt no resuelto), J(t)=8,2 Hz, J(d)=6,9 Hz, CHNH), 6,74 (t, J=5,9 Hz, 1H, NNH), 7,22-7,43 (m, 6H), 7,47 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,65 (t, J=7,6 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,68 (br. d, J=8,5 Hz, 1H, NHCO).
- 10



1f ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

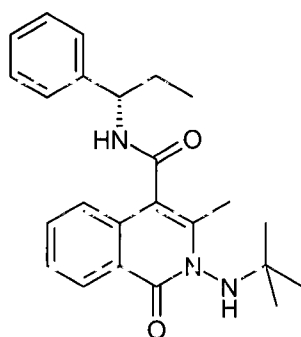
- 15 LC-MS (m/z) 403,1 (MH⁺); t_R = 1,41.



1g ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-piperidin-1-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 404,5 (MH⁺); t_R = 1,63.

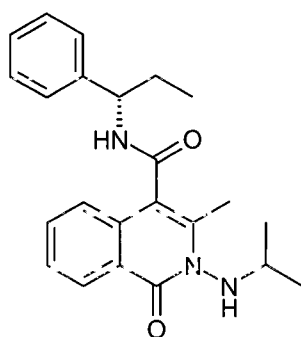
5



1h ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-terc-butilamino-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

La solución de terc-butilhidracina para la reacción se obtiene al agitar clorhidrato de terc-butilhidracina con una suspensión de Na₂CO₃ anhidro en acetonitrilo a 50°C, seguido por filtrado. La reacción se realiza a 140°C (15 minutos). LC-MS (m/z) 392,8 (MH⁺); t_R = 1,55.

10



15

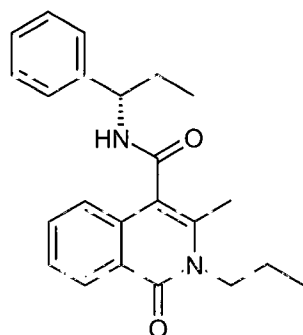
1i ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-isopropilamino-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

Se observan tres regioisómeros en la mezcla de reacción con valores de t_R similares (0,75, 0,76 y 0,77, HPLC método B; mismos valores de R_f por TLC), incluido el producto del título y dos benzodiacetinas regioisoméricas. Se separan por cromatografía flash (400 mg de mezcla de reacción en columna de 70 g de SiO₂, gradiente heptano-acetato de etilo, los productos se obtienen con un 30-40% de acetato de etilo), cada fracción se analiza por LC-MS, y sólo se evaporan las fracciones puras. LC-MS (m/z) 378,3 (MH⁺); t_R = 0,77 (método B); 1,46 (método A). ¹H RMN (250 MHz, 70°C, DMSO-d₆): 0,96 (t, J=7,6 Hz, 3H, Me de Et), 1,05 (d, J=6,3

20

Hz, 6H, iPr), 1,72–1,93 (m complejo, 2H, CH₂ de Et), 2,36 (s, 3H, Me), 3,42 (m, 1H, CH de iPr), 4,98 (q (dt no resuelto), CHNH), 5,91 (d, J=5,1 Hz, 1H, NNH), 7,22–7,49 (m, 7H), 7,63 (t, 1H), 8,24 (d, J=8 Hz, 1H), 8,68 (br. d, J=7,9 Hz, 1H, NHCO).

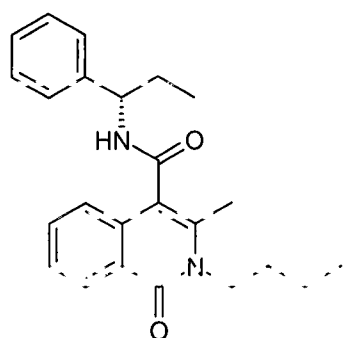
5



1k ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-propil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 363,7 (MH⁺); t_R = 1,37.

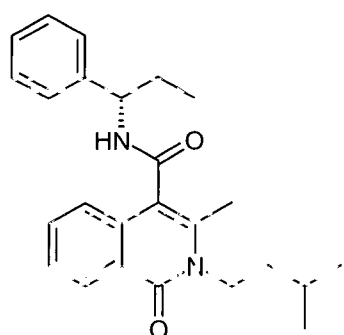
10



1l ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-butil-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 377,6 (MH⁺); t_R = 1,48.

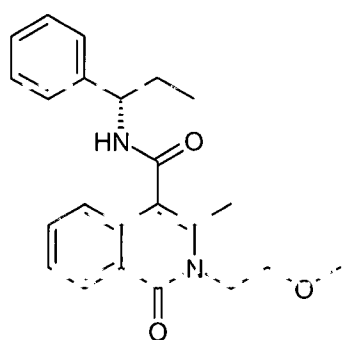
15



1m ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-2-(3-metil-butil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

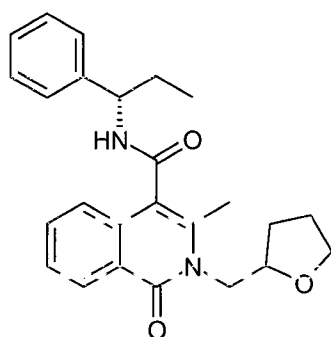
LC-MS (m/z) 391,8 (MH⁺); t_R = 1,58.

284



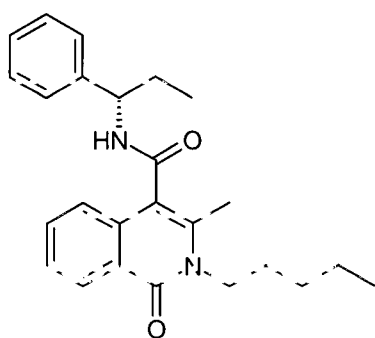
1n ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2-metoxi-etil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

5 LC-MS (m/z) 379,6 (MH⁺); t_R = 1,25.



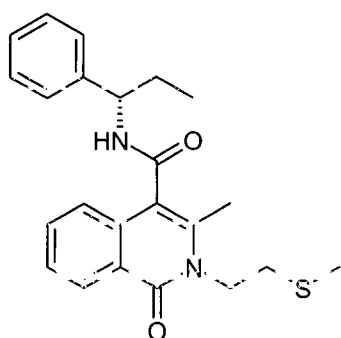
1o ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

10 LC-MS (m/z) 405,5 (MH⁺); t_R = 1,31.



1p ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-pentil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

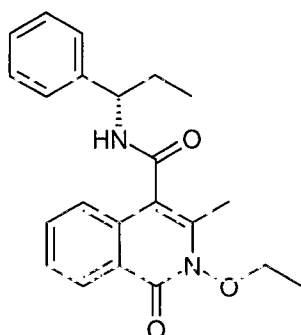
15 LC-MS (m/z) 391,7 (MH⁺); t_R = 1,59.



1q ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-2-(2-metilsulfanil-etil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

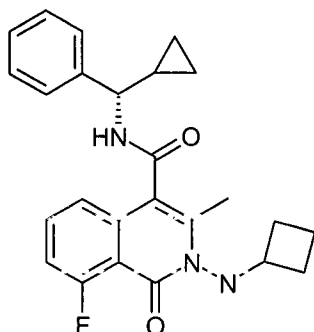
LC-MS (m/z) 395,0 (MH⁺); t_R = 1,37.

5



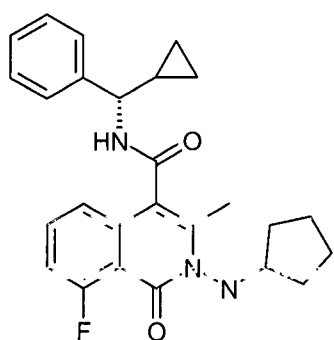
1r ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-butil-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

Se utiliza clorhidrato de etoxiamina en la condensación en presencia de
10 diisopropiletilamina (1 eq.) a 150°C durante 15 minutos. LC-MS (m/z) 365,7 (MH⁺); t_R
= 1,29.



1s ((S)-Ciclopropil-fenil-metil)-amida de ácido 2-ciclobutilamino-8-fluoro-3-metil-
15 1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

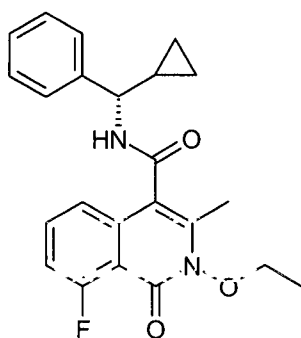
LC-MS (m/z) 420,6 (MH⁺); t_R = 1,50.



1t ((S)-Ciclopropil-fenil-metil)-amida de ácido 2-ciclopentilamino-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 434,4 (MH⁺); t_R = 1,59.

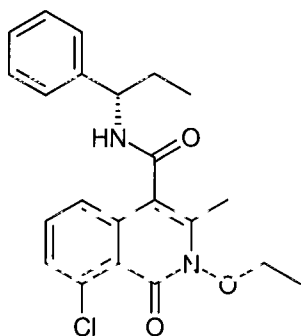
5



1u ((S)-Ciclopropil-fenil-metil)-amida de ácido 2-etoxi-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 395,4 (MH⁺); t_R = 1,29.

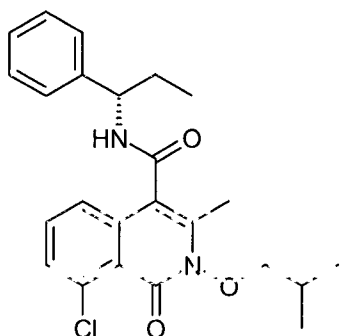
10



1v ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-2-etoxi-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

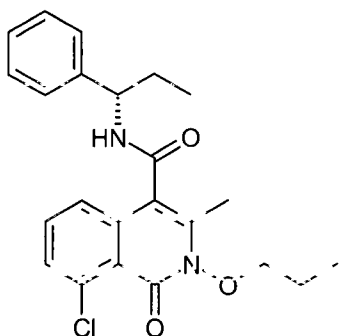
Se utiliza clorhidrato de etoxiamina en la condensación en presencia de diisopropiletilamina (1 eq.) a 170°C durante 10 minutos. LC-MS (m/z) 399,3 (MH⁺); t_R = 1,39.

15



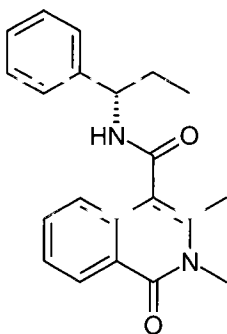
1w ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-2-isobutoxi-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

Se utiliza clorhidrato de O-iso-butilhidroxilamina en la condensación en presencia de diisopropiletilamina (1 eq.) a 170°C durante 10 minutos. LC-MS (m/z) 427,1 (MH⁺); t_R = 1,61.



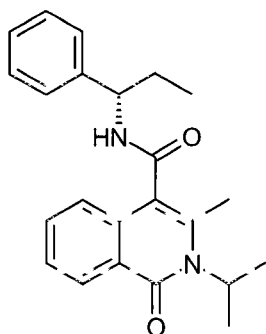
1x ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-propoxi-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

Se utiliza clorhidrato de 1-(aminooxi)propano en la condensación en presencia de diisopropiletilamina (1 eq.) a 170°C durante 10 minutos. LC-MS (m/z) 413,1 (MH⁺); t_R = 1,5.



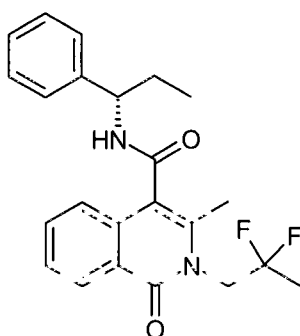
1y ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2,3-dimetil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 335,4 (MH⁺); t_R = 1,16.



1z ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-isopropil-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

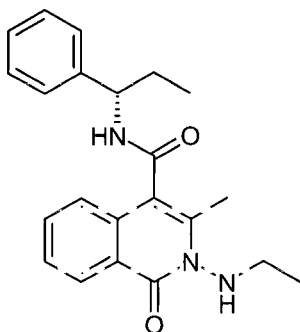
5 LC-MS (m/z) 363,5 (MH⁺); t_R = 1,37.



1aa ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2,2-difluoro-propil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

10 LC-MS (m/z) 399,3 (MH⁺); t_R = 1,38.

Ejemplo 2



2a ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-etilamino-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

15

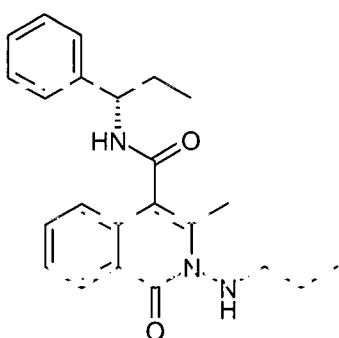
A una mezcla de ((S)-1-fenil-propil)-amida de ácido 2-amino-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico (3,04 g, 9,06 mmol) y cianoborohidruro de sodio (1,00 g, 15,9 mmol) en metanol (25 ml), se añade acetaldehído (2,00 ml, 35,6 mmol),

238

seguido de la adición en forma de gotas de ácido acético (2,5 ml, 44 mmol) (precaución: reacción exotérmica con evolución de gas). La solución incolora transparente obtenida se agita a t.a. durante 30 minutos. Se agrega más cianoborohidruro de sodio (1 g), acetaldehído (1 ml) y ácido acético (2 ml), y se sigue
5 agitando durante 2 horas. LC-MS indica la conversión total al producto del título con formación de trazas del producto de doble alquilación (UV 1,3%, $t_R = 1,5$, m/z (MH^+) 392,4). La mezcla de reacción se divide entre $NaHCO_3$ acuoso al 5% (100 ml, pH=7) y acetato de etilo (3 x 50 ml), las soluciones orgánicas combinadas se lavan con agua 3 veces y se evaporan para proporcionar 3,2 g de un residuo sólido incoloro. El
10 producto en bruto se transfiere a una columna de 100 g de SiO_2 pre-empaquetado con 1,2-dicloroetano y se somete a cromatografía flash con un gradiente de 20% a 50% de acetato de etilo en heptano. El producto del título se obtiene con un 40-50% de acetato de etilo para proporcionar 2,73 g de una espuma incolora luego de la evaporación y el secado en alto vacío a 60°C durante 2 horas. LC-MS (m/z) 364,6
15 (MH^+); $t_R = 1,33$. LC de alta resolución. MS: calculada para $C_{22}H_{26}N_3O_2$ (MH^+) 364,2020, hallada 364,2006. ^1H RMN (250 MHz, 70°C, $DMSO-d_6$, $DMSO-d_5=2,5$ ppm): 0,96 (t, $J=7,3$ Hz, 3H, Me de Et), 1,13 (t, $J=7,3$ Hz, 3H, Me de EtNH), 1,72-1,94 (m, 2H, CH_2 de Et), 2,38 (s, 3H, Me), 2,97 (quinteto, $J=7,1$ Hz, 2H, CH_2 de EtNH), 5,0 (q (dt no resuelto), $J=6,8$ Hz, $J=8,2$ Hz, 1H, $CHNHCO$), 6,05 (t, $J=6,6$ Hz, 1H, NHet), 7,27 (m, 1H), 7,31-7,5 (m, 5H), 7,62 (m, 1H), 8,26 (d, $J=8$ Hz, 1H, C8-H), 8,68 (br. d, $J=8,1$ Hz, 1H). ^{13}C APT (125 MHz, 25°C, $DMSO-d_6=39,88$ ppm): 11,65 (CH_3 de Et), 12,99 (CH_3 de NHet), 16,55 (br, CH_3), 29,58 (CH_2 de Et), 44,99 (CH_2 de NHet), 55,29 ($CHNHCO$), 114,3 (C), 123,73 (br, CH), 123,82 (C), 126,4 (CH), 126,93 (CH de Ph), 127,21 (CH), 127,47 (C8-H), 128,64 (CH de Ph), 132,89 (br, CH), 134,3
20 (C), 139,21 (C3), 143,92 (C1 de Ph), 160,82 (CON), 166,12 (CONH).

Los siguientes compuestos se obtienen de manera análoga por alquilación reductora con el correspondiente aldehído:

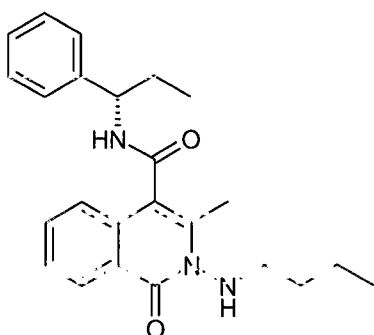
279



2b ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-propilamino-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 378,5 (MH⁺); t_R = 1,47.

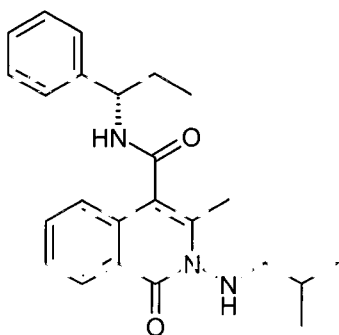
5



2c ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-butilamino-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 392,8 (MH⁺); t_R = 1,59.

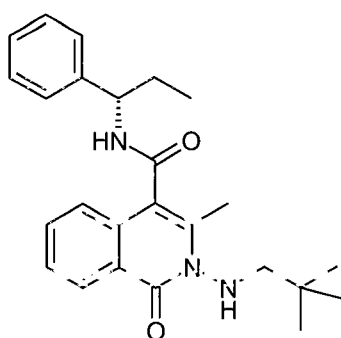
10



2d ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-isobutilamino-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 392,7 (MH⁺); t_R = 1,59.

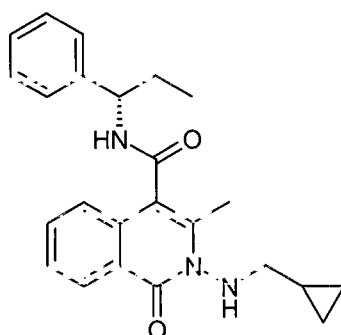
15



2e ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2,2-dimetil-propilamino)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 406,6 (MH⁺); t_R = 1,69.

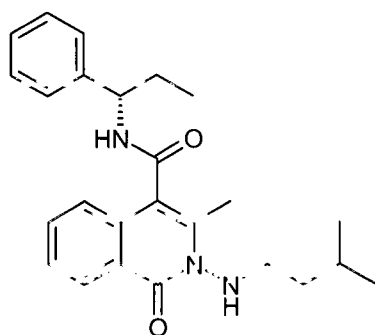
5



2f ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(ciclopropilmetil-amino)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 390,6 (MH⁺); t_R = 1,47.

10

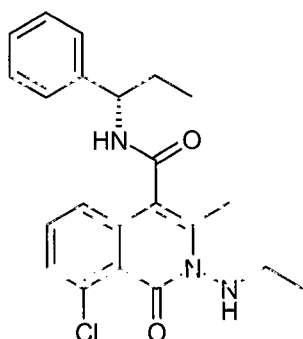


2g ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2,2-dimetil-propilamino)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 406,9 (MH⁺); t_R = 1,69.

15

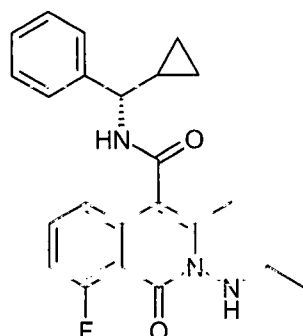
281



2h ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-2-etilamino-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 398,0 (MH⁺); t_R = 1,46.

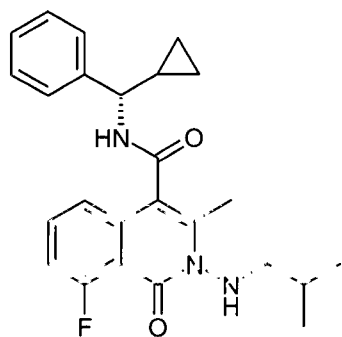
5



2i ((S)-Ciclopropil-fenil-metil)-amida de ácido 2-etilamino-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 394,4 (MH⁺); t_R = 1,41.

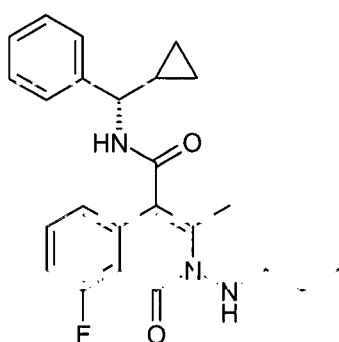
10



2j ((S)-Ciclopropil-fenil-metil)-amida de ácido 8-fluoro-2-isobutilamino-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 422,4 (MH⁺); t_R = 1,59.

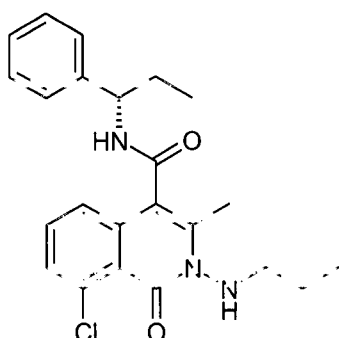
15



2k ((S)-Ciclopropil-fenil-metil)-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-propilamino-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 408,6 (MH⁺); t_R = 1,52.

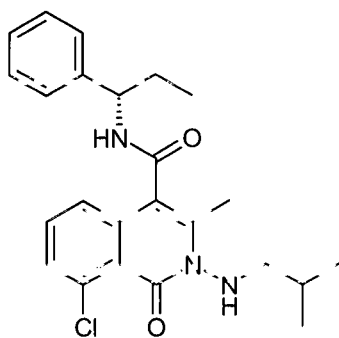
5



2l ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-propilamino-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 412,3 (MH⁺); t_R = 1,58.

10

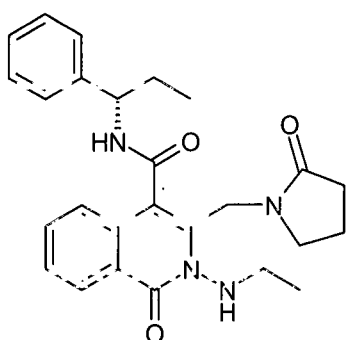


2m ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-2-isobutilamino-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 426,3 (MH⁺); t_R = 1,69.

15

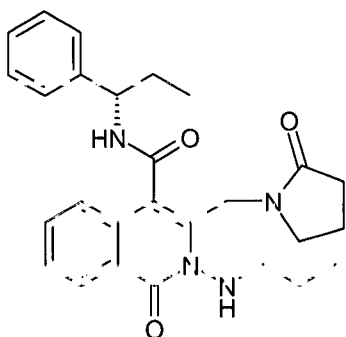
283



2n ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-etilamino-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 447,7 (MH⁺); t_R = 1,22.

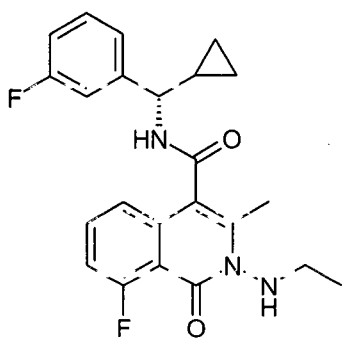
5



2o ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-propilamino-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 461,6 (MH⁺); t_R = 1,32.

10

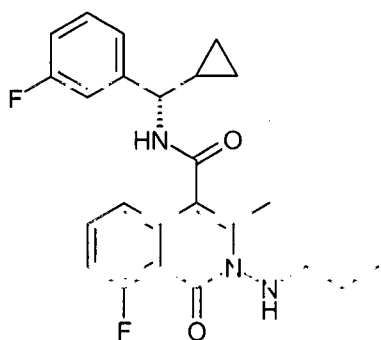


2p [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-etilamino-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 412,4 (MH⁺); t_R = 1,38.

15

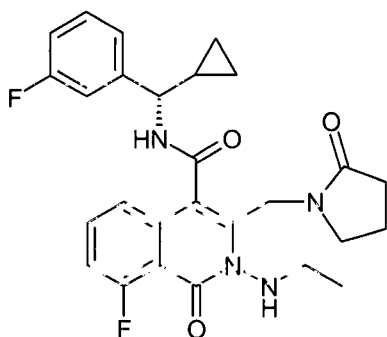
284



2q [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-propilamino-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 426,3 (MH⁺); t_R = 1,51.

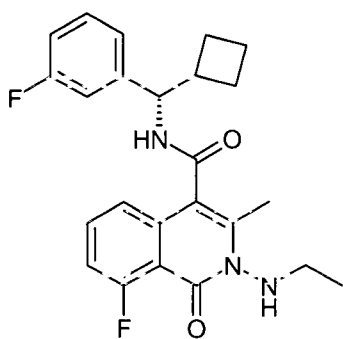
5



2r [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-etilamino-8-fluoro-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 495,7 (MH⁺); t_R = 1,27.

10



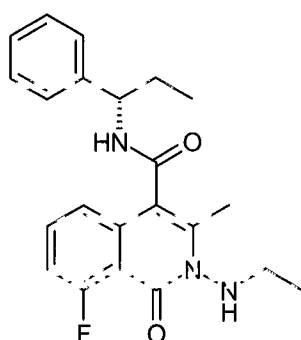
2s [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-etilamino-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 426,3 (MH⁺); t_R = 1,47. LC-MS de alta resolución calculada para

15

C₂₄H₂₆F₂N₃O₂ 426,1988 (MH⁺), hallada 426,1980.

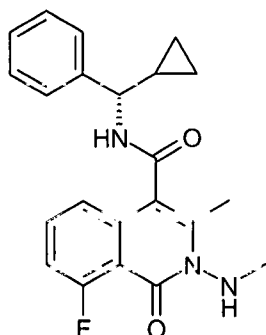
285



2t ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-etilamino-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 382,4 (MH⁺); t_R = 1,26.

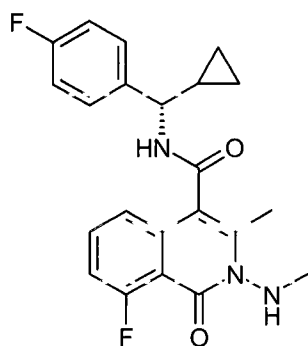
5



2u ((S)-Ciclopropil-fenil-metil)-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-metilamino-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 380,4 (MH⁺); t_R = 1,17.

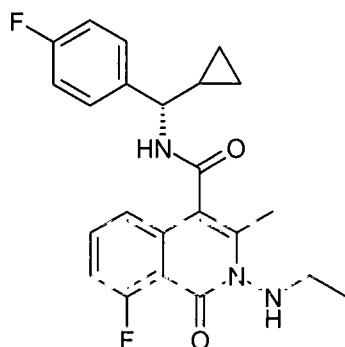
10



2v [(S)-Ciclopropil-(4-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-metilamino-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 398,0 (MH⁺); t_R = 1,21.

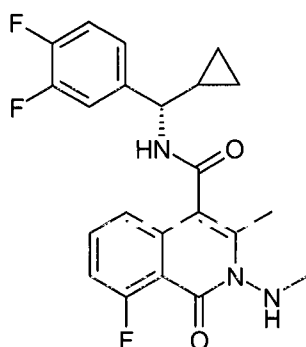
15



2w [(S)-Ciclopropil-(4-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-etilamino-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 412,3 (MH⁺); t_R = 1,32.

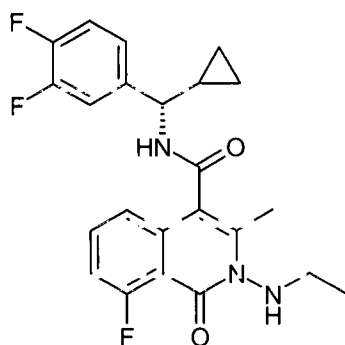
5



2x [(S)-Ciclopropil-(3,4-difluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-metilamino-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 416,3 (MH⁺); t_R = 1,26.

10

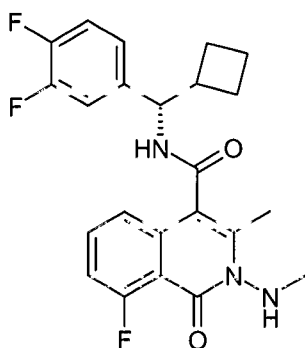


2y [(S)-Ciclopropil-(3,4-difluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-etilamino-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 430,3 (MH⁺); t_R = 1,37.

15

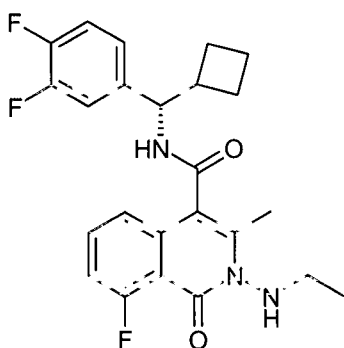
287



2z [(S)-Ciclobutil-(3,4-difluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-metilamino-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 430,4 (MH⁺); t_R = 1,39.

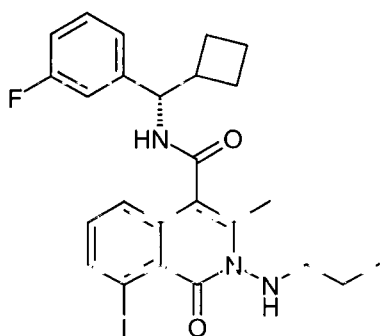
5



2aa [(S)-Ciclobutil-(3,4-difluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-etilamino-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 444,5 (MH⁺); t_R = 1,5.

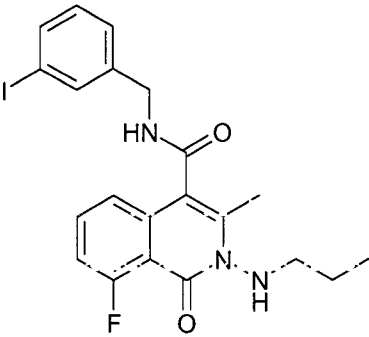
10



2ab [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-iodo-3-metil-1-oxo-2-propilamino-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (método C) (m/z) 548,4 (MH⁺); t_R = 1,86.

15

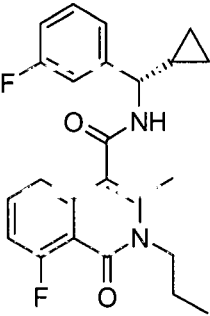


2ac 3-Iodo-benzilamida de ácido 5-fluoro-3-metil-1-oxo-2-propilamino-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (método C) (m/z) 494,4 (MH⁺); t_R = 1,62.

5

Ejemplo 3



3a [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-propil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

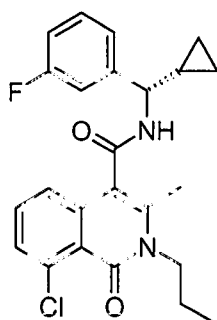
10 Se agrega cloruro de oxalilo (0,7 ml, 8 mmol) a N-propil-acetamida (1,11 ml, 10 mmol) y 2,6-lutidina (1,39 ml, 12 mmol) en 50 ml de 1,2-dicloroetano a 0°C. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 30 minutos. Se añade ácido 2-([(S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamoil)-metil)-6-fluoro-benzoico, y la mezcla de reacción se somete a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se vierte en

15 35 ml de HCl 1N (acuoso) y 50 ml de solución salina. La mezcla se extrae con acetato de etilo (250 ml). La fase orgánica se lava con solución salina, se seca sobre MgSO₄ y se concentra al vacío. El producto en bruto se somete a cromatografía flash sobre gel de sílice (gradiente de heptano-acetato de etilo) para proporcionar 344 mg del compuesto del título, rendimiento del 42%. LC-MS (m/z) 411,3 (MH⁺); t_R = 1,34.

20

Los siguientes compuestos se obtienen de manera análoga:

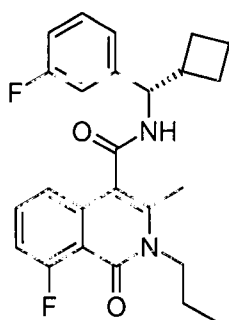
289



3b [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-propil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 427,1 (MH⁺); t_R = 1,52.

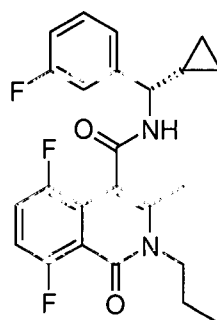
5



3c [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-propil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 425,0 (MH⁺); t_R = 1,54.

10



3d [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 5,8-difluoro-3-metil-1-oxo-2-propil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 429,2 (MH⁺); t_R = 1,37.

15

Ejemplo 4

Los siguientes compuestos se obtienen de manera análoga al ejemplo 1 por condensación entre ceto-ácidos de fórmula general XXV y los compuestos amino correspondientes de fórmula general VI bajo irradiación de microondas en acetonitrilo

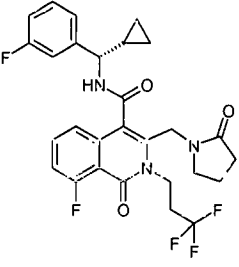
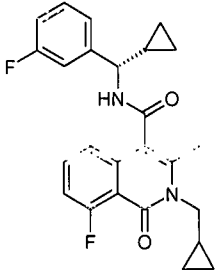
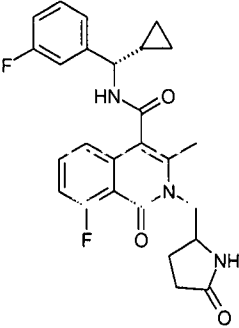
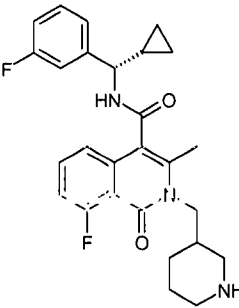
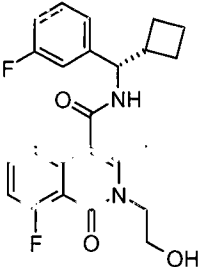
290

a 170°C. Los compuestos del título se purifican por LC-MS preparativo o por cromatografía flash sobre gel de sílice:

	Nombre químico	Estructura	t _R (min)*	m/z (MH ⁺)	Peso mol.
4a	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2,3-dimetil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,2	383,4	382,41
4b	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-isopropil-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,4	411,3	410,46
4c	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-cianometil-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,26	408,5	407,42
4d	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,48	465,5	464,43
4e	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(2,2-difluoro-propil)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,41	447,7	446,44

291

4f	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-(2-metoxi-etil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,28	427,2	426,46
4g	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		0,89	466,4	465,54
4h	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-alil-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,30	361,6	360,45
4i	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-metoxi-propil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,27	393,6	392,50
4j	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 6,8-difluoro-3-metil-1-oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,53	483,0	482,42
4k	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-prop-2-inil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,26	359,1	358,44

4l	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,38	548,5	547,52
4m	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-ciclopropilmetil-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		0,8 (B)	423,0	422,47
4n	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-(5-oxo-pirrolidin-2-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,08	466,1	465,50
4o	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-piperidin-3-ilmetil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		0,91	466,4	465,54
4p	[(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-(2-hidroxi-etil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,21	427,1	426,46

4q	[(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-(R)-tetrahydrofuran-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,31	453,4	452,50
4r	[(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-(S)-tetrahydrofuran-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,31	453,5	452,50
4s	[(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-(tetrahidropiran-4-il)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,35	467,5	466,53
4t	[(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-etoxi-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,39	427,2	426,46
4u	[(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-propoxi-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,51	441,2	440,49
4v	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-etoxi-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,27	413,5	412,43

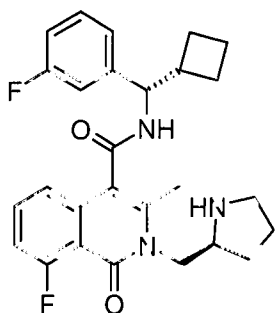
294

4w	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 6-fluoro-3-metil-1-oxo-2-propoxi-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,38	427,2	426,46
4x	[(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-alil-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		0,8 (B)	423,0	422,47
4y	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-alil-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		0,76 (B)	408,9	408,45
4z	[(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 6-fluoro-3-metil-1-oxo-2-prop-2-ynil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		0,8 (B)	420,9	420,46
4aa	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 6-fluoro-3-metil-1-oxo-2-prop-2-ynil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		0,75 (B)	407,3	406,43
4ab	[(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-ciclopropilmetil-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		0,86 (B)	437,5	436,50

*A menos que se indique lo contrario, se utiliza LC-MS método A.

295

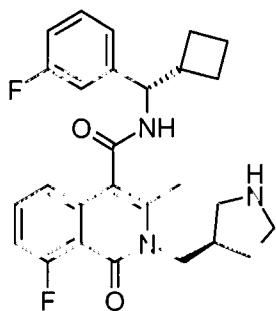
Ejemplo 5



5a [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-fluoro-3-metil-1-oxo-2-(S)-1-pirrolidin-2-ilmetil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

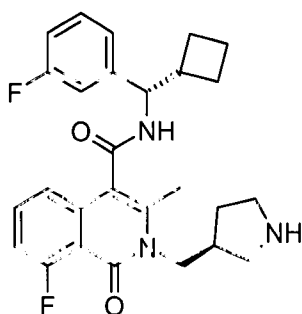
- 5 Se condensa éster terc-butilico del ácido (S)-2-aminometil-pirrolidin-1-carboxílico (510 mg, 2,54 mmol) y ácido 2-(1-[[[(S)-ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamoil]-2-oxo-propil]-6-fluoro-benzoico (851 mg, 2,12 mmol) de manera análoga al método descrito para el ejemplo 4, a fin de proporcionar éster terc-butilico del ácido (S)-2-(4-[[[(S)-ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamoil]-3-fluoro-3-metil-1-oxo-1H-isoquinolin-2-ilmetil]-pirrolidin-1-carboxílico. El grupo de protección Boc se elimina de manera análoga al método descrito para el ejemplo 6 con ácido trifluoroacético en 1,2-dicloroetano, para proporcionar el compuesto del título. LC-MS (m/z) 466,3 (MH⁺); t_R = 0,96.

- 15 Los siguientes compuestos se obtienen de manera análoga:



5b [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-fluoro-3-metil-1-oxo-2-(R)-1-pirrolidin-3-ilmetil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

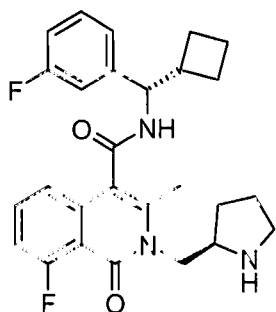
LC-MS (m/z) 466,4 (MH⁺); t_R = 0,98.



5c [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-(S)-1-pirrolidin-3-ilmetil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 466,2 (MH⁺); t_R = 0,98.

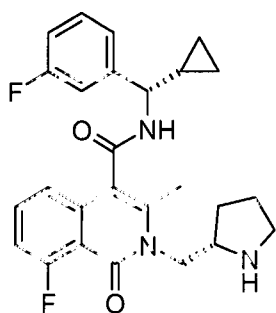
5



5d [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-(R)-1-pirrolidin-2-ilmetil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (método B) (m/z) 466,3 (MH⁺); t_R = 0,59.

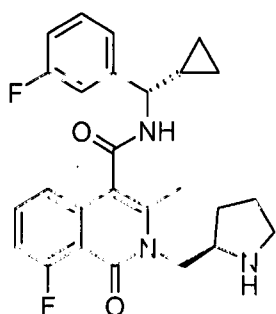
10



5e [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-(S)-1-pirrolidin-2-ilmetil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 452,4 (MH⁺); t_R = 0,88.

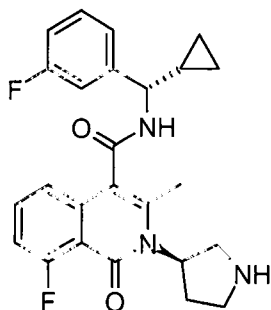
15



5f [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-(R)-1-pirrolidin-2-ilmetil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 452,3 (MH⁺); t_R = 0,88.

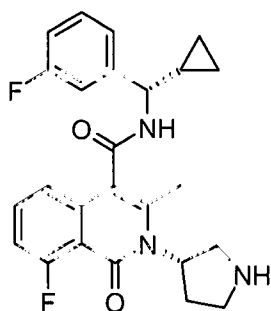
5



5g [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-(R)-1-pirrolidin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 438,5 (MH⁺); t_R = 0,87.

10



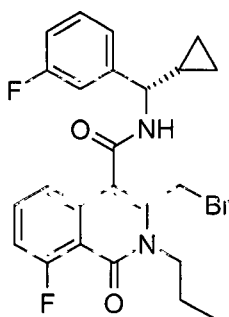
5h [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-(S)-1-pirrolidin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 438,4 (MH⁺); t_R = 0,88.

15

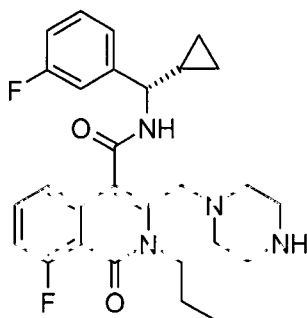
Ejemplo 6

Síntesis de intermedios:



[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-bromometil-8-fluoro-1-oxo-2-propil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

Se agrega bromo (400 mg, 2,5 mmol) en 0,5 ml de 1,2-dicloroetano a [(S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-propil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico (344 mg, 0,84 mmol, véase el ejemplo 3) en 1,2-dicloroetano (20 ml) a 60°C. La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos a 60°C. La mezcla de reacción se concentra al vacío para proporcionar [(S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-bromometil-8-fluoro-1-oxo-2-propil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico en bruto, la cual se utiliza en el siguiente paso sin purificación. LC-MS (m/z) 489,5 (MH⁺); t_R = 1,55.



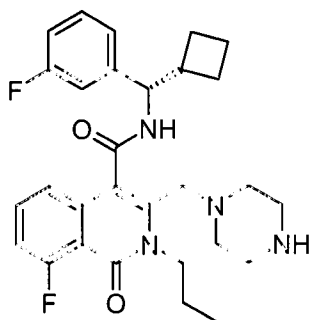
6a *[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-3-piperazin-1-ilmetil-2-propil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico*

Se agrega trietilamina (280 µl, 2 mmol) y éster terc-butilico del ácido piperazin-1-carboxílico (186 mg, 1 mmol) a [(S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-bromometil-8-fluoro-1-oxo-2-propil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico (0,84 mmol) en 20 ml de THF. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas y se vierte en 50 ml de agua y 50 ml de solución salina. La mezcla se extrae con acetato de etilo (250 ml). La fase orgánica se lava con solución salina, se seca sobre MgSO₄ y se concentra al vacío. El producto en bruto se somete a cromatografía flash sobre gel de sílice (gradiente de heptano-acetato de

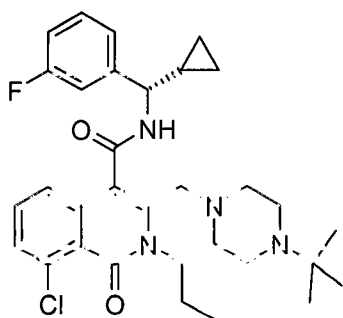
- etilo) para proporcionar 365 mg de una mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-(4-
{[(S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamoil}-8-fluoro-1-oxo-2-propil-1,2-
dihidro-isoquinolin-3-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico y [(S)-ciclopropil-(3-fluoro-
fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-propil-1,2-dihidro-
5 isoquinolin-4-carboxílico. La mezcla se disuelve en 7 ml de 1,2-dicloroetano. Se
añade 7 ml de ácido trifluoroacético, y la mezcla de reacción se agita a temperatura
ambiente durante 2 horas y se concentra al vacío. Se agrega 50 ml de NaHCO₃
saturado (acuoso), y la mezcla se extrae con acetato de etilo (50 ml). La fase
orgánica se lava con solución salina, se seca sobre MgSO₄ y se concentra al vacío.
10 El producto en bruto se somete a cromatografía flash sobre gel de sílice (acetato de
etilo y luego acetato de etilo:metanol:triethylamina 3:1:1) para proporcionar [(S)-
ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-3-piperazin-1-
ilmetil-2-propil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico, rendimiento del 50%. LC-MS
(método B) (m/z) 495,5 (MH⁺); t_R = 0,55.

15

El siguiente compuesto se obtiene de manera análoga a través del correspondiente
derivado de 3-bromometilo:



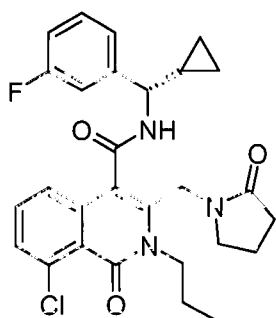
- 6b** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-3-
20 piperazin-1-ilmetil-2-propil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
LC-MS (m/z) 509,3 (MH⁺); t_R = 1,01.



6c [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-(4-terc-butil-piperazin-1-ilmetil)-8-cloro-1-oxo-2-propil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

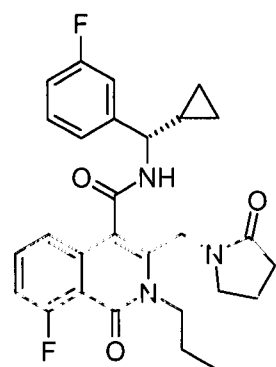
Se agrega trietilamina (280 µl, 2 mmol) y 1-terc-butil-piperazina (96 mg, 0,67 mmol) a [(S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-bromometil-8-cloro-1-oxo-2-propil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico (0,56 mmol) en 10 ml de THF. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se vierte en 50 ml de NaOH 0,5N (acuoso). La mezcla se extrae con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lava con solución salina, se seca sobre MgSO₄ y se concentra al vacío. El producto en bruto se somete a cromatografía flash sobre gel de sílice (gradiente de heptano-acetato de etilo/metanol) para proporcionar 190 mg del compuesto del título, rendimiento del 60%. LC-MS (m/z) 567,8 (MH⁺); t_R = 1,07.

Los siguientes compuestos se obtienen de manera análoga:



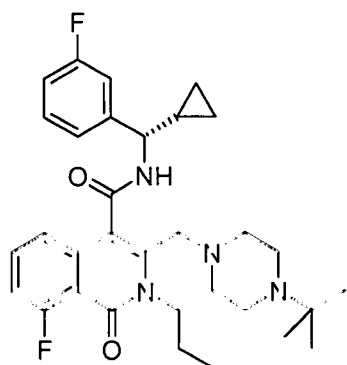
6d [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-cloro-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-propil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

Se trató pirrolidinona con hidruro de sodio en THF antes de la adición al correspondiente compuesto 3-bromometilo. LC-MS (m/z) 510,2 (MH⁺); t_R = 1,43.

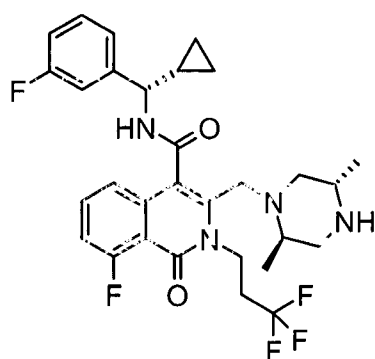


6e [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-propil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

Se trató pirrolidinona con hidruro de sodio en THF antes de la adición al correspondiente compuesto 3-bromometilo. LC-MS (m/z) 494,3 (MH^+); t_R = 1,29.



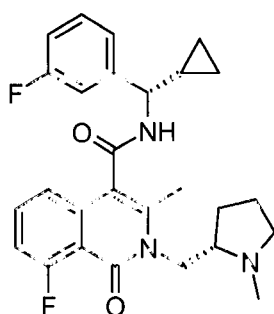
- 5 **6f** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-(4-terc-butil-piperazin-1-ilmetil)-8-fluoro-1-oxo-2-propil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
LC-MS (m/z) 551,7 (MH^+); t_R = 0,97.



- 10 **6g** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-((2R,5S)-2,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-8-fluoro-1-oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
LC-MS (m/z) 577,6 (MH^+); t_R = 1,05.

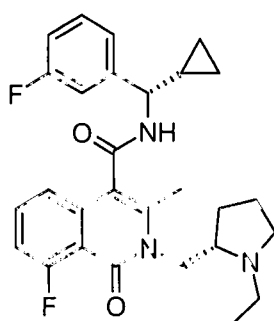
15 Ejemplo 7

Los siguientes compuestos se obtienen a partir de los correspondientes compuestos descritos en el ejemplo 5 por alquilación reductora con el aldehído y el cianoborohidruro de sodio adecuados, de manera análoga al método descrito para el ejemplo 2 o por acilación con anhídrido acético (puro) seguido de evaporación. Los compuestos del título se aíslan por intercambio iónico SCX, cromatografía flash o LC-MS preparativa.



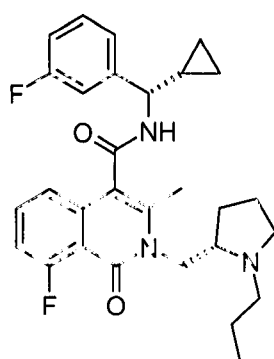
7a [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-((S)-1-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
LC-MS (m/z) 466,4 (MH⁺); t_R = 0,89.

5



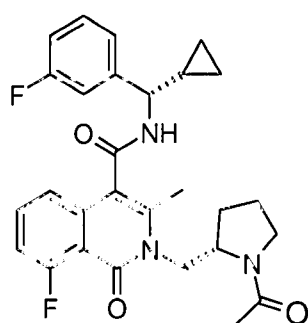
7b [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-((S)-1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
LC-MS (m/z) 480,4 (MH⁺); t_R = 0,92.

10



7c [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-((S)-1-propil-pirrolidin-2-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
LC-MS (m/z) 494,4 (MH⁺); t_R = 0,98.

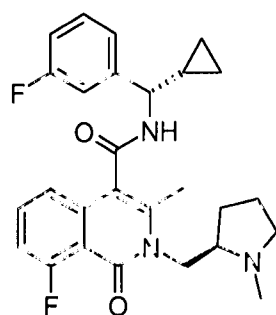
15



7d [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-((S)-1-acetil-pirrolidin-2-ilmetil)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 494,5 (MH⁺); t_R = 1,21.

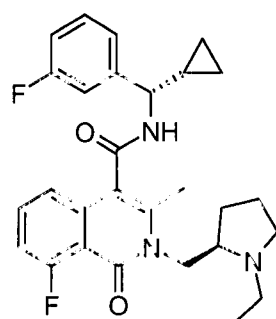
5



7e [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-fluoro-3-metil-2-((R)-1-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 466,2 (MH⁺); t_R = 0,89.

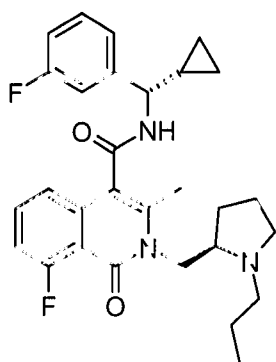
10



7f [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-((R)-1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

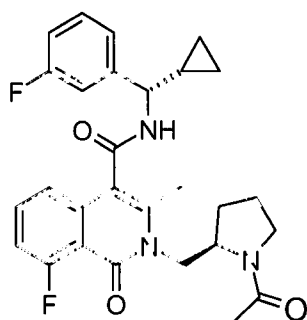
LC-MS (m/z) 480,4 (MH⁺); t_R = 0,92.

15



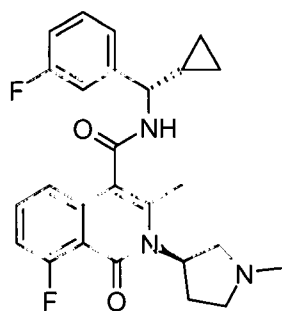
7g [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-((R)-1-propil-pirrolidin-2-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
LC-MS (m/z) 494,6 (MH⁺); t_R = 0,98.

5



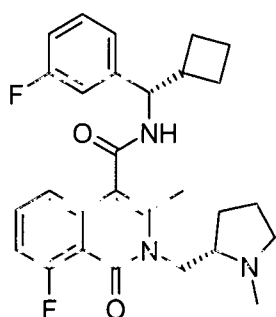
7h [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-((R)-1-acetil-pirrolidin-2-ilmetil)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
LC-MS (m/z) 494,3 (MH⁺); t_R = 1,21.

10



7i [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-((R)-1-metil-pirrolidin-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
LC-MS (m/z) 452,3 (MH⁺); t_R = 0,88.

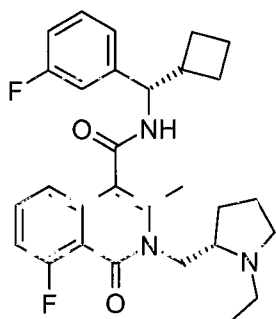
15



7j [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-((S)-1-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 480,4 (MH⁺); t_R = 0,98.

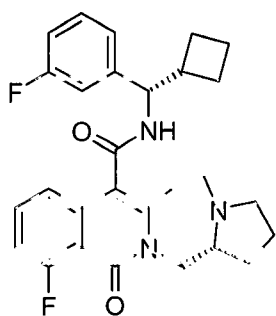
5



7k [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-((S)-1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoguinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 494,5 (MH⁺); t_R = 1,01.

10

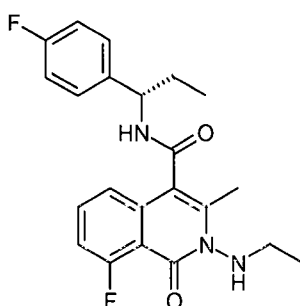


71 [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-((R)-1-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 480,4 (MH⁺); t_R = 0,99.

15

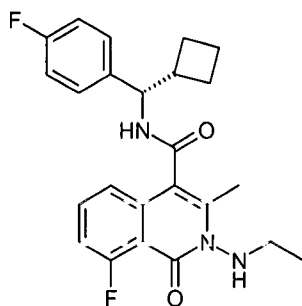
Ejemplo 8



8a [(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-propil]-amida de ácido 2-etilamino-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

A una mezcla de ácido 2-etilamino-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico en bruto (62 mg, 0,059 mmol), clorhidrato de (S)-1-(4-fluoro-fenil)-propilamina (40 mg), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (=EDC, 191,7 mg, 1,0 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (135,1 mg, 1,0 mmol) se le agrega N,N-dimetilformamida (3 ml) seguida de trietilamina (0,5 ml, 4 mmol). La suspensión obtenida se roció con argón y se agita a t.a. durante toda la noche. La mezcla de reacción se apaga con HCl 1M (20 ml), luego con éter dietílico (20 ml), se agita, y la capa de éter se lava con HCl 1M (3 x 5 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml), agua (2 x 10 ml) y se somete a rotoevaporación para proporcionar 36 mg de un residuo de color marrón pálido. Se transfiere a una columna de 5 g de SiO₂ pre-empaquetado con 1,2-dicloroetano y se somete a cromatografía flash con un gradiente de heptano-acetato de etilo. El producto se obtiene con un 40% de acetato de etilo para proporcionar 12 mg del compuesto del título. LC-MS (m/z) 400,1 (MH⁺), t_R=1,3. ¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz, 70°C, dmsO-d₅=2,5 ppm): 0,94 (t, J=7,3 Hz, 3H, Et), 1,12 (t, J=7,1 Hz, 3H, EtNH), 1,69-1,91 (m, 2H, Et), 2,34 (s, 3H, Me), 2,94 (quinteto, J=7,1 Hz, 2H, EtNH), 4,96 (q (dt no resuelto), J=7,6 Hz, CHNH), 6,04 (t, J=6,5 Hz, EtNH), 7,05-7,21 (m, 4H), 7,42 (dd, J=5,7 Hz, J=3,4 Hz, 2H, p-FC₆H₄), 7,61 (dt, J(d)=5,1 Hz, J(t)=8,1 Hz, 1H, C₆H), 8,7 (br. d, J=8,1 Hz, NHCO). ¹⁹F RMN (CFCl₃=0 ppm): -110,9 (dd, J=4,2 Hz, J=11,5 Hz, C₈F), -115,95 (br. s (m no resuelto), C₆H₄F).

Los siguientes compuestos se obtienen de manera análoga:

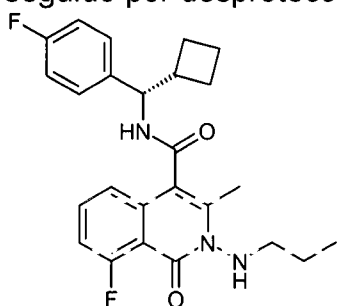


8b [(S)-Ciclobutil-(4-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-etilamino-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 426,4 (MH⁺); t_R = 1,45.

5

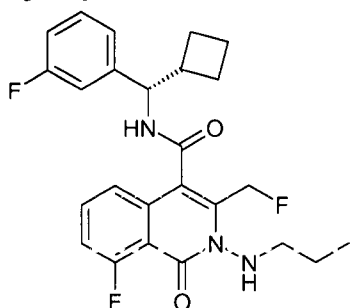
El siguiente compuesto se obtiene de manera análoga (a partir de éster *terc*-butilico del ácido (4-bromo-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-propil-carbámico seguido por desprotección estándar de *terc*-butoxi carbonilo):



10 **8c** [(S)-Ciclobutil-(4-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-fluoro-3-metil-1-oxo-2-propilamino-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 440,2 (MH⁺); t_R = 1,57.

Ejemplo 9



15

9a [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-fluorometil-1-oxo-2-propilamino-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

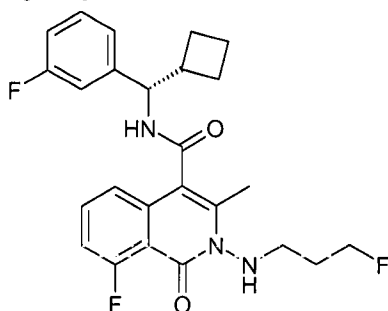
Se agita [(S)-ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-bromometil-8-fluoro-1-oxo-2-propilamino-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico (27 mg, 0,052 mmol) N,N-dimetilformamida (2 ml) y fluoruro de potasio (0,015 g, 0,26) a

20

temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se vierte en agua. La mezcla se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución salina, se seca sobre MgSO_4 y se concentra al vacío. El producto en bruto se purifica por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título.

5 LC-MS (m/z) 458,3 (MH^+); $t_R = 1,67$.

Ejemplo 10

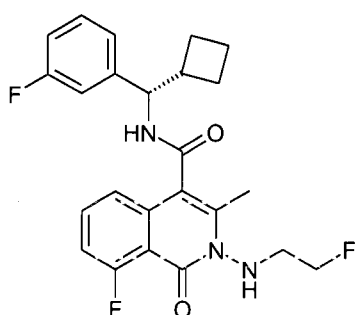


10a [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-(3-fluoro-
10 propilamino)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

A éster terc-butílico del ácido (4-[[[(S)-ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamoil]-
8-fluoro-3-metil-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-carbámico (0,5000 g, 1,005 mmol;
preparado como se describe en el ejemplo 8) y bromuro de tetra-N-butilamonio
(0,340 g, 1,05 mmol) en tolueno (10 ml, 90 mmol) se le agrega hidróxido de potasio
15 (84,6 mg, 1,51 mmol) (en polvo). La reacción se agita a 50°C durante 10 minutos. Se
añade 1-yodo-3-fluoropropano (0,525 g, 2,79 mmol), y la mezcla de reacción se
agita durante 1 hora a 50°C. La temperatura se eleva hasta 80°C, y la mezcla de
reacción se agita durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta
temperatura ambiente y se lava con 50 ml de agua, se seca sobre MgSO_4 y se
20 concentra al vacío para proporcionar 0,76 g de éster terc-butílico del ácido (4-[[[(S)-
ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamoil]-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1H-
isoquinolin-2-il)-(3-fluoro-propil)-carbámico en forma de aceite. El grupo de
protección Boc se elimina de manera análoga al método descrito en el ejemplo 6 con
ácido trifluoroacético en 1,2-dicloroetano para proporcionar el compuesto del título.

25 LC-MS (m/z) 458,2 (MH^+); $t_R = 1,53$.

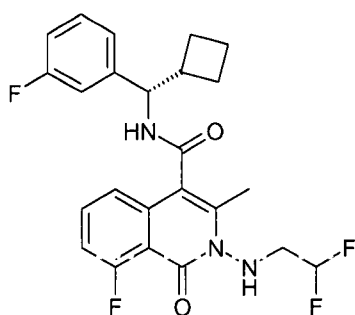
Los siguientes compuestos se obtienen de manera análoga:



10b [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-(2-fluoro-propilamino)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 444,6 (MH⁺); t_R = 1,45.

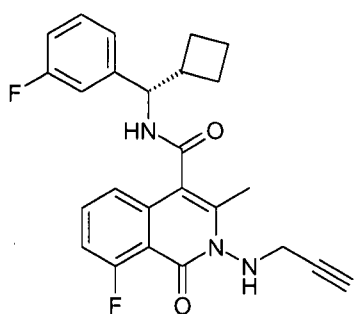
5



10c [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(2,2-difluoro-etilamino)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 462,5 (MH⁺); t_R = 1,54.

10

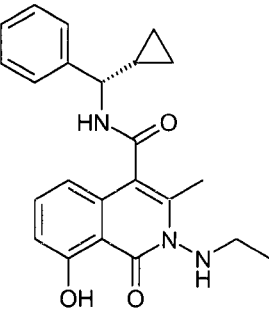


10d [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-prop-2-inilamino-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

LC-MS (m/z) 436,4 (MH⁺); t_R = 1,49.

15

Ejemplo 11



11a ((S)-Ciclopropil-fenil-metil)-amida de ácido 2-etilamino-8-hidroxi-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

Una mezcla de ((S)-ciclopropil-fenil-metil)-amida de ácido 2-etilamino-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico (47,0 mg, 0,119 mmol, nitrito de sodio (80,0 mg, 1,16 mmol) y N,N-dimetilformamida (0,2 ml) se calienta bajo irradiación de microondas a 220°C durante 60 minutos. Se divide entre EtOAc y agua (4 x 10 ml), luego las fases acuosas combinadas se extraen con éter (15 ml) y se lavan con agua (4 x 10 ml). La solución orgánica combinada se concentra al vacío y se purifica mediante cromatografía flash (con un gradiente de heptano-acetato de etilo) para proporcionar ((S)-ciclopropil-fenil-metil)-amida de ácido 2-etilamino-8-hidroxi-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico en forma de sólido amarillo.

LC-MS (m/z) 392,7 (MH+); t_R = 1,52.

Reactivos usados para la preparación de los compuestos:

Nombre	Proveedor	Nº CAS	Nº Cat.
(S)-(-)-1-Fenilpropilamina	Lancaster	3789-59-1	X16320G00 25
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
1-Bromo-3-fluorobenceno	Aldrich	1073-06-9	B67007
Xantphos (=4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno)	Aldrich	161265-03-	52,646-0 8
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
Ortoacetato de trietilo	Acros	78-39-7	13965-5000
2,6-Difluorobenzonitrilo	FLROCHEM	1897-52-5	1958
2-Cloro-6-fluorobenzonitrilo	Aldrich	668-45-1	188182
2,3,6-Trifluorobenzonitrilo	Aldrich	136514-17-	310883
5			
2,4,6- Trifluorobenzonitrilo	Aldrich	96606-37-0	548103
C-((S)-C-Ciclopropil-C-fenil)- metilamina	Acesys		A5011S
Carbazato de terc-butilo	Aldrich	870-46-2	B9,100-5
Bromuro de propargilo	Aldrich	106-96-7	P5,100-1
1-yodo-3-fluoropropano	Apollo	462-40-8	PC1027
1-Fluoro-2-yodoetano	Apollo	762-51-6	PC0560
2-yodo-1,1-difluoroetano	Apollo	598-39-0	PC1038
3-yodobencilamina	Aldrich	696-40-2	100064
2-Fluoro-6-yodobenzonitrilo	Fluorochem	79544-29-9	6244
Nitrito de sodio	Aldrich	7632-00-0	52,437-9
Bromuro de tetrabutilamonio	Aldrich	1643-19-2	19,311-9

Aminas de fórmula general VI usadas para la preparación de los compuestos:

Nombre	Proveedor	Nº CAS	Nº Cat.
Ciclopentilamina	Acros	1003-03-8	111591000
Ciclobutilamina	Aldrich	2516-34-9	225185
Ciclopropilamina	Aldrich	765-30-0	12,550-4
Ciclohexilamina	Aldrich	108-91-8	240648
2,2,2-Trifluoroetilhidracina	Aldrich	5042-30-8	129046
2,2,2-Trifluoroetilamina	Aldrich	753-90-2	269042

N-Aminopiperidina	Aldrich	2213-43-6	A75900
Clorhidrato de terc-butilhidracina	Aldrich	7400-27-3	194972
Isopropilhidracina	Matrix	2257-52-5	19945
Propilamina	Aldrich	107-10-8	10,981-9
Butilamina	Aldrich	109-73-9	B88985
Isoamilamina	Aldrich	107-85-7	126810
2-Metoxietilamina	Aldrich	109-85-3	143693
Tetrahidrofurfurilamina	Aldrich	4795-29-3	131911
n-Amilamina	Aldrich	110-58-7	171409
2-(Metiltio)etilamina	Aldrich	18542-42-2	632929
Ciclobutilhidracina	Enamine	-	-
Ciclopentilhidracina	Enamine	-	-
Clorhidrato de etoxiamina	Aldrich	3332-29-4	27,499-2
Clorhidrato de O-iso-butilhidroxilamina	ABCR	6084-58-8	TCI0387
Cloruro de 1-(aminooxi)propano	ABCR	6084-54-4	KO12H-939
Metilamina	Aldrich	74-89-5	39,505-6
Isopropilamina	Aldrich	75-31-0	320366
Clorhidrato de 2,2-difluoropropilamina	Flochem	421-00-1	22069
Isopropilamina	Aldrich	75-31-0	320336
Clorhidrato de aminoacetonitrilo	Lancaster	6011-14-9	7658
3,3,3-Trifluoropropilamina	Flurochem	2968-33-4	007712
N-(2-Aminoetil)pirrolidina	Aldrich	7154-73-6	A55357
Alilamina	Aldrich	107-11-9	241075
3-Metoxipropilamina	Aldrich	5332-73-0	M2,500-7
Propargilamina	Aldrich	2450-71-7	P5,090-0
5-Aminometil-pirrolidin-2-ona	Chembridge	154148-69-	4111537
3			
Ciclopropanamina	Aldrich	2516-47-4	359521
3-(Aminometil)piperidina	AB Chem	23099-21-0	AB1087

Etanolamina	Fluka	141-43-5	02400
(R)-3-Aminotetrahidrofurano	Milestone	111769-26-7	7D-0006
(S)-3-Aminotetrahidrofurano	Milestone	104530-79-2	7D-0005
4-Aminotetrahidropirano	Combi-Blocks	38041-19-9	AM-1004-005
(R)-2-(Aminometil-1-N-BOC-pirrolidina	Flochem	259537-92-3	11384
(S)-2-(Aminometil-1-N-BOC-pirrolidina	Flochem	119020-01-8	11392
(S)-3-Amino-1-N-BOC-pirrolidina	Aldrich	147081-44-5	634794
(R)-3-Amino-1-N-BOC-pirrolidina	CNH	147081-49-0	C-3153R

Aldehídos usados para la alquilación reductora en los ejemplos 2 y 7:

Nombre	Proveedor	Nº CAS	Nº Cat.
Acetaldehído	Aldrich	75-07-0	W200336
Propionaldehído	Acros	123-38-6	13151
Butiraldehído	Aldrich	123-72-8	53,819-1
Isobutiraldehído	Aldrich	78-84-2	418110
Trimetilacetaldehído	Aldrich	630-19-3	T71501
Ciclopropancarboxaldehído	Aldrich	1489-69-6	272213
Isovaleraldehído	Aldrich	590-86-3	146455
Formaldehído, 40% en agua	Merck	50-00-0	1.04003.100
			0

5 Ejemplo 12: Ensayo de unión al receptor de NK3

Preparación de membrana: Se siembran células BHK que expresan establemente el receptor de NK3 humano en placas de siembra en MEM de Dulbecco que contiene GlutaMax (862 mg/l), 1 mM de piruvato de sodio, suero fetal bovino al 10%, 1% de Pen/Strep, 1 mg/ml de G418, y se cultivan a 34°C en una atmósfera humidificada que contiene CO₂ al 10%. Para incrementar la expresión del receptor, se agrega 10 µM de trichostatina A al medio 24 horas antes de cosechar las células a una confluencia de aproximadamente 90%. Antes de la cosecha, las células se lavan dos veces con PBS sin Mg²⁺ ni Ca²⁺, y posteriormente se raspan en 10 ml de PBS por placa de siembra. La suspensión celular se centrifuga a 1500xG durante tres minutos antes de la resuspensión en 15 mM de amortiguador Tris-HCl, pH 7,5, que contiene 2 mM de MgCl₂, 0,3 mM de EDTA y 1 mM de EGTA (búfer A). La suspensión celular se homogeniza y luego se centrifuga a 40000xG durante 30 minutos. El sedimento de membrana se resuspende en amortiguador A que contiene 250 mM de sacarosa, se divide en alícuotas y se almacena a -80°C.

15

Descripción del ensayo de afinidad: El ensayo se realiza como un ensayo de unión de competencia basado en SPA en 50 mM de amortiguador de ensayo de Tris, pH 7,4, que contiene 120 mM de NaCl, 3 mM de MnCl₂, 40 µg/ml de bacitracina, 2 µg/ml de quimostatina, 1 µg/ml de fosforamidón y 4 µg/ml de leupeptina. Se mezcla aproximadamente 0,02 nM de ¹²⁵I-NKB con los compuestos de ensayo antes de la adición de 4 µg de la preparación de membrana NK3 homogeneizada y 0,025 mg de perlas de SPA en un volumen total de 60 µl. La placa de ensayo se somete luego a agitación y se incuba durante 90 minutos a temperatura ambiente. La placa se centrifuga durante 10 minutos a 500xG y se cuenta en un Topcounter durante 5 minutos por cavidad.

25

La unión total, que comprende menos del 5% del radioligando agregado, se define usando amortiguador de ensayo, mientras que la unión no específica se define en presencia de 1 µM de osanetant. La unión no específica constituye aproximadamente el 5% de la unión total.

30

Los puntos de datos se expresan como porcentaje de la unión específica de ¹²⁵I-NKB, y los valores de IC₅₀ (la concentración que causa en 50% de inhibición de

la unión específica de ^{125}I -NKB) se determinan por análisis de regresión no lineal usando un ajuste de curva pendiente variable sigmoidal. La constante de disociación (K_i) se calcula a partir de la ecuación de Cheng Prusoff ($K_i = \text{IC}_{50}/(1+(L/K_D))$), donde la concentración de radioligando libre L se aproxima a la concentración de ^{125}I -NKB
 5 agregado en el ensayo (aproximadamente 0,02 nM). El valor K_D de ^{125}I -NKB se determina en 0,7 nM a partir de tres ensayos de saturación independientes, cada uno de los cuales se realiza con determinaciones duplicadas. $B_{\text{máx}}$ fue de aproximadamente 2 pmol/mg.

Los compuestos de la presente invención generalmente tienen valores K_i de
 10 1000 nM o menos, tales como 500 nM. De hecho, muchos compuestos tienen valores K_i por debajo de 100 nM y hasta valores de un solo dígito.

Ejemplo 13: Ensayo de eficacia y potencia del receptor de NK3

Se siembran células BHK que expresan establemente el receptor de NK3 humano en
 15 100 μl de medio en placas de 96 pozos de base transparente y paredes negras (Costar) apuntando a una confluencia del 95–100% el día del ensayo. El ensayo se lleva a cabo de acuerdo con el kit de ensayo FLIPR Calcium 4 (Molecular Devices). El día del ensayo, se elimina el medio y las células se lavan una vez con el amortiguador HBSS (amortiguador Hanks BSS, pH 7,4, que contiene 20 mM de
 20 Hepes) antes de agregar a las células 100 μl de una solución del reactivo de ensayo de calcio disuelto en el amortiguador HBSS que contiene 2,5 mM de probinid. Las placas se incuban durante 60 minutos a 34°C, CO_2 al 10% antes de usarlas en el FLIPR para examinar la fluorescencia.

Una placa representativa se examina con una curva de respuesta a la dosis
 25 con NKB en un experimento en el cual se agrega inicialmente a los pozos amortiguador HBSS, y 15 minutos después se añaden las distintas concentraciones de NKB a fin de determinar los valores de EC_{50} y EC_{65} de NKB. Todas las placas de compuestos usadas para NKB se cubrieron previamente con una solución de BSA al 1% y posteriormente se lavan tres veces con H_2O . NKB se diluye en amortiguador
 30 HBSS que contiene BSA al 0,1%.

Para la evaluación de la eficacia y la potencia de los compuestos, éstos se diluyen en amortiguador HBSS antes del ensayo. Para determinar la actividad agonista, se agrega 25 µl de solución diluida del compuesto, y la placa se analiza durante 5 minutos en el FLIPR. Para determinar la actividad antagonista, la placa se

5 incuba durante otros 45 minutos antes de la adición de 25 µl de la concentración EC₈₅ de NKB (aproximadamente 4 nM) como se describió antes. Las placas se analizan luego durante 5 minutos antes de finalizar el ensayo. Se determina el incremento máximo en la fluorescencia respecto del entorno luego de cada adición de ligando. Se calcula el valor de IC₅₀ usando un ajuste de curva pendiente variable

10 sigmoideal, y se determina el valor clC₅₀ usando la ecuación ($clC_{50} = IC_{50}/(1+(EC_{85}/EC_{50}))$), donde EC₈₅ y EC₅₀ para NKB se determinan como se describió antes.

Resultados

15 Todas las isoquinolinonas de la presente invención caracterizadas en el ensayo de eficacia y potencia del receptor de NK3 fueron antagonistas, sin que se observara ninguna actividad agonista significativa en las dosis relevantes. La Tabla 1 muestra la afinidad y la potencia para el receptor de NK3.

Tabla 1

Ejemplo	Afinidad (K _i /nM)	Potencia (clC ₅₀ /nM)
1a	310	570
1q	200	440
2d	46	230
2e	180	580
2h	31	36
2p	12	27
4f	76	230
4l	9,3	10
4p	160	380
4r	170	390

Ejemplo	Afinidad (K _i /nM)	Potencia (clC ₅₀ /nM)
4t	68	180
5d	25	16
5g	180	910
6a	13	7
6b	6,6	18
6e	9,8	21
7a	78	130
7i	90	660
2j	23	
2q	7,4	
2r	6,8	
2s	4,7	
2t	43	
2w	28	

Ejemplo 14: Fracción libre en plasma

La fracción libre en plasma humano se determina por diálisis de equilibrio entre plasma humano con EDTA y amortiguador de NaH₂PO₄ 0,1M ajustado a un pH de 7,4. El experimento se realiza en una placa de diálisis de 96 pozos. El plasma se congela a -80°C inmediatamente después de adquirirlo. Las membranas se sumergen durante una hora en PBS puro y se mantienen en PBS/EtOH 80:20 (v/v) en un recipiente cerrado a 5°C hasta su uso.

10 Experimento:

El plasma se descongela en agua fría y se centrifuga durante 5 minutos a 3000 rpm antes de usar para eliminar los potenciales coágulos. El sobrenadante plasmático se transfiere a un nuevo tubo. Los compuestos de ensayo se diluyen hasta 0,2 mM en DMSO. El plasma se rocía a razón de 1:100 con el compuesto de ensayo (concentración final 2 µM).

La placa de diálisis se ensambla con las membranas de acuerdo con las instrucciones, tras lo cual se carga 150 µl de amortiguador de fosfato en la parte inferior de los pozos inmediatamente después del ensamble, y el plasma rociado se carga en la parte superior de las cavidades. La placa se sella con cinta adhesiva y se
5 incuba a 37°C con agitación suave durante 5 horas.

Al cabo de 5 horas de incubación, la placa se retira de la incubadora. Se quita cuidadosamente la cinta adhesiva, y se transfiere 70 µl de los pozos de amortiguador (parte inferior) a las placas de 96 pozos para el análisis.

Las muestras se analizan por LC–MS–MS en un aparato Sciex API 4000
10 (Applied Biosystems).

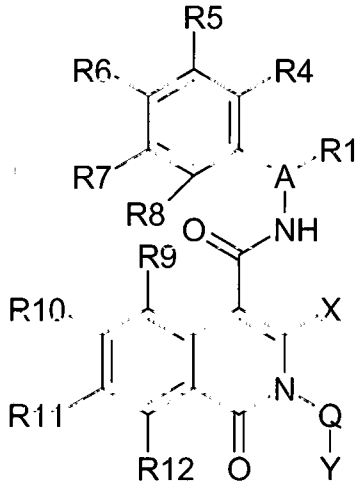
La tabla 2 muestra la fracción libre de plasma (%) para talnetant y 9 compuestos de la presente invención.

15 Tabla 2

Ejemplo	Fracción libre de plasma (%)
Talnetant	0.6
2 ^a	16.2
2h	6.2
2k	12.4
2i	13.4
2s	6.0
2t	14.6
2w	13.2
8c	4.6
10a	8.9

Reivindicaciones

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula I



[I]

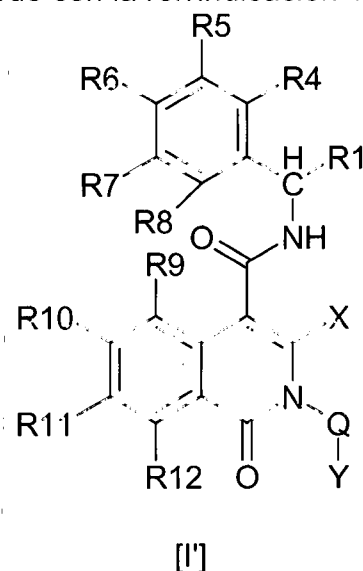
- 5 en donde A representa N, CH o CR¹;
cada R¹ representa independientemente hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, -C(O)-alquiloC₁₋₆, -C(O)-alqueniloC₂₋₆, -C(O)-alquiniloC₂₋₆, -C(O)-O-alquiloC₁₋₆, -C(O)-O-alqueniloC₂₋₆, -C(O)-O-alquiniloC₂₋₆ o fenilo, en donde dicho fenilo, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆ o alquiniloC₂₋₆ está opcionalmente sustituido
10 con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, haloalquiloC₁₋₆, nitro, alcoxiC₁₋₆ y NR²R³;
X representa hidrógeno, alquiloC₁₋₆ opcionalmente sustituido con F, o -CR^aR^b-X', en donde X' representa un grupo funcional monocíclico saturado que tiene 5-6 átomos en el anillo, uno de los cuales es N, y en donde uno o dos átomos en el anillo
15 adicionales pueden ser un heteroátomo seleccionado de N, O y S, donde el anillo monocíclico puede estar sustituido con uno o más sustituyentes W, en donde W se selecciona de alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, haloalquiloC₁₋₆ o (=O);
R^a y R^b, cada uno individualmente, representa hidrógeno, -CH₃ o halógeno;
Q representa un enlace, -CH₂-, -NH- o -O-;
20 Y representa alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆ o alquiniloC₂₋₆, en donde dicho alquilo, alquenilo o alquinilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes P, en donde P se selecciona de halógeno, hidroxi, alcoxiC₁₋₆, ciano, -S-alquiloC₁₋₆ y un grupo funcional monocíclico saturado que tiene 5-6 átomos en el anillo, en donde uno de los átomos en el anillo puede ser N y el resto es C; o Y puede representar un grupo

funcional monocíclico saturado que tiene 4–6 átomos en el anillo, en donde uno de dichos átomos en el anillo se puede seleccionar de N y O, siendo el resto C, y donde dicho grupo funcional monocíclico saturado puede estar sustituido con uno o más sustituyentes Z, en donde Z se selecciona de alquiloC_{1–6}, alqueniloC_{2–6}, alquiniloC_{2–6}, (=O), C(O)H, –C(O)–alquiloC_{1–6}, halógeno, alcoxiC_{1–6}, hidroxialquiloC_{1–6} e hidroxí; en donde cada uno de R² y R³ representa independientemente hidrógeno, alquiloC_{1–6}, alqueniloC_{2–6}, alquiniloC_{2–6}, hidroxialquiloC_{1–6} o haloalquiloC_{1–6}; cada uno de R⁴–R⁸ y R⁹–R¹² representa independientemente hidrógeno, alquiloC_{1–6}, alqueniloC_{2–6}, alquiniloC_{2–6}, halógeno, NR²R³, hidroxí, ciano, nitro, alcoxiC_{1–6}, haloalquiloC_{1–6} o hidroxialquiloC_{1–6}; siempre y cuando dicho compuesto sea diferente de (1–fenil–etil)–amida de ácido 2–metil–1–oxo–1,2–dihidro–isoquinolin–4–carboxílico; y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A representa CH.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde R¹ representa alquiloC_{1–6}.
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 opcionalmente sustituido con F, o –CH₂–X', en donde X' representa un grupo funcional monocíclico saturado seleccionado de piperazinilo y pirrolidinilo, en donde dicho grupo funcional monocíclico puede estar sustituido con uno o más sustituyentes W, en donde W se selecciona de alquiloC_{1–6} y (=O).
6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–5, en donde Q representa –CH₂– y Y representa alquiloC_{1–4}, alqueniloC_{2–4} o alquiniloC_{2–4}, y en donde P se selecciona de halógeno, hidroxilo, –S–CH₃ y ciano.

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde Q representa $-\text{CH}_2-$ y Y representa un grupo funcional monocíclico saturado que tiene 4-6 átomos en el anillo, en donde uno de dichos átomos en el anillo se puede seleccionar de N y O, siendo el resto C, y donde dicho grupo funcional monocíclico saturado puede estar sustituido con uno o más sustituyentes Z, en donde Z se selecciona de alquilo C_{1-6} , $(=\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{alquiloC}_{1-6}$, halógeno, alcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} e hidroxí.
8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde Q representa $-\text{NH}-$ y Y representa alquilo C_{1-6} , en donde P es halógeno, o en donde Y representa un grupo funcional monocíclico que tiene 4, 5 ó 6 átomos en el anillo, donde los átomos en el anillo se seleccionan de C.
9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde Q representa $-\text{O}-$ y Y representa alquilo C_{1-4} .
10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde Q representa un enlace y Y representa un grupo funcional monocíclico saturado que tiene 4-6 átomos en el anillo, en donde 1 de dichos átomos en el anillo se puede seleccionar de N y O, siendo el resto C, y en donde dicho grupo funcional monocíclico saturado puede estar sustituido con uno o más sustituyentes Z, en donde Z se selecciona de alquilo C_{1-6} , $(=\text{O})$, halógeno e hidroxí.
11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde cada uno de R^4-R^8 representa independientemente hidrógeno o halógeno.
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde R^7 representa halógeno, y R^4 , R^5 y R^8 representan hidrógeno.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde todos los R^4-R^8 representan hidrógeno.
14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde cada uno de R^9-R^{12} representa independientemente hidrógeno o halógeno.
15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en donde R^{12} representa halógeno y R^9-R^{11} representan hidrógeno.
16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en donde todos los R^9-R^{12} representan hidrógeno.
17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de acuerdo con la fórmula I'



- en donde R^1 representa alquilo C_{1-6} ;
- X representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con F, o $-CR^aR^b-X'$, en donde X' representa un grupo funcional monocíclico saturado que tiene 5-6 átomos en el anillo, uno de los cuales es N, y en donde uno o dos átomos en el anillo adicionales pueden ser un heteroátomo seleccionado de N, O y S, seleccionado de piperazinilo y pirrolidinilo, donde el anillo monocíclico puede estar sustituido con uno o más sustituyentes W, en donde W se selecciona de alquilo C_{1-6} o $(=O)$;
- R^a y R^b , cada uno individualmente, representan hidrógeno, $-CH_3$ o halógeno;
- Q representa un enlace, $-CH_2-$, $-NH-$, $-O-$;

Y representa alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆ o alquiniloC₂₋₆, en donde dicho alquilo, alquenilo o alquinilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes P, en donde P se selecciona de halógeno, hidroxil, alcoxiC₁₋₆, ciano, -S-alquiloC₁₋₆, y un grupo funcional monocíclico saturado que tiene 5-6 átomos en el anillo, en donde uno de los átomos en el anillo puede ser N y el resto es C; o alternativamente Y puede representar un grupo funcional monocíclico saturado que tiene 4-6 átomos en el anillo, en donde uno de dichos átomos en el anillo se puede seleccionar de N y O, siendo el resto C, y donde dicho grupo funcional monocíclico saturado puede estar sustituido con uno o más sustituyentes Z, en donde Z se selecciona de alquiloC₁₋₆, (=O), C(O)H, -C(O)-O-alquiloC₁₋₆, halógeno, alcoxiC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆ e hidroxil; cada uno de R⁴-R⁸ y R⁹-R¹² representa independientemente hidrógeno, halógeno, alcoxiC₁₋₆ o haloalquiloC₁₋₆;

y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en donde R¹ representa etilo, ciclopropilo o ciclobutilo;

X representa alquiloC₁₋₆ opcionalmente sustituido con F, o -CH₂-X', en donde X' representa un grupo funcional monocíclico saturado que tiene 5-6 átomos en el anillo, uno de los cuales es N, y en donde uno o dos átomos en el anillo adicionales pueden ser un heteroátomo seleccionado de N, O y S, seleccionado de piperazinilo y pirrolidinilo, donde el anillo monocíclico puede estar sustituido con uno o más sustituyentes W, en donde W se selecciona de alquiloC₁₋₆ o (=O);

Q representa -CH₂- o -NH-;

Y representa alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆ o alquiniloC₂₋₆, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con hasta tres halógenos, o alternativamente Y representa un grupo funcional monocíclico saturado que tiene 4-6 átomos en el anillo, en donde uno de dichos átomos en el anillo se puede seleccionar de N y O, siendo el resto C, y cuyo grupo funcional monocíclico saturado puede estar sustituido con uno o más sustituyentes Z, en donde Z se selecciona de alquiloC₁₋₆;

cada uno de R⁴-R⁸ y R⁹-R¹² representa independientemente hidrógeno, halógeno, alcoxiC₁₋₆ o haloalquiloC₁₋₆.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en donde cada uno de R^4 – R^8 y R^9 – R^{12} representa independientemente hidrógeno o halógeno.
- 5 20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, en donde R^7 representa halógeno, y R^5 , R^6 y R^8 representan hidrógeno.
21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en donde R^1 representa etilo, ciclopropilo o ciclobutilo;
- 10 X representa alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con F, o $-CH_2-X'$, en donde X' representa un grupo funcional monocíclico saturado que tiene 5–6 átomos en el anillo, uno de los cuales es N, y en donde uno o dos átomos en el anillo adicionales pueden ser un heteroátomo seleccionado de N, O y S, seleccionado de piperazinilo y pirrolidinilo, donde el anillo monocíclico puede estar sustituido con uno o más
- 15 sustituyentes W, en donde W se selecciona de alquilo C_{1-6} o (=O);
- Q representa $-CH_2-$ o $-NH-$;
- Y representa alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} o alquino C_{2-4} , todos los cuales están opcionalmente sustituidos con hasta tres halógenos;
- cada uno de R^4 – R^8 y R^9 – R^{12} representa independientemente hidrógeno o halógeno.
- 20
22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, en donde cada uno de R^7 y R^{12} representa independientemente halógeno, y R^4 – R^6 , R^8 y R^9 – R^{11} representan hidrógeno.
- 25 23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de la lista que comprende:
- 1a** ((S)–1–Fenil–propil)–amida de ácido 2–ciclopentil–3–metil–1–oxo–1,2–dihidro–isoquinolin–4–carboxílico
- 1b** ((S)–1–Fenil–propil)–amida de ácido 2–ciclopropil–3–metil–1–oxo–1,2–dihidro–
- 30 isoquinolin–4–carboxílico

325

- 1c** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-ciclobutil-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1d** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-ciclohexil-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **1e** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1f** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1g** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-piperidin-1-il-1,2-
10 dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1h** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-terc-butilamino-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1i** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-isopropilamino-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **1j** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-2-morfolin-4-il-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1k** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-propil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1l** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-butil-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-
20 isoquinolin-4-carboxílico
- 1m** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-2-(3-metil-butil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1n** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2-metoxi-etil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **1o** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1p** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-pentil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1q** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-2-(2-metilsulfanil-etil)-1-oxo-1,2-
30 dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

- 1r** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-etoxi-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1s** ((S)-Ciclopropil-fenil-metil)-amida de ácido 2-ciclobutilamino-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **1t** ((S)-Ciclopropil-fenil-metil)-amida de ácido 2-ciclopentilamino-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1u** ((S)-Ciclopropil-fenil-metil)-amida de ácido 2-etoxi-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1v** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-2-etoxi-3-metil-1-oxo-1,2-
- 10 dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1w** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-2-isobutoxi-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1x** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-propoxi-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **1y** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2,3-dimetil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1z** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-isopropil-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1aa** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2,2-difluoro-propil)-3-metil-1-oxo-1,2-
- 20 dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2a** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-etilamino-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2b** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-propilamino-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **2c** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-butilamino-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2d** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-isobutilamino-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2e** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2,2-dimetil-propilamino)-3-metil-1-oxo-
- 30 1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

- 2f** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(ciclopropilmetil-amino)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2g** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-2-(3-metil-butilamino)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **2h** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-2-etilamino-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2i** ((S)-Ciclopropil-fenil-metil)-amida de ácido 2-etilamino-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2j** ((S)-Ciclopropil-fenil-metil)-amida de ácido 8-fluoro-2-isobutilamino-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 10 **2k** ((S)-Ciclopropil-fenil-metil)-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-propilamino-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2l** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-propilamino-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **2m** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-2-isobutilamino-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2n** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-etilamino-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2o** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-propilamino-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 20 **2p** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-etilamino-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2q** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-propilamino-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **2r** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-etilamino-8-fluoro-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2s** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-etilamino-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2t** ((S)-1-Fenil-propil)-amida del ácido 2-etilamino-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 30

- 2u** ((S)-Ciclopropil-fenil-metil)-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-metilamino-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2v** [(S)-Ciclopropil-(4-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-metilamino-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **2w** [(S)-Ciclopropil-(4-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-etilamino-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2x** [(S)-Ciclopropil-(3,4-difluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-metilamino-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2y** [(S)-Ciclopropil-(3,4-difluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-etilamino-8-fluoro-10 3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2z** [(S)-Ciclobutil-(3,4-difluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-metilamino-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2aa** [(S)-Ciclobutil-(3,4-difluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-etilamino-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **2ab** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-iodo-3-metil-1-oxo-2-propilamino-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ac** 3-iodo-bencilamida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-propilamino-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 3a** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-20 2-propil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 3b** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-propil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 3c** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-propil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **3d** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 5,8-difluoro-3-metil-1-oxo-2-propil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4a** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2,3-dimetil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4b** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-isopropil-3-30 metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

- 4c** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-cianometil-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4d** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **4e** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(2,2-difluoro-propil)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4f** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-(2-metoxi-etil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4g** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-10 2-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4h** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-(2-morfolin-4-il-etil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4h** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-alil-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **4i** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-(3-morfolin-4-il-propil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4i** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-metoxi-propil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4j** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 6,8-difluoro-3-metil-1-20 oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4k** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4k** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-prop-2-inil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **4l** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4m** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-ciclopropilmetil-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4n** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-30 2-(5-oxo-pirrolidin-2-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

- 4o** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-piperidin-3-ilmetil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4p** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-(2-hidroxi-etil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **4q** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-(R)-tetrahidro-furan-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4r** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-(S)-tetrahidro-furan-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4s** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-
- 10 (tetrahidro-piran-4-il)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4t** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-etoxi-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4u** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-propoxi-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **4v** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-etoxi-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4w** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-propoxi-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4x** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-alil-8-fluoro-3-metil-1-
- 20 oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4y** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-alil-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4z** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-prop-2-inil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **4aa** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-prop-2-inil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4ab** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-ciclopropilmetil-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5a** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-
- 30 (S)-1-pirrolidin-2-ilmetil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

- 5b** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-(R)-1-pirrolidin-3-ilmetil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5c** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-(S)-1-pirrolidin-3-ilmetil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **5d** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-(R)-1-pirrolidin-2-ilmetil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5e** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-(S)-1-pirrolidin-2-ilmetil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5f** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-10 2-(R)-1-pirrolidin-2-ilmetil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5g** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-(R)-pirrolidin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5h** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-(S)-pirrolidin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **6a** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-3-piperazin-1-ilmetil-2-propil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 6b** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-3-piperazin-1-ilmetil-2-propil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 6c** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-(4-terc-butil-piperazin-20 1-ilmetil)-8-cloro-1-oxo-2-propil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 6d** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-cloro-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-propil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 6e** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-propil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **6f** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-(4-terc-butil-piperazin-1-ilmetil)-8-fluoro-1-oxo-2-propil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 6g** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-((2R,5S)-2,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-8-fluoro-1-oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 30 **7a** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-((S)-1-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

- 7b** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-((S)-1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 7c** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-((S)-1-propil-pirrolidin-2-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **7d** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-((S)-1-acetil-pirrolidin-2-ilmetil)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 7e** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-((R)-1-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 7f** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-((R)-1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 10 **7g** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-((R)-1-propil-pirrolidin-2-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 7h** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-((R)-1-acetil-pirrolidin-2-ilmetil)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **7i** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-((R)-1-metil-pirrolidin-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 7j** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-((S)-1-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 7k** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-((S)-1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 20 **7l** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-((R)-1-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 8a** [(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-propil]-amida de ácido 2-etilamino-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **8b** [(S)-Ciclobutil-(4-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-etilamino-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 8c** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-propilamino-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 9a** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-fluorometil-1-oxo-2-propilamino-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 30

- 10a** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-(3-fluoro-propilamino)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 10b** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-(2-fluoro-etilamino)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **10c** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(2,2-difluoro-etilamino)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 10d** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-prop-2-inilamino-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 11a** ((S)-Ciclopropil-fenil-metil)-amida de ácido 2-etilamino-8-hidroxi-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico,
- 10 y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

24. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17-20, en donde cada C puede ser el isótopo ^{11}C y cada F puede ser el isótopo ^{18}F , en donde
- 15 dicho compuesto comprende por lo menos uno de dichos isótopos;
- y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, seleccionado de la lista que comprende:
- 20 [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-((1- ^{11}C)-etilamino)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-((1- ^{11}C)-propilamino)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-etilamino-8-fluoro-3-(^{18}F)-fluorometil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-(^{18}F)-fluorometil-1-oxo-2-propilamino-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-etilamino-8-(^{18}F)-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 30 [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-(^{18}F)-fluoro-3-metil-1-oxo-2-propilamino-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

[(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-etilamino-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-(¹¹C)-carboxílico

[(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-propilamino-1,2-dihidro-isoquinolin-4-(¹¹C)-carboxílico

5 [(S)-Ciclobutil-(3-(¹⁸F)-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-etilamino-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

[(S)-Ciclobutil-(3-(¹⁸F)-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-propilamino-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

10 [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-(3-(¹⁸F)-fluoro-propilamino)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-(3-(¹⁸F)-fluoro-propilamino)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

[(S)-Ciclopropil-(3-(¹⁸F)-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-propilamino-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

15

26. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24-25 como ligando PET para determinar la ocupación de unión de un ligando de NK3 en el receptor de NK3.

20

27. Un método para determinar la ocupación de unión en el receptor de NK3 de un ligando de NK3, que comprende el uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24-25.

25

28. Un método para determinar la ocupación de unión de un ligando de NK3 en el receptor de NK3 en un animal, tal como un ser humano, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24-25.

30

29. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-23 para usar en terapia.

30. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–23 en combinación con uno o varios portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 5 31. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–23 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
10 psicótico inducido por sustancias o drogas (cocaína, alcohol, anfetaminas, etc.); trastorno esquizoide de personalidad; trastorno de personalidad esquizotípica; psicosis o esquizofrenia asociada con depresión grave, trastorno bipolar, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson; depresión grave; trastorno de ansiedad generalizada; trastorno bipolar (tratamiento de mantenimiento, prevención de la
15 recurrencia y estabilización); manía; hipomanía; deterioro cognitivo; ADHD; obesidad; disminución del apetito; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; dolor; convulsiones; tos; asma; hipersensibilidad de las vías respiratorias; hipersensibilidad microvascular; broncoconstricción; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; incontinencia urinaria; inflamación intestinal; síndrome inflamatorio del intestino;
20 PTSD; demencia y desasosiego y delirio en la población geriátrica.
32. El uso de acuerdo con la reivindicación 31, en donde dicha enfermedad es la esquizofrenia.
- 25 33. El uso de acuerdo con la reivindicación 32, en donde se tratan síntomas positivos, negativos y/o cognitivos.
34. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–23 para uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de psicosis; esquizofrenia;
30 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, anfetaminas, etc.); trastorno esquizoide de personalidad; trastorno de personalidad esquizotípica; psicosis o esquizofrenia asociada con depresión grave, trastorno bipolar, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson; 5 depresión grave; trastorno de ansiedad generalizada; trastorno bipolar (tratamiento de mantenimiento, prevención de la recurrencia y estabilización); manía; hipomanía; deterioro cognitivo; ADHD; obesidad; disminución del apetito; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; dolor; convulsiones; tos; asma; hipersensibilidad de las vías respiratorias; hipersensibilidad microvascular; 10 broncoconstricción; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; incontinencia urinaria; inflamación intestinal; síndrome inflamatorio del intestino; PTSD; demencia y desasosiego y delirio en la población geriátrica.

35. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 34, en donde dicha enfermedad 15 es la esquizofrenia.

36. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 35, en donde se tratan síntomas positivos, negativos y/o cognitivos.

20 37. 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, anfetaminas, etc.); trastorno esquizoide de personalidad; 25 trastorno de personalidad esquizotípica; psicosis o esquizofrenia asociada con depresión grave, trastorno bipolar, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson; depresión grave; trastorno de ansiedad generalizada; trastorno bipolar (tratamiento de mantenimiento, prevención de la recurrencia y estabilización); manía; hipomanía; deterioro cognitivo; ADHD; obesidad; disminución del apetito; 30 enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; dolor; convulsiones; tos; asma; hipersensibilidad de las vías respiratorias; hipersensibilidad microvascular;

broncoconstricción; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; incontinencia urinaria; inflamación intestinal; síndrome inflamatorio del intestino; PTSD; demencia y desasosiego y delirio en la población geriátrica, donde dicho método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de
5 acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-23 a un paciente que lo necesita.

38. El método de acuerdo con la reivindicación 37, en donde dicha enfermedad es la esquizofrenia.

10 39. El método de acuerdo con la reivindicación 38, en donde se tratan síntomas positivos, negativos y/o cognitivos.

Resumen

La invención se relaciona con derivados de isoquinolinona útiles en terapia, en particular en el tratamiento de la psicosis, con composiciones que comprenden
5 dichos compuestos, y con métodos para tratar enfermedades que comprenden la administración de dichos compuestos.

339

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DK2009/050237

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D217/26 C07D401/06 C07D403/06 C07D407/04 A61K31/472
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

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, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim(s)
X	DATABASE CAPLUS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002553738 retrieved from STN accession no. 1985:132435 Database accession no. 102:132435 RN: 95311-84-5 abstract & IZVESTIYA PO KHIMIYA, vol. 17, no. 2, 1984, pages 163-171,	1, 2, 11, 13, 14, 16
Y	WO 2006/120472 A (MERCK SHARP & DOHME [GB]; CARLING WILLIAM ROBERT [GB]; ELLIOTT JASON M) 16 November 2006 (2006-11-16) page 1, lines 1-6; claim 1 ----- -/--	1-39

☒ 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
- *W* 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
- *X* 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

4 November 2009

Date of mailing of the international search report

18/11/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.O. 5318 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3076

Authorized officer

Usueli, Ambrogio

340

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DK2009/050237

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00/31032 A (SMITHKLINE BEECHAM SPA [IT]; SMITHKLINE BEECHAM LAB [FR]; FARINA CARLO) 2 June 2000 (2000-06-02) page 1, line 26 - page 2, line 6; claim 1	1-39
Y	WO 02/083664 A (GLAXOSMITHKLINE SPA [IT]; FARINA CARLO [IT]; GAGLIARDI STEFANIA [IT];) 24 October 2002 (2002-10-24) page 2, line 7 - page 2, line 12; claim 1	1-39
P,Y	WO 2008/131779 A (LUNDBECK & CO AS H [DK]; SIMONSEN KLAUS BAEK [DK]; KEHLER JAN [DK]; JU) 6 November 2008 (2008-11-06) page 3, line 11 - page 4, line 1; claim 1	1-39
P,X	DATABASE CHEMCATS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002553739 retrieved from STN Order Numbers: C066-1497; C168-0204; C066-3989; C066-4018; C168-0480; C066-1350; C168-0466; C066-1350. abstract	1,2,5,6, 11,13, 14,16
P,Y	& "ChemDiv Discovery Chemistry Collection Public Database" 2 July 2009 (2009-07-02), CHEMDIV INC	1,2,5,6, 11,13, 14,16
P,X	DATABASE CHEMCATS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002553740 retrieved from STN Order Numbers: AKG-K905-0165; AKG-C154-0190 abstract	1,2,5,6, 11,13, 14,16
P,Y	& "AKos Screening Library" 27 July 2009 (2009-07-27), AKOS-CONSULTING AND SOLUTIONS	1,2,5,6, 11,13, 14,16

371

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/DK2009/050237

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006120478 A	16-11-2006	AU 2006245517 A1	16-11-2006
		CA 2607874 A1	16-11-2006
		EP 1888530 A2	20-02-2008
		JP 2008540500 T	20-11-2008
		US 2009054440 A1	26-02-2009
WO 0031033 A	02-06-2000	AT 348813 T	15-01-2007
		DE 69934514 T2	16-05-2007
		EP 1131294 A1	12-09-2001
		ES 2279645 T3	16-08-2007
		JP 2002530378 T	17-09-2002
		US 6613770 B1	02-09-2003
WO 02083664 A	24-10-2002	AT 313539 T	15-01-2006
		AT 318266 T	15-03-2006
		DE 60208178 T2	24-03-2006
		DE 60209362 T2	26-10-2006
		WO 02083663 A1	24-10-2002
		EP 1377567 A1	07-01-2004
		EP 1385839 A1	04-02-2004
		ES 2254688 T3	16-06-2006
		ES 2259096 T3	16-09-2006
		JP 2004525183 T	19-08-2004
		JP 2004525184 T	19-08-2004
		US 2006229315 A1	12-10-2006
		US 2004152726 A1	05-08-2004
WO 2008131779 A	06-11-2003	AR 066260 A1	05-08-2009

313

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 009338

Bogotá D.C., Febrero 01 de 2011 - 17:53:44

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VP PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411745434	01/02/2011	29.717.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	VAL. AUDITARIO	VAL. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1642 S.DISTINTIVO CAMBIO TITULARIDAD-TRANSFERENCIA INSCRIPC	361.000.00	361.000.00
			\$361.000.00

=====

SON: **TRESCIENTOS SESENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-026657-00000-0000

Fecha: 2011-03-04 10:15:43
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 377

CCLC: 03003-841-308-5

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

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5070000 Fax: (571) 5070204 Línea: 018000-910105 Call Center: (571) 6513240

Febrero 1 de 2011 - 17:53:55

314

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0013478

Bogotá D.C., Febrero 14 de 2011 - 16:28:41

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VF PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	142887360	14/02/2011	71.892.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. ENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1641 S.DISTINTIVO INSCRIPCION AFECTACION (CB.NOMBRE, DOMICIL)	289.000.00	289.000.00
			\$289.000.00
			=====

SON: **DOSCIENTOS OCHENTA Y NUEVE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-026657 - 00000-0000

Fecha: 2011-03-04 10:15:43
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 377

0010:03003-841-108-5

Sede Central: Carrera 15 No. 27 - 00 Pisos 3, 4, 5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Consultador: (571) 5070000 Fax: (571) 5070234 Lini: 013000-910165 Call Center: (571) 5513240

Febrero 14 de 2011 - 16:28:50

315

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA  11-0013587-5000.0-4	No. 11 - 0013587 Bogotá D.C., Febrero 14 de 2011 - 10:28:41
--	---	---

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

III 560.041.367

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	142887360	14/02/2011	71.892.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNITARIO	VR. CONCEPTO
1	50003-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5.000.00	5.000.00
				<u>\$5.000.00</u>

SON: **CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-026657 - 00000-0000
 Fecha: 2011-03-04 10:15:43 Dep. 2020 DIR. NUEVASOR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 377

COLO: 03003 - 841 - 108 - 5

316

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0015648

Bogotá D.C., Febrero 21 de 2011 - 16:45:23

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 960.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	VP. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	142703304	21/02/2011	34.450.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CAUS. DEUTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1613 TASA ANUAL AÑOS 13 a 16 PARA MANTENIMIENTO DE PATENTE D	698.000.00	698.000.00
			\$698.000.00

SON: **SEISCIENTOS NOVENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-026657- -00000-0000

Fecha: 2011-03-04 10:15:43 Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Tia: 11 PATENTE IVI Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 377

010:03003-841-108-5

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

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Computador: (571) 5370000 Fax: (571) 5870264 Línea: 018000-910135 Call Center: (571) 3513240

Febrero 21 de 2011 - 16:45:32

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

317



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0015687

Bogotá D.C., Febrero 21 de 2011 - 16:45:23

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VP. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	142703304	21/02/2011	34.450.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	DETALLE	CONCEPTO	VR. UNITARIO	VR. CONCEPTO
1.50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				\$1.000.00

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-026657-00000-0000

Fecha: 2011-03-04 10:15:40 Dep. 2020 DIR. NUEVASOR
 Tra. 11 PATENTE/II Eje: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 377

COLO: 03003-841-308-5

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

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5370000 Fax: (571) 5670234 Línea: 013000-910165 Call Center: (571) 6513240

Febrero 21 de 2011 - 16:45:33

378



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-026657 - 00000-0000

Fecha: 2011-03-04 10:15:43 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE/II Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 377

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO

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

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

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



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
H. LUNDBECK A/S

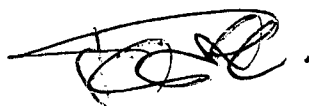
REFERENCIA	Radicación No.	11 026857
	Solicitud internacional	PCT/DK2009/050237
	Fecha inicio fase nacional	15/04/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	0777.1

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Con respecto al resumen y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuar el resumen a lo dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

13 MAYO 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11