



No. 11-069300-00000-0000

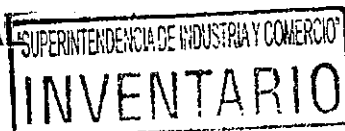
Fecha: 2011-06-03 14:18:06
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR. NUEVAS CREA
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 91**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE No.

11-6930054. **TÍTULO** "Acido amida 4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-il)-4-oxobutírico como moduladores de KCNQ2/3."51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**71. **SOLICITANTE** GRÜNENTHAL GmbH**DOMICILIO** AACHEN, ALEMANIA74. **APODERADO** HUMBERTO RUBIO CAYACHO
COD. 413422. **BOGOTÁ, D.C.,** 3 DE JUNIO/2011

17-07-2011



No. 11-069300- -00000-0000

Fecha: 2011-06-03 14:18:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 91

PETI

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I

Capítulo II

SOLICITANTE Nombre y Dirección: **GRÜNENTHAL GmbH**
(71) **Zieglerstrasse 6, D-52078**
AACHEN, ALEMANIA.
Lugar de Constitución: **AACHEN, ALEMANIA**

REPRESENTANTE Nombre: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO** IDENTIFICACIÓN
O APODERADO Dirección: **Carrera 7 No. 74 - 64, Of. 506** C.C. **17'192.062**
(74) Teléfono: **3132408** Fax: **3131647** T.P. **50.007 CSJ**

INVENTOR(ES) Nombre y Dirección: **VER ANEXO**
(72)

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2009/009040** Fecha **16 DE DICIEMBRE DE 2009**
Publicación Internacional No. **WO/2010/075973** Fecha **8 DE JULIO DE 2010**

TITULO (54) "Ácido amida 4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-il)-4- oxobutírico como moduladores de KCNQ2/3"

Clasificación Internacional (51) **A61K 31/472 - A61K 31/4725 - A61P 25/00 - A61P 29/02**
C07D 219/16 - C07D 219/14 - C07D 401/4 - C07D 401/06 - C07D 405/06 - C07D 409/04
Prioridad (33) País de origen (32) Fecha (31) Número de solicitud
SI ☒ NO **EUROPA** **17/12/2008** **08021880.3**

Comprobante de pago No. **11-0052248** Fecha: **31 DE MAYO DE 2011**
11-0052249 **31 DE MAYO DE 2011**

ANEXO INVENTORES

- 1- **Sven KÜHNERT**
Krauskopfstrasse 5,
52355 Düren, Alemania
- 2- **Gregor BAHRENBURG**
Auf Aderich 38,
52156 Monschau-Konzen, Alemania
- 3- **Beatrix MERLA**
Bodelschwinghstrasse 36,
52078 Aachen, Alemania
- 4- **Klaus SCHIENE**
Schaan 51,
41363 Jüchen, Alemania
- 5- **Wolfgang SCHRÖDER**
Auf der Hörn 92,
52074 Aachen, Alemania

**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL**

(21) No. SOLICITUD: (51) INT. CL.:
(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: (71) SOLICITANTE: **GRÜNENTHAL GmbH**
(30) PRIORIDAD: **EUROPEA**
(31) No. DE SOLICITUD: **08021880.3** (72) INVENTORES: **Sven KÜHNERT
Gregor BAHRENBURG
Beatrix MERLA
Klaus SCHIENE
Wolfgang SCHRÖDER**
(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: **17 DE DICIEMBRE DE 2008**
(33) PAÍS: **EUROPA** (74) APODERADO: **Humberto RUBIO CAMACHO**

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2009/009040** Fecha **16 DE DICIEMBRE DE 2009**
Publicación Internacional No. **WO/2010/075973** Fecha **8 DE JULIO DE 2010**

FECHA ENTRADA EN FASE NACIONAL:

(54) TITULO: "Ácido amida 4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-il)-4- oxobutírico como moduladores de KCNQ2/3"

RESUMEN:

La invención se refiere a ácido tetrahidroisoquinolinil-4-oxobutírico amidas sustituidos, métodos para la preparación de ellos, productos medicinales que contienen estos compuestos y el uso de éstos compuestos para la preparación de productos medicinales.

ANEXOS

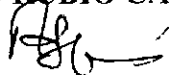
- X Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- X Comprobante de pago de la tasa por excedente de Reivindicaciones
- X Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. Anexo copia simple. Copia autentica reposa en el Exp No. 02-113541
- X Poderes, si fuere el caso. Anexo copia simple. Copia autentica reposa en el Exp 02-113541
- Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- Declaraciones
- X Copia de la publicación PCT
- X Copia informe búsqueda internacional.
- X Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- X Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- Copia de las modificaciones efectuadas de acuerdo con el Artículo 36.2.b PCT en Fase Nacional.
- 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.
- X Arte final 12 x 12
- 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.
- De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- Otros

(11) Figura característica:

(12)

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

FIRMA



C.C. 17'192.062 de Bogotá

T.P. 50.007 Consejo Superior de la Judicatura

PARA USO EXCLUSIVO DE
HUMBERTO RUBIO & CIA. LTDA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0052248

Bogotá D.C., Mayo 31 de 2011 - 12:18:23

RECIBIDO DE : HUMBERTO RUBIO

NI 830.000.228

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431627431	31/05/2011	2.533.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				<u>\$571.000.00</u>
			=====	

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-069300- -00000-0000

Fecha: 2011-06-03 14:18:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 91

Sede Centro: 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 Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 31 de 2011 - 12:18:25

PARA USO EXCLUSIVO DE
HUMBERTO RUBIO & CIA. LTDA.
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0052249

Bogotá D.C., Mayo 31 de 2011 - 12:18:23

RECIBIDO DE : HUMBERTO RUBIO

NI 830.000.228

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431627431	31/05/2011	2.533.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
2	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	54.000.00
				<u>\$54.000.00</u>
			=====	

SON: **CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-069300-00000-0000

Fecha: 2011-06-03 14:18:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 91

Sede Centro: 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 Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 31 de 2011 - 12:18:25

HUMBERTO RUBIO & CIA LTDA.
ABOGADOS

Propiedad Industrial e Intelectual

PODER

El abajo firmado

GRÜNENTHAL GmbH

domiciliado en

Zieglerstraße 6, D-52078
Aachen, Alemania

por el presente conferimos poder amplio y suficiente a **HUMBERTO RUBIO CAMACHO** y/o **TINEKE STOL TERZANI** y/o **HUMBERTO RUBIO STOL** domiciliados en Bogotá, Colombia, para solicitar de las oficinas y autoridades correspondientes la obtención de registros, renovaciones, traspasos y en general todo lo relacionado con el mantenimiento, obtención y protección de sus marcas de fábrica, denominaciones comerciales, marcas de comercio y patentes, licencias sanitarias a cuyo efecto le faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios en cumplimiento del objeto indicado; elevar solicitudes, descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos; abonar todos los impuestos y cuotas de cualquier otros pagos determinados por la Ley; recibir todos los documentos presentados, solicitar testimonios, desistir y enmendar solicitudes, cobrar y percibir para oponerse y protestar contra cualquier solicitud, que a juicio del apoderado, pudieran prestarse a confusión o infringir o de cualquier modo perjudicar las marcas, denominaciones o patentes del Mandante. A los mandatarios se les otorga autorización amplia y bastante para contestar todos los reclamos y las demandas presentadas ante autoridades administrativas y judiciales, desistir de procedimientos, transar conflictos, pudiendo así mismo sustituir este Poder en todo o en parte y revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado hoy

en

BOGOTA - COLOMBIA

Para patentes, modelos, dibujos, marcas de fábrica de comercio y servicio, enseñanzas y nombres comerciales. Licencias y registros sanitarios.

For patents, designs, trademarks, emblems, commercial names. License health registrations.

POWER OF ATTORNEY

The undersigned

GRÜNENTHAL GMBH

from

Zieglerstraße 6, D-52078 Aachen, Germany

hereby grant full and sufficient Power of Attorney to a **HUMBERTO RUBIO CAMACHO** y/o **TINEKE STOL TERZANI** y/o **HUMBERTO RUBIO STOL** from Bogotá, Colombia, to apply to the proper officers and authorities for the issue of registrations, renewals, assignments, proofs of renewals and in general all that is related to the maintenance, obtention and protection of its trademarks, tradenames, commercial marks, patents and sanitary licenses; to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the object stated; to file petitions, prepare descriptions; make protests, declarations, appeals and objections; pay taxes and other charges required by law; apply for certifications, receive documents and take testimony abandon and amend applications and collect refunds; to oppose, ask for the cancellation of and protest any application or registration which in their judgment could lend to confusion or could be considered an infringement or could in any form prejudice the undersigned's trademarks, tradenames, patents and commercial marks. To the said mandatory sufficient Power is granted hereby to answer in the matter of all claims and demands that maybe presented, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise Power to abandon proceeding, settle conflicts, substitute these present in whole or in part and revoke such substitutions.

Given and signed this 28th August 2002

in Aachen

Grünenthal GmbH

Signature

Dr. Raques
(Managing Director) (Head of Patent Deptm.)

HUMBERTO RUBIO & CIA LTDA.
ABOGADOS

Propiedad Industrial e Intelectual

CERTIFICADO NOTARIAL (Individuo)

A los días del mes de ante mi,
Notario Público de compareció personalmente

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que
es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento
que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal
para otorgarlo.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy ~~28~~ de Agosto de 2002
compareció(eron) personalmente

Dr. Paques, Dr. Hellfeldt

a quien(es) conozco como la(s) persona(s) que
firma(n) este documento en representa- ción de la
sociedad/compañía denominada

Grunenthal GmbH

Certifico:

a) Que

Grunenthal GmbH

es una sociedad/compañía legalmente constituida
y existente de acuerdo con las Leyes de

Alemania

b) Que el domicilio de dicha sociedad/compañía
es

Zieglerstraße 6, D-52078
Aachen, Alemania

c) Que el objeto u objetos para los cuales se
otorga el presente poder están comprendidos
dentro del objeto social de la mencionada
sociedad/compañía.

d) Que Dr. Paques, Dr. Hellfeldt

está autorizado para otorgar el presente poder. Lo
anterior está probado por medio de los siguientes
documentos, que certifico he visto:

Ciudad
de

hoy de

NOTARIAL CERTIFICATE (Individual)

On this ^{28th} day of ^{August} ~~Germany~~ before me, a Notary
Public of Aachen, personally appeared to
me known, and known to me to be the person(s)
who executed that foregoing document, and who
has (have) legal capacity to execute it.

Aachen, den 28. August 2002

Notar (Johannes Schneider)

NOTARIAL CERTIFICATE (Corporation)

On this ²⁸ day of ^{August} 2002.
personally appeared

Dr. Paques, Dr. Hellfeldt.

whom I know to be the person(s) who signed this
document as representative(s) of the
corporation/company named

Grunenthal GmbH.

I Certify:

a) That

Grunenthal GmbH.

is a corporation/company legally constituted and
in existence accordance with the law of

Germany.

b) That the domicile of said corporation/company
is

Zieglerstraße 6, D-52078
Aachen, Germany.

c) That the purpose or purposes for which the
present Power of Attorney is granted are
compromised within the object set forth in the
charter of the mentioned corporation/company.

d) That Mr(s).

Dr. Paques, Dr. Hellfeldt.

is authorized to grant the present Power of
Attorney. The aforementioned was duly proven
through the following documents and I duly verify
having seen them. State

This day of

Dokumentenrolle Nummer 1329 für 2002

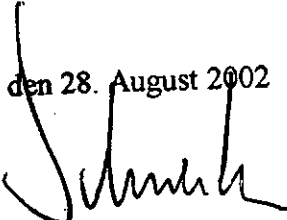
Die vorstehenden, vor mir gefertigten Unterschriften der mir von Person bekannten:

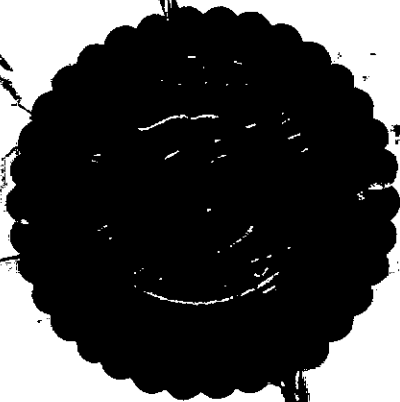
1. Herrn Dr. Eric-Paul Pâques, geboren am 16. Juni 1954,
wohnhaft Ronheider Weg 15 in 52076 Aachen,
2. Herrn Dr. Klaus-Dieter Hellfeldt, geboren am 31. Juli 1951,
wohnhaft Kesselstraße 35 in 52076 Aachen

hier handelnd für die im Handelsregister Aachen unter HR B 3564 eingetragene Grünenthal GmbH in Aachen,

beglaubige ich hiermit.

Aachen, den 28. August 2002


Notar



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. Ist unterschrieben von Schneider

3. In seiner Eigenschaft als Notar in Aachen

4. sie ist versehen mit dem Stempel/Siegel des Notars

Bestätigt

30 Aug 02

5. in Aachen

6. am

7. durch den Präsidenten des Landgerichts in Aachen

8. unter Nr. 91a E - 8.860 - 8.861

9. Stempel:



10. Unterschrift:

[Handwritten Signature]

(Gerber)

Traducción oficial del idioma alemán no.: 210-62

Registro de documentos no. 1321 para 2002

Por medio de la presente autentico las firmas anteriores puestas ante mí por

1. el señor **Dr. Eric-Paul Pâques**, nacido el 16 de junio de 1954
domiciliado en Ronheider Weg 15 en 52076 Aachen
2. el señor **Dr. Klaus-Dieter Hellfeldt**, nacido el 31 de julio de 1951
domiciliado en Kesselstraße 35 en 52076 Aachen

a quienes conozco personalmente, aquí actuando para la Grünenthal GmbH en
Aachen inscrita en el registro comercial de Aachen bajo HR B 3564.

Aachen, el 28 de agosto de 2002

(firmado) notario, hay un sello seco del notario Schneider en Aachen.

Apostilla

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

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. ha sido firmado por Schneider
3. en su calidad de notario en Aachen
4. está provisto con el sello del notario

Confirmado

5. en Aachen

6. el 30 de agosto de 2002

7. por el Presidente del Juzgado de Primera Instancia de Aachen

8. bajo el no. **91 a E – 8.860 – 8.861**

9. Sello:

10. Firma

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
517351
Dorothee Grote
COPIA DE LA APOSTILLA
NOTARIADO DE AACHEN
LAS FIRMAS INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2002 OCT 18 A 8:37
SITE DE LEGALIZACIONES
SECRETARIE BOGDIA D.C.

Dorothee Grote
Notario
Aachen
Ministerio de Relaciones Exteriores

Hay un sello redondo del Presidente (firmado) Gerber
del Juzgado de Primera Instancia de
Aachen

Es traducción fiel y completa del original



Dorothee Grote, traductora e intérprete oficial
Resolución no. 2501 del Ministerio de Justicia 1994

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. Juli 2010 (08.07.2010)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2010/075973 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 217/06 (2006.01) A61K 31/472 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01) A61K 31/4725 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) A61P 29/02 (2006.01)
C07D 217/14 (2006.01) C07D 409/04 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2009/009040

(22) Internationales Anmeldedatum:
16. Dezember 2009 (16.12.2009)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
08021880.3 17. Dezember 2008 (17.12.2008) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): GRÜNENTHAL GMBH [DE/DE]; Ziegler-
strasse 6, 52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KÜHNERT, Sven
[DE/DE]; Krahkopfstrasse 5, 52355 Düren (DE). BAH-
RENBURG, Gregor [DE/DE]; Auf Aderich 38, 52156
Monschau-Konzern (DE). MERLA, Beatrix [DE/DE];
Bodelschwinghstrasse 36, 52078 Aachen (DE). SCHIE-
NE, Klaus [DE/DE]; Schaan 51, 41363 Jüchen (DE).
SCHRÖDER, Wolfgang [DE/DE]; Auf der Höm 92,
52074 Aachen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN,
KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, 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) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT,
LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
3)

— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderun-
gen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)

(54) Title: SUBSTITUTED 4-(1,2,3,4-TETRAHYDROISCHINOLIN-2-YL)-4-OXO-BUTYRIC ACID AMIDE AS KCNQ2/2
MODULATORS

(54) Bezeichnung : SUBSTITUIERTE 4-(1,2,3,4-TETRAHYDROISCHINOLIN-2-YL)-4-OXO-BUTTERSÄUREAMIDE
ALS KCNQ2/3 MODULATOREN

(57) Abstract: The invention relates to substituted tetrahydroisochinolyl-2-oxo-butyric acid amides, to a method for producing
the same, to medications comprising said compounds, and to the use of said compounds for producing medications.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft substituierte Tetrahydroisochinolyl-4-oxo-buttersäureamide, Verfahren zu ihrer
Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arz-
neimitteln.

WO 2010/075973 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/009040

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D217/06 C07D405/06 C07D401/06 C07D401/04 C07D217/14
 A61K31/472 A61K31/4725 A61P25/00 A61P29/02 C07D409/04

ADD.

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

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, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/046582 A (GRUENENTHAL GMBH [DE]; MERLA BEATRIX [DE]; CHRISTOPH THOMAS [DE]; OBER) 24 April 2008 (2008-04-24) cited in the application siehe Struktur der Verbindungen der Formel I und ihre pharmakologische Wirkung	1-12
A	EP 0 409 489 A (ZAMBELETTI SPA L [IT] SMITHKLINE BEECHAM FARMA [IT]) 23 January 1991 (1991-01-23) siehe Struktur der Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmakologische Wirkung	1-12



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 May 2010

Date of mailing of the international search report

18/05/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Traegler-Goeldel, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/009040

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008046582	A	24-04-2008	AU 2007312557 A1	24-04-2008
			CA 2666647 A1	24-04-2008
			CN 101547925 A	30-09-2009
			DE 102006049452 A1	08-05-2008
			EC SP099320 A	30-06-2009
			EP 2144913 A2	20-01-2010
			EP 2112993 A1	04-11-2009
			WO 2008046581 A2	24-04-2008
			JP 2010506869 T	04-03-2010
			KR 20090084873 A	05-08-2009
			US 2009258880 A1	15-10-2009
			US 2010004252 A1	07-01-2010
			US 2008167315 A1	10-07-2008
EP 0409489	A	23-01-1991	AT 113275 T	15-11-1994
			AU 632832 B2	14-01-1993
			AU 5905790 A	24-01-1991
			CA 2021213 A1	19-01-1991
			DE 69013602 D1	01-12-1994
			DE 69013602 T2	23-03-1995
			DK 0409489 T3	12-12-1994
			ES 2064641 T3	01-02-1995
			IE 902586 A1	27-02-1991
			JP 3052864 A	07-03-1991
			NZ 234533 A	23-12-1992
			PT 94711 A	20-03-1991
			US 5254564 A	19-10-1993
			ZA 9005556 A	26-06-1991

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2009/009040

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07D217/06 C07D405/06 C07D401/06 C07D401/04 C07D217/14
A61K31/472 A61K31/4725 A61P25/00 A61P29/02 C07D409/04

ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C07D

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2008/046582 A (GRUENENTHAL GMBH [DE]; MERLA BEATRIX [DE]; CHRISTOPH THOMAS [DE]; OBER) 24. April 2008 (2008-04-24) in der Anmeldung erwähnt siehe Struktur der Verbindungen der Formel I und ihre pharmakologische Wirkung	1-12
A	EP 0 409 489 A (ZAMBELETTI SPA L [IT] SMITHKLINE BEECHAM FARMA [IT]) 23. Januar 1991 (1991-01-23) siehe Struktur der Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmakologische Wirkung	1-12

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

6. Mai 2010

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

18/05/2010

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Traegler-Goeldel, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2009/009040

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2008046582	A	24-04-2008	AU 2007312557 A1	24-04-2008
			CA 2666647 A1	24-04-2008
			CN 101547925 A	30-09-2009
			DE 102006049452 A1	08-05-2008
			EC SP099320 A	30-06-2009
			EP 2144913 A2	20-01-2010
			EP 2112993 A1	04-11-2009
			WO 2008046581 A2	24-04-2008
			JP 2010506869 T	04-03-2010
			KR 20090084873 A	05-08-2009
			US 2009258880 A1	15-10-2009
			US 2010004252 A1	07-01-2010
			US 2008167315 A1	10-07-2008
EP 0409489	A	23-01-1991	AT 113275 T	15-11-1994
			AU 632832 B2	14-01-1993
			AU 5905790 A	24-01-1991
			CA 2021213 A1	19-01-1991
			DE 69013602 D1	01-12-1994
			DE 69013602 T2	23-03-1995
			DK 0409489 T3	12-12-1994
			ES 2064641 T3	01-02-1995
			IE 902586 A1	27-02-1991
			JP 3052864 A	07-03-1991
			NZ 234533 A	23-12-1992
			PT 94711 A	20-03-1991
			US 5254564 A	19-10-1993
			ZA 9005556 A	26-06-1991

Ácido amida 4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-il)-4- oxobutírico como moduladores de KCNQ2/3

MEMORIA DESCRIPTIVA

5

La invención se refiere a amidas sustituidas del ácido tetrahidroisoquinolinil-4-oxobutírico, métodos para la preparación del mismo, productos medicinales que contienen estos compuestos y el uso de estos compuestos para la preparación de productos medicinales.

- 10 El tratamiento del dolor, en particular dolor neuropático, es de gran importancia en medicina. Hay una necesidad a nivel mundial de terapias efectivas para el dolor. La necesidad urgente de encontrar tratamientos que ataquen el dolor, que sean apropiados para los pacientes en condición de dolor crónico o no crónico, entendiéndose esto como el tratamiento exitoso y satisfactorio del dolor para el paciente, también está documentado
- 15 en el gran número de trabajos científicos que se han publicado recientemente en el campo de analgésicos aplicados e investigaciones básicas en nocicepción.

Un carácter distintivo patofisiológico del dolor crónico es la sobre excitabilidad de las neuronas.

- 20 La excitabilidad neuronal es decisivamente influenciada por la actividad de los canales K^+ , ya que estos determinan significativamente el potencial inactivo de la célula y por lo tanto el potencial del umbral. Canales heterométricos del subtipo KCNQ2/3 ($Kv.2/7.3$) se expresan en neuronas de varias regiones del sistema nervioso central (hipocampo, amígdala) y sistema nervioso periférico (ganglio dorsal basal) y regulan la excitabilidad de
- 25 ellos. La activación de los canales KCNQ2/3 K^+ llevan a la hiperpolarización de la membrana celular y, junto con esto, a una disminución de la excitabilidad eléctrica de esas neuronas. Las neuronas del ganglio dorsal basal que expresan KCNQ2/3 están involucradas en la transmisión de estímulos nociceptivos desde la periferia a la cuerda espinal (Passmore et al. J Neurosci. 2003; 23(18):7227-36).

30

En efecto ha sido posible detectar una actividad analgésica en modelos pre-clínicos de dolor neuropático e inflamatorio para el agonista retigabina KCNQ2/3 (Blackburn-Munro y Jensen, Eur J Farmacol. 2003; 460(2-3):109-16; Dost et al., Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 2004; 369(4): 382-390).

35

El canal KCNQ2/3 K^+ entonces representa un punto de partida adecuado para el tratamiento del dolor; en particular del dolor que se escoge de entre el grupo que consiste en dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio y dolor muscular (Nielsen et al., Eur J Farmacol. 2004; 487(1-3): 93-103), en particular dolor neuropático y dolor inflamatorio.

40

Por otra parte, el canal KCNQ2/3 K^+ es un blanco adecuado para la terapia de un gran número de otras enfermedades, tales como, por ejemplo, migraña (US2002/ 0128277), enfermedades cognitivas (Gribkoff, Expert Opin Ther Targets 2003; 7(6): 737-748), estados de ansiedad (Korsgaard et al., J Pharmacol Exp Ther. 2005, 14(1): 282-92), epilepsia (Wickenden et al., Expert Opin Ther Pat 2004; 14(4): 457-469; Gribkoff, Expert Opin Ther Targets 2008, 12(5): 565-81; Miceli et al., Curr Opin Pharmacol 2008, 8(1): 65-74), incontinencia urinaria (Streng et al., J Urol 2004; 172: 2054-2058), dependencia (Hansen et al., Eur J Pharmacol 2007, 570(1-3): 77-88), desordenes mania/bipolar. (Dencker et al., Comportamiento de Epilepsia 2008, 12(1): 49-53), disquinesias asociadas a la distonia (Richter et al., Br J Pharmacol 2006, 149(6): 747-53).

Tetrahidropirrollopirasina sustituidas que tienen afinidad por el canal KCNQ2/3 K^+ se conocen por el trabajo anterior (WO 2008/046582).

Hay necesidad de más compuestos que tengan propiedades mejores o comparables, no solo con respecto a la afinidad por KCNQ2/3 como tal (potencia, eficacia).

Por ejemplo, puede ser ventajoso mejorar la estabilidad metabólica, la solubilidad en medio acuoso o la permeabilidad de los compuestos. Estos factores pueden tener un efecto benéfico en la biodisponibilidad oral o pueden alterar el perfil PK/PD (farmacocinético/farmacodinámico), el cual puede llevar, por ejemplo, a un período de acción más favorable.

Una interacción débil o no existente con moléculas transportadoras, las que están involucradas en la conducción y excreción de productos medicinales, también se puede tomar como una indicación de una biodisponibilidad mejorada y una interacción mas baja del producto medicinal. Además las interacciones con las enzimas involucradas en la descomposición y excreción de los productos medicinales debería ser también tan baja como sea posible, ya que tales resultados de los tests también indican que se debe anticipar que por lo menos se deba esperar una interacción mas baja o aun ninguna interacción del producto medicinal.

También puede ser ventajoso si los productos muestran una alta selectividad hacia otros receptores de la familia del KCNQ (especificidad), por ejemplo hacia KCNQ1, KCNQ3/5 o KCNQ4. Una alta selectividad puede tener un efecto favorable en el perfil de los efectos colaterales. Se sabe, por ejemplo, que los compuestos que (también) se unen a KCNQ1 están asociados con un alto riesgo de efectos cardíacos laterales, por lo que puede ser deseable una alta selectividad hacia KCNQ1. Una alta selectividad hacia otros receptores también puede ser ventajosa, sin embargo, una baja afinidad al canal ion hERG o al canal

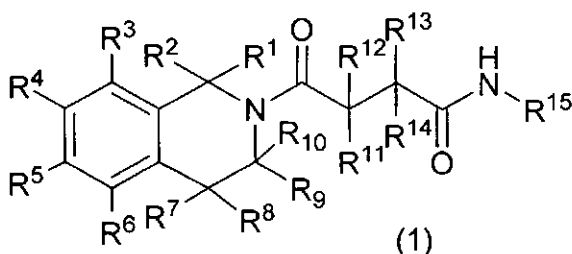
ion calcio tipo -L (sitios de unión fenil alquilamina, benzotiazepina, dihidropiridina) pueden ser ventajosos, ya que estos receptores están asociados con la aparición de efectos cardíacos laterales. Sobre todo una selectividad mejorada con respecto a la unión a otras proteínas endógenas (es decir por ejemplo, receptores o enzimas) pueden llevar a un
5 mejoramiento del perfil de los efectos laterales y por lo tanto a una compatibilidad mejorada.

Un objetivo de la invención fue por lo tanto proveer compuestos nuevos que tengan ventajas sobre los compuestos descritos en el arte previo. Los compuestos en particular
10 debieran ser adecuados como ingredientes farmacológicos activos en productos medicinales, de preferencia en productos medicinales para el tratamiento de desordenes o enfermedades que están por lo menos parcialmente mediados por canales KCNQ2/3 K⁺.

Este objetivo se lleva a cabo por el tema de las reivindicaciones.

15 Sorprendentemente se ha encontrado que amidas del ácido tetrahydroisoquinolino-4-oxobutírico que tienen la fórmula general (1) que se da más adelante son adecuadas para el tratamiento del dolor. También sorprendentemente se ha encontrado que amidas sustituidas del ácido tetrahydroisoquinolino-4-oxobutírico que tienen la fórmula general (1)
20 que se da más adelante también tienen excelente afinidad por el canal KCNQ2/3 K⁺ y son por lo tanto adecuadas para el tratamiento de desórdenes o enfermedades que son parcialmente mediadas por canales KCNQ2/3 K⁺. Las amidas sustituidas del ácido tetrahydroisoquinolino-4-oxobutírico actúan como moduladores, es decir, agonistas o antagonistas, del canal KCNQ2/3 K⁺.

25 La invención provee amidas sustituidas del ácido tetrahydroisoquinolino-4-oxobutírico que tienen la fórmula general (1)



En que

30 R⁰ representa C₁₋₁₀ alquilo o C₂₋₁₀ heteroalquilo, cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; C₃₋₇ cicloalquilo o heterociclilo, cada uno saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido; C₁₋₈ unido-alquilo C₃₋₇ cicloalquilo o heterociclilo, cada uno saturado o no saturado, no sustituido o mono o

polisustituído, en que la cadena alquilo puede en cada caso ser ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida, mono o polisustituída; o C₁₋₈ alquilo único arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituído, en que la cadena alquilo puede ser en cada caso ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida, mono o polisustituída;

R¹ representa F; Cl; Br; CN; C₁₋₁₀ alquilo, de preferencia C₁₋₆ alquilo, o C₂₋₁₀ heteroalquilo, cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituído; C₃₋₇ cicloalquilo, de preferencia C₃₋₆ cicloalquilo, o heterociclilo, cada uno saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituído; arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituído; C₁₋₈ alquilo unido C₃₋₇ cicloalquilo, de preferencia C₃₋₆ cicloalquilo, o heterociclilo, cada uno saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituído, en que la cadena alquilo en cada caso puede ser ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida, mono o polisustituída; C₁₋₈ alquilo-unido heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituído, en que la cadena alquilo puede ser ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida, mono o polisustituída; o C₁₋₈ alquilo-unido arilo, no sustituido o mono o polisustituído, en que la cadena alquilo puede ser no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida;

R² representa H; F; Cl; Br; o C₁₋₁₀ alquilo, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituído;

o R¹ y R² juntos con el átomo de carbón uniéndolos como miembro del anillo forman un C₃₋₇ cicloalquilo, de preferencia C₃₋₆ cicloalquilo, o heterociclilo, cada uno saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituído, cada uno opcionalmente fusionado a (hetero)arilo, no sustituido o mono o polisustituído;

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ cada uno independientemente representa H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; R⁰; C(=O)H; C(=O)R⁰; CO₂H; C(=O)OR⁰; CONH₂; C(=O)NHR⁰; C(=O)N(R⁰)₂; OH; OR⁰; -O-(C₁₋₈ alquilo)-O-; O-C(=O)-R⁰; O-C(=O)-O-R⁰; O-(C=O)-NH-R⁰; O-C(=O)-N(R⁰)₂; O-S(=O)₂-R⁰; O-S(=O)₂OH; O-S(=O)₂OR⁰; O-S(=O)₂NH₂; O-S(=O)₂NHR⁰; O-S(=O)₂N(R⁰)₂; NH₂; NH-R⁰; N(R⁰)₂; NH-C(=O)-R⁰; NH-C(=O)-O-R⁰; NH-C(=O)-NH₂; NH-C(=O)-NH-R⁰; NH-C(=O)-N(R⁰)₂; NR⁰-C(=O)-R⁰; NR⁰-C(=O)-O-R⁰; NR⁰-C(=O)-NH₂; NR⁰-C(=O)-NH-R⁰; NR⁰-C(=O)-N(R⁰)₂; NH-S(=O)₂OH; NH-S(=O)₂R⁰; NH-S(=O)₂OR⁰; NH-S(=O)₂NH₂; NH-S(=O)₂NHR⁰; NH-S(=O)₂N(R⁰)₂; NR⁰-S(=O)₂OH; NR⁰-S(=O)₂R⁰; NR⁰-S(=O)₂OR⁰; NR⁰-S(=O)₂NH₂; NR⁰-S(=O)₂NHR⁰; NR⁰-S(=O)₂N(R⁰)₂; SH; SR⁰; S(=O)R⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂OH; S(=O)₂OR⁰; S(=O)₂NH₂; S(=O)₂NHR⁰; o S(=O)₂N(R⁰)₂;

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} mutuamente independientes representan H; F; Cl; Br; C_{1-10} alquilo, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido;

R^{11} representa H; F; Cl; Br; CN; R^0 ;

5

R^{12} representa H; F; Cl; Br; CN; R^0 ; o C^{10} alquilo, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido;

10

R^{13} representa H; F; Cl; Br; CN; C_{1-10} alquilo o C_{2-10} heteroalquilo, cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido;

C_{3-7} cicloalquilo o heterociclilo, cada uno saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido;

15

C_{1-8} alquilo-unido C_{3-7} cicloalquilo o heterociclilo, cada uno saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido, en que la cadena alquilo en cada caso puede ser ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida, mono o polisustituida; o C_{2-8} alquilo-unido arilo o heteroarilo, cada uno sustituido o mono o polisustituido, en que la cadena alquilo puede ser en cada caso ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida, mono o polisustituida;

20

R^{14} representa H; F; Cl; Br; CN; o C_{1-10} alquilo, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido;

25

o R^{11} y R^{13} junto con los átomos de carbono uniéndolos como miembros del anillo forman un C_{3-7} cicloalquilo o heterociclilo, cada uno saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido, opcionalmente fusionado a (hetero)arilo, no sustituido o mono o polisustituido;

30

o R^{11} y R^{12} , o R^{13} y R^{14} juntos con los átomos de carbono uniéndolos como miembros del anillo forman un C_{3-7} cicloalquilo o heterociclilo, cada uno saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido, cada uno opcionalmente unido a (hetero)arilo, no sustituido o mono o polisustituido;

35

R^{15} representa R^0 ;

en que "alquilo-sustituido", "heteroalquilo sustituido", "heterociclilo sustituido", y "cicloalquilo-sustituido" representan la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno, cada uno mutuamente independientemente, con F; Cl; Br; I; CN; CF_3 ; $=O$; $=NH$; $=C(NH_2)_2$;

NO_2 ; R^0 ; $\text{C}(=\text{O})\text{H}$; $\text{C}(=\text{O})\text{R}^0$; CO_2H ; $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^0$; CONH_2 ; $\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^0$; $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$; OH ;
 OR^0 ; $\text{O}-(\text{C}_{1-8} \text{ alquilo})-\text{O}$; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^0$; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^0$; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R}^0$; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^0)_2$;
 $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^0$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^0$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^0$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^0)_2$;
 NH_2 ; $\text{NH}-\text{R}^0$; $\text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^0$; $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^0$; $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$; $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R}^0$;
 5 $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^0$; $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^0$; $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$; $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R}^0$;
 $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^0$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^0$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$;
 $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^0$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^0$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^0$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$;
 $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^0$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^0)_2$; SH ; SR^0 ; $\text{S}(=\text{O})\text{R}^0$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^0$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$;
 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^0$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^0$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^0)_2$;

10

En que "arilo-sustituído", y "heteroarilo sustituido" representan la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno, cada uno mutuamente independiente, con F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN ; R^0 ; $\text{C}(=\text{O})\text{H}$; $\text{C}(=\text{O})\text{R}^0$; CO_2H ; $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^0$; CONH_2 ; $\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^0$; $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$; OH ;
 OR^0 ; $\text{O}-(\text{C}_{1-8} \text{ alquilo})-\text{O}$; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^0$; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^0$; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R}^0$; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^0)_2$;
 15 $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^0$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^0$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^0$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^0)_2$;
 NH_2 ; $\text{NH}-\text{R}^0$; $\text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^0$; $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^0$; $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$; $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R}^0$;
 $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^0$; $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^0$; $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$; $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R}^0$;
 $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^0$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^0$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$;
 $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^0$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^0$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^0$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$;
 20 $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^0$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^0)_2$; SH ; SR^0 ; $\text{S}(=\text{O})\text{R}^0$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^0$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$;
 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^0$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^0$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^0)_2$;

25

En la forma de compuestos libres o de sales de ácidos o bases fisiológicamente compatibles.

Dentro del significado de ésta invención las expresiones " C_{1-2} alquilo", " C_{1-4} alquilo", " C_{1-6} alquilo", " C_{1-8} alquilo", " C_{1-10} alquilo", " C_{2-4} alquilo" y " C_{2-8} alquilo" incluye radicales hidrocarburo acíclicos saturados o no saturados, los que pueden ser ramificados o no ramificados y no sustituidos o mono o poli sustituidos, teniendo

30 1 a 2 o 1 a 4 o 1 a 8 o 1 a 10 o 2 a 4 o 2 a 8 átomos de C respectivamente, es decir, C_{1-2} alcanilos y C_{1-2} alquenilos o C_{1-4} alcanilos, C_{1-4} alquenilos y C_{2-4} alquinilos o C_{1-6} alcanilos, C_{1-6} alquenilos y C_{2-6} alquinilos o C_{1-8} alcanilos, C_{1-8} alquenilos y C_{2-8} alquinilos o C_{1-10} alcanilos, C_{1-10} alquenilos y C_{2-10} alquinilos o C_{2-4} alcanilos, C_{2-4} alquenilos y C_{2-4} alquinilos o C_{2-6} alcanilos, C_{2-6} alquenilos y C_{2-6} alquinilos. Los alquenilos tienen por lo menos una doble unión C-C y alquinilos tienen por lo menos

35 una triple unión C-C. El alquilo de preferencia es seleccionado desde el grupo que compren de metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, etilenilo (vinilo), etinilo, propenilo ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$),

$\text{CH}=\text{CH}-\text{C}-\text{H}_3$, $-\text{C}(=\text{CH}_2)-\text{CH}_3$), propinilo ($-\text{CH}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$), butenilo, butinilo, pentenilo, pentinilo, hexenilo y hexinilo, heptenilo, heptinilo, octenilo, octinilo, nonenilo, noninilo, decenilo y decinilo.

- 5 Dentro del significado de ésta invención la expresión " C_{2-10} heteroalquilo" incluye radicales hidrocarburo acrílicos saturados o no saturados que tienen 2 a 10 átomos de C, es decir, C_{2-10} heteroalcanilos, C_{2-10} heteroalquenilos y C_{2-10} heteroalqui nilos, cada uno de los cuales puede ser ramificado o no ramificado o no sustituido o mono o polisustituido y en los cuales uno, dos o tres átomos de carbono son reemplaza- dos por un heteroátomo o
- 10 un grupo de heteroátomos, cada uno mutua e independientemente elegido desde el grupo que consiste de O, N, NH, $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ alquilo), de preferencia $\text{N}(\text{CH}_3)$, S, $\text{S}(=\text{O})$ y $\text{S}(=\text{O})_2$, en que ambos átomos de carbono el inicial y el terminal de un C_{2-10} heteroalquilo no pueden ser reemplazados por un heteroátomo o un grupo de heteroátomos, y los átomos de carbono adyacentes, no pueden ser reemplazados simultáneamente por un heteroátomo
- 15 o un grupo de heteroátomos. Uno, dos o tres átomos de carbono de un C_{2-10} heteroalquilo son reemplazados de preferencia por un heteroátomo o un grupo de heteroátomos, cada uno mutuamente independientemente seleccionado desde el grupo que consiste de O, N y S.

- Además cada heteroátomo o grupo de heteroátomos debe tener por lo menos dos átomos
- 20 de carbono como compañeros de unión. C_{2-10} heteroalquenilos tienen por lo menos un C-C o una doble unión C-N y C_{2-10} heteroalquinilos tienen por lo menos una triple unión C-C. C_{2-10} heteroalquilo de preferencia es seleccionado desde el grupo que consiste de $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
- 25 $\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ y $-\text{CH}_2=\text{N}(\text{CH}_3)$.

- Para el propósito de ésta invención la expresión, "cicloalquilo", " C_{3-7} cicloalquilo" o " C_{3-6} cicloalquilo" representan hidrocarburos cíclicos que tienen 3, 4, 5, 6 u opcionalmente 7
- 30 átomos de carbono, en que los hidrocarburos pueden ser saturados o no saturados (pero no aromáticos), no sustituidos o mono o polisustituídos. La unión del cicloalquilo a la estructura general superior se puede hacer a través de cualquier miembro del anillo deseado y posible del radical cicloalquilo. Los radicales cicloalquilo también se pueden fusionar a otros sistemas de anillos saturados, (parcialmente) no saturados, heterocíclicos,
- 35 aromáticos o heteroaromáticos, los que por turno pueden ser no sustituidos o mono o polisustituídos. Los radicales cicloalquilo pueden tener uno o múltiples puentes, como por ejemplo en el caso de adamantilo o dicitlopentadienilo. El C_{3-7} cicloalquilo de preferencia se selecciona desde el grupo que incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.

El término "heterociclilo" cicloalquilos saturados o no saturados (pero no aromáticos) cicloalquilos que tienen tres a siete miembros del anillo, en los cuales uno, dos o tres átomos de carbono se pueden reemplazar por un heteroátomo, cada uno es seleccionado mutuamente e independientemente desde el grupo S, N u O, en que los miembros del anillo pueden ser no sustituidos o mono o polisustituidos. La unión del heterociclilo a la estructura general de orden superior se puede hacer por medio de cualquier miembro del anillo deseado y posible del radical heterociclilo. Los radicales heterociclilo también se pueden fusionar a otros sistemas de anillos (parcialmente) no saturados o aromáticos o heteroaromáticos, los que por turno pueden ser no sustituidos o mono o polisustituidos. Radicales heterociclilo preferidos son del grupo que comprende azetidino, aziridino, azepano, quinolino, dioxano, dioxolano, furano, imidazolidino, isoxazolidino, isoquinolino, indolino, morfolino, pirano, pirrolo, piridino, pirrolidino, piperazino, piperidino, pirazolidino, pirazolinono o tiomorfolino.

Dentro del significado de la invención, el termino "arilo" representa hidrocarburos aromáticos que tienen hasta 14 miembros del anillo, entre otros fenilos y naftilos. Cada radical arilo puede estar presente en forma no sustituida o mono o polisustituida, en que los sustituyentes arilo pueden ser idénticos o diferentes y pueden estar en cualquier posición deseada y posible del arilo. La union del arilo a la estructura general de orden superior se puede hacer por mediodo cualquier miembro de anillo deseado y posible del radical arilo. Los radicales arilo también se pueden fusionar con otros sistemas de anillos saturados, (parcialmente) no saturados, heterocíclico, aromático, o heteroaromático, los que por turno pueden ser no sustituidos o mono o polisustituidos. El arilo de preferencia se elige desde el grupo que incluye fenilo, 1-naftilo y 2- naftilo, cada uno de los cuales puede ser no sustituido o mono o polisustituido. Un arilo particularmente preferido es el fenilo, no sustituido o mono o polisustituido.

El término "heteroarilo" representa un radical aromático ciclico de 5-, 6-, ó 7- miembros que contienen por lo menos 1, opcionalmente también 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, en que los heteroátomos pueden ser seleccionados mutua e independientemente desde los grupos S, N ó O y el radical heteroarilo puede ser no sustituido o mono o polisustituido; si el heteroarilo es sustituido, los sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes y pueden estar en cualquier posicion deseada y posible del heteroarilo. Heteroátomos preferidos son S, N y O. S y N son particularmente preferidos. La unión a la estructura general de orden superior se puede hacer por medio de cualquier miembro del anillo deseado y posible del radical heteroarilo. El heteroarilo también puede ser parte de un sistema bicíclico o policíclico que tenga hasta 14 miembros del anillo, en que el sistema de anillos se puede formar con anillos más saturados, (parcialmente) no saturado, heterocíclico

aromático o heteroaromático, los que por turno pueden ser no sustituidos o mono o polisustituidos. El radical heteroarilo de preferencia se selecciona desde el grupo que comprende benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolanilo, benzodioxanilo, quinazolinilo, carbazolilo, quinolinilo, furilo (furanilo), imidazolilo, indazolilo, indolizínilo, indolilo, isoquinolinilo, isoxazoilo, isotiazolilo, indolilo, oxadiazolilo, ftalazinilo, pirazolilo, piridilo, pirrolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, purinilo, fenazinilo, tienilo, triazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo o triazinilo. Particularmente preferidos son piridilo, tienilo, indolilo y indazolilo.

- 10 Dentro del significado de la invención las expresiones "C₁₋₂ alquilo- o C₁₋₄ alquilo- o C₁₋₈ alquilo- o C₂₋₈ alquilo- unido arilo, heteroarilo, heterocíclico, o cicloalquilo" quiere decir que C₁₋₂ alquilo o C₁₋₄ alquilo o C₁₋₈ alquilo o C₂₋₈ alquilo y arilo o heteroarilo o heterocíclico o cicloalquilo tienen los significados antes definidos y el radical arilo o heteroarilo o heterocíclico o cicloalquilo están unido a la estructura general de orden superior por un
- 15 grupo C₁₋₂ alquilo o un C₁₋₄ alquilo o un C₁₋₈ alquilo o un C₂₋₈ alquilo. La cadena alquilo en todos los casos puede ser saturada o no saturada, ramificada o no ramificada, no sustituida o mono o polisustituída.

- En relación con "alquilo", "heteroalquilo", "heterocíclico" y "cicloalquilo" el término "mono- o polisustituído" dentro del significado de la invención se entiende que significa la sustitución única o múltiple, es decir, dos tres o cuatro veces, la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno en el sistema de anillos, cada uno mutua e independientemente con sustituyentes seleccionados desde el grupo que comprende F; Cl; Br; I; CN; CF₃; =O; =NH; =C(NH₂)₂; NO₂; R⁰; C(=O)H; C(=O)R⁰; CO₂H; C(=O)OR⁰; CONH₂; C(=O)NHR⁰;
- 25 C(=O)N(R⁰)₂; OH; OR⁰; -O-(C₁₋₈ alquilo)-O-; O-C(=O)-R⁰; O-C(=O)-O-R⁰; O-(C=O)-NH-R⁰; O-C(=O)-N(R⁰)₂; O-S(=O)₂-R⁰; O-S(=O)₂OH; O-S(=O)₂OR⁰; O-S(=O)₂NH₂; O-S(=O)₂NHR⁰; O-S(=O)₂N(R⁰)₂; NH₂; NH-R⁰; N(R⁰)₂; NH-C(=O)-R⁰; NH-C(=O)-O-R⁰; NH-C(=O)-NH₂; NH-C(=O)-NH-R⁰; NH-C(=O)-N(R⁰)₂; NR⁰-C(=O)-R⁰; NR⁰-C(=O)-O-R⁰; NR⁰-C(=O)-NH₂; NR⁰-C(=O)-NH-R⁰; NR⁰-C(=O)-N(R⁰)₂; NH-S(=O)₂OH; NH-S(=O)₂R⁰; NH-S(=O)₂OR⁰; NH-
- 30 S(=O)₂NH₂; NH-S(=O)₂NHR⁰; NH-S(=O)₂N(R⁰)₂; NR⁰-S(=O)₂OH; NR⁰-S(=O)₂R⁰; NR⁰-S(=O)₂OR⁰; NR⁰-S(=O)₂NH₂; NR⁰-S(=O)₂NHR⁰; NR⁰-S(=O)₂N(R⁰)₂; SH; SR⁰; S(=O)R⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂OH; S(=O)₂OR⁰; S(=O)₂NH₂; S(=O)₂NHR⁰; S(=O)₂N(R⁰)₂, en que los radicales polisustituídos se entiende que son radicales que son sustituidos múltiples veces, por ejemplo 2, 3, o 4 veces, en el mismo o diferentes átomos, por ejemplo sustituido tres
- 35 veces en el mismo átomo de C, como es el caso de CF₃, o CH₂CF₃, o en diferentes puntos, como es en el caso de CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. Un sustituyente puede por sí mismo en turno ser opcionalmente mono o polisustituído. La polisustitución se puede realizar con sustituyentes idénticos o diferentes.

- Sustituyentes "alquilo", "heteroalquilo", "heterociclilo" y "cicloalquilo" preferidos son F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; =O; =NH; R⁰; C(=O)(R⁰ o H); C(=O)O(R⁰ o H); C(=O)N(R⁰ o H)₂; OH; OR⁰; O-(C₁₋₈ alquilo)-O; O-(C₁₋₈ alquilo)-O-C₁₋₈ alquilo; OCF₃; N(R⁰ o H)₂; N(R⁰ o H)-C(=O)-R⁰; N(R⁰ o H)-C(=O)-N(R⁰ o H)₂; SH; SCF₃; SR⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂O(R⁰ o H); S(=O)₂-N(R⁰ o H)₂.

La expresión "(R⁰ o H)" en un radical quiere decir que R⁰ y H se pueden encontrar en este radical en cualquier combinación posible. Así el radical "N(R⁰ o H)₂" puede por ejemplo, representar "NH₂", "NHR⁰" y "N(R⁰)₂". Si R⁰ se encuentra más de una vez en un radical, como en el caso de "N(R⁰)₂", entonces R⁰ puede tener el mismo o diferente significado en cada caso: en el presente ejemplo de "N(R⁰)₂", por ejemplo, R⁰ puede representar dos veces al arilo, dando el grupo funcional "N(arilo)₂", o R⁰ puede representar una vez al arilo y una vez al C₁₋₁₀ alquilo, dando el grupo funcional "N(arilo)(C₁₋₁₀ alquilo)".

- En relación con "arilo" y "heteroarilo" la expresión "mono o polisustituido" en el significado de esta invención, es entendido que quiere decir la sustitución única o múltiple, es decir, dos, tres o cuatro veces, de uno o más átomos de hidrógeno en el sistema de anillos, cada una mutuamente independiente con sustituyentes seleccionados desde el grupo que comprende F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; R⁰; C(=O)H; C(=O)R⁰; CO₂H; C(=O)OR⁰; CONH₂; C(=O)NHR⁰; C(=O)N(R⁰)₂; OH; OR⁰; O-(C₁₋₈ alquilo)-O; O-C(=O)-R⁰; O-C(=O)-O-R⁰; O-(C(=O)-NH-R⁰); O-C(=O)-N(R⁰)₂; O-S(=O)₂-R⁰; O-S(=O)₂OH; O-S(=O)₂OR⁰; O-S(=O)₂NH₂; O-S(=O)₂NHR⁰; O-S(=O)₂N(R⁰)₂; NH₂; NH-R⁰; N(R⁰)₂; NH-C(=O)-R⁰; NH-C(=O)-O-R⁰; NH-C(=O)-NH₂; NH-C(=O)-NH-R⁰; NH-C(=O)-N(R⁰)₂; NR⁰-C(=O)-R⁰; NR⁰-C(=O)-O-R⁰; NR⁰-C(=O)-NH₂; NR⁰-C(=O)-NH-R⁰; NR⁰-C(=O)-N(R⁰)₂; NH-S(=O)₂OH; NH-S(=O)₂R⁰; NH-S(=O)₂OR⁰; NH-S(=O)₂NH₂; NH-S(=O)₂NHR⁰; NH-S(=O)₂N(R⁰)₂; NR⁰-S(=O)₂OH; NR⁰-S(=O)₂R⁰; NR⁰-S(=O)₂OR⁰; NR⁰-S(=O)₂NH₂; NR⁰-S(=O)₂NHR⁰; NR⁰-S(=O)₂N(R⁰)₂; SH; SR⁰; S(=O)R⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂OH; S(=O)₂OR⁰; S(=O)₂NH₂; S(=O)₂NHR⁰; S(=O)₂N(R⁰)₂, en uno u opcionalmente diferentes átomos, en que un sustituyente puede por turno por si mismo opcionalmente ser mono o polisustituido.
- La polisustitución se realiza con sustituyentes idénticos o diferentes.

- Sustituyentes "arilo" y "heteroarilo" preferidos son F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; R⁰; C(=O)(R⁰ o H); C(=O)O(R⁰ o H); C(=O)N(R⁰ o H)₂; OH; OR⁰; -O-(C₁₋₈ alquilo)-O-; O-(C₁₋₈ alquilo)-O-C₁₋₈ alquilo; OCF₃; N(R⁰ o H)₂; N(R⁰ o H)-C(=O)-R⁰; N(R⁰ o H)-C(=O)-N(R⁰ o H)₂; SH; SCF₃; SR⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂O(R⁰ o H); S(=O)₂-N(R⁰ o H)₂.

Los compuestos de acuerdo con la invención están definidos por sustituyentes, por ejemplo por R¹, R² y R³ (1^{ra} generación de sustituyentes), los que por turno son opcionalmente sustituidos (2^{da} generación de sustituyentes). Dependiendo de la

definición, estos sustituyentes de los sustituyentes pueden ellos mismos ser de nuevo sustituidos (3^{ra} generación de sustituyentes). Por ejemplo, si $R^3 = R^0$ donde

R^0 = arilo (1^{ra} generación de sustituyente), entonces el arilo puede ser sustituido por sí mismo, es decir, con NHR^0 , donde $R^0 = C_{1-10}$ alquilo (2^{da} generación de sustituyentes).

- 5 Esto da el grupo funcional arilo- NHC_{1-10} alquilo. C_{1-10} alquilo puede entonces ser sustituido por sí mismo de nuevo, por ejemplo con Cl (3^{ra} generación de sustituyentes). Esto entonces da en total el grupo funcional arilo- NHC_{1-10} alquilo-Cl.

- 10 En una realización preferida la 3^{ra} generación de sustituyentes no puede, sin embargo, ser sustituida de nuevo, es decir, entonces no hay 4^{ta} generación de sustituyentes.

- 15 En otra realización preferida la 2^{da} generación de sustituyentes no puede ser sustituida de nuevo, es decir, tampoco hay 3^{ra} generación de sustituyentes. En otras palabras, en ésta realización los grupos funcionales para R^0 a R^{23} pueden ser cada uno opcionalmente sustituido, pero entonces los varios sustituyentes no pueden por sí mismos ser sustituidos de nuevo.

- 20 Si un radical está más de una vez en una molécula, tal como por ejemplo el radical R^0 , entonces éste radical puede tener distintos significados para diferentes sustituyentes: por ejemplo, si ambos $R^{11} = R^0$ y $R^{15} = R^0$, entonces arilo puede representar $R^{11}R^0$ y $R^{15}R^0$ puede ser representado por C_{1-10} alquilo.

- 25 En algunos casos los compuestos de acuerdo con la invención están definidos por sustituyentes los que junto al (los) átomo(s) de carbono o heteroátomo(s) uniéndolos como miembro o miembros del anillo forman un anillo, por ejemplo un C_{3-7} cicloalquilo o un heterociclilo, cada uno saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido. Estos sistemas de anillos así formados pueden fusionarse opcionalmente a (hetero)arilo, es decir, a un arilo tal como fenilo o un heteroarilo tal como piridilo, en que el radical (hetero)arilo, puede ser no sustituido o mono o polisustituido. Los sistemas de anillos así formados se fusionan de preferencia a un arilo, particularmente a fenilo. Si los sustituyentes R^{11} y R^{13} , por ejemplo, forman un anillo ciclohexilo con los átomos de carbono uniéndolos, entonces este anillo ciclohexilo puede ser fusionado al fenilo para formar tetrahidronaftilo.

- 35 Dentro del significado de ésta invención el término "sal formada con un ácido fisiológicamente compatible", se entiende que son sales del ingrediente activo individuales con ácidos inorgánicos u orgánicos los que son fisiológicamente – particularmente cuando se usan en humanos y/o mamíferos – compatible. El clorhídrico es particularmente preferido. Ejemplos de ácidos fisiológicamente compatibles son: ácido clorhídrico, ácido

bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico, ácido sacarínico, ácido monometil sebácico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3-, o 4-aminobenzoico, 5
 10 ácido 2, 4, 6-trimetilbenzoico, ácido α -lipoico, acetilglicina, ácido hipúrico, ácido fosfórico y/o aspártico. Ácido cítrico y ácido clorhídrico son particularmente preferidos.

10 Sales fisiológicamente compatibles con cationes o bases son sales del compuesto individual como anión con por lo menos un catión, de preferencia inorgánico, los que son fisiológicamente – particularmente cuando se usan en humanos y/o mamíferos – compatibles.

15 Particularmente preferidas son las sales de alcali y metales alcalino-térreos, pero también sales de amonio, pero en particular (mono) o (di)sodio, (mono) o (di)potasio, magnesio o sales de calcio.

20 En una realización preferida el sustituyente R^1 es seleccionado desde el grupo que consiste de C_{1-10} alquilo, de preferencia C_{1-6} alquilo, o C_{2-10} heteroalquilo, cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; C_{3-7} cicloalquilo, de preferencia C_{3-6} cicloalquilo, cada uno saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido; C_{1-8} unido-alquilo C_{3-7} cicloalquilo, de preferencia C_{3-6} cicloalquilo, cada uno saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido, en que la cadena alquilo puede ser ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida, mono o polisustituida; C_{1-8} alquilo-unido heteroarilo, no sustituida o mono o polisustituida, en que la cadena alquilo puede ser ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida, mono o polisustituida; o C_{1-8} alquilo-unido arilo, no sustituido o mono o polisustituido, en que la cadena alquilo puede ser no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida;

30 y el sustituyente R^2 es seleccionado desde el grupo que consiste de H o C_{1-10} alquilo, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido.

35 En otra realización preferida el sustituyente R^1 es seleccionado desde el grupo que consiste de C_{1-10} alquilo, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido; C_{3-7} cicloalquilo, saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido; fenilo, tienilo, o piridilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido; C_{1-4} alquilo-unido, C_{3-7} cicloalquilo, saturado o no saturado, o sustituido o mono o polisustituido, en que la cadena alquilo puede ser ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida; C_1 .

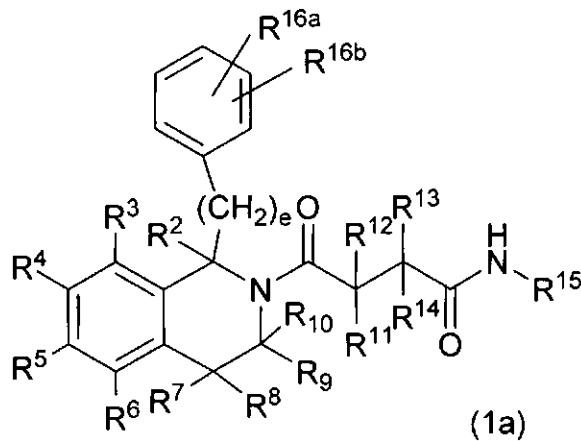
- 4alquilo-unido tienilo o piridilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido, en que la cadena alquilo puede ser ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida, mono o polisustituida; o C₁₋₄ alquilo-unido fenilo, no sustituida o mono o polisustituida, en que la cadena alquilo puede ser no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida; y el sustituyente R² es seleccionado desde el grupo que consiste de H o C₁₋₁₀ alquilo, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido.

En una realización posterior el sustituyente R¹ es seleccionado desde el grupo que consiste de:

10

C₁₋₁₀ alquilo, saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido: o

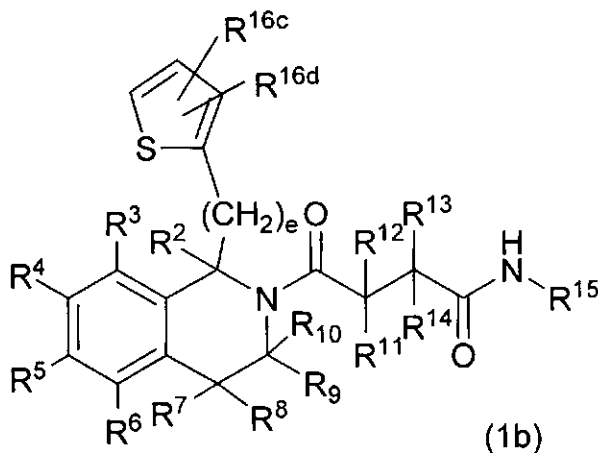
De acuerdo con la fórmula general (1a) indicada abajo muestra (CH₂)_e-unido fenilo



15

mono o disustituido con R^{16a} y/o R^{16b};

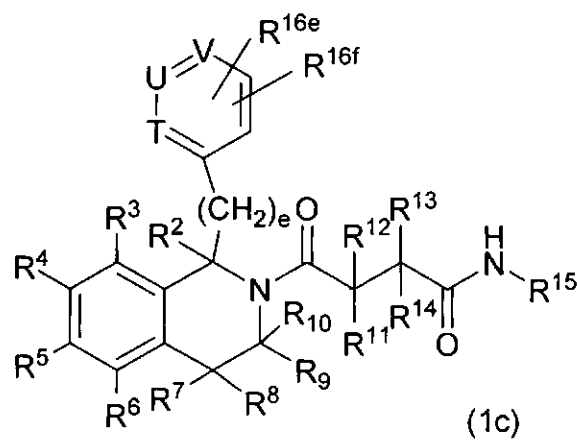
o, de acuerdo con la fórmula general (1b) indicada abajo muestra (CH₂)_e-unido tienilo,



20

mono o disustituido con R^{16c} y/o R^{16d};

O de acuerdo con la fórmula general (1c) , indicada abajo muestra (CH₂)_e-unido piridilo,

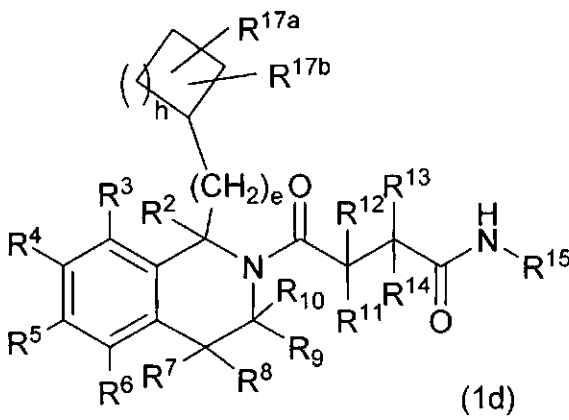


mono o disustituido con R^{16e} y/o R^{16f};

5

en que solo 1 de los sustituyentes T, U y V representan N y el resto de los sustituyentes en cada caso representa CH ;

ó de acuerdo con la fórmula general (1d) indicada abajo muestra (CH₂)_e-unido C₃₋₇ cicloalquilo



10

mono o disustituido R^{17a} y/o R^{17b};

en que h representa 0, 1, 2, 3 ó 4, de preferencia representa 0;

15

y el sustituyente R² representa en cada caso H;

en que e representa en cada caso 0, 1, 2, 3 ó 4, de preferencia 0;

20

R^{16a}, R^{16b}, R^{16c}, R^{16d}, R^{16e} y R^{16f} son cada uno mutua e independientemente elegidos

desde el grupo que consiste de H, F, Cl, Br, CN, NH₂, OCF₃, SCF₃, CF₃, C₁₋₈ alquilo

o O-C₁₋₈ alquilo, cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no
sustituido o mono o polisustituido; arilo, heteroarilo, cada uno no sustituido o mono o
5 polisustituido ;

R^{17a} y R^{17b} son mutua e independientemente elegidos desde el grupo que consiste de H,
F, Cl, Br, CN, NH₂, OCF₃, SCF₃, CF₃, C₁₋₈ alquilo o O-C₁₋₈ alquilo, cada uno saturado o no
10 saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo,
heteroarilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido;

R^{16a} y R^{16b} son de preferencia mutua e independientemente elegidos desde el grupo que
consiste de H, F, Cl, CH₃, OCH₃ y CF₃; R^{16a} y R^{16b} cada uno de preferencia representa H.
15

R^{16c} y R^{16d} son de preferencia mutua e independientemente elegidos desde el grupo que
consiste de H, F, Cl, CH₃, OCH₃ y CF₃; R^{16c} y R^{16d} cada uno de preferencia representa H.

R^{16e} y R^{16f} son de preferencia mutua e independientemente elegidos desde el grupo que
20 consiste de H, F, Cl, CH₃, OCH₃ y CF₃; R^{16e} y R^{16f} cada uno de preferencia representa H.

h de preferencia representa 2 ó 3, particularmente preferible por 3.

R^{17a} y R^{17b} son mutua e independientemente elegidos de preferencia desde el grupo que
25 consiste de H, F, Cl, Br, CH₃, OCH₃ y CF₃; R^{17a} y R^{17b} particularmente preferible cada uno
representa H.

Compuestos que tienen las fórmulas (1^a) y (1^b) son más particularmente preferidos.

30 En otra realización preferida el sustituyente R¹ es seleccionado desde el grupo que
consiste de C₁₋₆ alquilo o C₃₋₆ cicloalquilo, cada uno saturado, ramificado o no ramificado,
no sustituido.

35 En otra realización preferida los sustituyentes R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son mutua e
independientemente seleccionados desde el grupo que consiste de H; F; Cl; Br; I; NO₂;
CF₃; CN; R⁰; C(=O)(R⁰ o H); C(=O)O(R⁰ o H); C(=O)N(R⁰ o H)₂; OH; OR⁰; O-(C₁₋₈ alquilo)-
O; O-(C₁₋₈ alquilo)-O-C₁₋₈ alquilo; OCF₃; N(R⁰ o H)₂; N(R⁰ o H)-C(=O)-R⁰; N(R⁰ o
H)-C(=O)-N(R⁰ o H)₂; SH; SCF₃; SR⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂O(R⁰ o H); S(=O)₂-N(R⁰ o H)₂.

Los sustituyentes R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son mutua e independientemente seleccionados desde el grupo que consiste de H; F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN; NH_2 , NH-C_{1-8} alquilo; $\text{N(C}_{1-8}\text{ alquilo)}_2$; NH-C(=O)C_{1-8} alquilo; NH-C(=O) arilo; NH-C(=O) heteroarilo; C_{1-8} alquilo; CF_3 ; CHO; C(=O)C_{1-8} alquilo; C(=O) arilo; C(=O) heteroarilo; CO_2H ; C(=O)O-C_{1-8} alquilo; C(=O)O arilo; C(=O)O heteroarilo; CONH_2 ; C(=O)NH-C_{1-8} alquilo; $\text{C(=O)N(C}_{1-8}\text{ alquilo)}_2$; C(=O)NH arilo; C(=O)N(arilo)_2 ; C(=O)NH heteroarilo; $\text{C(=O)N(heteroarilo)}_2$; $\text{C(=O)N(C}_{1-8}\text{ alquilo)(arilo)}$; $\text{C(=O)N(C}_{1-8}\text{ alquilo)(heteroarilo)}$; $\text{C(=O)N(heteroarilo)(arilo)}$; OH; O-C_{1-8} alquilo; OCF_3 ; $\text{O-(C}_{1-8}\text{ alquilo)-O}$; $\text{O-(C}_{1-8}\text{ alquilo)-O-C}_{1-8}$ alquilo; O-benzilo; O-arilo; O-heteroarilo; O-C(=O)C_{1-8} -alquilo; O-C(=O)arilo ; $\text{O-C(=O)heteroarilo}$; SH; S-C_{1-8} alquilo; SCF_3 ; S-benzilo; S-arilo; S-heteroarilo; arilo; heteroarilo; C_{3-7} cicloalquilo; heterociclilo o C_{1-8} alquilo-unido arilo, heteroarilo, C_{3-7} cicloalquilo o heterociclilo.

Los sustituyentes R^3 , R^4 , R^5 y R^6 particularmente de preferencia cada uno mutua e independientemente se seleccionan desde el grupo que consiste de H; F; Cl; Br; CN; CF_3 ; NH_2 ; OCF_3 ; SCF_3 ; C_{1-8} alquilo; O-C_{1-8} alquilo; $\text{NH(C}_{1-8}\text{ alquilo)}$; $\text{N(C}_{1-8}\text{ alquilo)}_2$; OH; y SH.

De forma más particularmente preferente los sustituyentes R^3 , R^4 , R^5 y R^6 cada uno mutua e independientemente son seleccionados desde el grupo que consiste de H; F; Cl; OCH_3 ; CH_3 ; CF_3 y OCF_3 .

En particular R^3 y R^5 cada uno represente H y R^4 y R^6 son cada uno mutua e independientemente seleccionados desde el grupo que consiste de H; F; OCH_3 ; CH_3 y CF_3 .

En otra realización preferida los sustituyentes R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} son cada uno mutua e independientemente seleccionados desde el grupo que consiste de H, C_{1-10} alquilo, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido.

Los sustituyentes R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} son particularmente de preferencia mutua e independientemente seleccionados desde el grupo que consiste de H o CH_3 .

En otra realización preferida el sustituyente R^{11} se selecciona desde el grupo que consiste de H; F; Cl; Br; CN; C_{1-10} alquilo, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; fenilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido; C_{1-4} alquilo-unido fenilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido, en que la cadena alquilo puede en cada caso ser ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituido o mono o polisustituido;

y R^{13} es seleccionado desde el grupo que consiste de H; F; Cl; Br; CN; C_{1-10} alquilo, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; fenilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido;

5 C_{2-4} alquilo-unido fenilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido, en que la cadena alquilo en cada caso puede estar ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituido o mono o polisustituido;

10 o R^{11} y R^{13} juntos con los átomos de carbono uniéndolos como miembros del anillo forman un cicloalquilo o heterociclilo, cada uno saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido, opcionalmente fusionado al fenilo, no sustituido o mono o polisustituido.

15 R^{11} es de preferencia seleccionado desde el grupo que consiste de H; C_{1-10} alquilo, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido; fenilo, no sustituido o mono o polisustituido; C_{1-4} alquilo-unido fenilo, no sustituido o mono o polisustituido, en que la cadena alquilo puede ser ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida o mono o polisustituida; y el radical R^{13} puede ser seleccionado desde el grupo que consiste de H; C_{1-10} alquilo, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido; fenilo, no sustituido o mono o polisustituido; C_{2-4} alquilo-unido fenilo, no sustituido o mono o polisustituido, en que la cadena alquilo en cada caso puede ser ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida o mono o polisustituida.

25 R^{11} es seleccionado de preferencia desde el grupo que consiste de H; C_{1-4} alquilo, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido; fenilo o benzilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido;

y el radical R^{13} es seleccionado desde el grupo que consiste de H; C_{1-4} alquilo, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido; fenilo, no sustituido o mono o polisustituido.

30

Los radicales R^{11} y R^{13} particularmente son seleccionados más preferiblemente desde el grupo que consiste de H y CH_3 ; en particular R^{11} y R^{13} cada uno representa H.

35 En otra realización preferida R^{12} y R^{14} son cada uno mutua e independientemente seleccionados desde el grupo que consiste de H; C_{1-10} alquilo, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido.

R^{12} y R^{14} son de preferencia cada uno mutua e independientemente seleccionados desde el grupo que consiste de H; C_{1-4} alquilo, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido.

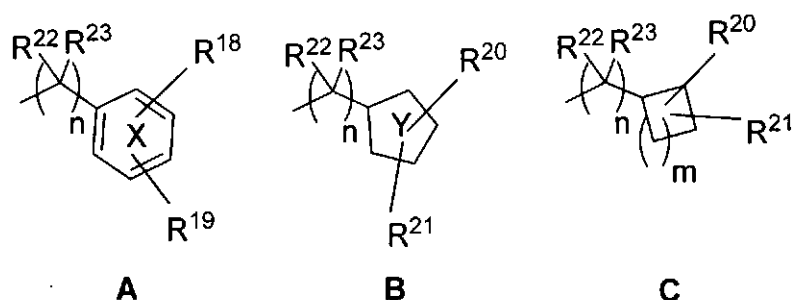
- 5 Los radicales R^{12} y R^{14} particularmente son seleccionados más preferiblemente desde el grupo que consiste de H y CH_3 ; en particular R^{12} y R^{14} cada uno representa H.

- 10 En otra realización preferida el sustituyente R^{15} es seleccionado desde el grupo que consiste de C_{3-10} alquilo o C_{2-10} heteroalquilo, cada uno; saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; C_{3-7} cicloalquilo, saturado o no saturado, no sustituido, o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido; C_{1-8} alquilo unido C_{3-7} cicloalquilo, saturado o no saturado, no sustituido, o mono o polisustituido, en que la cadena alquilo en cada caso puede ser ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida, mono o polisustituida;
- 15 C_{1-8} alquilo-unida arilo o heteroarilo, cada una no sustituida, o mono o polisustituida, en que la cadena alquilo puede ser en cada caso ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida, mono o polisustituida.

- 20 El sustituyente R^{15} de preferencia se selecciona desde el grupo que consiste de C_{3-10} alquilo o C_{2-10} heteroalquilo, cada uno saturado o no saturado; ramificado o no ramificado, no sustituido, o mono o polisustituido; C_{3-7} cicloalquilo, saturado o no saturado, no sustituido, o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, no sustituido, o mono o polisustituido; C_{1-8} alquilo unido C_{3-7} cicloalquilo, saturado o no saturado, no sustituido, o mono o polisustituido, en que la cadena alquilo puede ser en cada caso ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida, mono o polisustituida;
- 25 C_{1-8} alquilo unido arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido, en que la cadena alquilo puede ser en cada caso ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida o mono o polisustituida; con la condición de que si R^{15} representa a heteroarilo, el heteroarilo está unido por un átomo de carbono en el heteroarilo.

30

El radical R^{15} particularmente preferible representa a C_{3-10} alquilo, saturado o no saturado; ramificado o no ramificado, no sustituido, mono o polisustituido; o es seleccionado desde las siguientes estructuras A, B o C,



en que

5 $n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$ ú 8 ; particularmente de preferencia representa $0, 1, 2$ ó 3 , en particular representa 1 ;

$m = 0, 1, 2$ ó 3 ;

10 el anillo X puede contener uno o dos átomos de N como miembro(s) del anillo; el anillo Y contiene por lo menos 1 heteroátomo seleccionado desde N, O ó S y puede contener hasta 3 heteroátomos mutua e independientemente seleccionados desde N, O ó S; y/o puede contener una o dos uniones dobles;

15 R^{18} y R^{19} mutua e independientemente representan H; F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN; R^0 ; $C(=O)(R^0$ o H); $C(=O)O(R^0$ ó H); $C(=O)N(R^0$ ó H) $_2$; OH; OR^0 ; O-(C $_{1-8}$ alquilo)-O; O-(C $_{1-8}$ alquilo)-O-C $_{1-8}$ alquilo; N(R^0 o H) $_2$; N(R^0 ó H)-C(=O)- R^0 ; N(R^0 ó H)-C(=O)-N(R^0 ó H) $_2$; SH; SR^0 ; S(=O) $_2R^0$; S(=O) $_2O(R^0$ ó H); S(=O) $_2$ -N(R^0 ó H) $_2$ H;

20 ó R^{18} y R^{19} junto con los átomos de carbono o nitrógeno uniéndolos como miembros del anillo forman un arilo o heteroarilo fusionado anillo fenilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido; o un C $_{3-7}$ cicloalquilo o heteroarilo fusionado al anillo fenilo o heteroarilo, cada uno saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido;

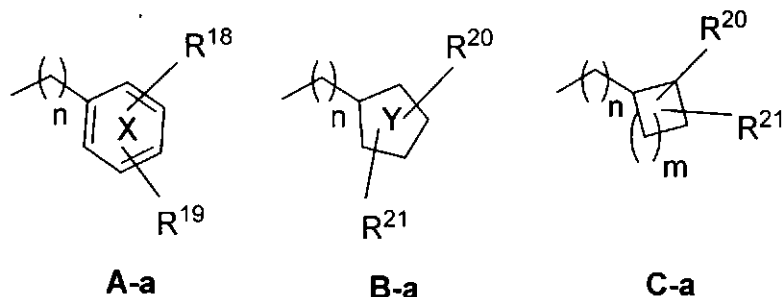
25 ó R^{20} y R^{21} juntos con los átomos de carbono o heteroátomos uniéndolos como miembros del anillo forman un arilo o heteroarilo fusionado al anillo Y, cada uno no sustituido o mono o polisustituido;

R^{22} y R^{23} mutua e independientemente representan H; ó C $_{1-10}$ alquilo, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido.

30

Los compuestos en los cuales R^{15} tiene el significado de la subestructura A son particularmente preferidos.

En otra realización preferida el radical R^{15} es seleccionado desde las siguientes subestructuras **A-a**, **B-a** ó **C-a**,



5 en que

n representa 0, 1, 2 ó 3 de preferencia particularmente representa 1;

m = 0, 1, 2 ó 3;

10

el anillo X puede contener un átomo de N como miembro del anillo;

el anillo Y contiene un heteroátomo seleccionado desde N, O ó S y/o contiene una o dos uniones dobles;

15

R^{18} y R^{19} mutua e independientemente representan H; F; Cl; Br; I; NO_2 ; CN; NH_2 ;

C_{1-10} alquilo, saturado o no saturado; ramificado o no ramificado, no sustituido; benzilo; CF_3 ; $NH(C_{1-10} \text{ alquilo})$; $N(C_{1-10} \text{ alquilo})_2$; OH; $O-C_{1-10} \text{ alquilo}$; OCF_3 ; $O-(C_{1-10} \text{ alquilo})-O$; O-benzilo; SH; $S-C_{1-10} \text{ alquilo}$; SCF_3 ; S-benzilo; fenilo, no sustituido o mono o polisustituido;

20

ó R^{18} y R^{19} juntos con el átomo de carbono uniéndolos como miembros del anillo forman un fenilo o heteroarilo fusionado al anillo fenilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido;

25

R^{20} y R^{21} juntos con los átomos de carbono o heteroátomos uniéndolos como miembros del anillo forman un fenilo fusionado al anillo Y, cada uno no sustituido o mono o polisustituido;

ó R^{20} y R^{21} juntos con los átomos de carbono o heteroátomos uniéndolos como miembros del anillo forman un arilo o heteroarilo fusionado al anillo Y, cada uno no sustituido o mono o polisustituido.

30

R^{22} y R^{23} mutua e independientemente representan H ó CH_3 , en particular R^{22} y R^{23} cada uno representa H.

Los compuestos en los cuales R^{15} tiene el significado de la estructura A-a son más particularmente preferidos, en que;

N significa 0, 1, 2 ó 3, en particular 1;

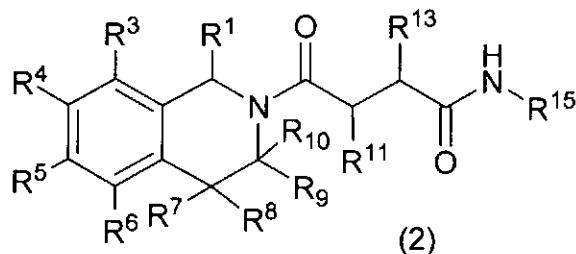
el anillo X no contiene átomos N como miembros del anillo;

R^{18} y R^{19} mutua e independientemente representan H; F; Cl; Br; CN; NH_2 ; C_{1-4} alquilo; CF_3 ; OH; O- C_{1-4} alquilo; OCF_3 ; ó SCF_3 ; en particular R^{18} y R^{19} mutua e independientemente representan H; F; Cl; CH_3 , OCH_3 ó CF_3 ;

ó R^{18} y R^{19} junto con el anillo fenilo X forman un indazolilo, no sustituido o mono o polisustituido; o juntos con los átomos de carbono del anillo fenilo X uniéndolos como miembros del anillo forman O- CH_2 -O; ó O- CH_2 - CH_2 -O.

Otra realización preferida de los compuestos de acuerdo con la invención que tiene

la fórmula general (1) tiene la fórmula general (2)



donde

R^1 representa a C_{1-10} alquilo, de preferencia C_{1-6} alquilo, o C_{2-10} heteroalquilo, cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; C_{3-7} cicloalquilo, de preferencia C_{3-6} cicloalquilo, cada uno saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido; fenilo, tienilo o piridilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido; fenilo tienilo o piridilo cada uno no sustituido o mono o polisustituido; C_{1-8} alquilo-unido C_{3-7} cicloalquilo, saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido; C_{1-8} alquilo-unido fenilo, no sustituido o mono o polisustituido, en que la cadena alquilo puede ser ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida; ó C_{1-8} alquilo-unido a tienilo o piridilo, no sustituido o mono o polisustituido, en

que la cadena alquilo puede ser ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida o mono o polisustituida;

5 R^3 , R^4 , R^5 y R^6 cada uno mutual e independientemente representan H; F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN; R^0 ; $\text{C}(=\text{O})(R^0 \text{ ó } \text{H})$; $\text{C}(=\text{O})\text{O}(R^0 \text{ ó } \text{H})$; $\text{C}(=\text{O})\text{N}(R^0 \text{ ó } \text{H})_2$; OH; OR^0 ; O-(C_{1-8} alquilo)-O; O-(C_{1-8} alquilo)-O- C_{1-8} alquilo; $\text{N}(R^0 \text{ ó } \text{H})_2$; $\text{N}(R^0 \text{ ó } \text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^0$; $\text{N}(R^0 \text{ ó } \text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(R^0 \text{ ó } \text{H})_2$; SH; SR^0 ; $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^0$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{O}(R^0 \text{ ó } \text{H})$; $\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(R^0 \text{ ó } \text{H})_2$;

10 R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} mutua e independientemente representan H; ó C_{1-4} alquilo, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituida o mono o polisustituida;

R^{11} y R^{13} cada uno independientemente representan H; C_{1-10} alquilo, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituida o mono o polisustituida;

15 ó R^{11} y R^{13} juntos con el átomo de carbono uniéndolos como miembros del anillo forman un C_{3-7} cicloalquilo o heterociclilo, cada uno, saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido;

20 R^{15} representa C_{3-10} alquilo, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; C_{3-7} cicloalquilo, saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido; C_{1-8} alquilo-unido C_{3-7} cicloalquilo, saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido, en que la cadena alquilo en cada caso puede ser ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida o mono o polisustituida; C_{1-8} alquilo-unido arilo o heteroarilo, cada una sustituida o mono o polisustituida, en que la cadena alquilo puede ser en cada caso 25 ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida o mono o polisustituida.

Los compuestos que tienen la fórmula general (1) ó (2) son particularmente preferidos en que;

30 R^1 es seleccionado desde C_{1-10} alquilo, de preferencia C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, de preferencia C_{3-6} cicloalquilo, cada uno ramificado o no ramificado, saturado, no sustituido; fenilo no sustituido o mono o disustituido con sustituyentes mutua e independientemente seleccionados desde el grupo que consiste de F, Cl, CH_3 , OCH_3 y CF_3 ; tienilo, no sustituido o mono o disustituido con F, Cl, CH_3 , OCH_3 ó CF_3 ; piridilo, no sustituido o mono 35 o disustituido con F, Cl, CH_3 , OCH_3 ó CF_3 ; C_{1-3} alquilo-unido fenilo, no sustituido, en que la cadena alquilo es no ramificada, saturada y no sustituida;

R^2 es seleccionada desde H ó CH_3 , pero de preferencia representa H;

R^3 , R^4 , R^5 y R^6 cada uno mutua e independientemente representa H; F; Cl; CH_3 ; OCH_3 ó CF_3 ;

R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} cada uno mutua e independientemente representan H ó CH_3 ;

5

R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} cada uno mutua e independientemente representan H ó CH_3 ;

R^{15} representa C_{1-10} alquilo, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado; fenilo, no sustituido o mono o disustituido con sustituyentes mutua e independientemente seleccionados desde el grupo que consiste de F, Cl, CH_3 , OCH_3 y CF_3 ;

10

C_{1-4} alquilo-unido fenilo, no sustituido o mono o disustituido con sustituyentes mutua e independientemente seleccionados desde el grupo que consiste de F, Cl, CH_3 , OCH_3 , CF_3 , $-O-CH_2-O-$; C_{1-4} alquilo-unido naftilo, tienilo, furanilo, indolilo o piridilo, cada uno no sustituido; indazolilo no sustituido o mono sustituido con CH_3 .

15

Compuestos que tiene la formula general (1) ó (2) son mas particularmente preferidos en que

20

R^1 es seleccionado desde metilo, prop-2-il, 2-metil-prop-2-il y ciclohexilo; fenilo, no sustituido; tienilo, no sustituido; piridilo, no sustituido;

R^2 significa H;

R^3 y R^5 cada uno significa H;

25

R^4 y R^6 cada uno mutua e independientemente significa H; F; CF_3 ; CH_3 ; ó OCH_3 ;

R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} cada uno mutua e independientemente significa H ó CH_3 ;

30

R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} representa H;

35

R^{15} representa C_{1-4} alquilo, saturado y no ramificado; fenilo, no sustituido o mono o disustituido con sustituyentes mutua e independientemente seleccionados desde el grupo que consiste de F, Cl, y OCH_3 ; benzilo, no sustituido o mono o disustituido con sustituyentes mutua e independientemente seleccionados desde el grupo que consiste F; Cl; CH_3 ; OCH_3 ; CF_3 ; $-O-CH_2-O-$; C_{2-4} alquilo unido fenilo, no sustituido; CH_2 -unido naftilo, tienilo, furanilo o piridilo cada uno no sustituido; C_2H_4 -unido-indolilo, no sustituido; indazolilo mono sustituido con CH_3 .

Particularmente preferidos son los compuestos del grupo que comprende:

- 1 Ácido 4-Oxo-4-(1-fenilo-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)-N-(3-(trifluoroMetil)benzil) butirico Amida;
- 5 2 Ácido 4-(1-Metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-4-oxo-N-[3-(trifluoroMetil)fenilo]Metil] butirico Amida;
- 3 Ácido 4-Oxo-4-(1-tien-2-il-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)-N-(3-(trifluoroMetil)benzil) butirico Amida;
- 4 Ácido 4-Oxo-4-[1-(4-piridil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-N-[3-(trifluoroMetil)fenilo]Metil] butirico Amida;
- 10 5 Ácido 4-(7-Fluoro-1-fenilo-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)-4-oxo-N-(3-(trifluoroMetil)benzil) butírico Amida;
- 6 Ácido 4-(5-Fluoro-1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-4-oxo-N-[3-(trifluoroMetil)fenilo]Metil] butírico Amida;
- 15 7 Ácido 4-Oxo-4-(1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-N-[2-(trifluoroMetil)fenilo]Metil] butírico Amida;
- 8 Ácido 4-Oxo-4-(1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-N-[4-(trifluoroMetil)fenilo]Metil] butirico Amida;
- 9 Ácido 4-(4-Metil-1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-4-oxo-N-[3-(trifluoroMetil)fenilo]Metil] butirico Amida;
- 20 10 Ácido 4-(4,4-DiMetil-1-fenilo-1,3-dihidroisoquinolina-2-il)-4-oxo-N-[3-(trifluoroMetil)fenilo]Metil] butirico Amida;
- 11 Ácido 4-(7-Metoxi-1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-4-oxo-N-[3-(trifluoroMetil)fenilo]Metil] butirico Amida;
- 25 12 Ácido 4-(5-Metoxi-1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-4-oxo-N-[3-(trifluoroMetil)fenilo]Metil] butirico Amida;
- 13 Ácido 4-(3-Metil-1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-4-oxo-N-[3-(trifluoroMetil)fenilo]Metil] butirico Amida;
- 14 Ácido N-(2-Clorofenilo)-4-oxo-4-(1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il) butirico Amida;
- 30 15 Ácido N-(2,1,3-Benzotiadiazol-4-il)-4-oxo-4-(1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il) butírico Amida;
- 16 Ácido N-(1-Metil-6-indazolil)-4-oxo-4-(1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il) butírico Amida;
- 35 17 Ácido N-(2-FurilMetil)-4-oxo-4-(1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il) butírico Amida;
- 18 Ácido N-Benzil-4-oxo-4-(1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il) butirico Amida;

- 19 Ácido 4-Oxo-4-(1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-N-(2- piridilMetil)butírico Amida;
- 20 Ácido N-[(4-Metoxifenilo)Metil]-4-oxo-4-(1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)butírico Amida;
- 5 21 Ácido 4-Oxo-N-fenetil-4-(1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il) butírico Amida;
- 22 Ácido 4-Oxo-4-(1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-N-(4-piridilMetil) butírico Amida;
- 23 Ácido 4-Oxo-4-(1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-N-(3-fenilopropil) butírico Amida;
- 10 24 Ácido N-[2-(1H-Indol-3-il)etil]-4-oxo-4-(1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il) butírico Amida;
- 25 Ácido 4-(5,7-DiMetil-1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-N-(4-Metoxifenilo)-4-oxoButírico Amida;
- 26 Ácido N-(2-Clorofenilo)-4-(5,7-diMetil-1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-4-oxoButírico Amida;
- 15 27 Ácido 4-(5,7-DiMetil-1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-N-(1-Metil-6-indazolil)-4-oxoButírico Amida;
- 28 Ácido 4-(5,7-DiMetil-1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-N-(2-FurilMetil)-4-oxoButírico Amida;
- 20 29 Ácido N-Benzil-4-(5,7-diMetil-1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-4-oxoButírico Amida;
- 30 Ácido 4-(5,7-DiMetil-1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-4-oxo-N-(2-piridilMetil)butírico Amida;
- 31 Ácido 4-(5,7-DiMetil-1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-N-[(4-Metoxifenilo)Metil]-4-oxoButírico Amida;
- 25 32 Ácido 4-(5,7-DiMetil-1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-4-oxo-N-fenetilButírico Amida;
- 33 Ácido 4-(5,7-DiMetil-1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-4-oxo-N-(3-fenilopropil) butírico Amida;
- 30 34 Ácido N-(4-Metoxifenilo)-4-(5-Metil-1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-4-oxoButírico Amida;
- 35 35 Ácido N-(2-Clorofenilo)-4-(5-Metil-1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-4-oxoButírico Amida;
- 36 Ácido N-(1-Metil-6-indazolil)-4-(5-Metil-1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-4-oxoButírico Amida;
- 37 Ácido N-(2-FurilMetil)-4-(5-Metil-1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-4-oxoButírico Amida;

- 38 Ácido N-Benzil-4-(5-Metil-1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-4-oxoButírico Amida;
- 39 Ácido 4-(5-Metil-1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-4-oxo-N-(2-piridilMetil) butírico Amida;
- 5 40 Ácido N-[(4-Metoxifenilo)Metil]-4-(5-Metil-1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-4-oxoButírico Amida;
- 41 Ácido 4-(5-Metil-1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-4-oxo-N-fenetilButírico Amida;
- 10 42 Ácido 4-(5-Metil-1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-4-oxo-N-(3-fenilopropil) butírico Amida;
- 43 Ácido N-(4-Metoxifenilo)-4-(7-Metil-1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-4-oxoButírico Amida;
- 44 Ácido N-(2-Clorofenilo)-4-(7-Metil-1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-4-oxoButírico Amida;
- 15 45 Ácido N-(1-Metil-6-indazolil)-4-(7-Metil-1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-4-oxoButírico Amida;
- 46 Ácido N-(2-FurilMetil)-4-(7-Metil-1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-4-oxoButírico Amida;
- 47 Ácido N-Benzil-4-(7-Metil-1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-4-oxoButírico Amida;
- 20 48 Ácido 4-(7-Metil-1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-4-oxo-N-(2-piridilMetil)butírico Amida;
- 49 Ácido N-[(4-Metoxifenilo)Metil]-4-(7-Metil-1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-4-oxoButírico Amida;
- 25 50 Ácido 4-(7-Metil-1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-4-oxo-N-fenetilButírico Amida;
- 51 Ácido 4-(7-Metil-1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-4-oxo-N-(4-piridilMetil) butírico Amida;
- 52 Ácido 4-Oxo-4-(1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-N-(2-thienylMetil) butírico Amida;
- 30 53 Ácido N-[(2-Clorofenilo)Metil]-4-oxo-4-(1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il) butírico Amida;
- 54 Ácido N-[(2,4-DiClorofenilo)Metil]-4-oxo-4-(1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il) butírico Amida;
- 35 55 Ácido N-[(3,4-DiClorofenilo)Metil]-4-oxo-4-(1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il) butírico Amida;

- 56 Ácido 4-Oxo-4-(1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-N-(p-tolilMetil) butírico Amida;
- 57 Ácido N-(1,3-Benzodioxol-5-ilMetil)-4-oxo-4-(1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il) butírico Amida;
- 5 58 Ácido N-[(3-Fluorofenilo)Metil]-4-oxo-4-(1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il) butírico Amida;
- 59 Ácido N-[(2-Fluorofenilo)Metil]-4-oxo-4-(1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il) butírico Amida;
- 60 Ácido N-[(4-Fluorofenilo)Metil]-4-oxo-4-(1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il) butírico Amida;
- 10 61 Ácido N-[(2,5-Difluorofenilo)Metil]-4-oxo-4-(1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il) butírico Amida;
- 62 Ácido N-(1-NaphthylMetil)-4-oxo-4-(1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il) butírico Amida;
- 15 63 Ácido 4-(7-Metil-1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-4-oxo-N-propilButírico Amida;
- 64 Ácido 4-(5-Metil-1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-4-oxo-N-propilButírico Amida;
- 65 Ácido 4-(5,7-DiMetil-1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-4-oxo-N-propilButírico Amida;
- 20 66 Ácido 4-Oxo-4-(1-fenilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-N-propilButírico Amida;
- 67 Ácido 4-Oxo-4-(1-(2-tolil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-N-[[3-(trifluoroMetil)-fenilo]Metil] butírico Amida;
- 68 Ácido 4-Oxo-4-(1-(2-tolil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-N-[[4-(trifluoroMetil)-fenilo]Metil]butírico Amida;
- 25 69 Ácido 4-Oxo-4-(1-(2-tolil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-N-[[2-(trifluoroMetil)-fenilo]Metil] butírico Amida;
- 70 Ácido 4-Oxo-4-(1-(2-tolil)-6-Metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-N-[[3-(trifluoroMetil)-fenilo] Metil] butírico Amida;
- 30 71 Ácido 4-(1-(2-Metil-prop-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-4-oxo-N-[[3-(trifluoroMetil)fenilo] Metil] butírico Amida;
- 72 Ácido 4-(1-Ciclohexil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-4-oxo-N-[[3-(trifluoro Metil)-fenilo] Metil]butírico Amida;
- 73 Ácido 4-Oxo-4-(1-(2-fluorofenilo)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-N-[[3-(trifluoroMetil)fenilo] Metil] butírico Amida;
- 35 74 Ácido 4-Oxo-4-(1-(2-fluorofenilo)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-N-[[3-(trifluoroMetil)fenilo] Metil] butírico Amida;

o las sales fisiológicamente compatibles de ellos.

Las amidas ácidas tetrahydroisoquinolinil-4-oxobutírico sustituidas de acuerdo con la invención y los correspondientes ácidos, bases, sales y solvatos son adecuados como ingredientes farmacéuticamente activos en productos medicinales.

5

La invención por lo tanto también provee un producto medicinal que contiene por lo menos una amida ácida tetrahydroisoquinolinil-4-oxobutírico sustituida de acuerdo con la invención que tiene la fórmula general (1), en que los radicales R^1 a R^{15} tienen el significado dado antes, y opcionalmente uno o más sustancias auxiliares farmacéuticamente compatibles.

10

Los productos medicinales de acuerdo con la invención opcionalmente contienen, en suma al por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención, aditivos adecuados y/o sustancias auxiliares, incluyendo materiales de transporte, rellenos, solventes, diluyentes, tinturas y/o envolturas, y pueden ser administradas en forma de dosis líquidas en la forma de soluciones inyectables, gotas o jugos, en forma de dosis semi-sólidas en la forma de gránulos, tabletas, pelets, parches, cápsulas, yesos/spray yesos o aerosoles. La opción de sustancias auxiliares, etc., y la cantidad de ellas que se usa depende de si el producto medicinal es vía administración oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo en la piel, membrana mucosa o en los ojos. Las preparaciones en la forma de tabletas, pastillas, cápsulas, gránulos, gotas, jugos, y almíbares son adecuados para administración oral; las soluciones, suspensiones, fácilmente reconstituibles preparaciones secas y sprays son adecuados para administración parenteral, tópica e inhalativa. Los compuestos de acuerdo con la invención en formulación almacenada, en forma disuelta o en yeso, opcionalmente agregando agentes que promuevan la penetración a la piel, son preparaciones adecuadas para administración percutáneas. Las formas de preparación adecuadas para administración oral o percutánea pueden llevar los compuestos de acuerdo con la invención en una base de liberación retardada. Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden ser usados en formas de depósito de largo alcance, tales como implantes o bombas implantadas, por ejemplo. Otros ingredientes adicionales activos conocidos por la persona experimentada en el arte se pueden agregar en principio a los productos medicinales de acuerdo con la invención.

15

20

25

30

35

Estos productos medicinales de acuerdo con la invención son adecuados para influir canales KCNQ2/3 y ejercer una acción agonista o antagónica, en particular agonista.

Los productos medicinales de acuerdo con la invención son de preferencia adecuados para el tratamiento de desórdenes o enfermedades que son al menos parcialmente mediados por canales KCNQ2/3.

- 5 Los productos medicinales de acuerdo con la invención de preferencia son adecuados para el tratamiento de una o más enfermedades escogidas desde el grupo que consiste de dolor, de preferencia dolor que se escogen desde el grupo que consiste de dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor muscular y dolor inflamatorio, epilepsia, incontinencia urinaria, estados de ansiedad, dependencia, manía, desórdenes bipolares,
- 10 migraña, enfermedades cognitivas, disquinesia asociada a la distonía, y/o incontinencia urinaria.

- Los productos medicinales de acuerdo con la invención son de preferencia particularmente adecuados para el tratamiento del dolor, muy particularmente preferible para el dolor
- 15 crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio y dolor muscular.

Los productos medicinales de acuerdo con la invención son más particularmente adecuados de preferencia para el tratamiento de la epilepsia.

- 20 La invención también provee el uso de por lo menos un ácido amida tetrahidro isoquinolinil-4-oxobutírico de acuerdo con la invención y opcionalmente una o más sustancias auxiliares farmacéuticamente compatibles para la preparación de un producto medicinal para el tratamiento de desórdenes o enfermedades que están por lo menos parcialmente mediadas por canales KCNQ2/3.

- 25 Se da preferencia al uso de por lo menos un ácido amida tetrahidroisoquinolinil-4-oxobutírico de acuerdo con la invención y opcionalmente una o más sustancias auxiliares para la preparación de un producto medicinal para el tratamiento del dolor, de preferencia el dolor que se escoge desde el grupo que consiste de dolor agudo, dolor crónico, dolor
- 30 neuropático, dolor muscular, y dolor inflamatorio; epilepsia, incontinencia urinaria, estados de ansiedad, dependencia, manía, desórdenes bipolares, migraña, enfermedades cognitivas, disquinesias asociadas a distonía y/o incontinencia urinaria.

- Particularmente preferido es el uso de por lo menos un ácido amida tetrahidroisoquinolinil-
- 35 4-oxobutírico sustituido de acuerdo con la invención y opcionalmente una o más sustancias auxiliares farmacéuticamente compatibles para la preparación de un producto medicinal para el tratamiento del dolor, muy particularmente preferible el dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio y dolor muscular.

También particularmente preferido es el uso de por lo menos un ácido amida tetrahydroisoquinolinil-4-oxobutírico sustituido de acuerdo con la invención y opcionalmente una o más sustancias auxiliares farmacéuticamente compatibles para la preparación de un producto medicinal para el tratamiento de la epilepsia.

5

La invención también provee por lo menos un ácido amida tetrahydroisoquinolinil-4-oxobutírico sustituido de acuerdo con la invención y opcionalmente una o más sustancias auxiliares farmacéuticamente compatibles para el tratamiento de desórdenes o enfermedades que son por lo menos parcialmente mediadas por canales KCNQ2/3.

10

La invención también provee por lo menos un ácido amida tetrahydroisoquinolinil-4-oxobutírico sustituido de acuerdo con la invención y opcionalmente una o más sustancias auxiliares farmacéuticamente compatibles para el tratamiento del dolor, de preferencia desde el grupo que consiste de dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor muscular y dolor inflamatorio; epilepsia, incontinencia urinaria, estados de ansiedad, dependencia, manía, desórdenes bipolares, migraña, enfermedades cognitivas, disquinesia asociada a distonía y/o incontinencia urinaria.

15

Particularmente preferido es por lo menos un ácido amida tetrahydroisoquinolinil-4-oxobutírico sustituido de acuerdo con la invención y opcionalmente una o más sustancias auxiliares farmacéuticamente compatibles para el tratamiento del dolor, muy particularmente preferible el dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio y dolor muscular.

20

Particularmente preferido es también por lo menos un ácido amida tetrahydroiso-quinolinil-4-oxobutírico sustituido de acuerdo con la invención y opcionalmente una o más sustancias auxiliares farmacéuticamente compatibles para el tratamiento de la epilepsia.

25

La invención también provee el uso de un ácido amida tetrahydroisoquinolinil-4-oxobutírico sustituido de acuerdo con la invención y opcionalmente una o más sustancias auxiliares farmacéuticamente compatibles para el tratamiento de desórdenes o enfermedades que son por lo menos parcialmente mediadas por los canal KCNQ2/3.

30

Se da preferencia al uso de por lo menos un ácido amida tetrahydroisoquinolinil-4-oxobutírico sustituido de acuerdo con la invención y opcionalmente una o más sustancias auxiliares farmacéuticamente compatibles para el tratamiento del dolor, de preferencia del dolor que se escoge desde el grupo que consiste de dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor muscular y dolor inflamatorio; epilepsia, incontinencia urinaria, estados

35

de ansiedad, dependencia manía, desórdenes bipolares, migraña, enfermedades cognitivas, disquinesia asociada a distonía y/o incontinencia urinaria.

La efectividad contra el dolor se puede demostrar por ejemplo en el modelo de Bennett o Chung (Bennett, G.J. y Xie, Y.K., una mononeuropatía periférica en rata que produce sensación de desórdenes de dolor similares a los que se ven en el hombre, Dolor 1988, 33 (1), 87-107; Kim, S.H. y Chung, J.M., un modelo experimental para neuropatía periférica producida por una ligadura segmental del nervio espinal en la rata, Dolor 1992, 50 (3), 355-363). La efectividad contra la epilepsia se puede demostrar por ejemplo en el modelo rata DBA/2 (De Sarro et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2001, 363, 330-336).

El ácido amida tetrahidroisoquinolinil-4-oxobutírico sustituido de acuerdo con la invención de preferencia tiene un valor de EC_{50} ó a lo más $11 \mu M$ ó a lo más $5 \mu M$, más preferible a lo más $3 \mu M$ ó a lo más $2 \mu M$, aún más preferible a lo más $1,5 \mu M$ ó a lo más $1 \mu M$, más preferible a lo más $0,8 \mu M$ ó a lo más $0,6 \mu M$ y en particular a lo más $0,4 \mu M$ ó a lo más $0,2 \mu M$. Los métodos para determinar el valor de EC_{50} son conocidos por la persona experimentada en el arte. El valor de EC_{50} de preferencia es determinado por fluorometría, particularmente preferible por el método descrito en "Experimentos farmacológicos".

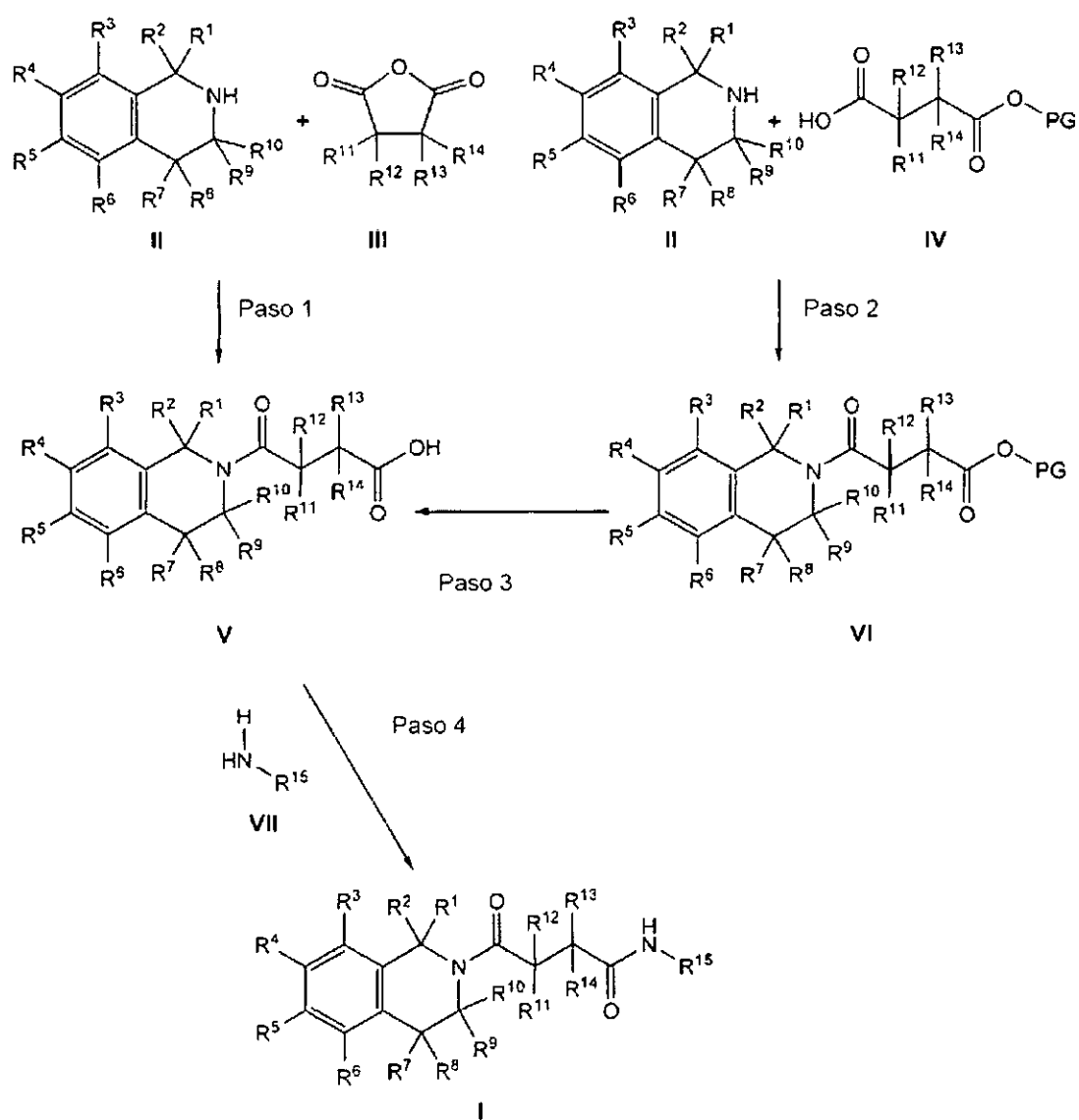
La invención también provee métodos para preparar el ácido amida tetrahidroisoquinolinil-4-oxobutírico sustituido de acuerdo con la invención.

Los componentes químicos y de la reacción usados en las reacciones descritas abajo son obtenidos comercialmente o se pueden producir por métodos convencionales conocidos por la persona experimentada en el arte.

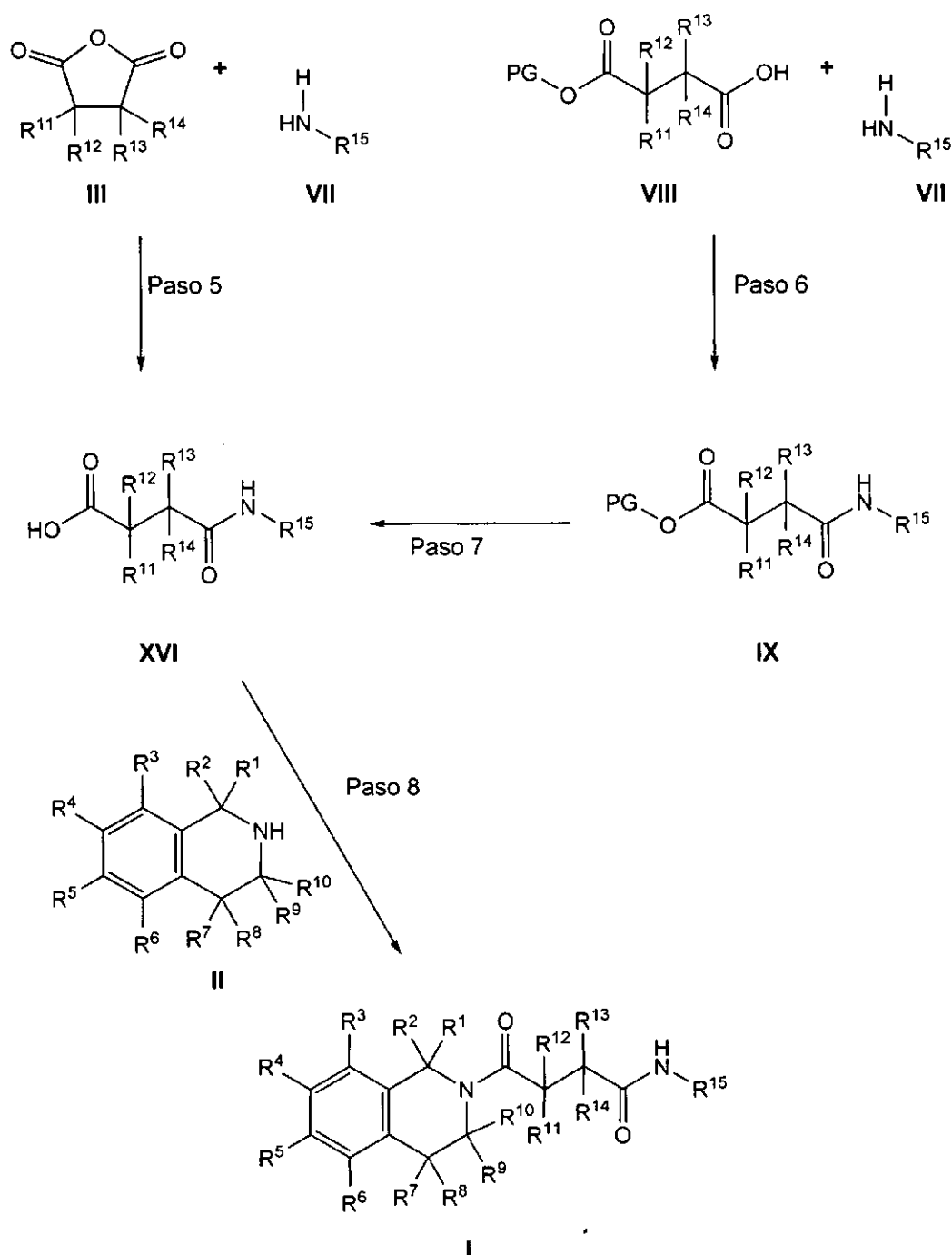
Métodos de preparación general

Esquema 1:

30



Esquema 2:



En el **paso 1**, las aminas que tienen la fórmula general **II** se hacen reaccionar con anhídridos succínicos que tienen la fórmula general **III**, en un medio de reacción, seleccionado de preferencia desde el grupo que consiste en, acetona, acetonitrilo, cloroformo, dioxano, diclorometano, etanol, acetato de etilo, nitrobencono, metanol y tetrahidrofurano, opcionalmente en presencia de una base inorgánica, de preferencia carbonato de potasio, o una base orgánica, seleccionada de preferencia desde el grupo que consiste de trietilamina, piridina, dimetilaminopiridina, y diisopropilamina, de preferencia a temperaturas de $-20^{\circ}C$ a $160^{\circ}C$, para formar ácidos carboxílicos que tienen la fórmula general **V**.

En el **paso 2**, los ácidos carboxílicos que tienen la fórmula general **IV**, en que PG representa un grupo C₁₋₆ alquilo, de preferencia metilo, etilo, isopropilo o ter-butilo, se hacen reaccionar con aminas que tienen la fórmula general **II** por el método descrito en el paso 4 para formar compuestos que tienen la fórmula general **VI**.

5

Alternativamente en el paso 2, los compuestos que tienen la fórmula general **IV**, en que PG representa un grupo C₁₋₆ alquilo, de preferencia metilo, etilo, isopropilo o ter-butilo, primero se activan a la función ácida, por ejemplo por conversión al ácido halida correspondiente, de preferencia ácido clorhídrico, o en ésteres reactivos, de preferencia ésteres pentefluorofenólico, y después se hacen reaccionar con aminas que tienen la fórmula general **II** en un medio de reacción, de preferencia seleccionado desde el grupo que consiste de éter dietílico, tetrahidrofurano, acetonitrilo, metanol, etanol, dimetil formamida y diclorometano, con o sin la adición de por lo menos una base orgánica ó inorgánica, por ejemplo trietilamina, dimetilaminopiridina, piridina ó diisopropilamina, opcionalmente en presencia de por lo menos una base orgánica, de preferencia seleccionada desde el grupo que consiste de trietilamina, dimetilaminopiridina, piridina y diisopropilamina, o una base orgánica, de preferencia a temperaturas de -20° C a 100° C, para formar compuestos que tienen la fórmula general **VI**.

En el **paso 3**, los ésteres de ácido carboxílico que tienen la fórmula general **VI**, en que PG representa un grupo C₁₋₆ alquilo, de preferencia metilo, etilo, isopropilo, o ter-butilo, se dividen, opcionalmente en un medio de reacción, de preferencia seleccionado desde el grupo que consiste de acetona, acetonitrilo, cloroformo, dioxano, diclorometano, etanol, metanol, tetrahidrofurano y agua o en una mezcla de éstos medios de reacción, opcionalmente en presencia de una base inorgánica, de preferencia LiOH o NaOH, u opcionalmente en la presencia de un ácido, de preferencia ácido fórmico, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, opcionalmente en la presencia de trietilsilano, triisopropilsilano o etanodiol, de preferencia a temperaturas de -20° C a 80° C, para formar ácidos carboxílicos que tienen la fórmula general **V**.

30

En el **paso 4**, los ácidos carboxílicos que tienen la fórmula general **V** se hacen reaccionar con aminas que tienen la fórmula general **VII**, en un medio de reacción, seleccionado de preferencia desde el grupo que consiste de éter dietílico, tetrahidrofurano, acetonitrilo, metanol, etanol, dimetil formamida y diclorometano, opcionalmente en la presencia de por lo menos un reactivo acoplador, seleccionado de preferencia desde el grupo que consiste de 1-benzotriazoliloxi-tris-(dimetilamino)fosfonium hexafluorofosfato (BOP), dicitclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC), N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (EDCI), N-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazolo[4, 5-b]piridino-1-ilmetileno]-N-metilmetanamino hexafluorofosfato N-óxido (HATU), O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-

35

tetrametiluronio hexafluorofosfato (HBTU) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), opcionalmente en la presencia de por lo menos una base inorgánica, seleccionada de preferencia desde el grupo que consiste de carbonato de potasio y carbonato de cesio, o una base orgánica, que se selecciona de preferencia desde el grupo que consiste de trietilamina, piridina, dimetilaminopiridina y diisopropiletilamina, de preferencia a 5 temperaturas de -70° C a 150° C, para formar compuestos que tienen la fórmula general I.

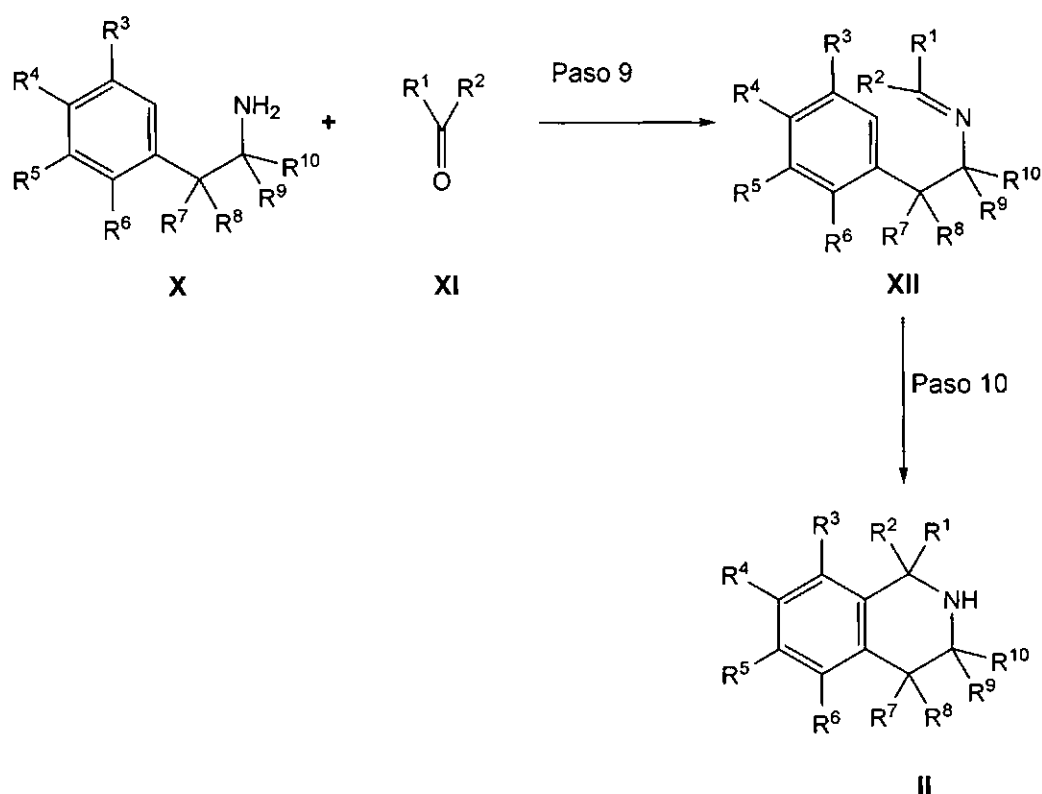
En el **paso 5**, las aminas que tienen la fórmula general VII se hacen reaccionar con anhídridos succínicos que tienen la fórmula general III, por el método descrito en el paso 10 1, para formar ácidos carboxílicos que tienen la fórmula general XVI.

En el **paso 6**, las aminas que tienen la fórmula general VII se hacen reaccionar con ácidos carboxílicos que tienen la fórmula general VIII, por el método descrito en el paso 2, para formar compuestos que tienen la fórmula general IX.

En el **paso 7**, los ésteres de ácidos carboxílicos que tienen la fórmula general IX, en que PG representa un grupo C₁₋₆ alquilo, de preferencia metilo, etilo, isopropilo o ter-butilo, son divididos por el método descrito en el paso 3 para formar ácidos carboxílicos que tienen la fórmula general XVI.

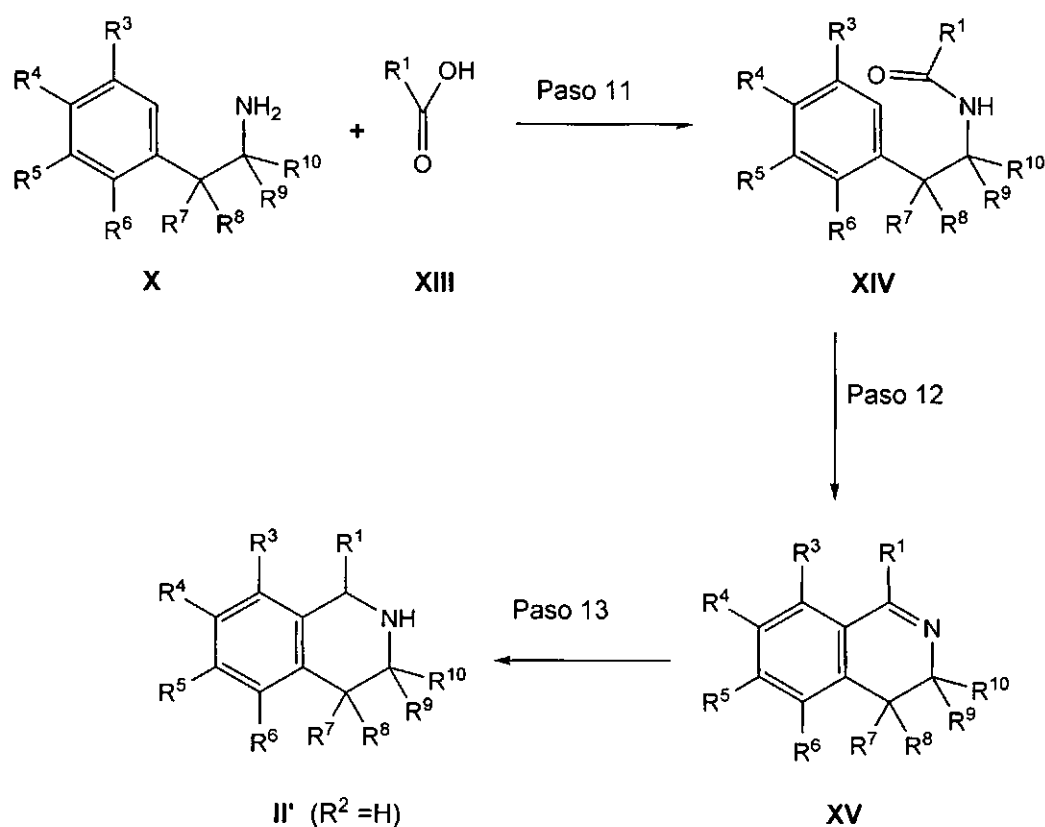
En el **paso 8**, las aminas que tienen la fórmula general II se hacen reaccionar con ácidos carboxílicos que tienen la fórmula general XVI, por el método descrito en el paso 4, para formar compuestos que tienen la fórmula general I.

25 **Esquema 3 (síntesis Pictet-Spengler):**



En el **paso 9**, las aminas que tienen la fórmula general **X** se hacen reaccionar con
 5 quetonas o aldehídos ($R^2=H$) que tienen la fórmula general **XI**, en un medio de reacción,
 que se selecciona de preferencia desde el grupo que consiste de acetonitrilo, cloroformo,
 diclorometano, éter dietílico, etanol, metanol, tetrahidrofurano, tolueno y xileno,
 opcionalmente en la presencia de una base inorgánica, de preferencia carbonato de
 potasio, o una base orgánica, que se selecciona de preferencia desde el grupo que
 10 consiste de trietilamina, piridina, dimetilaminopiridina y diisopropiletilamina, de preferencia
 a temperaturas de $0^\circ C$ a $160^\circ C$, para formar iminas que tienen la fórmula general **XII**.

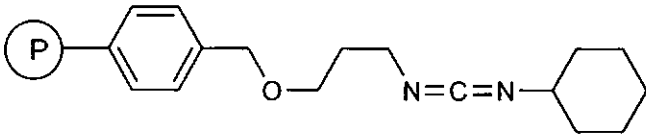
En el **paso 10**, las iminas que tienen la fórmula general **XII** son cíclicas, opcionalmente en
 un medio de reacción, que se selecciona de preferencia desde el grupo que consiste de
 benzeno, etanol, metanol, tolueno, agua y xileno, con la adición de un ácido, , que se
 15 selecciona de preferencia desde el grupo que consiste de ácido clorhídrico, ácido
 trifluoroacético o ácido trifluorometanosulfónico, de preferencia a temperaturas de $0^\circ C$ a
 $160^\circ C$, para formar compuestos que tienen la fórmula general **II**.

Esquema 4 (Síntesis Bischler-Napieralski):

- 5 En el **paso 11**, las aminas que tienen la fórmula general **X** se hacen reaccionar con ácidos carboxílicos que tienen la fórmula general **XIII**, por el método descrito en el paso 4, para formar amidas que tienen la fórmula general **XIV**.

- 10 En el **paso 12**, las amidas que tienen la fórmula general **XIV** se hacen cíclicas en un medio de reacción, que se escoge de preferencia desde el grupo que consiste de benceno, cloroformo, tolueno o xileno, en la presencia de un reactivo adecuado para hacerlo cíclico, de preferencia tricloruro de fosforilo o pentacloruro fosforoso, opcionalmente con la adición de pentóxido fosforoso, de preferencia a temperaturas de 20° C a 150° C, para formar compuestos que tienen la fórmula general **XV**.
- 15 En el **paso 13**, los compuestos que tienen la fórmula general **XIV** son reducidos en un medio de reacción, que se escoge de preferencia desde el grupo que consiste de éter dietílico, etanol, ácido acético, metanol y tetrahidrofurano, en la presencia de un agente reductor adecuado, que se escoge de preferencia desde el grupo que consiste de hidruro bórico de sodio, hidruro cianobórico de sodio, hidruro aluminio de litio o hidrógeno, opcionalmente con la adición de un catalizador, que se escoge de preferencia desde el grupo que consiste de paladio, platino, óxido de platino, o níquel Raney, opcionalmente con la adición de una base orgánica que se escoge de preferencia desde el grupo que consiste de amonio, trietilamina y diisopropil etilamina, de preferencia a temperaturas de -20° C a 100° C, para formar compuestos que tienen la fórmula general **II'** (R²=H).

Descripción de las síntesis de ejemplo**Abreviaciones**

5	AcOH	ácido acético
	aq.	Acuoso
	salmuera	solución acuosa saturada de NaCl
	d	días
	DCM	diclorometano
10	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
	EDC	cloruro N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil carbodiimida
	EE	acetato de etilo
	éter	éter dietílico
	sat.	Saturado
15	h	hora(s)
	HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato
	HOAt	7-aza-1-hidroxi-1H-benzotriazol
	HOBt	1-hidroxi-benzotriazol
20	sol.	solución
	m/z	razón masa-a-carga
	M	molar
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
25	max.	Máximo
	min	minutos
	MS	espectrometría de masa
	N/A	no disponible
	Net ₃	triethylamina
30	PS carbodiimida	un polímero-unido carbodiimida que tiene la siguiente estructura
		
		Cargando: 0,9-1,4 mmol/g
		Tamaño de la partícula: 75-150 µm
35	PPA	ácido polifosfórico
	RG	retigabina
	RT	temperatura ambiente 23+- 7° C

SC	cromatografía de columna en gel de sílice
THF	tetrahidrofurano
vv	proporción por volumen

- 5 Todos los materiales iniciales que no se describen explícitamente fueron obtenidos ya sea comercialmente (los proveedores se pueden encontrar por ejemplo en la Base de Datos Symyx^R Productos Químicos Disponibles de MDL, San Ramón,) US), o su síntesis está ya cuidadosamente descrita en la literatura especializada (los procedimientos experimentales se pueden encontrar por ejemplo en la base de datos Reaxys^R de Elsevier, Amsterdam, NL), o se pueden preparar por métodos conocidos por la persona experta en el arte.
- 10

Gel de sílice 60 (0,040 – 0,063 mm) se usó en la fase estacionaria de la cromatografía de columna (SC).

- 15 La caracterización analítica de todos los intermediarios y compuestos de ejemplo se realizó por medio de espectroscopía ¹H-NMR. También se realizó un análisis por espectroscopía de masa (MS, m/z establecido por [M+H]⁺) para todos los compuestos de ejemplo e intermediarios seleccionados.

Síntesis de intermediarios**Síntesis del intermediario VVV01: ácido 4-oxo-4-(3(trifluorometil)benzilamino) butírico**

- 5 Una solución de 15,0 g (85,6 mmol) de (3-(trifluorometil)fenil)metilamina en éter (40 ml) se agregó por goteo a una suspensión de 7,5 g (85,6 mmol) de anhídrido succínico en éter (450 ml) por un período de 30 min. Entonces la mezcla se agitó por 72 h a temperatura ambiente. El depósito obtenido se filtró y se secó. Después de la cromatografía de columna (EE / MeOH 1:1) del residuo, se obtuvieron 10,4 g (37,8 mmol, 44%) de ácido 4-oxo-4-(3-(trifluorometil)benzilamino) butírico

Síntesis del intermediario VVV04: ácido 4-(7-fluoro-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)-4-oxobutírico.**a) síntesis de N-(4-fluorofenetil)benzamida**

- 15 1,5 g (10,8 mmol) de HOAt se agregaron a una solución de 15,0 g (108,0 mmol) de 4-fluorofenetilamina y 13,2 g (108,0 mmol) de ácido benzoico en DCM y la mezcla se enfrió a 0° C. 22,8 g (119,0 mmol) de EDC se agregaron entonces a ésta temperatura y entonces la mezcla se agitó por 16 h a RT. La solución de reacción entonces se lavó sucesivamente con 1M de ácido clorhídrico acuoso (2 x 300 ml), una solución acuosa 2M de NaOH (300 ml) y salmuera (200 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, filtrado y concentrado a un volumen pequeño al vacío. 20,5 g (84,2 mmol, 78%) de N-(4-fluorofenetil)benzamida fueron obtenidos como residuo.

b) Síntesis de 7-fluoro-1-fenil-3,4-dihidroisoquinilina

- 25 Una mezcla de 12,5 g (51,4 mmol) de N-(4-fluorofenetil)benzamida y ácido polifosfórico (150 ml) se calentó a 150°C por 5 días. Entonces la solución caliente se vertió en agua y la reacción se detuvo por la adición de NaHCO₃. Se extrajo con DCM (3 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a un pequeño volumen al vacío. 3,2 g del producto crudo 7-fluoro-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina fueron obtenidos como residuo, el cual se hizo reaccionar sin mas purificación adicional.

- 35 c) Síntesis de 7-fluoro-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinilina 0,65 g (17,1 mmol) de NaBH₄ se agregaron en porciones a una solución de 3,2 g (max. 14,2 mmol) del producto crudo 7-fluoro-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina en EtOH (80 ml) y entonces la mezcla se agitó por 16 h a RT. Después la mezcla se concentró a un volumen pequeño al vacío y el residuo se recogió con DCM (200 ml). Se lavó con agua y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a un pequeño volumen. 7-Fluoro-1-fenil-1,2,3,4-

tetrahidroisoquinolina se obtuvo como producto crudo, el que se hizo reaccionar otra vez sin purificación adicional.

d) Síntesis de ácido 4-(7-fluoro-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)-4-oxobutírico.

- 5 5,0 g (49,7 mmol) de anhídrido succínico y 4,0 ml (28,4 mmol) de NEt_3 se agregaron en sucesión a una solución del producto crudo 7-fluoro-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolina (max. 14,2 mmol) en MeCN (200 ml) y la mezcla se agitó por 16 h a RT. Después se concentró a un pequeño volumen al vacío y el residuo se recogió con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (300 ml). Se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Las fases orgánicas
- 10 combinadas se lavaron con 1M de ácido clorhídrico acuoso (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a un pequeño volumen al vacío. La cromatografía de columna (heptano / EE 1:1 + 1% AcOH) del residuo produjo 1,72 g (5,3 mmol, 10% sobre 3 etapas) de ácido 4-(7-fluoro-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4-oxobutírico .

15 **Síntesis del intermediario VVV06: ácido 4-(7-metoxi-1-fenil-3,4-dihidro isoquinolin-2(1H)-il)-4-oxobutírico**

a) Síntesis de 4,98 g (19,5 mmol, 98%) de N-(4-metoxifenetil)benzamida tuvo lugar por el método descrito para el intermediario VVV04 en a).

20 b) Síntesis de 7-metoxi-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina.

Una mezcla de 4,0 g (15,7 mmol) de N-(4-metoxifenetil)benzamida y 21,1 ml (227,0 mmol) de POCl_3 en MeCN (120 ml) se puso a reflujo por 16 h. Después la mezcla se concentró a un pequeño volumen al vacío, se recogió con MeOH y de nuevo se concentró a un pequeño volumen al vacío. Este paso se repitió tres veces.

- 25 24,65 g del producto crudo 7-metoxi-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina se obtuvieron como residuo, los que se hicieron reaccionar sin más purificación.

c) Síntesis de 7-metoxi-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina 24,65 g (max. 15,7 mmol) del producto crudo de b) se hicieron reaccionar por el método descrito para el intermediario

- 30 VVV04 en c) para formar 7-metoxi-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolina. Los 6,81 g de producto crudo que fueron obtenidos se usaron sin más purificación .

d) Síntesis del ácido 4-(7-metoxi-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4-oxobutírico

- 6,81 g del producto crudo de c) se hicieron reaccionar por el método descrito para el
- 35 intermediario VVV04 en d) para formar ácido 4-(7-metoxi-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4-oxobutírico. 2,2 g (6,5 mmol, 41% sobre 3 etapas) de ácido 4-(7-metoxi-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4-oxobutírico fueron obtenidos.

Síntesis del intermediario VVV09: ácido 4-(7-Metil-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4-oxobutírico.

a) Síntesis de 7-metil-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

Una mezcla de 12,0 g (89 mmol) de 2-p-toliletilamina y 11,21 ml (111 mmol) de benzaldehído en PPA (300 g) se calentó a 100°C por 5 días. Después de enfriarla a RT se
 5 virtió en una solución acuosa saturada de K₂CO₃ (1200 ml). Después de agregar DCM (300 ml) fue agitada por 50 min a RT. Después las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 500 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a un volumen pequeño al vacío. 16,3 g de 7-metil-1-
 10 fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina fueron obtenidos como el producto crudo, el que se hizo reaccionar de nuevo sin más purificación.

b) Síntesis del ácido 4-(7-metil-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4-oxobutírico 25,5 g (255 mmol) de anhídrido succínico y 20,3 ml (146 mmol) de NEt₃ se agregaron en
 15 sucesión a una solución de 16,3 g del producto crudo 7-metil-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina de a) en MeCN (300 ml) y la mezcla se agitó por 16 h a RT. Después se concentró a un pequeño volumen al vacío. El residuo se recogió con DCM (400 ml). Después se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 400 ml). Las fases orgánicas colectadas
 20 se lavaron con ácido clorhídrico acuoso 1N (400 ml) y con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a un pequeño volumen al vacío. La cromatografía de columna (gradiente heptano / EE 1:1 → heptano / EE / AcOH 2:2:1) del residuo y la subsiguiente cristalización del residuo de EE produjeron 6,79 g (21 mmol, 24% sobre 2 etapas) de ácido 4-(7-metil-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-oxobutírico.

25

Síntesis del intermediario VVV12: 4-Metil-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Un filtro molecular 4 Å (10 g) se agregó a una solución de 1,06 g (10,0 mmol) de benzaldehído y 1,35 g (10,0 mmol) de 2-fenilpropilamina en tolueno (45 ml) y la mezcla se puso a reflujo por 4 h. Después de enfriar a RT la mezcla se filtró a través de tierra de
 30 diatomeas y el filtrado se concentró a un pequeño volumen al vacío. El residuo se disolvió en TFA (90 ml) y la solución se calentó a 120° C por 20 h. Después se concentró a un pequeño volumen al vacío y se hizo alcalino con una solución acuosa de 2N de NaOH. Después se extrajo con EE. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a un pequeño volumen al vacío. La cromatografía de columna (hexano / EE 7:3)
 35 del residuo produjo 1,74 g (7,8 mmol, 78%) de 4-metil-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

Síntesis del intermediario VVV14: 4,4-Dimetil-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

a) Síntesis de N-(2-metil-2-fenilpropil)benzamida.

4,0 ml (30 mmol) de NEt_3 y 4,22 g (30 mmol) de benzoilcloruro se agregaron en sucesión a 0°C a una solución de 1,86 g (10,0 mmol) de cloruro 2-metil-2-fenilpropilamina en DCM (30 ml) y la mezcla se agitó por 1 h a RT. Después se diluyó con DCM y se lavó con una solución acuosa al 10% de ácido clorhídrico, una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró a un pequeño volumen al vacío. 2,48 g (9,8 mmol, 98%) de N-(2-metil-2-fenilpropil) benzamida se obtuvieron como residuo, el cual se hizo reaccionar sin más purificación.

b) Síntesis de 4,4-dimetil-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina

1,42 g (10,0 mmol) de P_2O_5 y POCl_3 (4 ml) se agregaron a una solución de 1,27 g (5,0 mmol) de N-(2-metil-2-fenilpropil)benzamida en xileno (20 ml) y la mezcla se calentó a 150°C por 3 h. Después de enfriar a RT la mezcla se concentró a un pequeño volumen al vacío. El residuo se alcalinizó con una solución acuosa al 20% de NaOH. Después se extrajo con EE y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a un pequeño volumen al vacío. 634 mg (2,7 mmol) de 4,4-dimetil-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina se obtuvieron como residuo, el cual fue hecho reaccionar sin más purificación.

c) Síntesis de 4,4-dimetil-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Una solución de 471 mg (2,0 mmol) de 4,4-dimetil-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina en MeOH (6 ml) se enfrió a 0°C y 151 mg (4,0 mmol) de NaBH_4 se agregó en porciones. Después de agitar por 3 h a RT se agregó una solución acuosa saturada de NH_4Cl . Entonces la mayor parte del metanol se extrajo al vacío y el residuo se extrajo con EE. La fase orgánica se extrajo con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a un pequeño volumen al vacío. 19 mg (0,08 mmol, 4%) de 4,4-dimetil-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se obtuvieron como residuo, el cual fue hecho reaccionar sin más purificación.

Síntesis de otros intermediarios

La síntesis de otros intermediarios tuvo lugar por los métodos ya rescritos. La tabla 1 muestra que compuestos se prepararon y con que método. Los materiales iniciales y los reactivos usados en cada caso son aparentes para la persona experimentada en el arte.

Tabla 1:

Intermediario	Nombre químico	Preparación análoga intermediario	Rendimiento[%]
VVV02	4-Oxo-4-(2-ácido (trifluorometil)benzilamino)butí- rico	VVV01	28
VVV03	ácido 4-Oxo-4-(4- (trifluorometil)benzilamino)butí- rico	VVV01	30
VVV05	ácido 4-(5-Fluoro-1-fenil-3,4- dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4- oxobutírico	VVV04	12 (4 etapas)
VVV07	ácido 4-(5-Metoxi-1-fenil-3,4- dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4- oxobutírico	VVV06	51 (4 etapas)
VVV08	ácido 4-(1-fenil-3,4- dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4- oxobutírico	VVV04 d)	58
VVV10	Ácido 4-(5-Metil-1-fenil-3,4- dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4- oxobutírico	VVV09	25 (2 etapas)
VVV11	ácido 4-(5,7-Dimetil-1-fenil-3,4- dihidroisoquinolin-2(1H)-yl)-4- oxobutírico	VVV09	30 (2 etapas)
VVV13	ácido 3-Metil-1-fenil-1,2,3,4- tetrahidroisoquinolina	VVV12	39
VVV15	ácido 4-(1-(2-Tolil)-3,4- dihidroisoquinolin- 2(1H)-yl)-4-oxobutírico	VVV09	75 (2 etapas)
VVV16	ácido 4-(1-Ciclohexil-3,4- dihidroisoquinolin- 2(1H)-il)-4-oxobutírico	VVV09	58 (2 etapas)
VVV17	Ácido 4-(1-(2-Metil-prop-2-il)- 3,4- dihidroisoquinolin-2(1H)-il)- 4-oxobutírico	VVV09	98 (2 etapas)

Intermediario	Nombre químico	Preparación análoga al intermediario	Rendimiento[%]
VVV18	Ácido 4-(1-(2-Fluorofenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)- 4-oxobutirico	VVV09	84 (2 etapas)

Síntesis de los compuestos de ejemplo

Síntesis del compuesto de ejemplo: ácido amida 4-Oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-N-(3-(trifluorometil)benzil) butírico.

5

1,98 g (~2,0 mmol) de resina PS carbodiimida se agregaron a una solución de 209 mg (1,0 mmol) de 1-fenil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina y 275 mg (1,0 mmol) de ácido 4-oxo-4-(3-(trifluorometil)benzilamino) butírico (intermediario VVV01) en una mezcla de DCM y DMF (82 ml, 40:1 vv) y la mezcla se agitó por 16 h a RT. Después se filtró la resina para sacarla y se lavó con DCM y MeOH. El filtrado se concentró a un pequeño volumen al vacío. La cromatografía de columna (DCM / EtOH 40:1) del residuo produjo 287 mg (0,6 mmol, 62%) de ácido amida 4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-N-(3-(trifluorometil)benzil) butírico. MS: m/z 467,2 [M+H]⁺.

10

Síntesis del compuesto de ejemplo 3: ácido amida 4-Oxo-4-(1-tien-2-il-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-N-(3-(trifluorometil)benzil) butírico.

15

236 mg (1,1 mmol) de 1-(tiofen-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina, 380 mg (1,0 mmol) de HATU y 263 µl (1,9 mmol) de NEt₃ se agregaron en sucesión a una solución de 275 mg (1,0 mmol) de ácido 4-oxo-4-(3-trifluorometil) benzilamino) butírico (intermediario VVV01) en THF (8 ml) y después la mezcla se agitó por 24 h a RT. Después se diluyó con EE (30 ml) y se lavó dos veces con una solución acuosa 4M de NH₄Cl y con una solución acuosa 1M de NaHCO₃. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, fue filtrado y concentrado a un pequeño volumen al vacío. La cromatografía de columna (EE) del residuo produjo 410 mg (0,87 mmol, 87%) de ácido amida 4-oxo-4-(1-tien-2-il-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-N-(3-(trifluorometil)benzil) butírico. MS: m/z 473,1 [M+H]⁺.

20

25

Síntesis del compuesto de ejemplo 5: ácido amida 4-(7-Fluoro-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4-oxo-N-(3-(trifluorometil)benzil) butírico.

30

Una solución de 200 mg (0,61 mmol) de ácido 4-(7-fluoro-1-fenil-3,4-dihidroiso quinolin-2(1H)-il)-4-oxobutírico (intermediario VVV04) y 88,0 µl (0,61 mmol) de 3-trifluorometil benzilamina en DCM (15 ml) se enfrió a 0°C y entonces, 8,3 mg (0,06 mmol) HOAt y 129 mg (0,67 mmol) de EDC fueron agregados en sucesión. Después la mezcla se agitó por 16 h a temperatura ambiente. La solución de la reacción se vertió en agua (75 ml) y se extrajo con DCM (2 x 75 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa 1M de NaOH (100 ml) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a un pequeño volumen al vacío. La cromatografía de columna (heptano / EE 1:1 + 2% 7N NH₃ en MeOH) del residuo produjo 240 mg (0,50 mmol, 81%) de ácido amida 4-(7-fluoro-

35

1-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4-oxo-N-(3-(trifluorometil)benzil) butírico. MS: m/z 485,2 [M+H]⁺;

Síntesis del compuesto de ejemplo 9: ácido amida 4-(4-Metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-[3-(trifluorometil)fenil]metil] butírico.

384 mg (2,0 mmol) de EDC, 306 µl (1,8 mmol) de DIPEA y 135 mg (1,0 mmol) de HOBt se agregaron a una solución de 275 mg (1,0 mmol) de ácido 4-oxo-4-(3-(trifluorometil)benzilamino) butírico (intermediario VVV01) en DCM (13 ml) y la mezcla se agitó por 5 min a RT. Después se agregaron 268 mg (1,2 mmol) de 4-metil-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y la mezcla se agitó por otras 2 h a RT. Entonces se diluyó con DCM y se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico acuoso al 10%, una solución acuosa saturada de Na₂CO₃, una solución acuosa saturada de NH₄Cl y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a un pequeño volumen al vacío. La cromatografía de columna (hexano / EE 7:3) del residuo produjo 346 mg (0,72 mmol, 72%) de ácido amida 4-(4-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-[3-(trifluorometil)fenil]metil] butírico. MS: m/z 481,2 [M+H]⁺.

Síntesis automática de los compuestos de ejemplo 14-73

Los correspondientes derivados sustituidos del ácido 4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4-oxo-butírico (100 µmol, 0,05 M en DCM (2 ml) o en una mezcla DCM/THF (3:1 v v, 2 ml)) se colocó en un frasco seco de vidrio roscado sellado con una cubierta a RT y se agregó carbonoil diimidazol (105 µmol, 0,05 M en DCM (1 ml). Después de un tiempo de reacción de 1 h a RT se agregó el correspondiente derivado de amina (100 µmol, 0,1 M en DCM (1 ml) a RT. Después de agitar por 16 h a RT la mezcla se hidrolizó con agua (3 ml), el vaso de la reacción se escurrió y se enjuagó con DCM (2,5 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó de nuevo con agua (3 ml) y después con salmuera (3 ml). El solvente se extrajo al vacío y los productos se purificaron por HPLC. Se realizó un análisis por espectroscopía de masa el m/z (M+H)⁺ especificado fué encontrado para todos los componentes.

Síntesis de otros compuestos de ejemplo.

La síntesis de otros compuestos de ejemplo tuvo lugar por los métodos ya descritos. La tabla 2 muestra que compuestos se prepararon por cual método. Los materiales iniciales y los reactivos usados en cada caso son aparentes para la persona experta en el arte.

Tabla 2:

Ejemplo	Nombre Químico	Preparación análoga al ejemplo	Rendi- miento [%]	MS m/z [M+H] ⁺
2	Ácido 4-(1-Metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-[[3-(trifluorometil)fenil] metil] butírico amida	1	38	405,2
4	Ácido 4-Oxo-4-[1-(4-piridil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-N-[[3-(trifluorometil)fenil] metil] butírico amida	3	42	468,2
6	Ácido 4-(5-Fluoro-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-[[3-(trifluorometil)fenil] metil] butírico amida	5	92	485,2
7	Ácido 4-Oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-[[2-(trifluorometil)fenil] metil] butírico amida	3	55	467,2
8	Ácido 4-Oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-[[4-(trifluorometil)fenil] metil] butírico amida	3	68	467,2
10	Ácido 4-(4,4-DiMetil-1-fenil-1,3-dihidroisoquinolin-2-il)-4-oxo-N-[[3-(trifluorometil)fenil] metil] butírico amida	9	49	495,2
11	Ácido 4-(7-Metoxi-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-[[3-(trifluorometil)fenil] metil] butírico amida	5	18	497,2
12	Ácido 4-(5-Metoxi-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-[[3-(trifluorometil)fenil] metil] butírico amida	5	14	497,2
13	Ácido 4-(3-Metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-[[3-(trifluorometil)fenil] metil] butírico amida	5	52	481,2

Ejemplo	Nombre Químico	Preparación análoga al ejemplo	Rendi- miento [%]	MS m/z [M+H]⁺
14	Ácido N-(2-Clorofenil)-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico amida	14-73	N/A	419,1
15	Ácido N-(2,1,3-Benzotiadiazol-4-il)-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico amida	14-73	N/A	443,1
16	Ácido amida N-(1-Metil-6-indazolil)-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico	14-73	N/A	439,2
17	Ácido N-(2-FurilMetil)-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico amida	14-73	N/A	389,2
18	Ácido N-Benzil-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico amida	14-73	N/A	399,2
19	Ácido 4-Oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-(2-piridilMetil) butírico amida	14-73	N/A	400,2
20	Ácido N-[(4-Metoxifenil)Metil]-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico amida	14-73	N/A	429,2
21	Ácido 4-Oxo-N-fenetil-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico amida	14-73	N/A	413,2
22	Ácido 4-Oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-(4-piridilMetil) butírico amida	14-73	N/A	400,2
23	Ácido 4-Oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-(3-fenilpropil) butírico	14-73	N/A	427,2
24	Ácido amida N-[2-(1H-Indol-3-il)etil]-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico amida	14-73	N/A	452,2
25	Ácido 4-(5,7-DiMetil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-(4-Metoxifenil)-4-oxobutirico amida	14-73	N/A	443,2

Ejemplo	Nombre Químico	Preparación análoga al ejemplo	Rendi- miento [%]	MS m/z [M+H] ⁺
26	Ácido N-(2-Clorofenil)-4-(5,7-diMetil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxobutírico amida	14-73	N/A	447,2
27	Ácido amida 4-(5,7-DiMetil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-(1-Metil-6-indazolil)-4-oxobutírico	14-73	N/A	467,2
28	Ácido 4-(5,7-DiMetil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-(2-furilMetil)-4-oxobutírico amida	14-73	N/A	417,2
29	Ácido amida N-Benzil-4-(5,7-diMetil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxobutírico	14-73	N/A	427,2
30	Ácido 4-(5,7-DiMetil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-(2-piridilMetil) butírico amida	14-73	N/A	428,2
31	Ácido 4-(5,7-DiMetil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-[(4-Metoxifenil)Metil]-4-oxobutírico amida	14-73	N/A	457,2
32	Ácido 4-(5,7-DiMetil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-fenetilbutírico amida	14-73	N/A	441,2
33	Ácido 4-(5,7-DiMetil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-(3-fenilpropil) butírico amida	14-73	N/A	455,3
34	Ácido N-(4-Metoxifenil)-4-(5-Metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxobutírico amida	14-73	N/A	429,2
35	Ácido N-(2-Clorofenil)-4-(5-Metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxobutírico amida	14-73	N/A	433,2
36	Ácido N-(1-Metil-6-indazolil)-4-(5-Metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxobutírico amida	14-73	N/A	453,2
37	Ácido N-(2-FurilMetil)-4-(5-Metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxobutírico amida	14-73	N/A	403,2

Ejemplo	Nombre Químico	Preparación análoga al ejemplo	Rendi- miento [%]	MS m/z [M+H] ⁺
38	Ácido N-Benzil-4-(5-Metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxobutírico amida	14-73	N/A	413,2
39	Ácido 4-(5-Metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-(2-piridilMetil) butírico amida	14-73	N/A	414,2
40	Ácido N-[(4-Metoxifenil)Metil]-4-(5-Metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxobutírico amida	14-73	N/A	443,2
41	Ácido 4-(5-Metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-fenetilbutírico amida	14-73	N/A	427,2
42	Ácido 4-(5-Metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-(3-fenilpropil) butírico amida	14-73	N/A	441,2
43	Ácido N-(4-Metoxifenil)-4-(7-Metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxobutírico amida	14-73	N/A	429,2
44	Ácido N-(2-Clorofenil)-4-(7-Metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxobutírico amida	14-73	N/A	433,2
45	Ácido N-(1-Metil-6-indazolil)-4-(7-Metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxobutírico amida	14-73	N/A	453,2
46	Ácido N-(2-FurilMetil)-4-(7-Metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxobutírico amida	14-73	N/A	403,2
47	Ácido N-Benzil-4-(7-Metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxobutírico amida	14-73	N/A	413,2
48	Ácido 4-(7-Metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-(2-piridilMetil) butírico amida	14-73	N/A	414,2
49	Ácido amida N-[(4-Metoxifenil)Metil]-4-(7-Metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxobutírico	14-73	N/A	443,2

Ejemplo	Nombre Químico	Preparación análoga al ejemplo	Rendi- miento [%]	MS m/z [M+H] ⁺
50	Ácido 4-(7-Metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-fenetilbutírico amida	14-73	N/A	427,2
51	Ácido 4-(7-Metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-(4-piridilMetil) butírico amida	14-73	N/A	414,2
52	Ácido 4-Oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-(2-tienilMetil) butírico amida	14-73	N/A	405,2
53	Ácido N-[(2-Clorofenil)Metil]-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico amida	14-73	N/A	433,2
54	Ácido N-[(2,4-DiClorofenil)Metil]-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico amida	14-73	N/A	467,1
55	Ácido N-[(3,4-DiClorofenil)Metil]-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico amida	14-73	N/A	467,1
56	Ácido 4-Oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-(p-tolilMetil) butírico amida	14-73	N/A	413,2
57	Ácido N-(1,3-Benzodioxol-5-ilMetil)-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico amida	14-73	N/A	443,2
58	Ácido N-[(3-Fluorofenil)Metil]-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico amida	14-73	N/A	417,2
59	Ácido N-[(2-Fluorofenil)Metil]-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico amida	14-73	N/A	417,2
60	Ácido N-[(4-Fluorofenil)Metil]-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico amida	14-73	N/A	417,2
61	Ácido N-[(2,5-Difluorofenil)Metil]-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico amida	14-73	N/A	435,2

Ejemplo	Nombre Químico	Preparación análoga al ejemplo	Rendi- miento [%]	MS m/z [M+H] ⁺
62	Ácido N-(1-NaftilMetil)-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico amida	14-73	N/A	449,2
63	Ácido 4-(7-Metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-propilbutírico amida	14-73	N/A	365,2
64	Ácido 4-(5-Metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-propilbutírico amida	14-73	N/A	365,2
65	Ácido 4-(5,7-DiMetil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-propilbutírico amida	14-73	N/A	379,2
66	Ácido 4-Oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-propilbutírico amida	14-73	N/A	351,2
67	Ácido 4-Oxo-4-(1-(2-tolil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-[[3-(trifluorometil)-fenil] metil] butírico amida	14-73	54	481,2
68	Ácido 4-Oxo-4-(1-(2-tolil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-[[4-(trifluorometil)-fenil] metil] butírico amida	14-73	51	481,2
69	Ácido 4-Oxo-4-(1-(2-tolil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-[[2-(trifluorometil)-fenil] metil] butírico amida	14-73	59	481,2
70	Ácido 4-Oxo-4-(1-(2-tolil)-6-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -N-[[3-(trifluorometil)-fenil] metil] butírico amida	14-73	N/A	495,2
71	Ácido 4-(1-(2-Metil-prop-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-[[3-trifluorometil)fenil] metil] butírico amida	14-73	N/A	447,2

Ejemplo	Nombre Químico	Preparación análoga al ejemplo	Rendi- miento [%]	MS m/z [M+H] ⁺
72	Ácido 4-(1-Ciclohexil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-[[3-(trifluorometil)fenil] metil] butírico amida	14-73	N/A	473,2
73	Ácido 4-Oxo-4-(1-(2-fluorofenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-[[3-(trifluorometil)fenil] metil] butírico amida	14-73	N/A	485,2

Experimentos farmacológicos

Ensayo de fluorescencia usando una tinción sensible al voltaje.

- 5
- Las células CHO-K1 humanas que expresan canales KCNQ2/3 se cultivan parcialmente a 37° C, 5% CO₂ y 95% de humedad en frascos de cultivo de células (es decir frascos de TC 80 cm² Nunc.) con glucosa DMEM-alto (Sigma Aldrich, D7777) incluyendo 10% FCS (PAN Biotec, es decir 3302-P270521) o alternativamente MEM Alfa Medium (1x, líquido, Invitrogen, # 22571), 10% de suero fetal de ternero (FCS) (Invitrogen, #10270-106, inactivado por calor) y la selección necesaria de antibióticos.
- 10

15

Antes de ser mostradas para las mediciones, las células se lavan con un tampón sin Ca²⁺/Mg²⁺ (es decir Invitrogen, # 14190-094) y retirado desde el fondo del frasco de cultivo por medio de Accutase (PAA Laboratorios, #L 11-007) (incubación con Accutase por 15 min a 37° C). El conteo de células presentes entonces es determinado usando un contador de células CASY™ (modelo TCC, Sistema Schäfe) con el objeto de aplicar subsiguientemente 20.000 a 30.000 células/contenedor/100 µl del medio nutriente descrito, en función de la optimización de la densidad de la línea de células individuales, a placas de medición de 96 depósitos del tipo Corning™ CellBIND™ (microplacas negras de fondo plano y claro, #3340).

20

Entonces la incubación se realiza por una hora a temperatura ambiente, sin tratamiento con gas o ajuste de humedad, seguida por incubación por 24 horas a 37° C, 5% CO₂ y 95% de humedad.

- 25
- La tinción fluorescente sensible al voltaje del Equipo de Experimento de Potencial de Membrana (la mayor parte del formato Red™ R8123 para FLIPR, MDS Tecnologías™ Analíticas) se prepara disolviendo los contenidos de un frasco de *Componente de Equipo de Experimento de Potencial de Membrana A* en 200 ml de tampón extracelular

(ES tampón, 120 mM NaCl, 1mM KCl, 10 mM HEPES, 2 mM CaCl₂, 2 mM MgCl₂, 10 mM glucosa; pH 7,4). Después de remover el medio nutriente, las células se lavan con 200 µl de tampón ES, después se cubren con una capa de 100 µl de la solución de tinción preparada antes e incubada por 45 min a temperatura ambiente con exclusión de luz.

Las medidas de fluorescencia se llevan a efecto con un instrumento BMG Labtech FLUOstar™, BMG Labtech NOVOstar™ o BMG Labtech POLARstar™ (525 nm excitación, 560 nm emisión, en el modo de lectura de fondo). Después de la incubación de la tinción, 50 µl de las sustancias que son probadas en las concentraciones deseadas, ó 50 µl de tampón ES con propósitos de control, son introducidas en cavidades separadas de la placa de medición y se incuban 30 min a temperatura ambiente mientras son protegidas de la luz. La intensidad de la fluorescencia de la tinción entonces es medida por 5 min y el valor de la fluorescencia F_1 de cada cavidad, es determinada a un tiempo dado constante. 15µl de 100 mM de una solución de KCL (concentración final 92 mM) son entonces agregados a cada cavidad. El cambio en la fluorescencia posteriormente es medido hasta que todos los valores relevantes de las mediciones se han obtenido (principalmente 5-30 min). A un tiempo dado después de la aplicación de KCl, se determina un valor de fluorescencia F_2 , en éste caso al tiempo del peak de fluorescencia.

Para los cálculos, la intensidad de fluorescencia F_2 es comparada con la intensidad de fluorescencia F_1 , y la actividad agonista del compuesto objetivo en el canal potasio es determinada desde allí. F_2 y F_1 se calculan como sigue:

$$\left(\frac{F_2 - F_1}{F_1} \right) \times 100 = \frac{\Delta F}{F} (\%)$$

Con el objeto de determinar si una sustancia tiene actividad agonística $\frac{\Delta F}{F}$, por

ejemplo, se puede comparar con $\left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$ de células de control. $\left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$ se determina

agregando al lote de reacción solo la solución de tampón en vez de la sustancia que será probada, determinando el valor F_{1K} de la intensidad de fluorescencia, agregando los iones potasio como se describió antes y midiendo un valor de F_{2K} de la intensidad de fluorescencia.

Entonces F_{2K} y F_{1K} se calculan como sigue:

$$\left(\frac{F_{2K} - F_{1K}}{F_{1K}} \right) \times 100 = \left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K (\%)$$

Una sustancia tiene una actividad agonista en el canal de potasio si $\frac{\Delta F}{F}$ es mayor que

$$\left(\frac{\Delta F}{F}\right)_K \quad \frac{\Delta F}{F} > \left(\frac{\Delta F}{F}\right)_K$$

Independientemente de comparación de $\frac{\Delta F}{F}$ con $\left(\frac{\Delta F}{F}\right)_K$, también es posible

5 concluir que un compuesto objetivo tiene una actividad agonista en si se observa un aumento en $\frac{\Delta F}{F}$ a medida que se aumenta la dosis del compuesto objetivo.

Los cálculos de los valores de EC_{50} y IC_{50} se llevan a efecto con la ayuda de software Prism v4.0 (GraphPad Software™).

10

Mediciones con pinza de voltaje

Con el objeto de confirmar una acción agonista de KCNQ2/3 de las sustancias electrofisiológicamente, se realizaron mediciones con pinza de parche (Hmill OP, Marty A Neher E, Sakmann B, Sigworth FJ: técnicas mejoradas de pinza de parche para el registro actual de alta resolución de células y parches de membrana libre de células, Pfluer's Arch. 15 1981 Ag; 391(2):85-100) en la modalidad de pinza de voltaje en una línea de células hKCNQ2/3 CHO-K1 transfectadas. Después de la formación del gigaseal las células primero se fijaron a un potencial sostenido de -60 mV el voltaje despolarizador salta a un potencial de +20 mV se aplicaron entonces (incremento: 20 mV, duración: 1 segundo) con el objeto de confirmar la expresión funcional del típico KCNQ2/3 común. Las sustancias 20 fueron probadas a un potencial de -40 mV. Primero de todo el aumento habitual inducido por retigabina (10 μ M) a -40 mV se registró en cada célula como control positivo. Después de lavar completamente el efecto de retigabina (duración: 80 s) se aplicó (10 μ M) de la sustancia de prueba. El incremento habitual inducido por la sustancia de prueba se normalizó contra el efecto de la retigabina y se estableció como la eficacia relativa. (ver 25 más adelante).

Test de formalina en la rata

El test de formalina (Dubuisson, D y Dennis, S.G., 1977, Dolor, 4, 161 – 174) es un modelo para el dolor agudo y el dolor crónico. En los tests que se describen aquí, se analizó el 30 componente dolor crónico (fase II del test de formalina; intervalo de tiempo 21 -27 min después de la administración de formalina).

Una sola inyección de formalina en el lado dorsal de una pata trasera se usó para inducir una respuesta bifase nociceptiva en animales experimentales a los que se permite mover libremente, y la respuesta se estableció por observación de tres patrones de 35 comportamiento claramente distinguibles.

5 La formalina se administra subcutáneamente en un volumen de 50 μ l y a una concentración de 5% en el lado dorsal de la pata trasera derecha de cada animal. El vehículo y la sustancia que será probada se administran en forma intravenosa 5 minutos antes u oralmente 30 minutos antes de la inyección de formalina.

10 Los cambios del comportamiento específico, tal como levantar y sacudir la pata, cambio de peso del animal y respuestas de lamida y mordida, se observan y registran continuamente por 60 minutos después de la administración de formalina. Los cambios de comportamiento se pesan de manera diferente (cuenta 0-3) y una tasa de dolor (PR) se calcula usando la fórmula siguiente:

$$PR = [(T_0 \times 0) + (T_1 \times 1) + (T_2 \times 2) + (T_3 \times 3)] / 180.$$

15 T_0, T_1, T_2, T_3 cada una corresponde al tiempo en segundos en los que el animal mostró comportamientos 0, 1, 2, ó 3.

Ratas Sprague Dawley (enero, Belgica) se usaron como el filum. El peso de los animales es entre 180 y 200 g. El tamaño del grupo era $n = 10$.

Datos farmacológicos

20

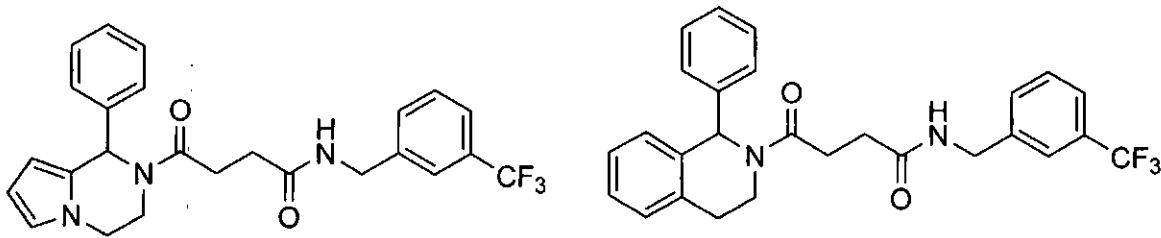
Los resultados de los datos de los modelos farmacológicos descritos arriba son sumariados en Tabla 3.

Tabla 3

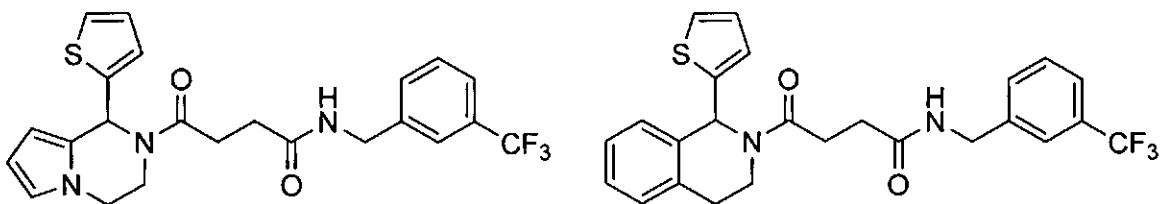
Compuest o Ejemplo	Fluorimetrí a % Eficacia @ 10 µM (Retigabin a = 100%)	Fluorimetrí a % Eficacia @ 1 µM (Retigabina = 100%)	Fluorimetrí a EC ₅₀ [µM]	Pinza de Parche % Eficacia @ 10 µM (Retigabina = 100%)	Formalin test rat i.v. @ 4.64 mg/kg % Reducción del comportami ento nociceptivo [%]
1	110		1,90	78	40
2			10,4	17	
3	134	76	1,05		
4	35	11			
5		69	0,083		
6		73	0,075		
7		12			
8		63			
9		51	0,116		
10		45	0,135		
11		30			
12		-7			
13		29			
67		112	0,215		
68		56	0,149		
69		67	0,158		

Experimentos comparativos

5 Los ácido tetrahidroisoquinolinil-4-oxobutírico amida sustituidos de acuerdo con la invención se caracterizan por una eficacia mejorada *in vitro* e *in vivo* comparada con tetrahidropirrolpirazinas sustituidas conocidas de WO 2008/046582, como los experimentos comparativos ilustrados abajo:



Ejemplo no. 2 en WO2008/046582 compuesto 1 de acuerdo con la invención

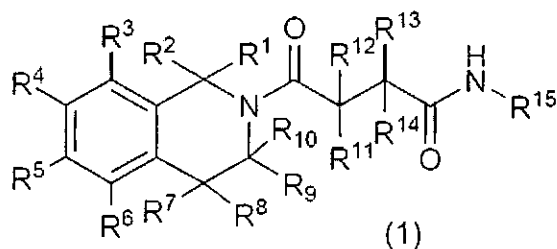


Ejemplo no. 76 en WO2008/046582 Compuesto 3 de acuerdo con la invención

	Fluorimetría % Eficacia @ 10 µM (Retigabina = 100%)	Fluorimetría EC ₅₀ [µM]	Test de Formalina en ratas i.v. @ 4,64 mg/kg % Reducción del comportamient o nociceptivo [%]
Ejemplo no. 2 en WO2008/04658 2	115	2,81	Sin efecto
1	110	1,90	40
Ejemplo no. 76 en WO2008/04658 2	113	3,29	No testeado
3	134	1,05	No testeado

REIVINDICACIONES

1. Ácido tetrahidroisoquinolinil-4-oxobutírico amidas de fórmula general (1).



5

CARACTERIZADO porque

10

R^0 representa C_{1-10} alquilo o C_{2-10} heteroalquilo, cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; C_{3-7} cicloalquilo o heterociclilo, cada uno saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido; C_{1-8} alquilo-unido C_{3-7} cicloalquilo o heterociclilo, cada uno saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido, en que la cadena alquilo puede en cada caso ser ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida o mono o polisustituida; o C_{1-8} alquilo-unido arilo o heteroarilo, cada una no sustituida o mono o polisustituida, en que la cadena alquilo en cada caso puede ser ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida o mono o polisustituida;

15

20

R^1 representa F; Cl; Br; CN; C_{1-10} alquilo o C_{2-10} heteroalquilo, cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituida o mono o polisustituida; C_{3-7} cicloalquilo o heterociclilo, saturada o no saturada, no sustituida o mono o polisustituida; arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido; C_{1-8} alquilo-unido C_{3-7} cicloalquilo o heterociclilo, cada uno saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido, en que la cadena alquilo puede ser en cada caso ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida o mono o polisustituida; C_{1-8} alquilo-unido heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido, en que la cadena alquilo puede ser ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida o mono o polisustituida; o C_{1-8} alquilo-unido arilo, no sustituido o mono o polisustituido, en que la cadena alquilo puede ser no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida;

25

30

R^2 representa a H; F; Cl; Br; o C_{1-10} alquilo, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido;

35

o R^1 y R^2 juntos con el átomo de carbono uniéndolos como miembros del anillo forman un C_{3-7} cicloalquilo o heterociclilo, cada uno saturado o no saturado, no

sustituido o mono o polisustituido, cada uno opcionalmente unido a (hetero)arilo, no sustituido o mono o polisustituido;

5 R^3, R^4, R^5 y R^6 cada uno mutua e independientemente representa H; F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN; R^0 ; $C(=O)H$; $C(=O)R^0$; CO_2H ; $C(=O)OR^0$; $CONH_2$; $C(=O)NHR^0$; $C(=O)N(R^0)_2$; OH; OR^0 ; $-O-(C_{1-8} \text{ alquilo})-O-$; $O-C(=O)-R^0$; $O-C(=O)-O-R^0$; $O-C(=O)-NH-R^0$; $O-C(=O)-N(R^0)_2$; $O-S(=O)_2-R^0$; $O-S(=O)_2OH$; $O-S(=O)_2OR^0$; $O-S(=O)_2NH_2$; $O-S(=O)_2NHR^0$; $O-S(=O)_2N(R^0)_2$; NH_2 ; $NH-R^0$; $N(R^0)_2$; $NH-C(=O)-R^0$; $NH-C(=O)-O-R^0$; $NH-C(=O)-NH_2$; $NH-C(=O)-NH-R^0$; $NH-C(=O)-N(R^0)_2$; $NR^0-C(=O)-R^0$; $NR^0-C(=O)-O-R^0$; $NR^0-C(=O)-NH_2$; $NR^0-C(=O)-NH-R^0$; $NR^0-C(=O)-N(R^0)_2$; $NH-S(=O)_2OH$; $NH-S(=O)_2R^0$; $NH-S(=O)_2OR^0$; $NH-S(=O)_2NH_2$; $NH-S(=O)_2NHR^0$; $NH-S(=O)_2N(R^0)_2$; $NR^0-S(=O)_2OH$; $NR^0-S(=O)_2R^0$; $NR^0-S(=O)_2OR^0$; $NR^0-S(=O)_2NH_2$; $NR^0-S(=O)_2NHR^0$; $NR^0-S(=O)_2N(R^0)_2$; SH; SR^0 ; $S(=O)R^0$; $S(=O)_2R^0$; $S(=O)_2OH$; $S(=O)_2OR^0$; $S(=O)_2NH_2$; $S(=O)_2NHR^0$; o $S(=O)_2N(R^0)_2$;

15 R^7, R^8, R^9, R^{10} cada uno mutua e independientemente representa H; F; Cl; Br; C_{1-10} alquilo, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido;

20 R^{11} representa H; F; Cl; Br; CN; R^0 ;

R^{12} representa H; F; Cl; Br; CN; o C_{1-10} alquilo, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido;

25 R^{13} representa H; F; Cl; Br; CN; C_{1-10} alquilo o C_{2-10} heteroalquilo, cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido;

30 C_{3-7} cicloalquilo o heterociclilo, cada uno saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido; C_{1-8} alquilo-unido C_{3-7} cicloalquilo o heterociclilo, cada uno saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido, en que la cadena alquilo en cada caso puede ser ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida o mono o polisustituida; o C_{2-8} alquilo-unido arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido, en que la cadena alquilo en cada caso puede ser ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida o mono o polisustituida;

35 R^{14} representa H; F; Cl; Br; CN; o C_{1-10} alquilo, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido;

o R^{11} y R^{13} juntos con el átomo de carbono uniéndolos como miembros del anillo forman un C_{3-7} cicloalquilo o heterociclilo, cada uno saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido, opcionalmente fusionado a (hetero)arilo, no sustituido o mono o polisustituido;

5

o R^{11} y R^{12} ; o R^{13} y R^{14} , juntos con el átomo de carbono uniéndolos como miembros del anillo forman un C_{3-7} cicloalquilo o heterociclilo, cada uno saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido, cada uno opcionalmente fusionado a (hetero)arilo, no sustituido o mono o polisustituido;

10

R^{15} representa a R^0 ;

15

en que "alquilo-sustituido", "heteroalquilo-sustituido", "heterociclilo-sustituido" y "cicloalquilo-sustituido" representan la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno cada uno mutua e independientemente, con F; Cl; Br; I; CN; CF_3 ; =O; =NH; $=C(NH_2)_2$; NO_2 ; R^0 ; $C(=O)H$; $C(=O)R^0$; CO_2H ; $C(=O)OR^0$; $CONH_2$; $C(=O)NHR^0$; $C(=O)N(R^0)_2$; OH; OR^0 ; O-(C_{1-8} alquilo)-O; O-C(=O)- R^0 ; O-C(=O)-O- R^0 ; O-C(=O)-NH- R^0 ; O-C(=O)-N(R^0)₂; O-S(=O)₂- R^0 ; O-S(=O)₂OH; O-S(=O)₂OR⁰; O-S(=O)₂NH₂; O-S(=O)₂NHR⁰; O-S(=O)₂N(R^0)₂; NH₂; NH- R^0 ; N(R^0)₂; NH-C(=O)- R^0 ; NH-C(=O)-O- R^0 ; NH-C(=O)-NH₂; NH-C(=O)-NH- R^0 ; NH-C(=O)-N(R^0)₂; NR⁰-C(=O)- R^0 ; NR⁰-C(=O)-O- R^0 ; NR⁰-C(=O)-NH₂; NR⁰-C(=O)-NH- R^0 ; NR⁰-C(=O)-N(R^0)₂; NH-S(=O)₂OH; NH-S(=O)₂R⁰; NH-S(=O)₂OR⁰; NH-S(=O)₂NH₂; NH-S(=O)₂NHR⁰; NH-S(=O)₂N(R^0)₂; NR⁰-S(=O)₂OH; NR⁰-S(=O)₂R⁰; NR⁰-S(=O)₂OR⁰; NR⁰-S(=O)₂NH₂; NR⁰-S(=O)₂NHR⁰; NR⁰-S(=O)₂N(R^0)₂; SH; SR⁰; S(=O)R⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂OH; S(=O)₂OR⁰; S(=O)₂NH₂; S(=O)₂NHR⁰; S(=O)₂N(R^0)₂;

20

25

30

35

en que "arilo-sustituido" y "heteroarilo-sustituido" representan la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno, cada uno mutua e independientemente, con F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN; R^0 ; $C(=O)H$; $C(=O)R^0$; CO_2H ; $C(=O)OR^0$; $CONH_2$; $C(=O)NHR^0$; $C(=O)N(R^0)_2$; OH; OR^0 ; O-(C_{1-8} alquilo)-O; O-C(=O)- R^0 ; O-C(=O)-O- R^0 ; O-C(=O)-NH- R^0 ; O-C(=O)-N(R^0)₂; O-S(=O)₂- R^0 ; O-S(=O)₂OH; O-S(=O)₂OR⁰; O-S(=O)₂NH₂; O-S(=O)₂NHR⁰; O-S(=O)₂N(R^0)₂; NH₂; NH- R^0 ; N(R^0)₂; NH-C(=O)- R^0 ; NH-C(=O)-O- R^0 ; NH-C(=O)-NH₂; NH-C(=O)-NH- R^0 ; NH-C(=O)-N(R^0)₂; NR⁰-C(=O)- R^0 ; NR⁰-C(=O)-O- R^0 ; NR⁰-C(=O)-NH₂; NR⁰-C(=O)-NH- R^0 ; NR⁰-C(=O)-N(R^0)₂; NH-S(=O)₂OH; NH-S(=O)₂R⁰; NH-S(=O)₂OR⁰; NH-S(=O)₂NH₂; NH-S(=O)₂NHR⁰; NH-S(=O)₂N(R^0)₂; NR⁰-S(=O)₂OH; NR⁰-S(=O)₂R⁰; NR⁰-S(=O)₂OR⁰; NR⁰-S(=O)₂NH₂; NR⁰-S(=O)₂NHR⁰; NR⁰-S(=O)₂N(R^0)₂; SH; SR⁰; S(=O)R⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂OH; S(=O)₂OR⁰; S(=O)₂NH₂; S(=O)₂NHR⁰; S(=O)₂N(R^0)₂;

En la forma de compuestos libres o sales de ácidos o bases fisiológicamente compatibles.

- 5 2. Ácido 4-oxobutírico amida, tal como en la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque:

10 R^1 representa C_{1-10} alquilo o C_{2-10} heteroalquilo, cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; C_{3-7} cicloalquilo, saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido; C_{1-8} alquilo-unido C_{3-7} cicloalquilo, saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido, en que la cadena alquilo puede ser ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida o mono o polisustituida; C_{1-8} alquilo-unido heteroarilo, no sustituida o mono o polisustituida, en que la cadena alquilo puede ser ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida o mono o polisustituida; o C_{1-8} alquilo-unido arilo, no sustituida o mono o polisustituida, en que la cadena alquilo puede ser no ramificada saturada o no saturada, no sustituida;

20 R^2 representa H; o C_{1-10} alquilo, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido.

3. Ácido 4-oxobutírico amida segun las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADO porque:

25 R^3 , R^4 , R^5 y R^6 cada uno mutua e independientemente representan H; F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN; R^0 ; $C(=O)(R^0 \text{ o } H)$; $C(=O)O(R^0 \text{ o } H)$; $C(=O)N(R^0 \text{ o } H)_2$; OH; OR^0 ; $-O-(C_{1-8} \text{ alquilo})-O-$; $O-(C_{1-8} \text{ alquilo})-O-C_{1-8} \text{ alquilo}$; OCF_3 ; $N(R^0 \text{ o } H)_2$; $N(R^0 \text{ o } H)-C(=O)-R^0$; $N(R^0 \text{ o } H)-C(=O)-N(R^0 \text{ o } H)_2$; SH; SCF_3 ; SR^0 ; $S(=O)_2R^0$; $S(=O)_2O(R^0 \text{ o } H)$; $S(=O)_2-N(R^0 \text{ o } H)_2$.

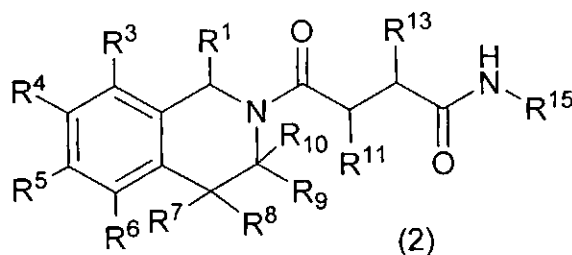
- 30 4. Ácido 4- oxobutírico amida segun las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADO porque:

35 R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} cada uno mutua e independientemente representan H; C_{1-10} alquilo, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido.

5. Ácido 4- oxobutírico amida segun las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADO porque:

- 5 R^{11} representa H; F; Cl; Br; CN; C_{1-10} alquilo, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; fenilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido; C_{1-4} alquilo-unido fenilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido, en que la cadena alquilo puede ser en cada caso ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida o mono o polisustituida;
- 10 R^{13} representa H; F; Cl; Br; CN; C_{1-10} alquilo, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; fenilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido; C_{2-4} alquilo-unido fenilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido, en que la cadena alquilo puede ser en cada caso ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida o mono o polisustituida;
- 15 o R^{11} y R^{13} juntos con el átomo de carbón uniéndolos como miembros del anillo forman un C_{3-7} cicloalquilo o heterociclilo, cada uno saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido, opcionalmente fusionado a fenilo, no sustituido o mono o polisustituido.
- 20 6. Ácido 4- oxobutírico amida segun las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADO porque:
- R^{12} y R^{14} cada uno mutua e independientemente representan H; o C_{1-10} alquilo, saturado o no saturado no sustituido o mono o polisustituido.
- 25 7. Ácido 4- oxobutírico amida segun las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADO porque:
- 30 R^{15} representa C_{3-10} alquilo o C_{2-10} heteroalquilo, cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; C_{3-7} cicloalquilo, saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido; C_{1-8} alquilo-unido C_{3-7} cicloalquilo, saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido, en que la cadena alquilo en cada caso puede ser ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida o mono o polisustituida;
- 35 C_{1-8} alquilo-unida arilo o heteroarilo cada una no sustituida o mono o polisustituida, en que la cadena alquilo pude ser en cada caso ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida o mono o polisustituida.

8. Ácido 4- oxobutírico amidas según las reivindicaciones anteriores, de fórmula general (2)



CARACTERIZADO porque:

5

R¹ representa C₁₋₁₀ alquilo o C₂₋₁₀ heteroalquilo, cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; C₃₋₇ cicloalquilo, saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido; fenilo o tienilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido; C₁₋₈ alquilo-unido C₃₋₇ cicloalquilo, saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido; C₁₋₈ alquilo-unido fenilo, no sustituido o mono o polisustituido, en que la cadena alquilo puede ser ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida; o C₁₋₈ alquilo-unido tienilo, no sustituida o mono o polisustituida, en que la cadena alquilo puede ser ramificada o no ramificada saturada o no saturada no sustituida o mono o polisustituida;

10

15

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ cada uno mutua e independientemente representan H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; R⁰; C(=O)(R⁰ o H); C(=O)O(R⁰ o H); C(=O)N(R⁰ o H)₂; OH; OR⁰; O-(C₁₋₈ alquilo)-O; O-(C₁₋₈ alquilo)-O-C₁₋₈ alquilo; N(R⁰ o H)₂; N(R⁰ o H)-C(=O)-R⁰; N(R⁰ o H)-C(=O)-N(R⁰ o H)₂; SH; SR⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂O(R⁰ o H); S(=O)₂-N(R⁰ o H)₂;

20

R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ cada uno mutua e independientemente representan H; o C₁₋₄ alquilo, saturado o no saturado ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido;

25

R¹¹ y R¹³ cada uno mutua e independientemente representan H; C₁₋₁₀ alquilo, saturado o no saturado ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido;

30

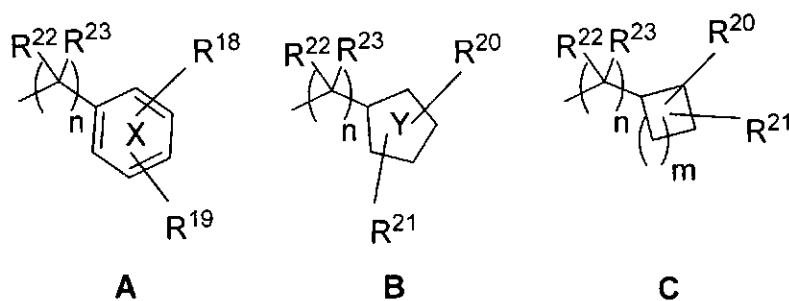
o R¹¹ y R¹³ juntos con el átomo de carbono uniéndolos como miembros del anillo forman un C₃₋₇ cicloalquilo o heterociclilo, cada uno saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido;

R¹⁵ representa C₃₋₁₀ alquilo, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; C₃₋₇ cicloalquilo, saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o

polisustituido; C₁₋₈ alquilo-unido C₃₋₇ cicloalquilo, saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido, en que la cadena alquilo puede ser en cada caso ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida o mono o poli sustituida; C₁₋₈ alquilo-unido arilo o heteroarilo, cada una no sustituida o mono o polisustituida, en que la cadena alquilo en cada caso puede ser ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida o mono o polisustituida.

9. Ácido 4- oxobutírico amida segun las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADO porque:

R¹⁵ representa C₃₋₁₀ alquilo, saturado o no saturado; ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; o es seleccionado desde las siguientes sub estructuras A, B o C,



en que

$n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 \text{ ó } 8$;

$m = 0, 1, 2 \text{ ó } 3$;

el anillo X puede contener uno o dos átomos de N como miembro(s) del anillo;

el anillo Y contiene por lo menos 1 heteroátomo seleccionado desde N O ó S y puede contener hasta 3 heteroátomos mutua e independientemente seleccionados desde N O ó S; y/o puede contener uno o dos doble uniones;

R¹⁸ y R¹⁹ mutua e independientemente representan H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; R⁰; C(=O)(R⁰ o H); C(=O)O(R⁰ o H); C(=O)N(R⁰ o H)₂; OH; OR⁰; O-(C₁₋₈ alquilo)-O; O-(C₁₋₈ alquilo)-O-C₁₋₈ alquilo; N(R⁰ o H)₂; N(R⁰ o H)-C(=O)-R⁰; N(R⁰ o H)-C(=O)-N(R⁰ o H)₂; SH; SR⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂O(R⁰ o H); S(=O)₂-N(R⁰ o H)₂H;

o R¹⁸ y R¹⁹ juntos con el átomo de carbono o nitrógeno uniéndolos como miembros del anillo forman un arilo o heteroarilo fusionado al anillo fenilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o mono o polisustituido; o un C₃₋₇ cicloalquilo o heterociclilo fusionado al anillo fenilo o heteroarilo, cada uno saturado o no saturado, no sustituido o mono o polisustituido;

- R^{20} y R^{21} mutua e independientemente representan H o C_{1-10} alquilo, saturado o no saturado; ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido;
- C_{3-7} cicloalquilo o heterociclilo, cada uno saturado o no saturado no sustituido o mono o polisustituido;
- o R^{20} y R^{21} juntos con el átomo de carbono o heteroátomos uniéndolos como miembros del anillo forman un arilo o heteroarilo fusionado al anillo Y, cada uno no sustituido o mono o polisustituido;
- R^{22} y R^{23} mutua e independientemente representan H; o C_{1-10} alquilo, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido;
10. Ácido 4- oxobutírico amida segun la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque es seleccionado desde el grupo que comprende:
- 1 Ácido 4-Oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-N-(3-(trifluorometil)benzil) butírico amida;
 - 2 Ácido 4-(1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-[[3-(trifluorometil)fenil]metil] butírico amida;
 - 3 Ácido 4-Oxo-4-(1-tien-2-il-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-N-(3-(trifluorometil)benzil) butírico amida;
 - 4 Ácido 4-Oxo-4-[1-(4-piridil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-N-[3-(trifluorometil)fenil]metil] butírico amida;
 - 5 Ácido 4-(7-Fluoro-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4-oxo-N-(3-(trifluorometil)benzil) butírico amida;
 - 6 Ácido 4-(5-Fluoro-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-[3-(trifluorometil)fenil]metil] butírico amida;
 - 7 Ácido 4-Oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-[2-(trifluorometil)fenil]metil] butírico amida;
 - 8 Ácido 4-Oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]metil] butírico amida ;
 - 9 Ácido 4-(4-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-[3-(trifluorometil)fenil]metil] butírico amida ;
 - 10 Ácido 4-(4,4-Dimetil-1-fenil-1,3-dihidroisoquinolin-2-il)-4-oxo-N-[3-(trifluorometil)fenil]metil] butírico amida ;
 - 11 Ácido 4-(7-Metoxi-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-[3-(trifluorometil)fenil]metil] butírico amida ;

- 12 Ácido 4-(5-metoxi-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-[[3-(trifluorometil)fenil]metil] butírico amida;
- 13 Ácido 4-(3-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-[[3-(trifluorometil)fenil]metil] butírico amida;
- 5 14 Ácido N-(2-Clorofenil)-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico amida;
- 15 15 Ácido N-(2,1,3-Benzotiadiazol-4-il)-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico amida ;
- 10 16 Ácido N-(1-metil-6-indazolil)-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico amida ;
- 17 Ácido N-(2-furilmetil)-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico amida;
- 18 Ácido N-benzil-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico amida;
- 19 Ácido 4-Oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-(2- piridilmetil) butírico amida;
- 15 20 Ácido N-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico amida;
- 21 Ácido 4-Oxo-N-fenetil-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico amida;
- 22 Ácido 4-Oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-(4-piridilmetil) butírico amida;
- 20 23 Ácido 4-Oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-(3-fenilpropil) butírico amida;
- 24 Ácido N-[2-(1H-Indol-3-il)etil]-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico amida;
- 25 25 Ácido 4-(5,7-Dimetil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-(4-metoxifenil)-4-oxobutírico amida;
- 26 26 Ácido N-(2-Clorofenil)-4-(5,7-dimetil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxobutírico amida;
- 27 Ácido 4-(5,7-Dimetil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-(1-metil-6-indazolil)-4-oxobutírico amida;
- 30 28 Ácido 4-(5,7-Dimetil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-(2-furilmetil)-4-oxobutírico amida;
- 29 Ácido N-benzil-4-(5,7-dimetil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxobutírico amida;
- 30 30 Ácido 4-(5,7-Dimetil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-(2-piridilmetil) butírico amida;
- 35 31 Ácido 4-(5,7-Dimetil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxobutírico amida;

- 32 Ácido 4-(5,7-Dimetil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-fenetilbutírico amida;
- 33 Ácido 4-(5,7-Dimetil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-(3-fenilpropil) butírico amida;
- 5 34 Ácido N-(4-metoxifenil)-4-(5-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxobutírico amida;
- 35 Ácido N-(2-Clorofenil)-4-(5-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxobutírico amida;
- 10 36 Ácido N-(1-metil-6-indazolil)-4-(5-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxobutírico amida;
- 37 Ácido N-(2-furilmetil)-4-(5-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxobutírico amida;
- 38 Ácido N-benzil-4-(5-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxobutírico amida;
- 15 39 Ácido 4-(5-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-(2-piridilmetil) butírico amida;
- 40 Ácido N-[(4-metoxifenil)metil]-4-(5-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxobutírico amida;
- 41 Ácido 4-(5-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-fenetilbutírico amida;
- 20 42 Ácido 4-(5-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-(3-fenilpropil) butírico amida;
- 43 Ácido N-(4-metoxifenil)-4-(7-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxobutírico amida;
- 25 44 Ácido N-(2-clorofenil)-4-(7-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxobutírico amida;
- 45 Ácido N-(1-metil-6-indazolil)-4-(7-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxobutírico amida;
- 46 Ácido N-(2-furilmetil)-4-(7-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxobutírico amida;
- 30 47 Ácido N-benzil-4-(7-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxobutírico amida;
- 48 Ácido 4-(7-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-(2-piridilmetil) butírico amida;
- 35 49 Ácido N-[(4-metoxifenil)metil]-4-(7-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxobutírico amida;
- 50 Ácido 4-(7-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-fenetilbutírico amida;

- 51 Ácido 4-(7-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-(4-piridilmetil) butírico amida;
- 52 Ácido 4-Oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-(2-tienilmetil) butírico amida;
- 5 53 Ácido N-[(2-clorofenil)metil]-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico amida;
- 54 Ácido N-[(2,4-diclorofenil)metil]-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico amida;
- 55 Ácido N-[(3,4-diclorofenil)metil]-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico amida;
- 10 56 Ácido 4-Oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-(p-tolilmetil) butírico amida;
- 57 Ácido N-(1,3-Benzodioxol-5-ylmetil)-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico amida;
- 58 Ácido N-[(3-Fluorofenil)metil]-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico amida ;
- 15 59 Ácido N-[(2-fluorofenil)metil]-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico amida ;
- 60 Ácido N-[(4-fluorofenil)metil]-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico amida;
- 20 61 Ácido N-[(2,5-difluorofenil)metil]-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico amida;
- 62 Ácido N-(1-naftilmetil)-4-oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) butírico amida;
- 63 Ácido 4-(7-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-propilbutírico amida;
- 25 64 Ácido 4-(5-metil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-propilbutírico amida;
- 65 Ácido 4-(5,7-dimetil-1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-propilbutírico amida;
- 66 Ácido 4-Oxo-4-(1-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-propilbutírico amida;
- 67 Ácido 4-Oxo-4-(1-(2-tolil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-[[3-(trifluorometil)-fenil]metil] butírico amida;
- 30 68 Ácido 4-Oxo-4-(1-(2-tolil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-[[4-(trifluorometil)-fenil]metil] butírico amida;
- 69 Ácido 4-Oxo-4-(1-(2-tolil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-[[2-(trifluorometil)-fenil]metil] butírico amida;
- 35 70 Ácido 4-Oxo-4-(1-(2-tolil)-6-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-[[3-(trifluorometil)-fenil]metil] butírico amida;

- 71 Ácido 4-(1-(2-metil-prop-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-[[3-(trifluorometil)fenil]metil] butírico amida ;
- 72 Ácido 4-(1-Ciclohexil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-oxo-N-[[3-(trifluorometil)-fenil]metil] butírico amida;
- 5 73 Ácido 4-Oxo-4-(1-(2-fluorofenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-[[3-(trifluorometil)fenil]metil] butírico amida ;

o las sales fisiológicamnte compatibles de ellos.

- 10 11. Un producto medicinal que contiene por lo menos un ácido tetrahidro isoquinolinil-4-oxobutirico amida como se reivindica en una de las reivindicaciones 1 a 10, CARACTERIZADO porque es seleccionado en la forma de un estereoisómero individual o una mezcla de ellos, los compuestos libres y/o las sales fisiológicamente compatibles de ellos, y opcionalmente aditivos adecuados y/o sustancias auxiliares
- 15 y/o opcionalmente otros ingredientes activos.
12. El uso de ácido tetrahydroisoquinolinil-4-oxobutirico amida como es reivindicado en una de las reivindicaciones 1 a 10, CARACTERIZADO porque es elegido en la forma de un estereoisómero individual o una mezcla de ellos, los compuestos libres y/o las
- 20 sales fisiológicamente compatibles de ellos, para la preparación de un producto medicinal para el tratamiento del dolor, epilepsia, incontinencia urinaria, estados de ansiedad, dependencia manía, desórdenes bipolares, migraña, enfermedades cognitivas, distonia asociada a la disquinesia y/ o incontinencia urinaria.

Abstracto

La invención se refiere a ácido tetrahydroisoquinolinil-4-oxobutirico amidas sustituidos, métodos para la preparación de ellos, productos medicinales que contienen estos
5 compuestos y el uso de éstos compuestos para la preparación de productos medicinales.

10

89



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante(s) **GRÜNENTHAL GmbH**

(72) Inventor(es) **Sven KÜHNERT; Gregor BAHRENBURG; Beatrix MERLA; Klaus SCHIENE; Wolfgang SCHRÖDER**

(74) Agente: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO**

(30) Prioridad
EUROPEA

(31) No. Prioridad
08021880.3

(32) Fecha
17/12/2008

(33) País
EUROPA

(85) Fecha inicio fase nacional:

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **08/07/2010**

Fecha de presentación de la solicitud: **16/12/2009**

N° publicación: **WO/2010/075973**

No. de solicitud: **PCT/EP2009/009040**

(54) Titulo: **Ácido amida 4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-il)-4- oxobutírico como moduladores de KCNQ2/3**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) **GRÜNENTHAL GmbH**

(72) Inventor(es) **Sven KÜHNERT; Gregor BAHRENBURG; Beatrix MERLA; Klaus SCHIENE; Wolfgang SCHRÖDER**

(74) Agente: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO**

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
EUROPEA		08021880.3		17/12/2008		EUROPA

(85) Fecha inicio fase nacional:

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **16/12/2009**

No. de solicitud: **PCT/EP2009/009040**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **08/07/2010**

No.

Publicación:

WO/2010/075973

(54) Título: **Ácido amida 4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-il)-4- oxobutírico como moduladores de KCNQ2/3**

(57) Resumen:

La invención se refiere a ácido tetrahidroisoquinolinil-4-oxobutírico amidas sustituidos, métodos para la preparación de ellos, productos medicinales que contienen estos compuestos y el uso de éstos compuestos para la preparación de productos medicinales.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-069300- -00000-0000

Fecha: 2011-06-03 14:18:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 91

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art. 33 Decisión 486/00

☐	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)
RUBIO CAMACHO HUMBERTO
Apoderado(a) y/o Representante de
GRUNENTHAL GMBH

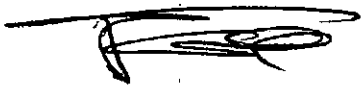
REFERENCIA	Radicación No.	11 069300
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/009040
	Fecha inicio fase nacional	17/07/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	E 1 2 4 2 4

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 los 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)

11 AGO. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11