



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE N° **04-105759**

54 TÍTULO "DERIVADOS DE ISOQUINOLINA"

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 217/24 AGIL 31/432

71 SOLICITANTE F HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASELEA, SUIZA

74 REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T P 53 215

22 BOGOTÁ, D C 21 OCT 2004

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 04105759 00000000 Folios 179
 Fecha (2004) 2004-10-21 16:04:56
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NDCI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

① **SOLICITUD DE**
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I ☒ Capítulo II

② SOLICITANTE (71)	Nombre F HOFFMANN-LA ROCHE AG	IDENTIFICACION
	Dirección 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basilea, Suiza	C C ☐ NIT ☐
	Nacionalidad o Domicilio Basilea, Suiza	C E ☐ Otro ☐
	Lugar de Construcción Suiza	Cual _____
	Teléfono 3264270 Fax 6069701 E-mail jllcco@lloredacamacho.com	Número _____

③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre ALICIA LLOREDA RICAURTE	C C ☒ NIT ☐
	Dirección Calle 72 No 5-83 Piso 5º Bogotá- Colombia	C E ☐ Otro ☐
	Teléfono 3264270 Fax 6069701	Cual _____
	E-mail jllcco@lloredacamacho.com	Número 39 690 713 TP 53 215

④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre CESURA Andrea, RODRIGUEZ SARMIENTO, Rosa Maria, SCALONE, Michelangelo, THOMAS, Andrew William y WYLER, Rene
	Dirección 26 Rue du Grand Pré, CH-1299 Crans-près-Celligny, Missionstrasse 33, CH-4055 Basel, 14 Baslerstrasse CH-4127 Birsfelden, Zwinglistrasse 4, CH-4127 Birsfelden y Brandschenkestrasse 168 CH-8002 Zuerich
	Nacionalidad o Domicilio Suiza

⑤ **PCT (86)**
 Solicitud Internacional No PCT/EP03/03845 Fecha 14/04/03
 Publicación Internacional No WO 03/091219 A1 Fecha 06/11/03

⑥ **Título (54)** "DERIVADOS DE ISOQUINOLINA"

⑦ **Clasificación Internacional (51)** C07D 217/24 A61 K 31/472

⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	EP	26/04/02	02009253.2

⑨ **Comprobante de Pago No** 04-81 708 **Fecha** Octubre 15 de 2004

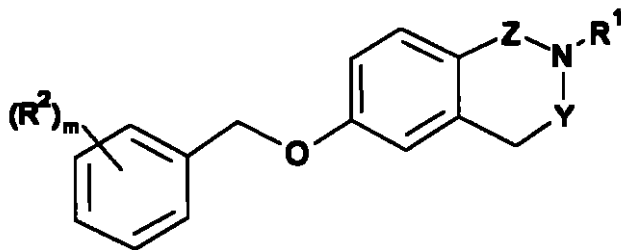
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Documento de Representación Legal
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano (Resumen descripción reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☒ Arte Final 12X12
- ☐ De ser el caso información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros reportes de búsqueda Internacional con su traducción publicación con su traducción capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase Internacional con su traducción y anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA

Alicia Lloreda Ricaurte

C C 39 690 713 Usaquéñ T P 53 215

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacon : 04105759 00000000 Folios: 179
Fecha (DD) 2004-10-21 16 04 56
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 PAGE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia 8020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT 800176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 81,708
FECHA OCTUBRE 15 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
LLOREDA Y CIA S A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28713711	15/10/2004	5,208,000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	422,000 00
		TOTAL :	\$ 422,000 00

SON CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud

En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en el contenida



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T P No 53 215

Código 231

abajo firmados F HOFFMANN-LA ROCHE AG,
una sociedad organizada y existente de conformidad
con las leyes de Suiza

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA
y/o ENRIQUE ALVAREZ domiciliados en Bogotá
Colombia con oficinas en dicha ciudad Calle 72 No
5 83 piso 6o nuestros representantes legales y
verdaderos en Bogotá con facultades para recibir
notificaciones y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales con el fin de dar cumplimiento al
parágrafo 1o del artículo 543 del decreto 410 de
1971

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ o los apoderados que cualquiera de ellos
designa quedan especialmente facultados para
representarnos ante las autoridades colombianas,
administrativas, judiciales o de policía, en todos los
trámites relativos a la propiedad industrial a cuyo
efecto les facultamos para dar ante dichas
autoridades todos los pasos necesarios al objeto
indicado elevar solicitudes declaraciones reclamos
recursos y presentar desistimientos, formular
descripciones enmiendas limitar el alcance de las
solicitudes presentar oposiciones y apelaciones
instaurar cancelaciones renunciar total o
parcialmente a los registros abonar todos los
impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago
determinado por la ley, recibir todos los documentos
y valores, dando el descargo respectivo, llenar
cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin todas
las medidas que creyeren conducentes al resguardo
de nuestros intereses y en caso de producirse
oposición pasando los antecedentes a los tribunales
quedan facultados para tomar intervención como
demandantes o demandados ante los jueces que
sean competentes pudiendo transar someter a
árbitros desistir, percibir y apelar con todas las
demás facultades que resulten necesarias y por el
presente declaramos desde ahora válido y bueno
cuanto dichos representantes y/o los apoderados que
cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro
beneficio

Asimismo facultamos a los doctores ALICIA
LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO
SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para
solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la
protocolización de este documento y de cualquier
poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre
nuestro

Dado y firmado

The undersigned, F HOFFMANN-LA ROCHE AG a
corporation organized and existing under the laws of
Switzerland

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

hereby appoint ALICIA LLOREDA and/or
GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA
and/or ENRIQUE ALVAREZ of Bogotá Colombia
with offices in said town, Calle 72 No 5-83, Sixth
Floor, our true and legal representatives in Bogotá,
with power to receive notifications and to appoint
judicial or extrajudicial agents so as to comply with
paragraph 1o of article 543 of decree 410 of 1971

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO
TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or
ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of
them appointed, are especially empowered to
represent us before the administrative, judicial or
police authorities of Colombia, in all proceedings
pertaining to industrial property for which purpose we
authorize them to take before the said authorities all
the necessary steps for the said end to file petitions
declarations, claims recourses and withdrawals to
draw up specifications, to file amendments, to limit
the scope of applications, to oppose, to file
cancellations total or partial, to pay all installments
and effect all other payments prescribed by law to
comply with all other requirements and in short to
take all those measures which they may deem fit for
the protection of our interests. In case of
opposition where the proceedings are passed over to
the courts, we authorize said agents to act on our
behalf as complainants as well as defendants, before
the competent judges, with full powers to make
arrangements, to submit to arbitrators, to desist to
collect to appeal and in short, with all such further
powers as may be required and we hereby declare
from now on as valid and good all that said
representatives and/or the agents by any one of them
appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA
and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO
SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ to apply
for protocolization of this document and of any power
of attorney by any one of them conferred in our name
before the Office of Industrial Property

Given and signed this 12th day of August 2004
F Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procurator

Denise Strebel
Mandatory

IFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

5

suiza
Basilea

{ss

Hoy de de 200 , compareció a quien conozco y de quien se consta que firmó el anterior documento y quien decididamente juramentado declaró y dijo que él es de F HOFFMANN-LA ROCHE AG la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza domiciliada en la ciudad de Basilea Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado que ejerce su objeto social conforme a las leyes de Suiza, que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder que el sello estampado por él al pie de tal poder en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella, y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza ciudad de Basilea, con fecha y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos de lo cual da fe

Notary Public (Notario Publico)

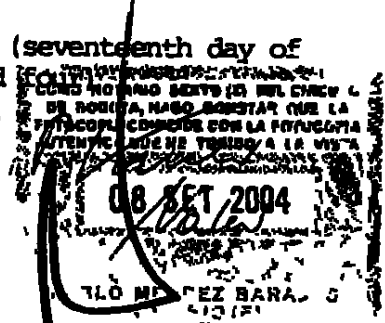
Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August , 2004 , personally Fridolin Klausner and Denise Strebel came both Swiss citizens and Swiss residents, to me known and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel legally constituted for a period of tenure not yet expired which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland, that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney, that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof, and that the purpose for which this Instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company
The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997 , and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four

21



Dr Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH 4001 Basel

17 08 2004

2 Fr

Dr. PETER KUSTER

Allg Protol -

4 Nr 20

08 SET 2004

5

CERTIFICATE OF AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th 1961)

1 Court of Appeal (Schweiz/Suisse)

This official document

2 is signed by

*Dr. iur.
P. H. H. H.*

3 in his/her function as

all. H. H. H.

4 and certified by the seal of the

Germany

Certified 18. Aug 2004

5 in Power (date)

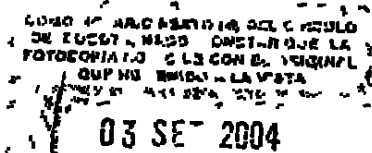
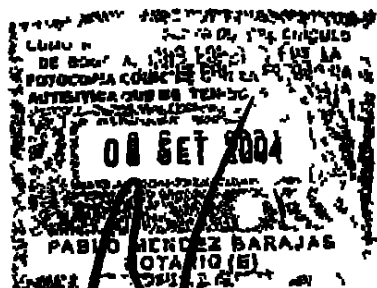
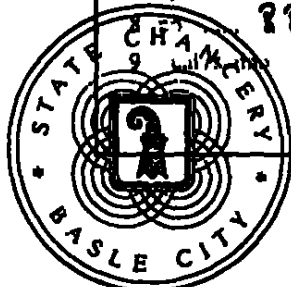
6 on

7 by the Civil Chamber of the Canton of Basel Stadt

8835 / 13 276

10 Signature

[Signature]



[Signature]

TRADUCCION OFICIAL No

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente -

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, confiendo a ALICIA LLOREDTA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 Pais Suiza

Este documento publico

2 Ha sido firmado por el Lic iur Peter Kuster

3 Actuando en calidad de notario publico

4 Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5 en Basel (Basilea)

6 el 18 de agosto 2004

7 por la Cancilleria de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8 bajo el No 8835/13376

9 Sello

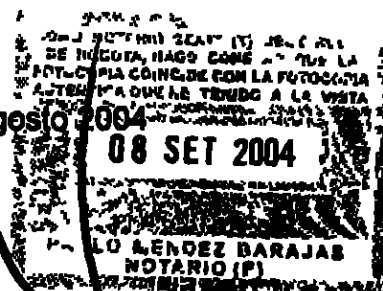
10 Firma

Cancilleria de Estado

Fdo firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Eggs



ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontacion

Bogota, 2 de septiembre 2004

03 SET 2004

[Handwritten signature]
Mercedes Uribechea
 Traductora Juramentada
 Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
758651
Una aparece en el
documento de emper
las funciones indicadas

08 SET 2004
PANEL DE MONITOREO
RE-ABRIR

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DE TEXTO
758651
Jefe de legalizaciones
BOGOTÁ D.C.

03 SET 2004
N



FORMAT DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Araya
Technologies S.A.
Buenos Aires, Argentina

Expediente No		04105759	No de Folio
Item		No de unidades	✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS		
Observaciones			
aire final			

7

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No
PCT/EP 03/03845

8

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Ítem 1 de la primera hoja)

Este Reporte de Búsqueda Internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones

- 1 ☐ Reivindicaciones Nos
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber
- 2 ☒ Reivindicaciones Nos 29
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente
Ver INFORMACION ADICIONAL hoja PCT/ISA/210
- 3 ☐ Reivindicaciones Nos
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6 4(a)

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Ítem 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así

- 1 ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este Reporte de Búsqueda Internacional cubre todas las reivindicaciones investigables
- 2 ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales
- 3 ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este Reporte de Búsqueda Internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos
- 4 ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este Reporte de Búsqueda Internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones, está cubierto por las reivindicaciones Nos

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta

M

CONTINUACION DE INFORMACION ADICIONAL PCT/ISA/210

Continuación de la Casilla I 2

Reivindicaciones Nos 29

La presente reivindicación 29 hace referencia a un número extremadamente grande de posibles compuestos/métodos que no están definidos por ninguna característica técnica sino por una referencia amplia a la solicitud. De hecho, la reivindicación contiene tantas opciones que una falta de claridad dentro del significado del Artículo 6 PCT hace que dicho alcance en cuanto a una búsqueda significativa sea imposible. En consecuencia, se ha llevado a cabo la búsqueda para aquellas partes de la solicitud que no parecen ser claras, especialmente las reivindicaciones 1 a 28.

Se llama la atención del solicitante al hecho que las reivindicaciones, o parte de las reivindicaciones, que relacionan a las invenciones con respecto de las cuales ningún reporte de búsqueda internacional ha establecido la necesidad de que sea objeto de un examen preliminar internacional (Regla 66 1(e) PCT). Se advierte al solicitante que normalmente la política EPO cuando actúa como una Autoridad de Examen Preliminar normalmente no lleva a cabo un examen preliminar sobre el asunto que se está investigando. Este es el caso, sin importar si las reivindicaciones son o no modificadas posterior al recibo del reporte de búsqueda o durante cualquier procedimiento del Capítulo II.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/EP 03/03845

11

C (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	US 6 137 002 A (JAKUBOWSKI JOSEPH A Y COL) 24 de Octubre de 2000 (2000-10-24) columna 39 - columna 40 —	1, 3-6
X	WO 96 22288 A (LILLY CO ELI, FISHER MATTHEW JOSEPH (US), JAKUBOWSKI JOSEPH ANTHON) 25 de Julio de 1996 (1996-07-25) página 70, esquema 1, fórmula 5, página 75, esquema 5, fórmula 34a-g, página 82, esquema 11, fórmula 74-76 —	1, 4, 10, 11
A	KALGUTKAR A S Y COL "INHIBIDORES SELECTIVOS DE MONOAMINO OXIDASA (MAO-A Y MAO-B) COMO PRUEBAS DE SU SITIO Y MECANISMO CATALITICO" MEDICINAL RESEARCH REVIEWS, NEW YORK, NY, US, Vol 15, No 4, 1995, páginas 325-388, XP002034298 ISSN 0198-6325 el documento completo —	1-28
A	FOLEY P Y COL "INHIBIDORES MAO-B PAPELES MULTIPLES EN LA TERAPIA DE DESORDENES NEURODEGENERATIVOS?" PARKINSONISM AND RELATED DISORDERS, ELSEVIER SCIENCE, OXFORD, GB, Vol 6, No 1, 2000, páginas 25-47, XP000870269 ISSN 1353-8020 el documento completo —	1-28

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No
 PCT/EP 03/03845

12

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
EP 0635492 A	25-01-1995	US	5618843 A	08-04-1997
		AT	225337 T	15-10-2002
		AU	685807 B2	29-01-1998
		AU	6750094 A	02-02-1995
		BR	9402916 A	11-04-1995
		CA	2128348 A1	23-01-1995
		CN	1108248 A,B	13-09-1995
		CN	1274723 A	29-11-2000
		CZ	9401740 A3	13-09-1995
		DE	69431462 D1	07-11-2002
		DE	69431462 T2	31-07-2003
		DK	635492 T3	03-02-2003
		EP	0635492 A1	25-01-1995
		ES	2183830 T3	01-04-2003
		FI	943478 A	23-01-1995
		FI	20000648 A	20-03-2000
		HU	70397 A2	30-10-1995
		IL	110172 A	31-10-2001
		JP	8188564 A	23-07-1996
		NO	942734 A	23-01-1995
		NZ	264060 A	22-08-1997
		PL	304388 A1	23-01-1995
		PT	635492 T	28-02-2003
		RU	2140907 C1	10-11-1999
		TW	450953 B	21-08-2001
		US	6020362 A	01-02-2000
		US	2003130342 A1	10-07-2003
		US	2003135045 A1	17-07-2003
		US	6472405 B1	29-10-2002
		US	5731324 A	24-03-1998
		US	6137002 A	24-10-2000
		US	6448269 B1	10-09-2002
		ZA	9405251 A	18-01-1996
US 6137002 A	24-10-2000	US	5618843 A	08-04-1997
		US	2003135045 A1	17-07-2003
		US	6472405 B1	29-10-2002
		AT	225337 T	15-10-2002
		AU	685807 B2	29-01-1998
		AU	6750094 A	02-02-1995
		BR	9402916 A	11-04-1995
		CA	2128348 A1	23-01-1995
		CN	1108248 A,B	13-09-1995
		CN	1274723 A	29-11-2000
		CZ	9401740 A3	13-09-1995
		DE	69431462 D1	07-11-2002
		DE	69431462 T2	31-07-2003
		DK	635492 T3	03-02-2003
		EP	0635492 A1	25-01-1995
		ES	2183830 T3	01-04-2003
		FI	943478 A	23-01-1995
		FI	20000648 A	20-03-2000
		HU	70397 A2	30-10-1995
		IL	110172 A	31-10-2001
		JP	8188564 A	23-07-1996
		NO	942734 A	23-01-1995
		NZ	264060 A	22-08-1997
		PL	304388 A1	23-01-1995

15

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No
PCT/EP 03/03845

13

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicacion	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
US 6137002 A		PT	635492 T	28-02-2003
		TW	450953 B	21-08-2001
		US	6020362 A	01-02-2000
		US	5731324 A	24-03-1998
		US	6448269 B1	10-09-2002
		RU	2140907 C1	10-11-1999
		US	2003130342 A1	10-07-2003
		ZA	9405251 A	18-01-1996
WO 9622288 A	25-07-1996	US	5731324 A	24-03-1998
		AT	220903 T	15-08-2002
		AU	706278 B2	10-06-1999
		AU	4758096 A	07-08-1996
		BR	9607570 A	08-09-1999
		CA	2210682 A1	25-07-1996
		DE	69622532 D1	29-08-2002
		DE	69622532 T2	20-02-2003
		DK	804431 T3	28-10-2002
		EP	0804431 A1	05-11-1997
		ES	2180736 T3	16-02-2003
		FI	972951 A	21-08-1997
		HU	9801433 A2	28-05-1999
		JP	11502194 T	23-02-1999
		NO	973304 A	10-09-1997
		NZ	302013 A	28-01-2000
		PT	804431 T	31-12-2002
		RU	2169146 C2	20-06-2001
		TW	419466 B	21-01-2001
		US	6020362 A	01-02-2000
		WO	9622288 A1	25-07-1996
		US	2003130342 A1	10-07-2003
		US	6448269 B1	10-09-2002

16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP 03/03845

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons.

- 1 ☐ Claims Nos.
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority namely

- 2 ☒ Claims Nos. 29
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

- 3 ☐ Claims Nos.
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application as follows.

- 1 ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims

- 2 ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee

- 3 ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.

- 4 ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I 2

Claims Nos 29

Present claim 29 relate to an extremely large number of possible compounds/methods which are not defined by any technical feature but only by a broad reference to the application. In fact, the claim contains so many options that a lack of clarity within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the claim impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the application which do appear to be clear, namely claims 1 to 28.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66 1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/03845

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D217/24 A61K31/472 A61P25/16

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)
IPC 7 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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FISHER M J ET AL "Dihydroisoquinolone RGD mimics Exploration of the aspartate isostere" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, 68, vol 7, no 19, 7 October 1997 (1997-10-07) pages 2537-2542, XP004136480 ISSN 0960-894X page 2538 -page 2539, figures 6A-L, table 1	1,3-6
X	EP 0 635 492 A (LILLY CO ELI) 25 January 1995 (1995-01-25) pages 31, scheme 1, Formula 5, page 35, scheme 5, Formula 34a-g -/-	1,3-6

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in 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 relating 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.
- A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 September 2003

Date of mailing of the international search report

11/09/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office P.O. Box 1 Patentkanal 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx 31 851 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Timmermans, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/03845

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 137 002 A (JAKUBOWSKI JOSEPH A ET AL) 24 October 2000 (2000-10-24) column 39 -column 40 -----	1,3-6
X	WO 96 22288 A (LILLY CO ELI, FISHER MATTHEW JOSEPH (US), JAKUBOWSKI JOSEPH ANTHON) 25 July 1996 (1996-07-25) page 70, Scheme 1, Formula 5, page 75 Scheme 5, Formula 34 a-g, page 82, Scheme 11, Formula 74-76 -----	1,4,10, 11
A	KALGUTKAR A S ET AL "SELECTIVE INHIBITORS OF MONOAMINE OXIDASE (MAO-A AND MAO-B) AS PROBES OF ITS CATALYTIC SITE AND MECHANISM" MEDICINAL RESEARCH REVIEWS, NEW YORK, NY, US, vol 15, no 4, 1995, pages 325-388, XP002034298 ISSN 0198-6325 the whole document -----	1-28
A	FOLEY P ET AL "MAO-B INHIBITORS MULTIPLE ROLES IN THE THERAPY OF NEURODEGENERATIVE DISORDERS?" PARKINSONISM AND RELATED DISORDERS, ELSEVIER SCIENCE, OXFORD, GB, vol 6, no 1 2000, pages 25-47, XP000870269 ISSN 1353-8020 the whole document -----	1-28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/03845

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0635492	A	25-01-1995	US 5618843 A 08-04-1997
			AT 225337 T 15-10-2002
			AU 685807 B2 29-01-1998
			AU 6750094 A 02-02-1995
			BR 9402916 A 11-04-1995
			CA 2128348 A1 23-01-1995
			CN 1108248 A ,B 13-09-1995
			CN 1274723 A 29-11-2000
			CZ 9401740 A3 13-09-1995
			DE 69431462 D1 07-11-2002
			DE 69431462 T2 31-07-2003
			DK 635492 T3 03-02-2003
			EP 0635492 A1 25-01-1995
			ES 2183830 T3 01-04-2003
			FI 943478 A 23-01-1995
			FI 20000648 A 20-03-2000
			HU 70397 A2 30-10-1995
			IL 110172 A 31-10-2001
			JP 8188564 A 23-07-1996
			NO 942734 A 23-01-1995
			NZ 264060 A 22-08-1997
			PL 304388 A1 23-01-1995
			PT 635492 T 28-02-2003
			RU 2140907 C1 10-11-1999
			TW 450953 B 21-08-2001
			US 6020362 A 01-02-2000
			US 2003130342 A1 10-07-2003
			US 2003135045 A1 17-07-2003
			US 6472405 B1 29-10-2002
			US 5731324 A 24-03-1998
			US 6137002 A 24-10-2000
			US 6448269 B1 10-09-2002
			ZA 9405251 A 18-01-1996
US 6137002	A	24-10-2000	US 5618843 A 08-04-1997
			US 2003135049 A1 17-07-2003
			US 6472405 B1 29-10-2002
			AT 225337 T 15-10-2002
			AU 685807 B2 29-01-1998
			AU 6750094 A 02-02-1995
			BR 9402916 A 11-04-1995
			CA 2128348 A1 23-01-1995
			CN 1108248 A ,B 13-09-1995
			CN 1274723 A 29-11-2000
			CZ 9401740 A3 13-09-1995
			DE 69431462 D1 07-11-2002
			DE 69431462 T2 31-07-2003
			DK 635492 T3 03-02-2003
			EP 0635492 A1 25-01-1995
			ES 2183830 T3 01-04-2003
			FI 943478 A 23-01-1995
			FI 20000648 A 20-03-2000
			HU 70397 A2 30-10-1995
			IL 110172 A 31-10-2001
			JP 8188564 A 23-07-1996
			NO 942734 A 23-01-1995
			NZ 264060 A 22-08-1997
			PL 304388 A1 23-01-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Patent Application No
PCT/EP 03/03845

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6137002 A		PT 635492 T	28-02-2003
		TW 450953 B	21-08-2001
		US 6020362 A	01-02-2000
		US 5731324 A	24-03-1998
		US 6448269 B1	10-09-2002
		RU 2140907 C1	10-11-1999
		US 2003130342 A1	10-07-2003
		ZA 9405251 A	18-01-1996
WO 9622288 A	25-07-1996	US 5731324 A	24-03-1998
		AT 220903 T	15-08-2002
		AU 706278 B2	10-06-1999
		AU 4758096 A	07-08-1996
		BR 9607570 A	08-09-1999
		CA 2210682 A1	25-07-1996
		DE 69622532 D1	29-08-2002
		DE 69622532 T2	20-02-2003
		DK 804431 T3	28-10-2002
		EP 0804431 A1	05-11-1997
		ES 2180736 T3	16-02-2003
		FI 972951 A	21-08-1997
		HU 9801433 A2	28-05-1999
		JP 11502194 T	23-02-1999
		NO 973304 A	10-09-1997
		NZ 302013 A	28-01-2000
		PT 804431 T	31-12-2002
		RU 2169146 C2	20-06-2001
		TW 419466 B	21-01-2001
		US 6020362 A	01-02-2000
		WO 9622288 A1	25-07-1996
		US 2003130342 A1	10-07-2003
		US 6448269 B1	10-09-2002

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional(43) Fecha de Publicación Internacional
6 de Noviembre de 2003 (06.11.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/091219 A1(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷ C07D 217/24,
A61K 31/472, A61P 25/16

(21) Número de Solicitud Internacional PCT/EP03/03845

(22) Fecha de Registro Internacional 14 de Abril de 2003
(14 04 2003)

(25) Idioma de Registro Inglés

(26) Idioma de Publicación Inglés

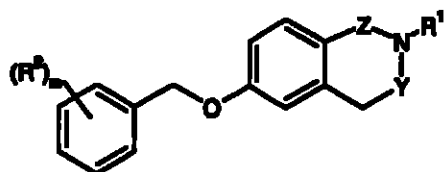
(30) Información de Prioridad
02009253 2 26 de Abril de 2002 (26 04 2002) EP(71) Solicitante F HOFFMANN-LA ROCHE AG
[CH/CH], 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH).(72) Inventores CESURA, Andrea 26 rue du Grand Pré,
CH-1299 Crans-près-Celigny (CH) RODRIGUEZ
SARMIENTO, Rosa María Missionsstrasse 33 CH
4055 Basel (CH) SCALONE, Michelangelo; 14
Baslerstrasse, CH-4127 Birsfelden (CH). THOMAS,
Andrew, William Zwinglistrasse 4 CH-4127
Birsfelden (CH). WYLER, Rene;
Brandschenkestrasse 168, CH 8002 Zuerich (CH).(74) Agente WAECHTER, Dieter 124 Grenzacherstrasse
CH-4070 Basel (CH).(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA BB BG BR, BY BZ, CA, CH, CN, CO CR, CU, CZ, DE
DK, DM, DZ, EC, EE, ES FI GB GD GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG KP, KR KZ, LC LK, LR, LS, LT
LU LV, MA MD, MG, MK, MN, MW, MX MZ, NO, NZ, OM
PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ TM TN TR, TT
TZ, UA UG UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW(84) Estados Designados (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS,
MW MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática
(AM AZ, BY, KG KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente
OAPI (BF BJ CF CG CI, CM GA, GN, GQ, GW, ML, MR
NE, SN, TD, TG).

Publicado

- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar
las reivindicaciones y ser republicada de nuevo en el caso de
recibo de modificaciones

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas
Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada
edición regular de la Gaceta PCT

(54) Título DERIVADOS DE ISOQUINOLINA



(I)

(57) Resumen Esta invención se refiere a derivados de
isoquinolina de fórmula general (I) en donde Y es >C=O o
-CH₂-, Z es >C=O o -CH₂-, y R¹ R² y m son tal como se han
definido en la especificación así como sus sales
farmacéuticamente aceptables La invención además se refiere a
medicamentos que contienen estos compuestos, un proceso para
su preparación así como su uso para la preparación de
medicamentos para el tratamiento o prevención de enfermedades
en que los inhibidores de la MAO-B puedan ser beneficiosos.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 November 2003 (06.11.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/091219 A1

(51) International Patent Classification⁷ C07D 217/24, A61K 31/472, A61P 25/16

(21) International Application Number PCT/EP03/03845

(22) International Filing Date 14 April 2003 (14.04.2003)

(25) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Data
02009253 2 26 April 2002 (26.04.2002) EP

(71) Applicant: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors: CESURA, Andrea 26, rue du Grand Pré, CH-1299 Crans-près Celigny (CH). RODRIGUEZ SARMIENTO, Rosa Maria Missionsstrasse 33 CH-4055 Basel (CH). SCALONE, Michelangelo 14 Baslerstrasse, CH-4127 Birsfelden (CH). THOMAS, Andrew, William /winglistrasse 4, CH-4127 Birsfelden (CH). WYLER, René Brunschenkestrasse 168, CH-8002 Zurich (CH).

(74) Agent: WAECHTER, Dieter 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basel (CH)

(81) Designated States (*national*) AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GR, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) Designated States (*regional*) ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Published

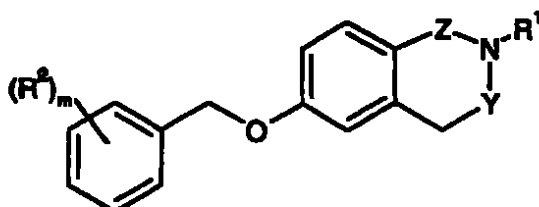
- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 03/091219 A1

(54) Title: ISOQUINOLINE DERIVATIVES



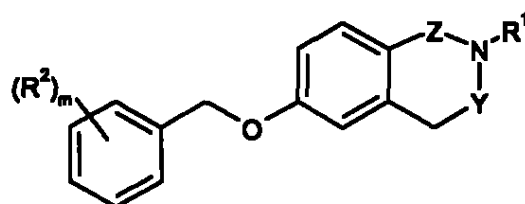
(I)

(57) Abstract: This invention relates to isoquinoline derivatives of the general Formula (I) wherein Y is >C=O or CH₂, Z is >C=O or CH₂, and R¹, R² and m are as defined in the specification as well as their pharmaceutically acceptable salts. The invention further relates to medicaments containing these compounds, a process for their preparation as well as their use for preparation of medicaments for the treatment or prevention of diseases in which MAO-B inhibitors might be beneficial.

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU TRADUCCION**

Reivindicaciones

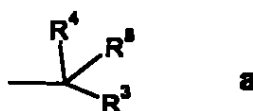
1 Compuestos de fórmula general



en donde

Y es $>C=O$ o $-CH_2-$,5 Z es $>C=O$ o $-CH_2-$,

R¹ es hidrógeno, o es un grupo de fórmula



en donde

R³ es $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$, $-(CH_2)_n-COOR^8$, $-CHR^9-COOR^8$,10 $-(CH_2)_n-CN$, $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_n-NR^6R^7$, $-(CH_2)_n-CF_3$, $-(CH_2)_n-NH-COR^9$,15 $-(CH_2)_n-NH-COOR^8$, $-(CH_2)_n$ -tetrahidrofuranilo, $-(CH_2)_p-SR^8$, $-(CH_2)_p-SO-R^9$, o $-(CH_2)_n-CS-NR^5R^6$,20 R⁴ es hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$,
o bencilo,R⁵ es hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$,

o bencilo,

R^6 y R^7 son independientemente el uno del otro hidrógeno o C_1-C_6 -alquilo,

R^8 es hidrógeno o C_1-C_6 -alquilo,

5 R^9 es C_1-C_6 -alquilo,

m es 1, 2 ó 3,

n es 0, 1 ó 2, y

p es 1 ó 2,

10 R^2 es independientemente seleccionado de halógeno, halógeno- (C_1-C_6) -alquilo, ciano, C_1-C_6 -alcoxilo o halógeno- (C_1-C_6) -alcoxilo,

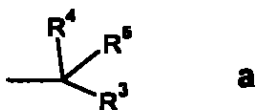
así como sus sales farmacéuticamente aceptables

2 Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

15 Y es $>C=O$ ó $-CH_2-$,

Z es $>C=O$ ó $-CH_2-$,

R^1 es hidrógeno, o es un grupo de fórmula



en donde

R^3 es $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$,

20 $-(CH_2)_n-COOR^8$, $-CHR^9-COOR^8$,

$-(CH_2)_n-CN$,

$-(CH_2)_p-OR^8$,

$-(CH_2)_n-NR^6R^7$,

$-(CH_2)_n-CF_3$,

25 $-(CH_2)_n-NH-COR^9$,

$-(CH_2)_n-NH-COOR^8$,

$-(CH_2)_n$ -tetrahidrofuranilo,

$-(CH_2)_p-SR^8$,

$-(CH_2)_p-SO-R^9$, o

$-(CH_2)_n-CS-NR^5R^6$,

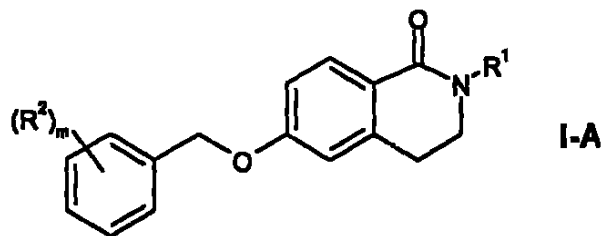
- 5 R^4 es hidrógeno, o C_1-C_6 -alquilo,
 R^5 es hidrógeno o C_1-C_6 -alquilo,
 R^6 y R^7 son independientemente el uno del otro
hidrógeno o C_1-C_6 -alquilo,
 R^8 es hidrógeno o C_1-C_6 -alquilo,
10 R^9 es C_1-C_6 -alquilo,
m es 1, 2 ó 3,
n es 0, 1 ó 2, y
p es 1 ó 2,
 R^2 se selecciona independientemente de halógeno, halóge-
15 no- (C_1-C_6) -alquilo, C_1-C_6 -alcoxilo o halógeno- (C_1-C_6) -
alcoxilo,

así como sus sales farmacéuticamente aceptables

3 Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindi-
cación 1, en donde al menos uno de Y o Z es $>C=O$

20 4 Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindi-
cación 1, en donde R^4 o R^5 es C_1-C_6 -alquilo

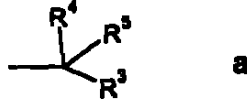
5 Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindi-
cación 1 con la fórmula



en donde

-88-

R^1 es hidrógeno, o es un grupo de fórmula -



en donde

R^3 es $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$,

$-(CH_2)_n-COOR^8$, $-CHR^9-COOR^8$,

5 $-(CH_2)_n-CN$,

$-(CH_2)_p-OR^8$,

$-(CH_2)_n-NR^6R^7$,

$-(CH_2)_n-CF_3$,

$-(CH_2)_n-NH-COR^9$,

10 $-(CH_2)_n-NH-COOR^8$,

$-(CH_2)_n$ -tetrahidrofuranilo,

$-(CH_2)_p-SR^8$,

$-(CH_2)_p-SO-R^9$, o

$-(CH_2)_n-CS-NR^5R^6$,

15 R^4 es hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$,
o bencilo,

R^5 es hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$,
o bencilo,

R^6 y R^7 son independientemente el uno del otro
20 hidrógeno o C_1-C_6 -alquilo,

R^8 es hidrógeno o C_1-C_6 -alquilo,

R^9 es C_1-C_6 -alquilo,

m es 1, 2 ó 3,

n es 0, 1 ó 2, y

25 p es 1 ó 2,

R^2 es cada uno seleccionado independientemente de halóge-

no, halógeno-(C₁-C₆)-alquilo, ciano, C₁-C₆-alcoxilo y halógeno-(C₁-C₆)-alcoxilo,

así como sus sales farmacéuticamente aceptables

6 Compuestos de fórmula I-A de acuerdo con la reivin-
5 dicación 5, en donde R¹ es un grupo de fórmula a y R³ es -
(CH₂)_n-CO-NR⁶R⁷, -(CH₂)_n-COOR⁸, -(CH₂)_n-CN o -(CH₂)_p-OR⁸, y en
donde R⁶ y R⁷ son independientemente el uno del otro hidró-
geno o C₁-C₆-alquilo, R⁸ es hidrógeno o C₁-C₆-alquilo, n es
0, 1 ó 2 y p es 1 ó 2

10 7 Compuestos de fórmula I-A de acuerdo con la reivin-
dicación 6, en donde R³ es -(CH₂)_n-CO-NR⁶R⁷, y en donde R⁶ y
R⁷ son independientemente el uno del otro hidrógeno o C₁-C₆-
alquilo, y n es 0, 1 ó 2

8 Compuestos de fórmula I-A de acuerdo con la reivin-
15 dicación 7, cuyos compuestos se seleccionan del grupo con-
sistente en

2-[6-(3-fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-
isoquinolin-2-il]-acetamida,

20 2-[6-(3-fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-
isoquinolin-2-il]-propionamida,

2-[6-(4-fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-
isoquinolin-2-il]-propionamida,

2-[6-(3,4-difluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-
isoquinolin-2-il]-propionamida, y

25 2-[6-(3-fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-
isoquinolin-2-il]-propionamida

9 Enantiómeros de compuestos de fórmula I-A de acuer-
do con la reivindicación 7, cuyos enantiómeros se seleccio-

-90-

nan del grupo consistente en

2-(R)-[6-(3-fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-
isoquinolin-2-il]-propionamida,

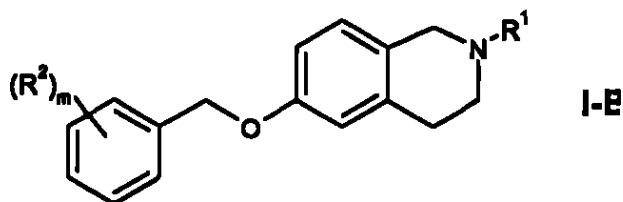
2-(R)-[6-(4-fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-
5 isoquinolin-2-il]-propionamida,

2-(S)-[6-(4-fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-
isoquinolin-2-il]-propionamida,

2-(S)-[6-(4-fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-
isoquinolin-2-il]-3-hidroxi-propionamida, y

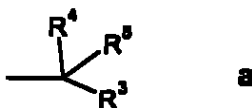
10 2-(R)-[6-(2,6-difluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-
1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

10 Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivin-
dicación 1 con la fórmula



en donde

15 R¹ es hidrógeno, o es un grupo de fórmula



en donde

R³ es -(CH₂)ₙ-CO-NR⁶R⁷,

-(CH₂)ₙ-COOR⁸, -CHR⁹-COOR⁸,

-(CH₂)ₙ-CN,

20 -(CH₂)ₚ-OR⁸,

-(CH₂)ₙ-NR⁶R⁷,

- $-(CH_2)_n-CF_3$,
 $-(CH_2)_n-NH-COR^9$,
 $-(CH_2)_n-NH-COOR^8$,
 $-(CH_2)_n$ -tetrahidrofuranilo,
5 $-(CH_2)_p-SR^8$,
 $-(CH_2)_p-SO-R^9$, o
 $-(CH_2)_n-CS-NR^5R^6$,
 R^4 es hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$,
o bencilo,
10 R^5 es hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$,
o bencilo,
 R^6 y R^7 son independientemente el uno del otro
hidrógeno o C_1-C_6 -alquilo,
 R^8 es hidrógeno o C_1-C_6 -alquilo,
15 R^9 es C_1-C_6 -alquilo,
m es 1, 2 ó 3,
n es 0, 1 ó 2, y
p es 1 ó 2,
 R^2 se selecciona independientemente de halógeno, halóge-
20 no- (C_1-C_6) -alquilo, ciano, C_1-C_6 -alcoxilo y halógeno-
 (C_1-C_6) -alcoxilo,

así como sus sales farmacéuticamente aceptables

- 11 Compuestos de fórmula I-B de acuerdo con la rei-
vindicación 10, en donde R^1 es un grupo de fórmula a y R^3 es
25 $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$, $-(CH_2)_n-COOR^8$, $-CHR^9-COOR^8$, $-(CH_2)_n-CN$, $-$
 $(CH_2)_n-CF_3$, $-(CH_2)_p-OR^8$ o $-(CH_2)_n$ -tetrahidrofuranilo, y en
donde R^6 y R^7 son independientemente el uno del otro hidró-
geno o C_1-C_6 -alquilo, R^8 es hidrógeno o C_1-C_6 -alquilo, n es

0, 1 ó 2 y p es 1 ó 2

12 Compuestos de fórmula I-B de acuerdo con la reivindicación 11, en donde R^3 es $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$, y en donde R^6 y R^7 son independientemente el uno del otro hidrógeno o C₁-C₆-alquilo, y n es 0, 1 ó 2

13 Compuestos de fórmula I-B de acuerdo con la reivindicación 12, cuyos compuestos se seleccionan del grupo consistente en

2-[6-(3-fluoro-benciloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-yl]-propionamida,

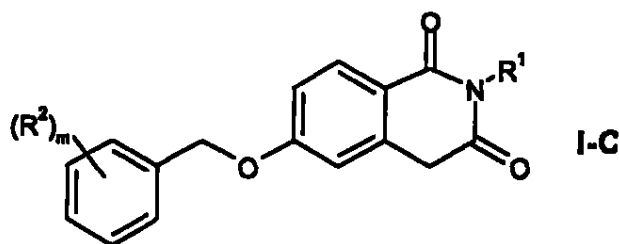
2-[6-(4-fluoro-benciloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-yl]-acetamida,

2-[6-(3-fluoro-benciloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-yl]-acetamida, y

2-[6-(4-fluoro-benciloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-yl]-propionamida

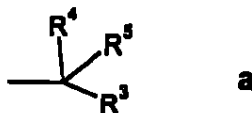
14 Compuestos de fórmula I-B de acuerdo con la reivindicación 11, en donde R^3 es $-(CH_2)_p-OR^8$ y en donde R^8 es C₁-C₆-alquilo y p es 1 ó 2

15 Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 con la fórmula



en donde

R^1 es hidrógeno, o es un grupo de fórmula



en donde

R^3 es $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$,

$-(CH_2)_n-COOR^8$, $-CHR^9-COOR^8$,

$-(CH_2)_n-CN$,

5 $-(CH_2)_p-OR^8$,

$-(CH_2)_n-NR^6R^7$,

$-(CH_2)_n-CF_3$,

$-(CH_2)_n-NH-COR^9$,

$-(CH_2)_n-NH-COOR^8$,

10 $-(CH_2)_n$ -tetrahidrofuranilo,

$-(CH_2)_p-SR^8$,

$-(CH_2)_p-SO-R^9$, o

$-(CH_2)_n-CS-NR^5R^6$,

R^4 es hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$,

15 o bencilo,

R^5 es hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$,

o bencilo,

R^6 y R^7 son independientemente el uno del otro
hidrógeno o C_1-C_6 -alquilo,

20 R^8 es hidrógeno o C_1-C_6 -alquilo,

R^9 es C_1-C_6 -alquilo,

m es 1, 2 ó 3,

n es 0, 1 ó 2, y

p es 1 ó 2,

25 R^2 se selecciona independientemente de halógeno, halógeno-
 (C_1-C_6) -alquilo, ciano, C_1-C_6 -alcoxilo y halógeno-
 (C_1-C_6) -alcoxilo,

así como sus sales farmacéuticamente aceptables

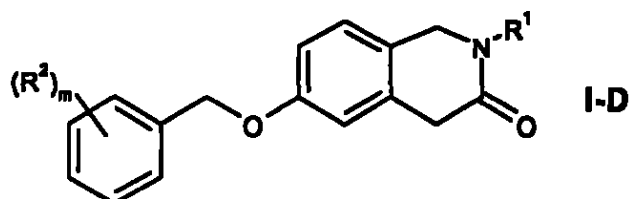
16 Compuestos de fórmula I-C de acuerdo con la reivindicación 15, en donde R^3 es $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$, y en donde R^6 y R^7 son independientemente el uno del otro hidrógeno o C_1-C_6 -alquilo, y n es 0, 1 ó 2

5 17 Compuestos de fórmula I-C de acuerdo con la reivindicación 16, cuyos compuestos se seleccionan del grupo consistente en

2-(R)-[6-(4-fluoro-benciloxi)-1,3-dioxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida, y

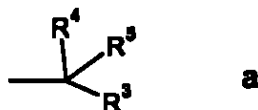
10 2-(S)-[6-(4-fluoro-benciloxi)-1,3-dioxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

18 Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 con la fórmula



en donde

15 R^1 es hidrógeno, o es un grupo de fórmula



en donde

R^3 es $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$,

$-(CH_2)_n-COOR^8$, $-CHR^3-COOR^8$,

$-(CH_2)_n-CN$,

20 $-(CH_2)_n-OR^8$,

$-(CH_2)_n-NR^6R^7$,

$-(CH_2)_n-CF_3$,

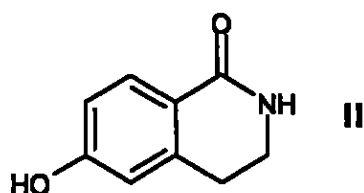
- $-(CH_2)_n-NH-COR^9$,
 $-(CH_2)_n-NH-COOR^8$,
 $-(CH_2)_n$ -tetrahidrofuranilo,
 $-(CH_2)_p-SR^8$,
5 $-(CH_2)_p-SO-R^9$, o
 $-(CH_2)_n-CS-NR^5R^6$,
 R^4 es hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$,
o bencilo,
 R^5 es hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$,
10 o bencilo,
 R^6 y R^7 son independientemente el uno del otro
hidrógeno o C_1-C_6 -alquilo,
 R^8 es hidrogeno o C_1-C_6 -alquilo,
 R^9 es C_1-C_6 -alquilo,
15 m es 1, 2 ó 3,
n es 0, 1 ó 2, y
p es 1 ó 2,
 R^2 se selecciona cada uno independientemente de halógeno,
halógeno- (C_1-C_6) -alquilo, ciano, C_1-C_6 -alcoxilo o haló-
20 geno- (C_1-C_6) -alcoxilo,
así como sus sales farmacéuticamente aceptables
19 Los compuestos de fórmula I-D de acuerdo con la
reivindicación 15, en donde R^3 es $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$, y en don-
de R^6 y R^7 son independientemente el uno del otro hidrogeno
25 o C_1-C_6 -alquilo, y n es 0, 1 ó 2
20 Compuestos de fórmula I-D de acuerdo con la rei-
vindicación 19, cuyos compuestos se seleccionan del grupo
consistente en

2-(S)-[6-(4-fluoro-benciloxi)-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida, y

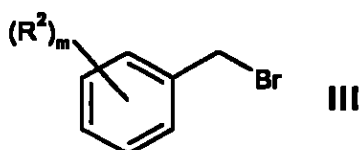
2-(R)-[6-(4-fluoro-benciloxi)-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

5 21 Un proceso para la elaboración de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 así como sus sales farmacéuticamente aceptables, cuyo proceso comprende

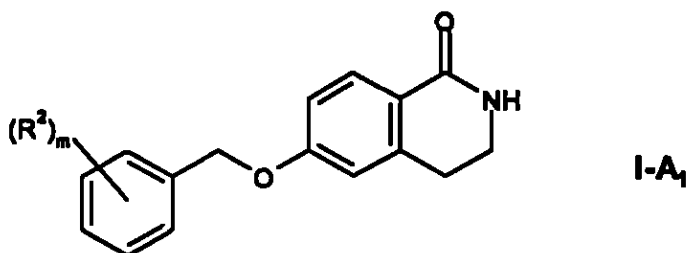
a) la reacción de un compuesto de fórmula



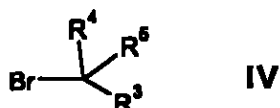
con un compuesto de fórmula



10 para obtener un compuesto de fórmula



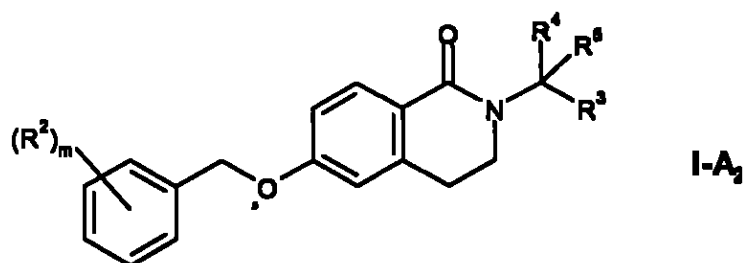
y reacción de este compuesto con un compuesto de fórmula



para obtener un compuesto de fórmula

15

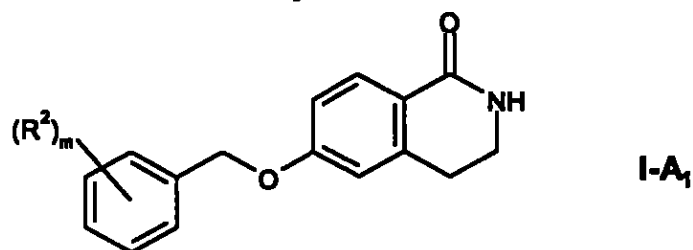
-97-



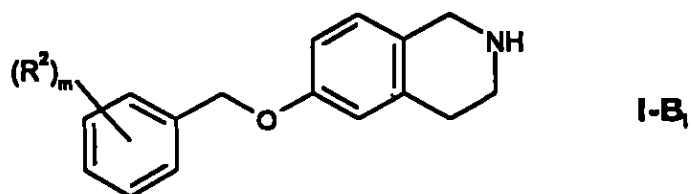
y, si se desea, convertir un grupo funcional de R³ en un compuesto de fórmula I-A₂ en otro grupo funcional,

y, si se desea, convertir un compuesto de fórmula I en su sal farmacéuticamente aceptable, o

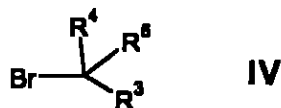
5 b) reducción del compuesto de fórmula



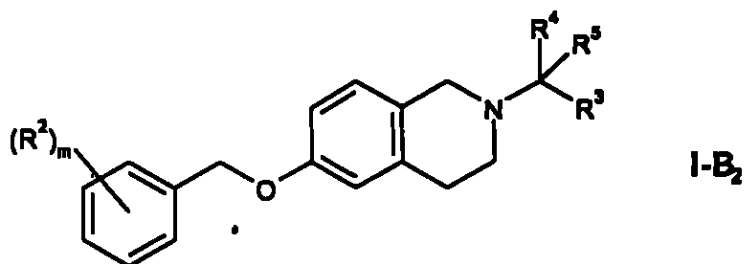
para obtener un compuesto de fórmula



y reacción de este compuesto con un compuesto de fórmula



para obtener un compuesto de fórmula



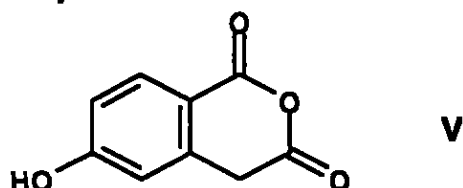
-98-

o

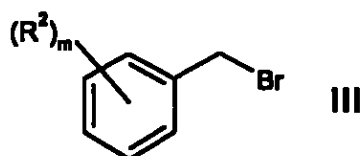
y, si se desea, convertir un grupo funcional de R^1 de un compuesto de fórmula I-A₂ en otro grupo funcional,

y, si se desea, convertir un compuesto de fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable, o

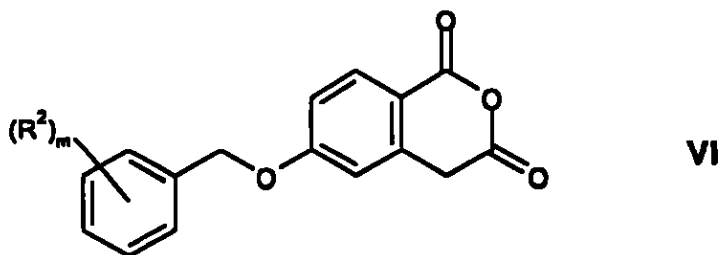
5 c) reacción de un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula

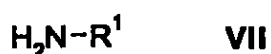


en donde R^2 es tal como se define aquí anteriormente, para obtener un compuesto de fórmula

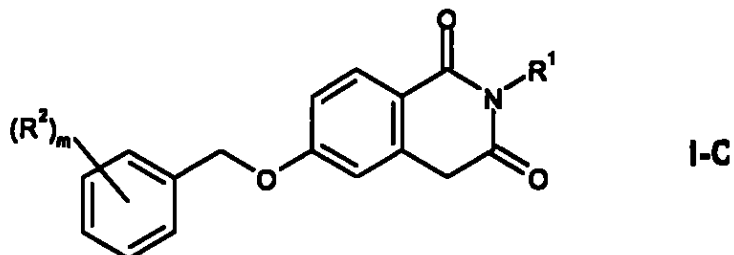


y reacción de este compuesto con un compuesto de fórmula

10 mula



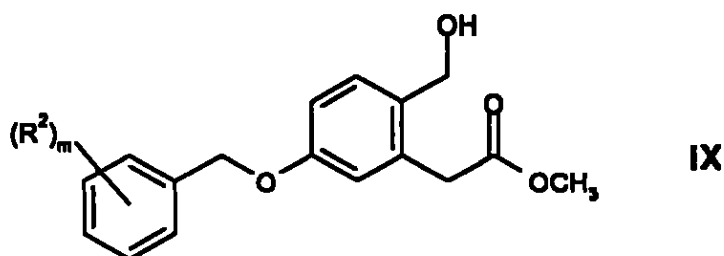
en donde R^1 es tal como se define aquí anteriormente, para obtener un compuesto de fórmula



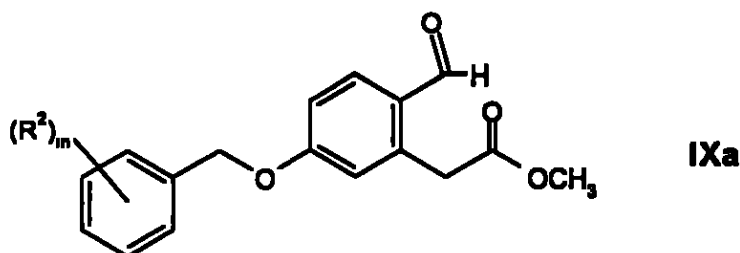
y, si se desea, convertir un grupo funcional de R^1 de un compuesto de fórmula I-C en otro grupo funcional,

y, si se desea, convertir un compuesto de fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable, o

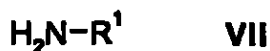
5 d) oxidación de un compuesto de fórmula



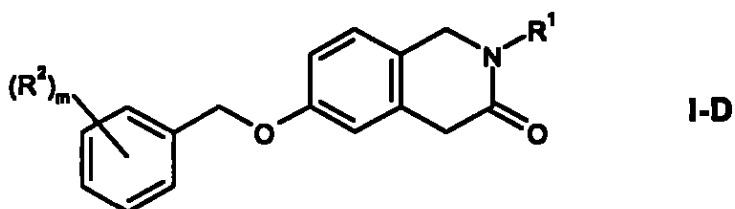
al correspondiente aldehído de fórmula



y reacción de este compuesto en presencia de un agente reductor con un compuesto de fórmula



en donde R^1 es tal como se define aquí anteriormente,
10 para obtener un compuesto de fórmula

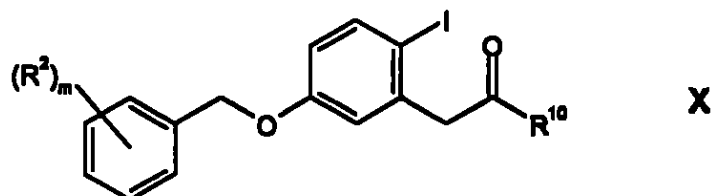


y, si se desea, convertir un grupo funcional de R^1 en un compuesto de fórmula I-D en otro grupo funcional,

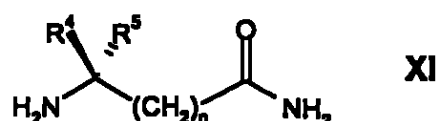
y, si se desea, convertir un compuesto de fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable

22 Un proceso para la elaboración de un enantiómero de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, cuyo proceso comprende

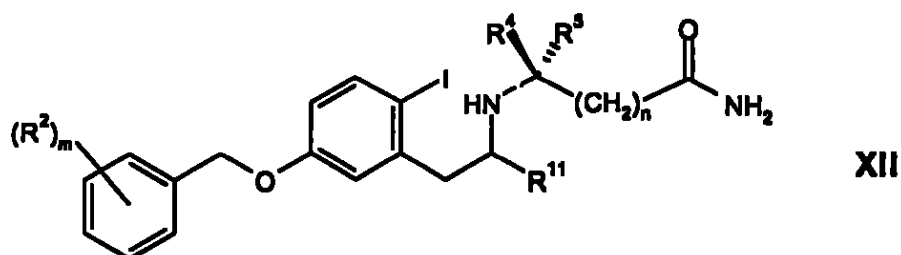
la reacción de un compuesto de fórmula



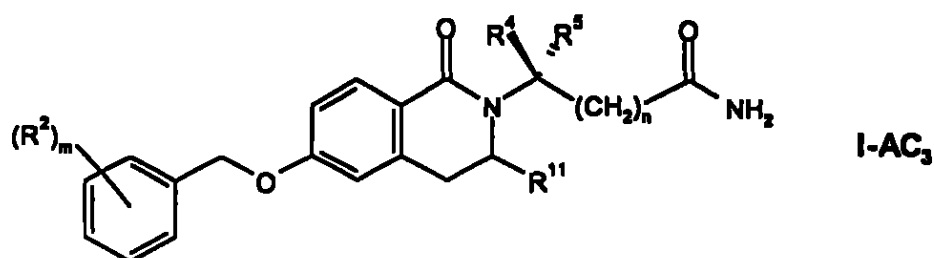
5 en donde R^2 es tal como se define aquí anteriormente y R^{10} es hidrógeno o hidroxilo, con un derivado de amino ópticamente activo



en donde R^4 y R^5 son tal como se definen aquí anteriormente, y reducción para obtener un compuesto de fórmula



10 en donde R^{11} es hidrógeno o oxo, que reacciona con monóxido de carbono bajo presión en presencia de una sal de paladio (II) para obtener un compuesto de fórmula



en donde R^{11} es hidrógeno o oxo

23 Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la rei-

vindicación 1, cuando se elabora por un proceso de acuerdo con la reivindicación 21 o reivindicación 22

24 Un medicamento que contiene uno o más compuestos tal como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 y excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento y prevención de enfermedades que están mediadas por los inhibidores de la monoamina oxidasa B

25 Un medicamento que contiene uno o más compuestos tal como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 y excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento y prevención de la enfermedad de Alzheimer y demencia senil

26 Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 así como sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o prevención de enfermedades

27 El uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 así como sus sales farmacéuticamente aceptables para la elaboración de medicamentos para el tratamiento y prevención de enfermedades que están mediadas por los inhibidores de la monoamina oxidasa B

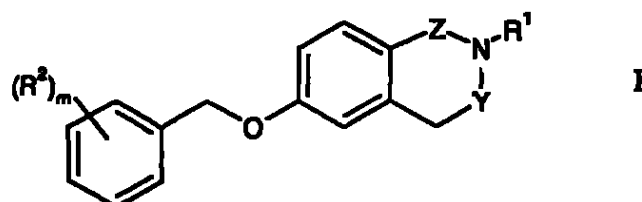
28 El uso de acuerdo con la reivindicación 27, en donde la enfermedad es enfermedad de Alzheimer o demencia senil

29 La invención tal como se ha descrito hasta aquí

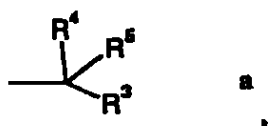
25

Claims

1 Compounds of the general formula



wherein

5 Y is $>C=O$ or $-CH_2-$,Z is $>C=O$ or $-CH_2-$,R¹ is hydrogen, or is a group of formula

wherein

10 R³ is $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$,
 $-(CH_2)_n-COOR^8$, $-CHR^9-COOR^8$,
 $-(CH_2)_n-CN$,
 $-(CH_2)_p-OR^8$,
 $-(CH_2)_n-NR^6R^7$,
 15 $-(CH_2)_n-CF_3$,
 $-(CH_2)_n-NH-COR^9$,
 $-(CH_2)_n-NH-COOR^8$,
 $-(CH_2)_n$ -tetrahydrofuranyl,
 $-(CH_2)_p-SR^8$,
 20 $-(CH_2)_p-SO-R^9$, or
 $-(CH_2)_n-CS-NR^5R^6$,

R⁴ is hydrogen, C₁-C₆-alkyl, $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$, or benzyl,R⁵ is hydrogen, C₁-C₆-alkyl, $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$, or benzyl,R⁶ and R⁷ are independently from each other hydrogen or C₁-C₆-alkyl,25 R⁸ is hydrogen or C₁-C₆-alkyl,R⁹ is C₁-C₆-alkyl,

m is 1, 2 or 3,

n is 0, 1 or 2, and

p is 1 or 2,

R² is each independently selected from halogen, halogen-(C₁-C₆)-alkyl, cyano, C₁-C₆-alkoxy or halogen-(C₁-C₆)-alkoxy;

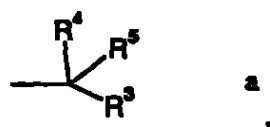
as well as their pharmaceutically acceptable salts

2 Compounds of formula I according to claim 1, wherein

Y is >C=O or -CH₂-,

Z is >C=O or -CH₂-,

R¹ is hydrogen, or is a group of formula



wherein

R³ is -(CH₂)_n-CO-NR⁶R⁷,
 -(CH₂)_n-COOR⁸, -CHR⁹-COOR⁸,
 -(CH₂)_n-CN,
 -(CH₂)_p-OR⁸,
 -(CH₂)_n-NR⁶R⁷,
 -(CH₂)_n-CF₃,
 -(CH₂)_n-NH-COR⁹,
 -(CH₂)_n-NH-COOR⁸,
 -(CH₂)_n-tetrahydrofuranyl,
 -(CH₂)_p-SR⁸,
 -(CH₂)_p-SO-R⁹, or
 -(CH₂)_n-CS-NR⁵R⁶,

R⁴ is hydrogen or C₁-C₆-alkyl,

R⁵ is hydrogen or C₁-C₆-alkyl,

R⁶ and R⁷ are independently from each other hydrogen or C₁-C₆-alkyl,

R⁸ is hydrogen or C₁-C₆-alkyl,

R⁹ is C₁-C₆-alkyl,

m is 1, 2 or 3,

n is 0, 1 or 2, and

p is 1 or 2,

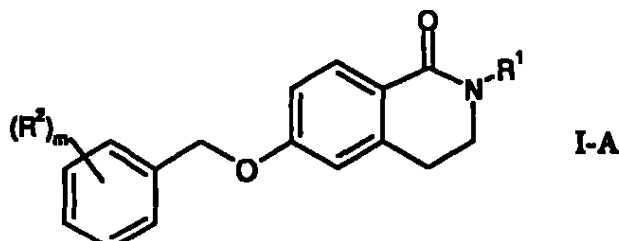
R^2 is each independently selected from halogen, halogen-(C₁-C₆)-alkyl, C₁-C₆-alkoxy or halogen-(C₁-C₆)-alkoxy;

as well as their pharmaceutically acceptable salts

3 Compounds of formula I according to claim 1, wherein at least one of Y or Z is
5 >C=O

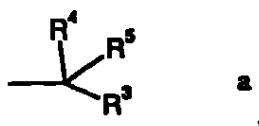
4 Compounds of formula I according to claim 1, wherein R^4 or R^5 is C₁-C₆-alkyl

5 Compounds of formula I according to claim 1 having the formula



wherein

10 R^1 is hydrogen, or is a group of formula



wherein

R^3 is -(CH₂)_n-CO-NR⁶R⁷,
 -(CH₂)_n-COOR⁸, -CHR⁹-COOR⁸,
 15 -(CH₂)_n-CN,
 -(CH₂)_p-OR⁸,
 -(CH₂)_n-NR⁶R⁷,
 -(CH₂)_n-CF₃,
 -(CH₂)_n-NH-COR⁹,
 20 -(CH₂)_n-NH-COOR⁸,
 -(CH₂)_n-tetrahydrofuranyl,
 -(CH₂)_p-SR⁸,
 -(CH₂)_p-SO-R⁹, or
 -(CH₂)_n-CS-NR⁵R⁶,

25 R^4 is hydrogen, C₁-C₆-alkyl, -(CH₂)_p-OR⁸, -(CH₂)_p-SR⁸, or benzyl,

R^5 is hydrogen, C₁-C₆-alkyl, -(CH₂)_p-OR⁸, -(CH₂)_p-SR⁸, or benzyl,

R^6 and R^7 are independently from each other hydrogen or C₁-C₆-alkyl,

R^8 is hydrogen or C_1-C_6 -alkyl,

R^9 is C_1-C_6 -alkyl,

m is 1, 2 or 3,

n is 0, 1 or 2, and

5 p is 1 or 2,

R^2 is each independently selected from halogen, halogen- (C_1-C_6) -alkyl, cyano, C_1-C_6 -alkoxy and halogen- (C_1-C_6) -alkoxy;

as well as their pharmaceutically acceptable salts

6 Compounds of formula I-A according to claim 5, wherein R^1 is a group of
10 formula a and R^3 is $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$, $-(CH_2)_n-COOR^8$, $-(CH_2)_n-CN$ or $-(CH_2)_p-OR^8$,
and wherein R^6 and R^7 are independently from each other hydrogen or C_1-C_6 -alkyl, R^8 is
hydrogen or C_1-C_6 -alkyl, n is 0, 1 or 2 and p is 1 or 2

7 Compounds of formula I-A according to claim 6, wherein R^3 is $-(CH_2)_n-CO-$
15 NR^6R^7 , and wherein R^6 and R^7 are independently from each other hydrogen or C_1-C_6 -
alkyl, and n is 0, 1 or 2

8 Compounds of formula I-A according to claim 7, which compounds are selected
from the group consisting of

2-[6-(3-fluoro-benzyloxy)-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-acetamide,

2-[6-(3-fluoro-benzyloxy)-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-propionamide

20 2-[6-(4-fluoro-benzyloxy)-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-propionamide,

2-[6-(3,4-difluoro-benzyloxy)-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-propionamide,
and

2-[6-(3-fluoro-benzyloxy)-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-propionamide

9 Enantiomers of compounds of formula I-A according to claim 7, which
25 enantiomers are selected from the group consisting of

2-(R)-[6-(3-fluoro-benzyloxy)-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-propionamide,

2-(R)-[6-(4-fluoro-benzyloxy)-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-propionamide,

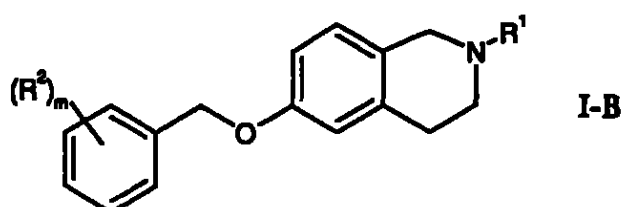
2-(S)-[6-(4-fluoro-benzyloxy)-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-propionamide,

2-(S)-[6-(4-fluoro-benzyloxy)-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-3-hydroxy-

30 propionamide, and

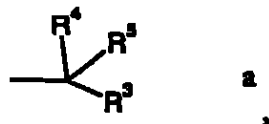
2-(R)-[6-(2,6-difluoro-benzyloxy)-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-
propionamide

10 Compounds of formula I according to claim 1 having the formula



wherein

R^1 is hydrogen, or is a group of formula



wherein

R^3 is $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$,
 $-(CH_2)_n-COOR^8$, $-CHR^9-COOR^8$,
 $-(CH_2)_n-CN$,
 $-(CH_2)_p-OR^8$,
 $-(CH_2)_n-NR^6R^7$,
 $-(CH_2)_n-CF_3$,
 $-(CH_2)_n-NH-COR^9$,
 $-(CH_2)_n-NH-COOR^8$,
 $-(CH_2)_n-tetrahydrofuranyl$,
 $-(CH_2)_p-SR^8$,
 $-(CH_2)_p-SO-R^9$, or
 $-(CH_2)_n-CS-NR^5R^6$,

R^4 is hydrogen, C_1-C_6 -alkyl, $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$, or benzyl,

R^5 is hydrogen, C_1-C_6 -alkyl, $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$, or benzyl,

R^6 and R^7 are independently from each other hydrogen or C_1-C_6 -alkyl,

R^8 is hydrogen or C_1-C_6 -alkyl,

R^9 is C_1-C_6 -alkyl,

m is 1, 2 or 3,

n is 0, 1 or 2, and

p is 1 or 2,

R^2 is each independently selected from halogen, halogen- (C_1-C_6) -alkyl, cyano, C_1-C_6 -alkoxy and halogen- (C_1-C_6) -alkoxy;

as well as their pharmaceutically acceptable salts

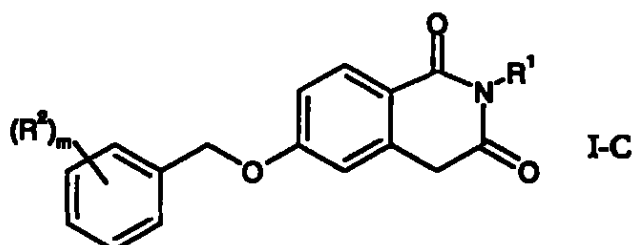
- 11 Compounds of formula I-B according to claim 10, wherein R^1 is a group of formula a and R^3 is $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$, $-(CH_2)_n-COOR^8$, $-CHR^9-COOR^8$, $-(CH_2)_n-CN$, $-(CH_2)_n-CF_3$, $-(CH_2)_p-OR^8$ or $-(CH_2)_n$ -tetrahydrofuranyl, and wherein R^6 and R^7 are independently from each other hydrogen or C_1 - C_6 -alkyl, R^8 is hydrogen or C_1 - C_6 -alkyl, n is 0, 1 or 2 and p is 1 or 2

12 Compounds of formula I-B according to claim 11, wherein R^3 is $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$, and wherein R^6 and R^7 are independently from each other hydrogen or C_1 - C_6 -alkyl, and n is 0, 1 or 2

- 10 13 Compounds of formula I-B according to claim 12, which compounds are selected from the group consisting of
 2-[6-(3-fluoro-benzyloxy)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-propionamide,
 2-[6-(4-fluoro-benzyloxy)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-acetamide,
 2-[6-(3-fluoro-benzyloxy)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-acetamide, and
 15 2-[6-(4-fluoro-benzyloxy)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-propionamide

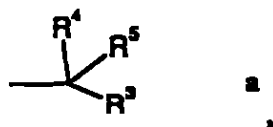
14 Compounds of formula I-B according to claim 11, wherein R^3 is $-(CH_2)_p-OR^8$ and wherein R^8 is C_1 - C_6 -alkyl and p is 1 or 2

15 Compounds of formula I according to claim 1 having the formula



20 wherein

R^1 is hydrogen, or is a group of formula



wherein

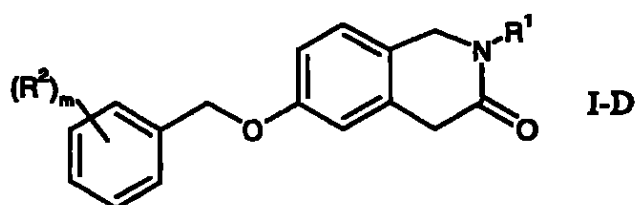
- 25 R^3 is $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$,
 $-(CH_2)_n-COOR^8$, $-CHR^9-COOR^8$,
 $-(CH_2)_n-CN$,

- $-(CH_2)_p-OR^8$,
 $-(CH_2)_n-NR^6R^7$,
 $-(CH_2)_n-CF_3$,
 $-(CH_2)_n-NH-COR^9$,
5 $-(CH_2)_n-NH-COOR^8$,
 $-(CH_2)_n$ -tetrahydrofuranyl,
 $-(CH_2)_p-SR^8$,
 $-(CH_2)_p-SO-R^9$, or
 $-(CH_2)_n-CS-NR^5R^6$,
10 R^4 is hydrogen, C_1-C_6 -alkyl, $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$, or benzyl,
 R^5 is hydrogen, C_1-C_6 -alkyl, $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$, or benzyl,
 R^6 and R^7 are independently from each other hydrogen or C_1-C_6 -alkyl,
 R^8 is hydrogen or C_1-C_6 -alkyl,
 R^9 is C_1-C_6 -alkyl,
15 m is 1, 2 or 3,
 n is 0, 1 or 2, and
 p is 1 or 2,
 R^2 is each independently selected from halogen, halogen- (C_1-C_6) -alkyl, cyano,
 C_1-C_6 -alkoxy and halogen- (C_1-C_6) -alkoxy;
20 as well as their pharmaceutically acceptable salts

16 Compounds of formula I-C according to claim 15, wherein R^3 is $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$, and wherein R^6 and R^7 are independently from each other hydrogen or C_1-C_6 -alkyl, and n is 0, 1 or 2

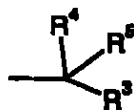
- 17 Compounds of formula I-C according to claim 16, which compounds are
25 selected from the group consisting of
2-(R)-[6-(4-fluoro-benzyloxy)-1,3-dioxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-
propionamide, and
2-(S)-[6-(4-fluoro-benzyloxy)-1,3-dioxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-
propionamide

18 Compounds of formula I according to claim 1 having the formula



wherein

R^1 is hydrogen, or is a group of formula



5

wherein

R^3 is $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$,
 $-(CH_2)_n-COOR^8$, $-CHR^9-COOR^8$,
 $-(CH_2)_n-CN$,
 $-(CH_2)_p-OR^8$,
 $-(CH_2)_n-NR^6R^7$,
 $-(CH_2)_n-CF_3$,
 $-(CH_2)_n-NH-COR^9$,
 $-(CH_2)_n-NH-COOR^8$,
 $-(CH_2)_n$ -tetrahydrofuranyl,
 $-(CH_2)_p-SR^8$,
 $-(CH_2)_p-SO-R^9$, or
 $-(CH_2)_n-CS-NR^5R^6$,

10

15

R^4 is hydrogen, C_1-C_6 -alkyl, $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$, or benzyl,

20

R^5 is hydrogen, C_1-C_6 -alkyl, $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$, or benzyl,

R^6 and R^7 are independently from each other hydrogen or C_1-C_6 -alkyl,

R^8 is hydrogen or C_1-C_6 -alkyl,

R^9 is C_1-C_6 -alkyl,

m is 1, 2 or 3,

25

n is 0, 1 or 2, and

p is 1 or 2,

R^2 is each independently selected from halogen, halogen- (C_1-C_6) -alkyl, cyano, C_1-C_6 -alkoxy or halogen- (C_1-C_6) -alkoxy;

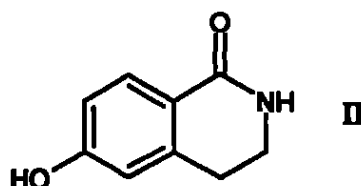
as well as their pharmaceutically acceptable salts.

19 Compounds of formula I-D according to claim 15, wherein R^5 is $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$, and wherein R^6 and R^7 are independently from each other hydrogen or C_1-C_6 -alkyl, and n is 0, 1 or 2

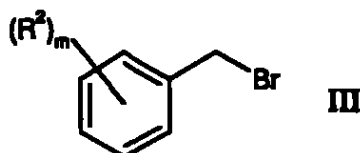
- 5 20 Compounds of formula I-D according to claim 19, which compounds are selected from the group consisting of
 2-(S)-[6-(4-fluoro-benzyloxy)-3-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-propionamide,
 and
 2-(R)-[6-(4-fluoro-benzyloxy)-3-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-propionamide

- 10 21 A process for the manufacture of a compound of formula I according to claim 1 as well as its pharmaceutically acceptable salt, which process comprises

a) reacting a compound of formula

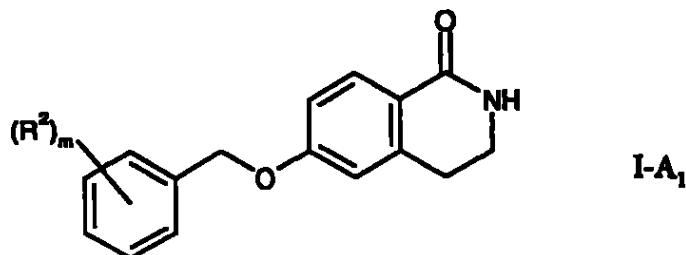


with a compound of formula

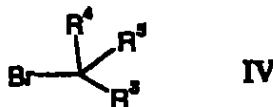


15

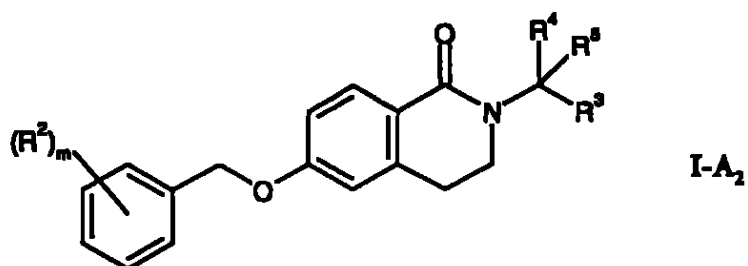
to obtain a compound of formula



and reacting this compound with a compound of formula



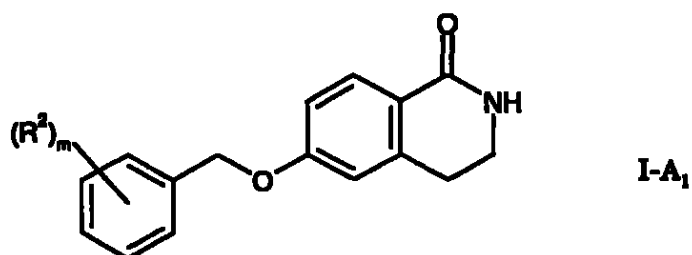
to obtain a compound of formula



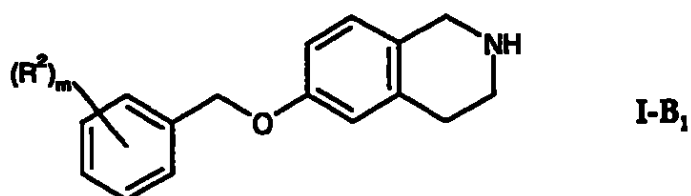
and, if desired, converting a functional group of R³ in a compound of formula I-A₂ into another functional group,

- 5 and, if desired, converting a compound of formula I into a pharmaceutically acceptable salt, or

b) reducing a compound of formula

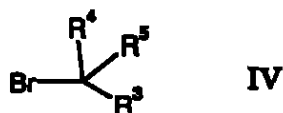


to obtain a compound of formula

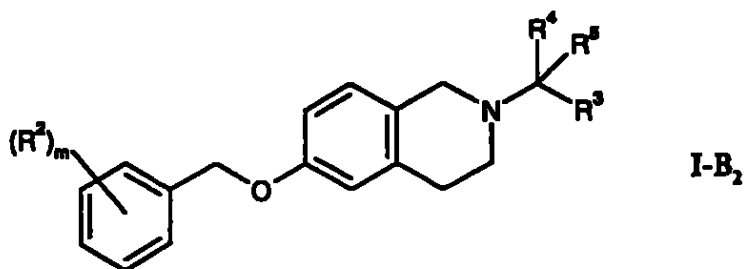


10

and reacting this compound with a compound of formula



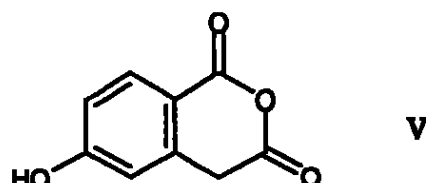
to obtain a compound of formula



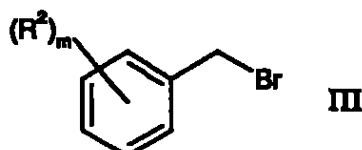
and, if desired, converting a functional group of R^3 in a compound of formula I-A₂ into another functional group,

and, if desired, converting a compound of formula I into a pharmaceutically acceptable salt, or

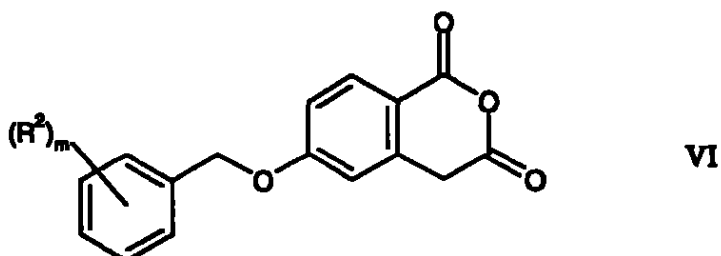
5 c) reacting a compound of formula



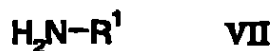
with a compound of formula



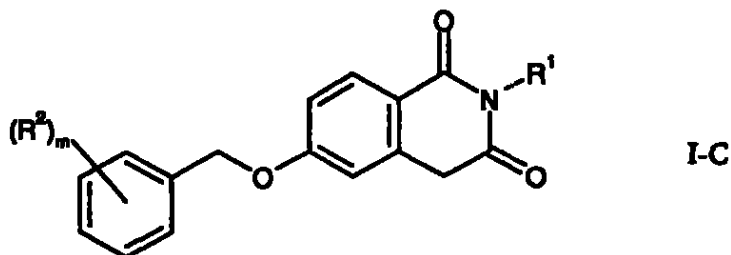
wherein R^2 is defined as herein before, to obtain a compound of formula



and reacting this compound with a compound of formula



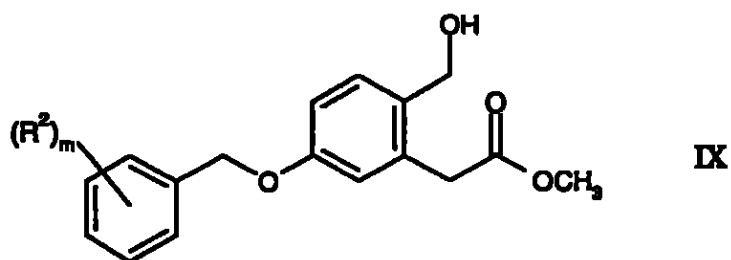
wherein R^1 is defined as herein before, to obtain a compound of formula



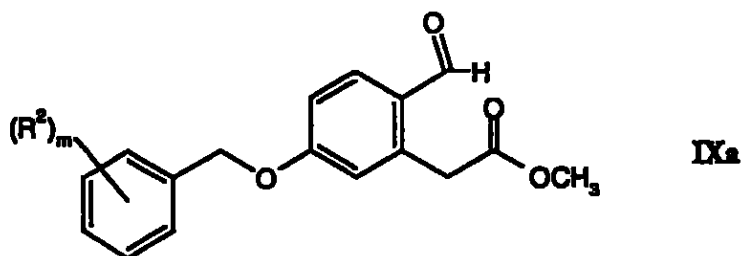
15 and, if desired, converting a functional group of R^1 in a compound of formula I-C into another functional group,

and, if desired, converting a compound of formula I into a pharmaceutically acceptable salt, or

d) oxidation of a compound of formula



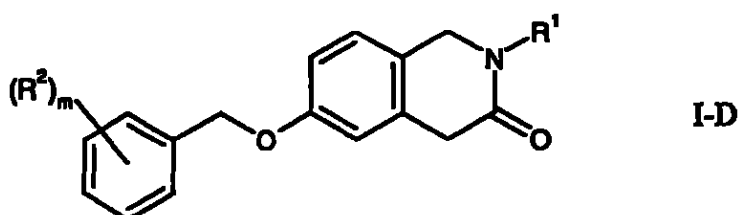
to the corresponding aldehyde of formula



- 5 and reacting this compound in the presence of an reducing agent with a compound of formula



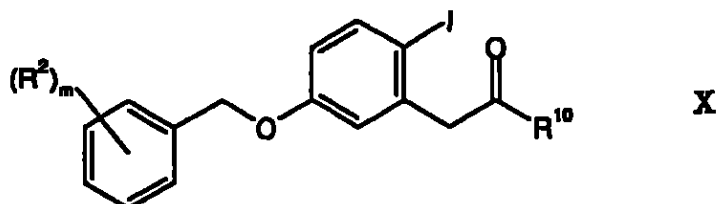
wherein R^1 is defined as herein before, to obtain a compound of formula



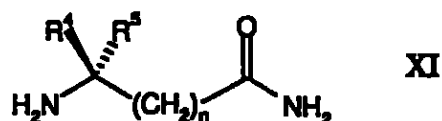
- 10 and, if desired, converting a functional group of R^1 in a compound of formula I-D into another functional group,

and, if desired, converting a compound of formula I into a pharmaceutically acceptable salt.

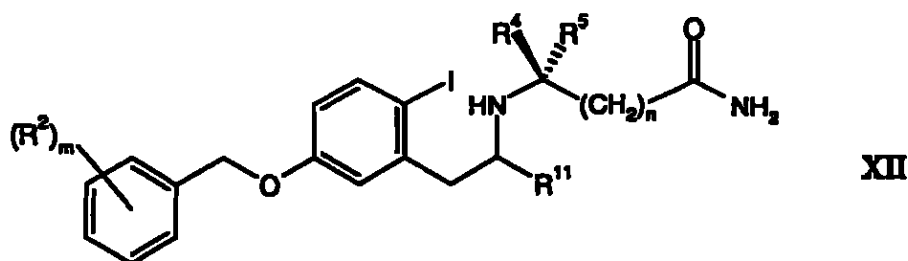
- 22 A process for the manufacture of an enantiomer of a compound of formula I
15 according to claim 1, which process comprises
the reaction of a compound of formula



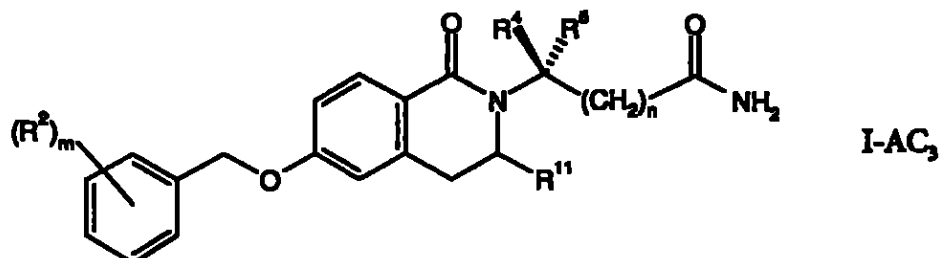
wherein R^2 is defined as herein before and R^{10} is hydrogen or hydroxy, with an optically active amino derivative of formula



wherein R^4 and R^5 are as defined herein before, and reduction
5 to obtain a compound of formula



wherein R^{11} is hydrogen or oxo, which is reacted with carbon monoxide under pressure in the presence of a palladium (II) salt to obtain a compound of formula



10 wherein R^{11} is hydrogen or oxo

23 A compound of formula I according to claim 1, when manufactured by a process according to claim 21 or claim 22

24 A medicament containing one or more compounds as claimed in any one of claims 1 to 20 and pharmaceutically acceptable excipients for the treatment and
15 prevention of diseases which are mediated by monoamine oxidase B inhibitors

25 A medicament containing one or more compounds as claimed in any one of claims 1 to 20 and pharmaceutically acceptable excipients for the treatment and prevention of Alzheimer's disease and senile dementia

26 A compound of formula I according to claim 1 as well as its pharmaceutically
20 acceptable salts for the treatment or prevention of diseases

27 The use of a compound of formula I according to claim 1 as well as its pharmaceutically acceptable salts for the manufacture of medicaments for the treatment and prevention of diseases which are mediated by monoamine oxidase B inhibitors

28 The use according to claim 27, wherein the disease is Alzheimer's disease or
5 senile dementia

29 The invention as herein before described.

54

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 21233	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/IPEA/416)	
Solicitud internacional No PCT/EP03/03845	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 14 04 2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 26 04 2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D 217/24		
Solicitante F HOFFMANN-LA ROCHE AG		

1 Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36 2 Este REPORTE consta de un total de <u>5</u> hojas, incluyendo esta carátula ☒ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base para este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70 16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT) Estos anexos constan de un total de 2 hojas	
3 Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems I ☒ Bases del reporte II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada según Regla 66 2(a)(ii) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	
Fecha de presentación de la demanda 25 10 2003	Fecha de terminación de este reporte 14 04 2004
Nombre y dirección de correo de la autoridad de examen preliminar internacional Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel +49 89 2399 - 0 Tx 523656 epmu d Fax +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Timmermans, M Teléfono No +49 89 2399-8940

I Bases del reporte

- 1 Respecto a los elementos de la solicitud internacional (Hojas de remplazo las cuales han sido suministradas a la Oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el Artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70 16 y 70 17)

Descripción, Páginas

1-60 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

2 (en parte), 3-29 como se presentaron originalmente
 1,2 (en parte) recibidas el 21 02 2004 con carta del 18 02 2004

- 2 Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma , el cual es

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23 1 (b))
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48 3 (b))
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55 2 y/o 55 3)

- 3 Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita

- 4 Las modificaciones han resultado en la cancelación de

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos
☐ los dibujos, hojas

- 5 ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70 2 (c))

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte)

6 Observaciones adicionales, si son necesarias

III No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1 Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, involucrar un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con

- ☐ toda la solicitud internacional,
- ☒ las reivindicaciones Nos 29 porque
- ☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos se relacionan con el siguiente asunto/materia el cual no requiere Examen Preliminar Internacional (*especificar*)
- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indican elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos (en parte) son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*)
- ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa
- ☒ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos 29

2. Un examen preliminar internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas.

- ☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el Estándar
- ☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el Estándar

V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1 Afirmación

Novedad (N)	Si	Reivindicaciones	1-28
	No	Reivindicaciones	
Nivel Inventivo (IS)	Si	Reivindicaciones	1-28
	No	Reivindicaciones	
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si	Reivindicaciones	1-28
	No	Reivindicaciones	

2 Citaciones y explicaciones
ver hoja separada

Re Item III

No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

La reivindicación 29 no está permitida. Las reivindicaciones que dependen de las referencias para la descripción en la especificación con respecto a todas sus características técnicas (conocidas en la práctica de patentes del Reino Unido como reivindicaciones "ómnibus") no son asignadas, contrario a la Regla 6 2(a) PCT, salvo que sea absolutamente necesario, por ejemplo cuando una pluralidad de condiciones no conllevaría a estas mismas a la expresión verbal sin dicha referencia (ver también Pautas PCT, Sección IV, III-4 10). La reivindicación 29 no se ha investigado, ni se ha suministrado ninguna opinión con respecto a la patentabilidad.

Re Item V

Declaración razonada bajo la Regla 66 2(a)(ii) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración

1 Los siguientes documentos son importantes

- D1 Fischer et al, Bioorg & Med Chem Lett, 7 (19), 1997-10-07, p 2537-2542
- D2 EP-A-0 635 492
- D3 US-A-6 137 002
- D4 WO 96 22288 A
- D5 Kalgutkar A S et al, Medicinal Research Reviews, 15(4), 1995, p 325-388
- D6 Foley P et al, Parkinsonism and Related Disorders, 6(1), 2000, p 25-47

2 Se reconoce la novedad de la materia-objeto de la presente solicitud (Art 33(2) PCT)

Los compuestos que son objeto de la presente solicitud difieren de la técnica anterior por lo menos por la naturaleza del sustituyente R² (nunca ciano)

Los compuestos revelados en la técnica anterior disponible que hubieran podido ser perjudiciales para la novedad de la presente solicitud han sido retirados de las reivindicaciones por negación.

3 Se considera que la materia-objeto de la presente solicitud tiene un nivel inventivo (Art 33(3) PCT)

El documento D5, el cual se considera representa el estado de la técnica más importante, revela inhibidores selectivos de Monoamina Oxidasa de los cuales los compuestos de la presente solicitud difieren en cuanto ellos se basan en un esqueleto de isoquinona

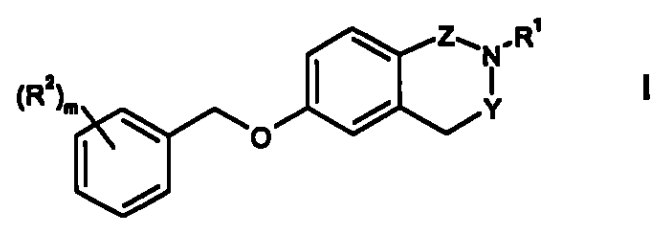
El problema a ser resuelto por la presente invención puede, por lo tanto, ser considerado como la disposición de otros inhibidores selectivos de Monoamina Oxidasa

Teniendo en cuenta las diferencias estructurales existentes entre los compuestos objeto de la presente invención y aquellas reveladas en D5, no era obvio que los productos reivindicaciones hubieran tenido las propiedades inhibidoras deseadas

- 4 Se reconoce la aplicabilidad industrial de la presente solicitud (Art 33(4) PCT)

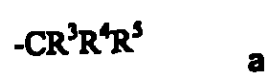
Reivindicaciones

1 Compuestos de fórmula general



en donde

- Y es $>C=O$ o $-CH_2-$,
 5 Z es $>C=O$ o $-CH_2-$,
 R¹ es hidrógeno, o es un grupo de fórmula



en donde

- R³ es $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$,
 $-(CH_2)_n-COOR^8$, $-CHR^9-COOR^8$,
 10 $-(CH_2)_n-CN$,
 $-(CH_2)_p-OR^8$,
 $-(CH_2)_n-NR^6R^7$,
 $-(CH_2)_n-CF_3$,
 $-(CH_2)_n-NH-COR^9$,
 15 $-(CH_2)_n-NH-COOR^8$,
 $-(CH_2)_n$ -tetrahidrofuranilo,
 $-(CH_2)_p-SR^8$,
 $-(CH_2)_p-SO-R^9$, o
 $-(CH_2)_n-CS-NR^9R^6$,
 20 R⁴ es hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$,
 o bencilo,
 R⁵ es hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$,
 o bencilo,
 R⁶ y R⁷ son independientemente el uno del otro
 hidrógeno o C₁-C₆-alquilo,
 R⁸ es hidrógeno o C₁-C₆-alquilo,
 5 R⁹ es C₁-C₆-alquilo,
 m es 1, 2 ó 3,

n es 0, 1 ó 2, y

p es 1 ó 2,

10 R^2 es independientemente seleccionado de halógeno, halógeno-(C_1-C_6)-alquilo, ciano, C_1-C_6 -alcoxilo o halógeno-(C_1-C_6)-alcoxilo,

así como sus sales farmacéuticamente aceptables

Con la condición de que el terc-butil éster del ácido 3-[6-(4-ciano-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propiónico, terc-butil éster del ácido 3-[6-(4-ciano-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-pentanóico, terc-butil éster del ácido 3-[6-(4-ciano-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-hexanóico, terc-butil éster del ácido 3-[6-(4-ciano-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-heptanóico, terc-butil éster del ácido 3-[6-(4-ciano-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-octanóico, terc-butil éster del ácido 3-[6-(4-ciano-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-nonanóico, terc-butil éster del ácido 3-[6-(4-ciano-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-6-etoxi-hexanóico, terc-butil éster del ácido 3-[6-(4-ciano-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-6-metoxi-hexanóico, terc-butil éster del ácido [6-(4-ciano-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-acético y terc-butil éster del ácido [6-(4-ciano-benciloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-acético están excluidos

2 Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

15 Y es $>C=O$ ó $-CH_2-$,

Z es $>C=O$ o $-CH_2-$,

R^1 es hidrógeno, o es un grupo de fórmula



en donde

R^3 es $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$,

20 $-(CH_2)_n-COOR^8$, $-CHR^9-COOR^8$,

$-(CH_2)_n-CN$,

$-(CH_2)_p-OR^8$,

$-(CH_2)_n-NR^6R^7$,

$-(CH_2)_n-CF_3$,

25 $-(CH_2)_n-NH-COR^9$,

$-(CH_2)_n-NH-COOR^8$,

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

61

Applicant's or agent's file reference Case 21233		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/418)	
International application No PCT/EP 03/03845	International filing date (day/month/year) 14 04 2003	Priority date (day/month/year) 26 04 2002	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D217/24			
Applicant F HOFFMANN-LA ROCHE AG			
1 This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36 2 This REPORT consists of a total of 5 sheets including this cover sheet ☒ This report is also accompanied by ANNEXES i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT) These annexes consist of a total of 2 sheets			
3 This report contains indications relating to the following items I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 25 10 2003		Date of completion of this report 14 04 2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority  European Patent Office D-80298 Munich Tel: +49 89 2399-0 Tlx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465		Authorized Officer Timmermans M Telephone No: +49 89 2399-8940 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No PCT/EP 03/03845

I Basis of the report

- 1 With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70 16 and 70 17)*)

Description, Pages

1 60 as originally filed

Claims, Numbers

2 (part), 3-29 as originally filed

1, 2 (part) received on 21 02 2004 with letter of 18 02 2004

- 2 With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item

These elements were available or furnished to this Authority in the following language , which is

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23 1(b))
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48 3(b))
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55 2 and/or 55 3)

- 3 With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing

- ☐ contained in the international application in written form
- ☐ filed together with the international application in computer readable form
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

- 4 The amendments have resulted in the cancellation of

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos
- ☐ the drawings, sheets

- 5 ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70 2(c))

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report)

- 6 Additional observations, if necessary

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No **PCT/EP 03/03845**
III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1 The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application,

☒ claims Nos 29

because

☐ the said international application, or the said claims Nos relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify)

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*)

☐ the claims, or said claims Nos are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed

☒ no international search report has been established for the said claims Nos 29

2 A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard

V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement
1 Statement

Novelty (N)	Yes	Claims	1-28
	No	Claims	
Inventive step (IS)	Yes	Claims	1-28
	No	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1-28
	No	Claims	

2 Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claim 29 is not allowable. Claims relying on references to the description in the specification in respect of all their technical features (known in the patent practice of the United Kingdom as "omnibus" claims) are unallowable as contrary to R 6 2(a) PCT, unless absolutely necessary, e.g. when a plurality of conditions would not lend themselves to verbal expression without such a reference (see also PCT Guidelines, Section IV, III-4 10). Claim 29 has not been searched and no opinion with regard to patentability can be provided.

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66 2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

1 The following documents are relevant

- D1 Fischer et al, Bioorg & Med Chem Lett, 7(19), 1997-10-07, p 2537-2542
- D2 EP-A-0 635 492
- D3 US-A-6 137 002
- D4 WO 96 22288 A
- D5 Kalgutkar A S et al, Medicinal Research Reviews, 15(4), 1995, p 325-388
- D6 Foley P et al, Parkinsonism and Related Disorders, 6(1), 2000, p 25-47

2 The novelty of the subject-matter of the present application is acknowledged (Art 33(2) PCT)

The compounds which are the object of the present application differ from the prior art at least by the nature of the substituent R² (never cyano)

The compounds disclosed in the available prior art which could have been prejudicial to the novelty of the present application have all been removed from the claims by disclaimer

3 The subject-matter of the present application is considered as involving an

inventive step (Art 33(3) PCT)

Document D5, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses selective inhibitors of Monoamine Oxidase from which the compounds of the present application differs in that they are based on an isoquinone backbone

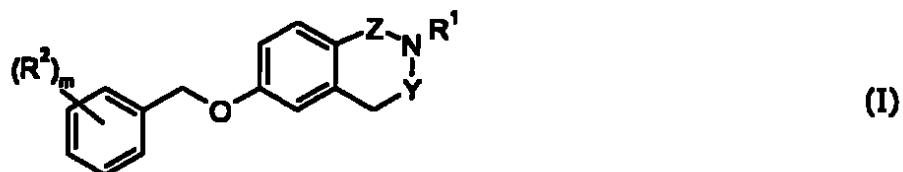
The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as the provision of further selective inhibitors of Monoamine Oxidase

Considering the structural differences existing between the compounds object of the present invention and those disclosed in D5, it was not obvious that the claimed products would have the desired inhibiting properties

- 4 The industrial applicability of the present application is acknowledged (Art 33(4) PCT)

Claims

1 Compounds of the general formula



wherein

5 Y is $>C=O$ or $-CH_2-$,Z is $>C=O$ or $-CH_2-$, R^1 is hydrogen, or is a group of formula a

wherein

10 R^3 is $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$, $-(CH_2)_n-COOR^8$, $-CHR^9-COOR^8$, $-(CH_2)_n-CN$, $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_n-NR^6R^7$,15 $-(CH_2)_n-CF_3$, $-(CH_2)_n-NH-COR^9$, $-(CH_2)_n-NH-COOR^8$, $-(CH_2)_n$ -tetrahydrofuranyl, $-(CH_2)_p-SR^8$,20 $-(CH_2)_p-SO-R^9$, or $-(CH_2)_n-CS-NR^5R^6$, R^4 is hydrogen, C_1-C_6 -alkyl, $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$, or benzyl, R^5 is hydrogen, C_1-C_6 -alkyl, $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$, or benzyl, R^6 and R^7 are independently from each other hydrogen or C_1-C_6 -alkyl,25 R^8 is hydrogen or C_1-C_6 -alkyl, R^9 is C_1-C_6 -alkyl,

m is 1, 2 or 3,

n is 0, 1 or 2, and

p is 1 or 2,

30 R^2 is each independently selected from halogen, halogen- (C_1-C_6) -alkyl, cyano, C_1-C_6 -alkoxy or halogen- (C_1-C_6) -alkoxy,

as well as their pharmaceutically acceptable salts,

AMENDED SHEET

with the proviso that 3-[6-(4-cyano-benzyloxy)-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-propionic acid tert-butyl ester, 3-[6-(4-cyano-benzyloxy)-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-pentanoic acid tert-butyl ester, 3-[6-(4-cyano-benzyloxy)-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-hexanoic acid tert-butyl ester, 3-[6-(4-cyano-benzyloxy)-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-heptanoic acid tert-butyl ester, 3-[6-(4-cyano-benzyloxy)-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-octanoic acid tert-butyl ester, 3-[6-(4-cyano-benzyloxy)-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-nonanoic acid tert-butyl ester, 3-[6-(4-cyano-benzyloxy)-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-6-ethoxy-hexanoic acid tert-butyl ester, 3-[6-(4-cyano-benzyloxy)-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-6-methoxy-hexanoic acid tert-butyl ester, [6-(4-cyano-benzyloxy)-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-acetic acid tert-butyl ester and [6-(4-cyano-benzyloxy)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-acetic acid tert-butyl ester are excluded

2 Compounds of formula I according to claim 1, wherein

Y is $>C=O$ or $-CH_2-$,

15 Z is $>C=O$ or $-CH_2-$,

R¹ is hydrogen, or is a group of formula a



wherein

R³ is $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$,
 20 $-(CH_2)_n-COOR^8$, $-CHR^9-COOR^8$,
 $-(CH_2)_n-CN$,
 $-(CH_2)_p-OR^8$,
 $-(CH_2)_n-NR^6R^7$,
 $-(CH_2)_n-CF_3$,
 25 $-(CH_2)_n-NH-COR^9$,
 $-(CH_2)_n-NH-COOR^8$,
 $-(CH_2)_n$ -tetrahydrofuranyl,
 $-(CH_2)_p-SR^8$, $-(CH_2)_p-SO-R^9$, or $-(CH_2)_n-CS-NR^5R^6$,

R⁴ is hydrogen or C₁-C₆-alkyl,

30 R⁵ is hydrogen or C₁-C₆-alkyl,

R⁶ and R⁷ are independently from each other hydrogen or C₁-C₆-alkyl,

R⁸ is hydrogen or C₁-C₆-alkyl,

R⁹ is C₁-C₆-alkyl,

m is 1, 2 or 3,

35 n is 0, 1 or 2, and

p is 1 or 2,

AMENDED SHEET

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

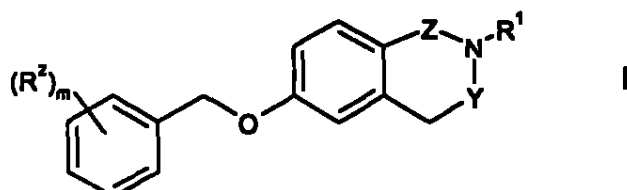
En ejercicio del derecho confiado por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada

DERIVADOS DE ISOQUINOLINA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

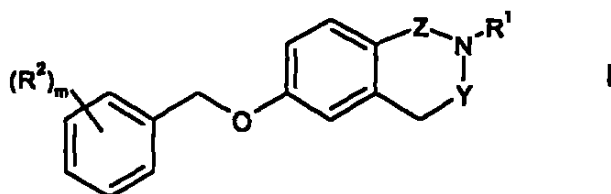
Esta invención se refiere a derivados de isoquinolina de fórmula general



en donde Y es $>C=O$ o $-CH_2-$, Z es $>C=O$ o $-CH_2-$, y R^1 , R^2
 5 y m son tal como se han definido en la especificación, así
 como sus sales farmacéuticamente aceptables. La invención
 además se refiere a medicamentos que contienen estos com-
 puestos, un proceso para su preparación así como su uso pa-
 ra la preparación de medicamentos para el tratamiento o
 10 prevención de enfermedades en que los inhibidores de la
 MAO-B puedan ser beneficiosos

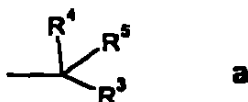
DERIVADOS DE ISOQUINOLINA

Esta invención se refiere a derivados de isoquinolina de fórmula general



en donde

- 5 Y es $>C=O$ o $-CH_2-$,
 Z es $>C=O$ o $-CH_2-$,
 R¹ es hidrógeno, o es un grupo de fórmula



en donde

- R³ es $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$,
 10 $-(CH_2)_n-COOR^8$, $-CHR^9-COOR^8$,
 $-(CH_2)_n-CN$,
 $-(CH_2)_p-OR^8$,
 $-(CH_2)_n-NR^6R^7$,
 $-(CH_2)_n-CF_3$,
 15 $-(CH_2)_n-NH-COR^9$,
 $-(CH_2)_n-NH-COOR^8$,
 $-(CH_2)_n$ -tetrahidrofuranilo,
 $-(CH_2)_p-SR^8$,
 $-(CH_2)_p-SO-R^9$, o
 20 $-(CH_2)_n-CS-NR^5R^6$,
 R⁴ es hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$,

o bencilo,

R^5 es hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$,

o bencilo,

R^6 y R^7 son independientemente el uno del otro

5 hidrógeno o C_1-C_6 -alquilo,

R^8 es hidrógeno o C_1-C_6 -alquilo,

R^9 es C_1-C_6 -alquilo,

m es 1, 2 ó 3,

n es 0, 1 ó 2, y

10 p es 1 ó 2,

R^2 se selecciona cada uno independientemente de halógeno, halógeno- (C_1-C_6) -alquilo, ciano, C_1-C_6 -alcoxilo o halógeno- (C_1-C_6) -alcoxilo,

así como sus sales farmacéuticamente aceptables

15 Se ha hallado recientemente que los compuestos de fórmula general I son inhibidores selectivos de monoamina oxidasa B

La monoamina oxidasa (MAO, EC 1 4 3 4) es un enzima que contiene flavina responsable de la desaminación oxidativa de los neurotransmisores monoamina endógenos tales como dopamina, serotonina, adrenalina, o noradrenalina, y aminas traza, por ejemplo, feniletíl-amina, así como un número de xenobióticos amina El enzima existe en dos formas, MAO-A y MAO-B, codificado por genes diferentes (A W Bach et al, *Proc Natl Acad Sci USA* 1988, 85, 4934-4938) y se diferencian en su distribución tisular, estructura y especificidad de sustrato MAO-A posee mayor afinidad para serotonina, octopamina, adrenalina, y noradrenalina, mien-

20

25

tras que los sustratos naturales para MAO-B son feniletilamina y tiramina. Se cree que la dopamina puede ser oxidada por ambas isoformas. MAO-B está ampliamente distribuida en muchos órganos incluyendo el cerebro (A M Cesura y A Pletscher, *Prog Drug Research* 1992, 38, 171-297). La actividad MAO-B en el cerebro parece aumentar con la edad. Este incremento se ha atribuido a la gliosis asociada con el envejecimiento (C J Fowler et al, *J Neural Transm* 1980, 49, 1-20). Además, la actividad MAO-B es significativamente mayor en los cerebros de pacientes con enfermedad de Alzheimer (P Dostert et al, *Biochem Pharmacol* 1989, 38, 555-561) y se ha encontrado que se expresa en grandes cantidades en los astrocitos que rodean las placas seniles (Saura et al, *Neuroscience* 1994, 70, 755-774). En este contexto, ya que la desaminación oxidativa de las monoaminas primarias por MAO produce NH_3 , aldehídos y H_2O_2 , los agentes con esta toxicidad establecida o potencial, se sugiere que son una base lógica para el uso de inhibidores selectivos de la MAO-B para el tratamiento de demencia y enfermedad de Parkinson. La inhibición de MAO-B causa una reducción en la inactivación enzimática de la dopamina y prolonga así la disponibilidad del neurotransmisor en las neuronas dopaminérgicas. Los procesos de degeneración asociados con la edad y las enfermedades de Alzheimer y Parkinson pueden también ser atribuidas al estrés oxidativo debido a un aumento de la actividad de MAO y por consiguiente el aumento de la formación de H_2O_2 por MAO-B. Por lo tanto, los inhibidores de MAO-B pueden actuar tanto por re-

ducción de la formación de radicales de oxígeno como aumentando los niveles de monoaminas en el cerebro

Dada la implicación de MAO-B en los trastornos neurológicos mencionados anteriormente, es de considerable interés obtener inhibidores potentes y selectivos que permitan el control sobre esta actividad enzimática. La farmacología de algunos inhibidores MAO-B conocidos es por ejemplo abordada por D Bentué-Ferrer et al en *CNS Drugs* 1996, 6, 217-236. Mientras que la principal limitación de la actividad inhibidora de MAO irreversible y no selectiva es la necesidad de tener precauciones en la dieta debido al riesgo de inducir una crisis hipertensiva cuando se ingiere una dieta rica en tiramina, así como el potencial de interacciones con otras medicaciones (D M Gardner et al, *J Clin Psychiatry* 1996, 57, 99-104), estos acontecimientos adversos son de menos interés con los inhibidores MAO reversibles y selectivos, en particular MAO-B. Así, existe una necesidad de inhibidores MAO-B con una elevada selectividad y sin los efectos adversos típicos de los inhibidores de MAO irreversibles con baja selectividad por la enzima.

Objetos de la presente invención son los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, los compuestos anteriormente mencionados como sustancias farmacéuticamente activas y su producción. Otros objetos de la invención son los medicamentos basados en un compuesto de acuerdo con la invención y su elaboración así como el uso de los compuestos en el control o prevención de enfermedades mediadas por los inhibidores de la monoamina oxidasa B,

y, respectivamente, para la producción de los correspondientes medicamentos

Las siguientes definiciones de términos generales se usan en la presente solicitud de patente independientemente de si los términos en cuestión aparecen sólo o en combinación. Se debe entender que, tal como se usa en la especificación y en las reivindicaciones indexadas, las formas singulares "un", "una," y "el", "la" incluyen las formas en plural a menos que el contexto lo indique claramente de otro modo

El término "C₁-C₆-alquilo" ("alquilo inferior") usado en la presente solicitud denota residuos hidrocarburo saturados ramificados o de cadena lineal con 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente con de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, y similares

El término "halógeno" denota flúor, cloro, bromo e yodo

"Halógeno-(C₁-C₆)-alquilo" o "halógeno-(C₁-C₆)-alcoxilo" indica un residuo alquilo inferior o alcoxilo inferior, respectivamente, tal como se define aquí, sustituido en cualquier posición por uno o más átomos de halógeno tal como se definen aquí. Ejemplos de residuos halógenoalquilo incluyen, pero no se limitan a, 1,2-difluoropropilo, 1,2-dicloropropilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, y 1,1,1-trifluoropropilo, y similares. "Halógenoalcoxilo" incluye trifluorometiloxilo

"C₁-C₆-alcoxilo" indica el residuo -O-R, en donde R es

un residuo alquilo inferior tal como se define aquí Ejemplos de radicales alcoxilo incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, isopropoxilo, y similares

"Sales farmacéuticamente aceptables" de un compuesto
5 indica sales que son farmacéuticamente aceptables, que son generalmente seguras, no tóxicas, y ni biológicamente ni de otro modo indeseables, y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto padre Estas sales derivan de un ácido o una base orgánicos o inorgánicos

10 Tales sales incluyen

(1) sales de adición ácida formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfurico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético,
15 ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido canforasulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido
20 ácido málico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido dibenzoil-L-tartárico, ácido tartárico, ácido p-tolueno-sulfónico, ácido trimetilacético, ácido 2,2,2-trifluoroacético, y
25 similares, o

(2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto madre tanto si se reemplaza por un ión metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión alcali-

no-térreo, o un ión de aluminio, o coordinado con una base orgánica o inorgánica. Las bases orgánicas aceptables incluyen dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina, y similares. Las bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato sódico e hidróxido sódico.

Se deberá entender que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de solvente (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) de la misma sal de adición ácida.

"Isómeros" son compuestos que tienen fórmula molecular idéntica pero que difieren en la naturaleza o en la secuencia de unión de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se llaman "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imagen especular uno del otro se llaman "diastereoisómeros", y los estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles se llaman "enantiómeros", o a veces isómeros ópticos. Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se llama "centro quiral".

"Compuesto quiral" indica un compuesto con un centro quiral. Tiene dos formas enantioméricas de quiralidad opuesta y pueden existir como un enantiómero individual o como mezcla de enantiómeros. Una mezcla que contiene cantidades iguales de formas enantioméricas individuales de quiralidad opuesta se llama "mezcla racémica". Cuando los cen-

tros quirales están presentes, los estereoisómeros se pueden caracterizar por su configuración absoluta (R ó S) de los centros quirales. La configuración absoluta se refiere a la disposición en el espacio de los sustituyentes unidos al centro quiral. Los sustituyentes unidos al centro quiral en consideración se clasifican de acuerdo con las Reglas de Secuencia de Cahn, Ingold y Prelog (Cahn et al, *Angew Chem*, 1966, 78, 413, Cahn y Ingold *J Chem Soc* (London), 1951, 612, Cahn et al, *Experientia*, 1956, 12, 81, Cahn, J, *Chem Educ*, 1964, 41, 116)

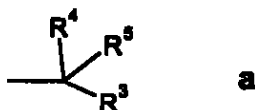
"Puro" indica que al menos alrededor de un 80 por ciento molar, más preferiblemente al menos alrededor de un 90 por ciento molar, y más preferiblemente al menos alrededor de un 95 por ciento molar del estereoisómero o enantiómero deseado está presente

Entre los compuestos de la presente invención se prefieren ciertos compuestos de fórmula I, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

Compuestos en donde al menos uno de Y ó Z es >C=O son los preferidos

También se prefieren los compuestos de fórmula I, en donde R⁴ o R⁵ es C₁-C₆-alquilo. Especialmente preferidos son aquellos compuestos, en donde R⁴ o R⁵ es metilo

Otros compuestos preferidos de fórmula I son aquellos, en que R¹ es un grupo de fórmula

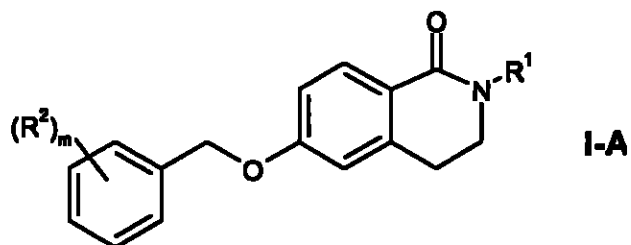


en donde R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados dados aquí

4
4
4
4
4
4

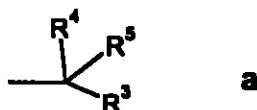
anteriormente

Especialmente preferidos son los compuestos de fórmula I con la fórmula



en donde

5 R^1 es hidrógeno, o es un grupo de fórmula



en donde

R^3 es $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$,

$-(CH_2)_n-COOR^8$, $-CHR^9-COOR^8$,

$-(CH_2)_n-CN$,

10 $-(CH_2)_p-OR^8$,

$-(CH_2)_n-NR^6R^7$,

$-(CH_2)_n-CF_3$,

$-(CH_2)_n-NH-COR^9$,

$-(CH_2)_n-NH-COOR^8$,

15 $-(CH_2)_n$ -tetrahydrofuranilo,

$-(CH_2)_p-SR^8$,

$-(CH_2)_p-SO-R^9$, o

$-(CH_2)_n-CS-NR^5R^6$,

R^4 es hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$,

20 o bencilo,

R^5 es hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$,

o bencilo,
R⁶ y R⁷ son independientemente el uno del otro
hidrógeno o C₁-C₆-alquilo,
R⁸ es hidrógeno o C₁-C₆-alquilo,
5 R⁹ es C₁-C₆-alquilo,
m es 1, 2 ó 3,
n es 0, 1 ó 2, y
p es 1 ó 2,

R² es halógeno, halógeno-(C₁-C₆)-alquilo, ciano, C₁-C₆-
10 alcoxilo o halógeno-(C₁-C₆)-alcoxilo,
así como sus sales farmacéuticamente aceptables

Más preferidos son los compuestos de fórmula I-A, en
donde R¹ es un grupo de fórmula a y R³ es -(CH₂)_n-CO-NR⁶R⁷, -
(CH₂)_n-COOR⁸, -(CH₂)_n-CN o -(CH₂)_p-OR⁸, y en donde R⁶ y R⁷ son
15 independientemente el uno del otro hidrógeno o C₁-C₆-
alquilo, R⁸ es hidrógeno o C₁-C₆-alquilo, n es 0, 1 ó 2 y p
es 1 ó 2. Un grupo especialmente preferido de compuestos de
fórmula I-A son aquellos, en donde R³ es -(CH₂)_n-CO-NR⁶R⁷, y
en donde R⁶ y R⁷ son independientemente el uno del otro
20 hidrógeno o C₁-C₆-alquilo, y n es 0, 1 ó 2

Ejemplos de tales compuestos son los siguientes

2-[6-(3-fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-
isoquinolin-2-il]-acetamida,

2-[6-(3-fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-
25 isoquinolin-2-il]-propionamida,

2-[6-(4-fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-
isoquinolin-2-il]-propionamida,

2-[6-(3,4-difluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-

82

isoquinolin-2-il]-propionamida, y

2-[6-(3-fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-
isoquinolin-2-il]-propionamida

Preferidos son los compuestos de fórmula I en donde R⁴
5 y R⁵ tienen significados diferentes. Estos compuestos tienen
un centro quiral por lo tanto existen en forma racémica o
en dos formas enantioméricas. Especialmente preferidos son
los enantiómeros puros.

Los enantiómeros de compuestos de fórmula I-A, en don-
10 de R³ es $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$, R⁶ y R⁷ son independientemente el
uno del otro hidrógeno o C₁-C₆-alquilo, y n es 0, 1 ó 2, son
tales compuestos preferidos.

Los siguientes compuestos por lo tanto son ejemplos

2-(R)-[6-(3-fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-
15 isoquinolin-2-il]-propionamida,

2-(R)-[6-(4-fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-
isoquinolin-2-il]-propionamida,

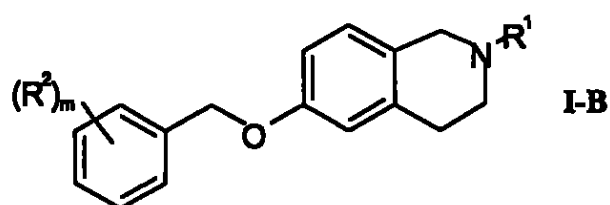
2-(S)-[6-(4-fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-
isoquinolin-2-il]-propionamida,

20 2-(R)-[6-(2,6-difluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-
1H-isoquinolin-2-il]-propionamida, y

2-(S)-[6-(4-fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-
isoquinolin-2-il]-3-hidroxy-propionamida

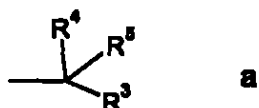
También se prefieren los compuestos de fórmula I con
25 la fórmula

-13-



en donde

R¹ es hidrógeno, o es un grupo de fórmula



en donde

$$R^3 \text{ es } -(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^7,$$
$$-(\text{CH}_2)_n-\text{COOR}^8, \quad -\text{CHR}^9-\text{COOR}^8,$$
$$-(\text{CH}_2)_n-\text{CN},$$
$$-(\text{CH}_2)_p-\text{OR}^8,$$
$$-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^6\text{R}^7,$$
$$-(\text{CH}_2)_n-\text{CF}_3,$$
$$10 \quad -(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{COR}^9,$$
$$-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{COOR}^9,$$

$-(CH_2)_n$ -tetrahydrofuranilo,

$$-(\text{CH}_2)_p-\text{SR}^0,$$
$$-(\text{CH}_2)_p-\text{SO}-\text{R}^9, \quad \text{O}$$

15 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CS}-\text{NR}^5\text{R}^6,$

R^4 es hidrógeno, C_1 - C_6 -alquilo, $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$,
o bencilo,

R⁵ es hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, -(CH₂)_p-OR⁸, -(CH₂)_p-SR⁸,
o bencilo,

20 R^6 y R^7 son independientemente el uno del otro
hidrógeno o C_1 - C_6 -alquilo,

R^8 es hidrógeno o C_1 - C_6 -alquilo,

R^9 es C_1 - C_6 -alquilo,

m es 1, 2 ó 3,

n es 0, 1 ó 2, y

p es 1 ó 2,

R² es halógeno, halógeno-(C₁-C₆)-alquilo, ciano, C₁-C₆-
 5 alcoxilo o halógeno-(C₁-C₆)-alcoxilo,
 así como sus sales farmacéuticamente aceptables

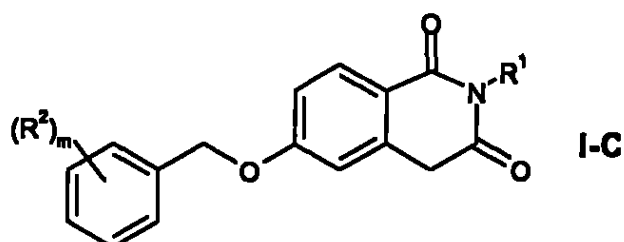
Los compuestos preferidos de fórmula I-B son aquellos,
 en donde R¹ es un grupo de fórmula a y R³ es -(CH₂)_n-CO-
 NR⁶R⁷, -(CH₂)_n-COOR⁸, -CHR⁹-COOR⁸, -(CH₂)_n-CN, -(CH₂)_n-CF₃, -
 10 (CH₂)_p-OR⁸ o -(CH₂)_n-tetrahydrofurano, y en donde R⁶ y R⁷
 son independientemente el uno del otro hidrógeno o C₁-C₆-
 alquilo, R⁸ es hidrógeno o C₁-C₆-alquilo, n es 0, 1 ó 2 y p
 es 1 ó 2 Especialmente preferidoes aquél grupo de compues-
 tos de formula I-B, en donde R³ es -(CH₂)_n-CO-NR⁶R⁷, y en
 15 donde R⁶ y R⁷ son independientemente el uno del otro hidró-
 geno o C₁-C₆-alquilo, y n es 0, 1 ó 2

Los siguientes son ejemplos de dichos compuestos

2-[6-(3-fluoro-benciloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-
 2-11]-propionamida,
 20 2-[6-(4-fluoro-benciloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-
 2-11]-acetamida,
 2-[6-(3-fluoro-benciloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-
 2-11]-acetamida, y
 2-[6-(4-fluoro-benciloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-
 25 2-11]-propionamida

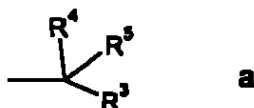
Otro grupo especialmente preferido de compuestos de
 fórmula I-B son aquellos, en donde R³ es -(CH₂)_p-OR⁸ y en
 donde R⁸ es C₁-C₆-alquilo y p es 1 ó 2

Además la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I con la fórmula



en donde

R^1 es hidrógeno, o es un grupo de fórmula



5 en donde

R^3 es $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$,

$-(CH_2)_n-COOR^8$, $-CHR^9-COOR^8$,

$-(CH_2)_n-CN$,

$-(CH_2)_p-OR^8$,

10 $-(CH_2)_n-NR^6R^7$,

$-(CH_2)_n-CF_3$,

$-(CH_2)_n-NH-COR^9$,

$-(CH_2)_n-NH-COOR^8$,

$-(CH_2)_n$ -tetrahydrofuranilo,

15 $-(CH_2)_p-SR^8$,

$-(CH_2)_p-SO-R^9$, o

$-(CH_2)_n-CS-NR^5R^6$,

R^4 es hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$,
o bencilo,

20 R^5 es hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$,
o bencilo,

R^6 y R^7 son independientemente el uno del otro

hidrógeno o C₁-C₆-alquilo,
R⁸ es hidrógeno o C₁-C₆-alquilo,
R⁹ es C₁-C₆-alquilo,
m es 1, 2 ó 3,
5 n es 0, 1 ó 2, y
p es 1 ó 2,

R² es halógeno, halógeno-(C₁-C₆)-alquilo, ciano, C₁-C₆-
alcoxilo o halógeno-(C₁-C₆)-alcoxilo,

así como sus sales farmacéuticamente aceptables

10 Mas preferidos son los compuestos de fórmula I-C, en
donde R¹ es un grupo de fórmula a y R³ es -(CH₂)_n-CO-NR⁶R⁷, -
(CH₂)_n-COOR⁸, -(CH₂)_n-CN o -(CH₂)_p-OR⁸, y en donde R⁶ y R⁷ son
independientemente el uno del otro hidrógeno o C₁-C₆-
alquilo, R⁸ es hidrógeno o C₁-C₆-alquilo, n es 0, 1 ó 2 y p
15 es 1 ó 2 Un grupo especialmente preferido de compuestos de
fórmula I-A son aquellos, en donde R³ es -(CH₂)_n-CO-NR⁶R⁷, y
en donde R⁶ y R⁷ son independientemente el uno del otro
hidrógeno o C₁-C₆-alquilo, y n es 0, 1 ó 2

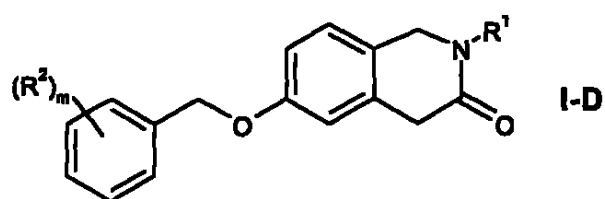
Por lo tanto los siguientes compuestos son ejemplos

20 2-(R)-[6-(4-fluoro-benciloxi)-1,3-dioxo-3,4-dihidro-
1H-isoquinolin-2-il]-propionamida, y

2-(S)-[6-(4-fluoro-benciloxi)-1,3-dioxo-3,4-dihidro-
1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

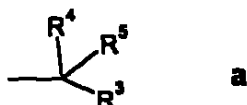
También dentro del alcance de la presente invención
25 están los compuestos de fórmula I con la fórmula

87



en donde

R^1 es hidrógeno, o es un grupo de fórmula



en donde

R^3 es $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$,

5 $-(CH_2)_n-COOR^8$, $-CHR^9-COOR^8$,

$-(CH_2)_n-CN$,

$-(CH_2)_p-OR^8$,

$-(CH_2)_n-NR^6R^7$,

$-(CH_2)_n-CF_3$,

10 $-(CH_2)_n-NH-COR^9$,

$-(CH_2)_n-NH-COOR^8$,

$-(CH_2)_n$ -tetrahydrofuranilo,

$-(CH_2)_p-SR^8$,

$-(CH_2)_p-SO-R^9$, o

15 $-(CH_2)_n-CS-NR^5R^6$,

R^4 es hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$,
o bencilo,

R^5 es hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$,
o bencilo,

20 R^6 y R^7 son independientemente el uno del otro
hidrógeno o C_1-C_6 -alquilo,

R^8 es hidrógeno o C_1-C_6 -alquilo,

-18-

R^9 es C_1-C_6 -alquilo,

m es 1, 2 ó 3,

n es 0, 1 ó 2, y

p es 1 ó 2,

5 R^2 es halógeno, halógeno- (C_1-C_6) -alquilo, ciano, C_1-C_6 -alcoxilo o halógeno- (C_1-C_6) -alcoxilo,

así como sus sales farmacéuticamente aceptables

Más preferidos son los compuestos de fórmula I-D, en donde R^1 es un grupo de fórmula a y R^3 es $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$, -
 10 $(CH_2)_n-COOR^8$, $-(CH_2)_n-CN$ o $-(CH_2)_p-OR^8$, y en donde R^6 y R^7 son independientemente el uno del otro hidrógeno o C_1-C_6 -alquilo, R^8 es hidrógeno o C_1-C_6 -alquilo, n es 0, 1 ó 2 y p es 1 ó 2. Un grupo especialmente preferido de compuestos de fórmula I-A son aquellos, en donde R^3 es $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$, y
 15 en donde R^6 y R^7 son independientemente el uno del otro hidrógeno o C_1-C_6 -alquilo, y n es 0, 1 ó 2

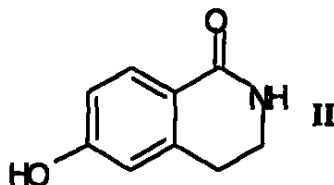
Por ejemplo, los siguientes compuestos son especialmente preferidos

20 2-(S)-[6-(4-fluoro-benciloxi)-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida, y

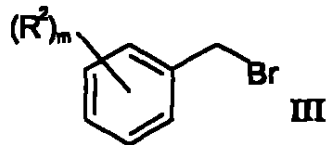
2-(R)-[6-(4-fluoro-benciloxi)-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

Los compuestos de fórmula general I y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden elaborar mediante

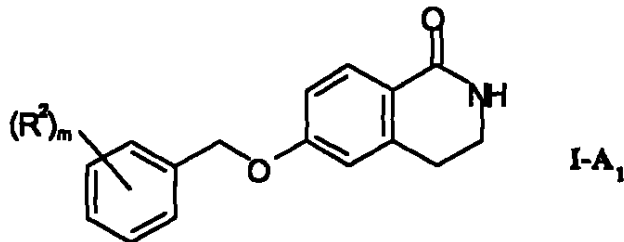
25 a) reacción de un compuesto de fórmula



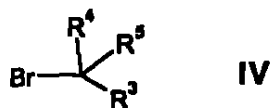
con un compuesto de fórmula



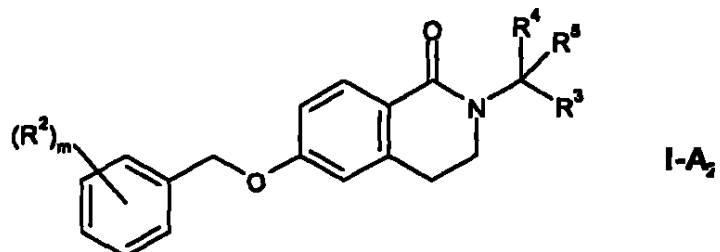
en donde R^2 se define tal como aquí anteriormente, para obtener un compuesto de fórmula



y reacción de este compuesto con un compuesto de fórmula



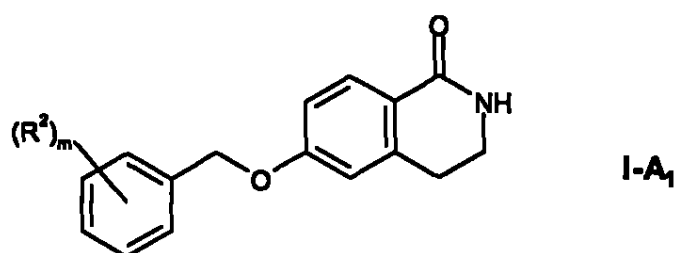
en donde R^3 , R^4 y R^5 son tal como se han definido aquí anteriormente, para obtener un compuesto de fórmula



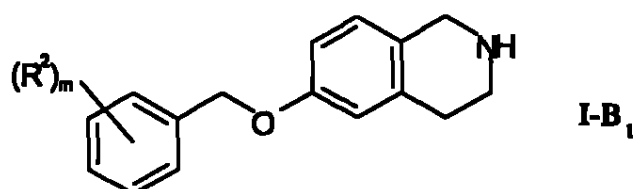
y, si se desea, convertir un grupo funcional de R^3 de un compuesto de fórmula I-A₂ en otro grupo funcional,

10 y, si se desea, convertir un compuesto de fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable, o

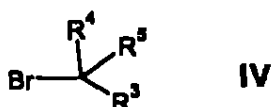
b) reducir un compuesto de fórmula



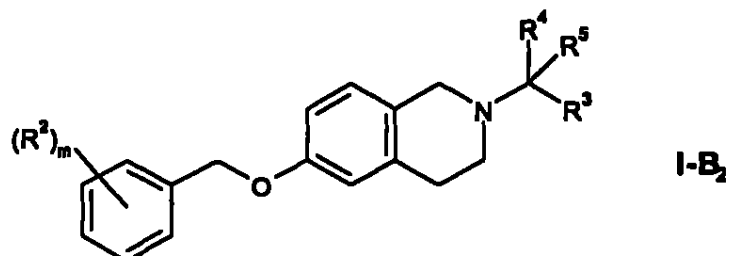
en donde R² es tal como se define aquí anteriormente,
para obtener un compuesto de fórmula



y reacción de este compuesto con un compuesto de fórmula



en donde R³, R⁴ y R⁵ son tal como se definen aquí anteriormente, para obtener un compuesto de fórmula

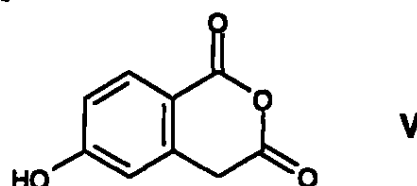


y, si se desea, convertir un grupo funcional de R³ de
un compuesto de fórmula I-B₂ en otro grupo funcional,

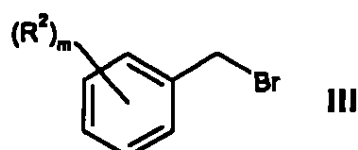
10 y, si se desea, convertir un compuesto de fórmula I en
una sal farmacéuticamente aceptable

Además, los compuestos de fórmula general I y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden elaborar por re-

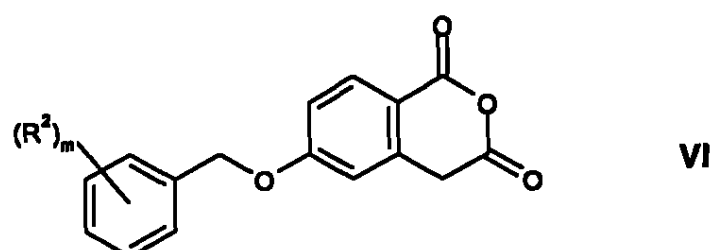
acción de un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula



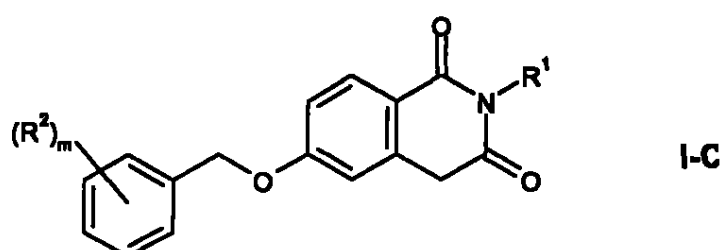
en donde R^2 es tal como se define aquí anteriormente,
para obtener un compuesto de fórmula



5 y reacción de este compuesto con un compuesto de fórmula



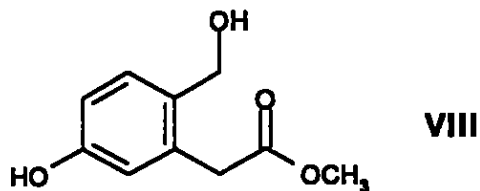
en donde R^1 es tal como se define aquí anteriormente,
para obtener un compuesto de fórmula



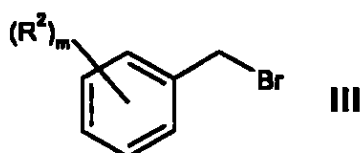
10 y, si se desea, convertir un grupo funcional de R^1 de
un compuesto de fórmula I-C en otro grupo funcional,

y, si se desea, convertir un compuesto de fórmula I en
una sal farmacéuticamente aceptable

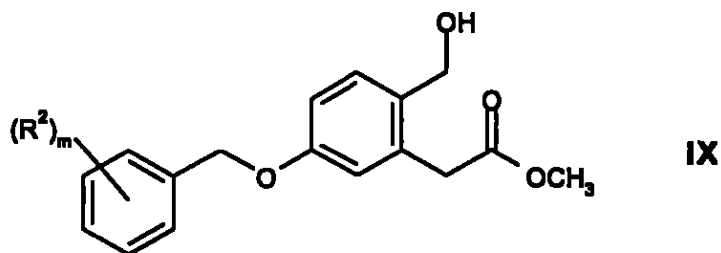
Compuestos de fórmula general I y sus sales farmacéuticamente aceptables también se pueden elaborar por reacción de un compuesto de fórmula



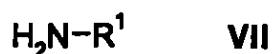
con compuesto de fórmula



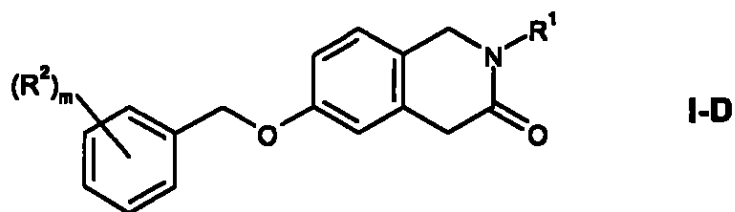
5 en donde R^2 es tal como se define aquí anteriormente, para obtener un compuesto de fórmula



y reacción de este compuesto tras la bromación con un compuesto de fórmula



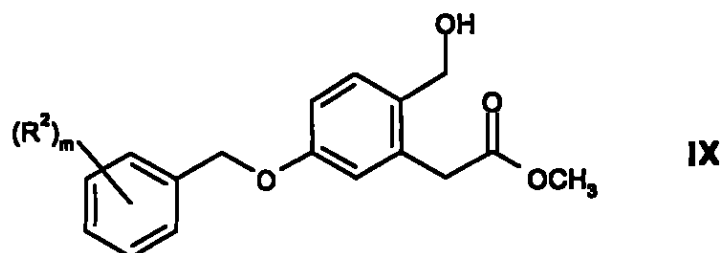
10 en donde R^1 es tal como se ha definido aquí anteriormente, para obtener un compuesto de fórmula



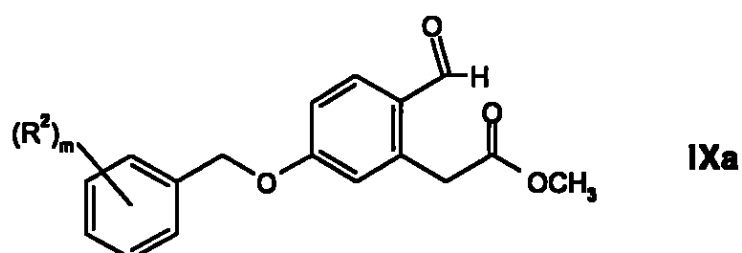
y, si se desea, convertir un grupo funcional de R^1 de un compuesto de fórmula I-D en otro grupo funcional,

y, si se desea, convertir un compuesto de fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable

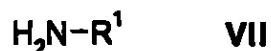
Alternativamente, compuestos de fórmula general I y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden elaborar
5 por oxidación de un compuesto de fórmula



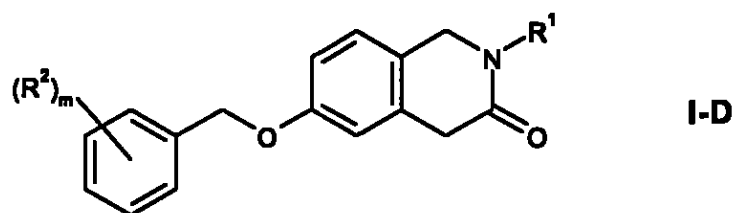
al correspondiente aldehído de fórmula



y reacción de este compuesto en presencia de un agente reductor con un compuesto de fórmula



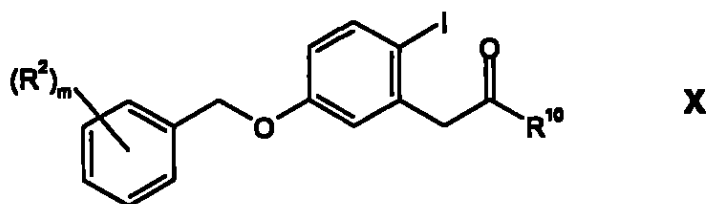
en donde R^1 es tal como se ha definido aquí anterior-
10 mente, para obtener un compuesto de fórmula



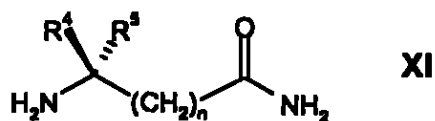
y, si se desea, convertir un grupo funcional de R^1 de un compuesto de fórmula I-D en otro grupo funcional,

y, si se desea, convertir un compuesto de fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable

Compuestos de fórmula general I también se pueden elaborar estereoselectivamente por reacción de un compuesto de fórmula

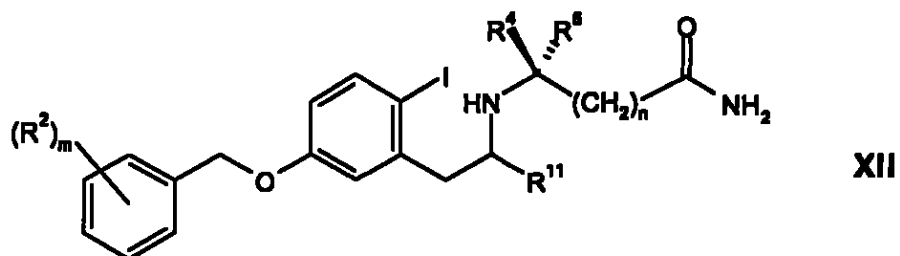


en donde R^2 es tal como se define aquí anteriormente y
 5 R^{10} es hidrógeno o hidroxilo, con un derivado de amino ópticamente activo de fórmula

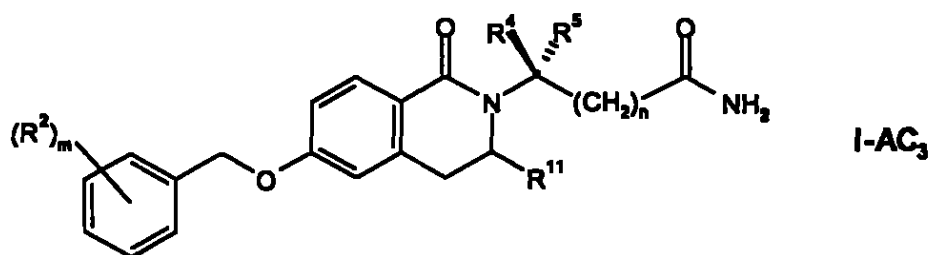


en donde R^4 y R^5 son tal como se definen aquí anteriormente, y reducción

para obtener un compuesto de fórmula



10 en donde R^{11} es hidrógeno o oxo, que reacciona con monóxido de carbono bajo presión en presencia de una sal de paladio (II) para obtener un compuesto de fórmula

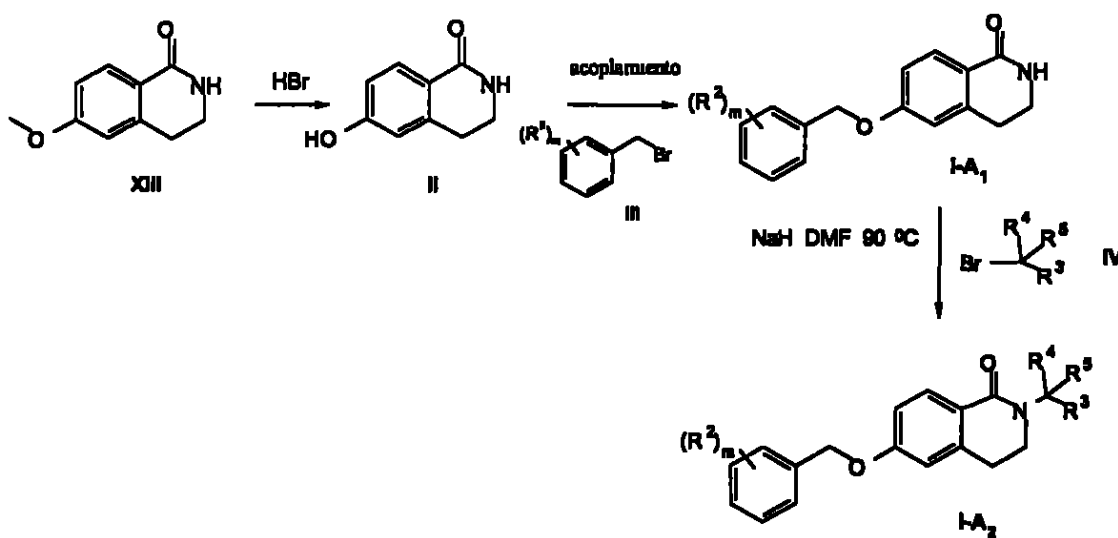


en donde R¹¹ es hidrógeno u oxo

De acuerdo con la presente invención, los compuestos de fórmula general I-A se pueden elaborar por reflujo en ácido bromhídrico 48% de un derivado de fórmula X para obtener compuestos de tipo II. El derivado 6-benzyloxi-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona de fórmula I-A₁, en donde R¹ es hidrógeno, se obtuvo por acoplamiento de los bromuros ben-
cílicos III apropiados en presencia de una base de tipo carbonato potásico. La reacción se lleva a cabo preferible-
mente a una temperatura de 90 °C en un solvente de tipo N,N'-dimetilformamida. El tratamiento con hidruro sódico y un electrófilo de fórmula IV en un solvente de tipo N,N'-dimetil-formamida proporciona compuestos de fórmula I-A₂ (esquema 1)

15

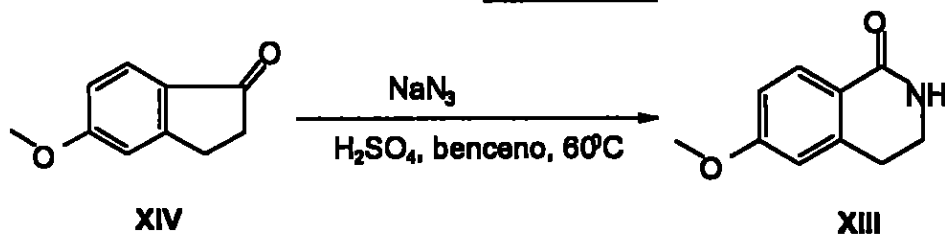
Esquema 1



Compuestos de fórmula general XIII, en donde X significa $-\text{CH}=\text{}$, se pueden preparar calentando 5-metoxi-1-indanona XIV con azida sódica en benceno en presencia de ácido sulfúrico (esquema 2)

5

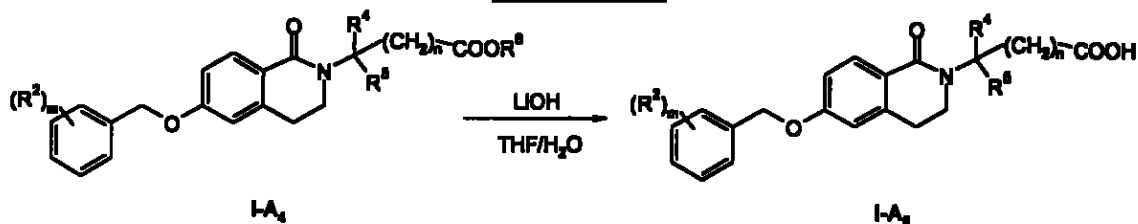
Esquema 2



Compuestos de fórmula I-A₅, en donde R³ es $-(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^8$, en donde R⁸ significa hidrógeno, se pueden preparar por reacción de un derivado de fórmula general I-A₄ con una base tal como hidróxido de litio en una mezcla de solventes tal como tetrahidrofurano y agua (esquema 3)

10

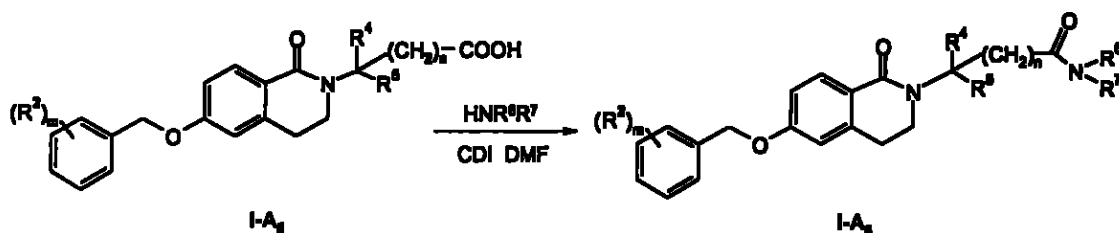
Esquema 3



Compuestos de fórmula I-A₆, en donde R³ es $-(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^6\text{R}^7$, se pueden preparar por reacción del correspondiente ácido con una amina de fórmula general VIII. El ácido se activa con 1,1-carbonil-diimidazol (CDI) en N,N-dimetilformamida (DMF) y acetato de amonio o se añade la amina (esquema 4)

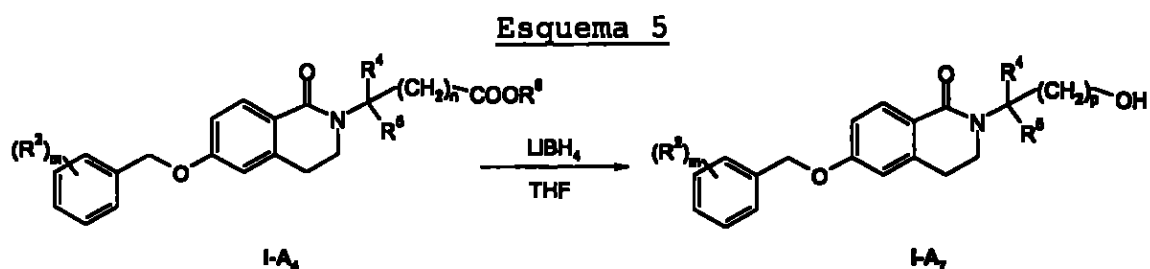
15

Esquema 4



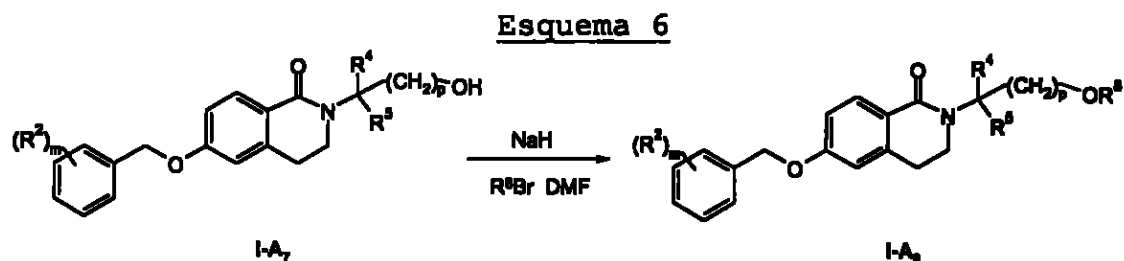
Algunos compuestos de fórmula I-A₇, en donde R³ es - (CH₂)_p-OH, se pueden preparar a partir de la reducción del correspondiente éster de fórmula I-A₄ con borhidruro de litio en tetrahidrofurano (esquema 5)

5



Compuestos de fórmula I-A₈, en donde R³ es -(CH₂)_p-OR⁸, en donde R⁸ significa C₁-C₆-alquilo, se pueden preparar a partir de la alquilación del correspondiente alcohol con hidruro sódico en presencia del agente alquilante, por ejemplo, R⁸Br (esquema 6)

10

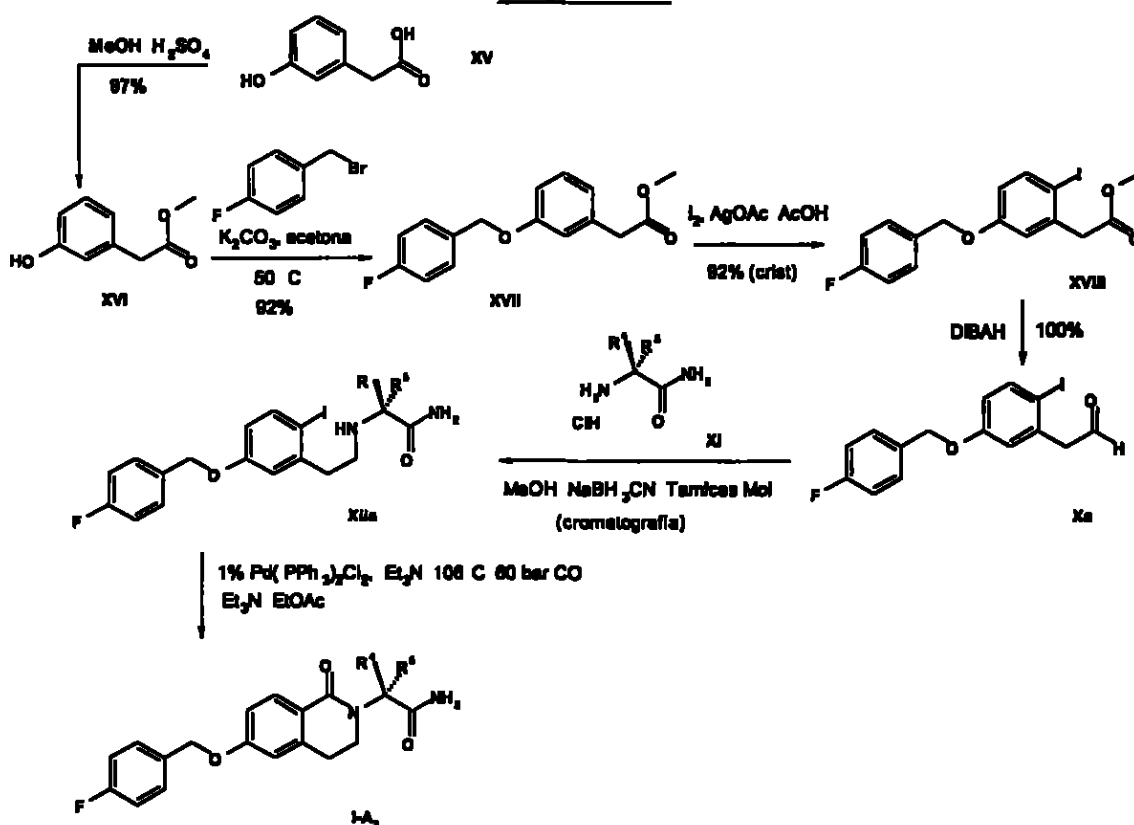


De acuerdo con la presente invención, los compuestos de fórmula general I-A₂ se pueden elaborar mediante la esterificación del ácido 3-hidroxifenil-acético XV con metanol y ácido sulfúrico y formación de éter con el bromuro de bencilo apropiado en presencia de una base de tipo carbonato potásico. La yodación regioselectiva con yodo en ácido acético y reactivos del tipo acetato de plata y reducción de éster a aldehído con por ejemplo hidruro de diisobutílica-luminio (DIBALH) lleva a la formación de compuestos de fórmula Xa. La aminación reductora con la correspondiente α-

20

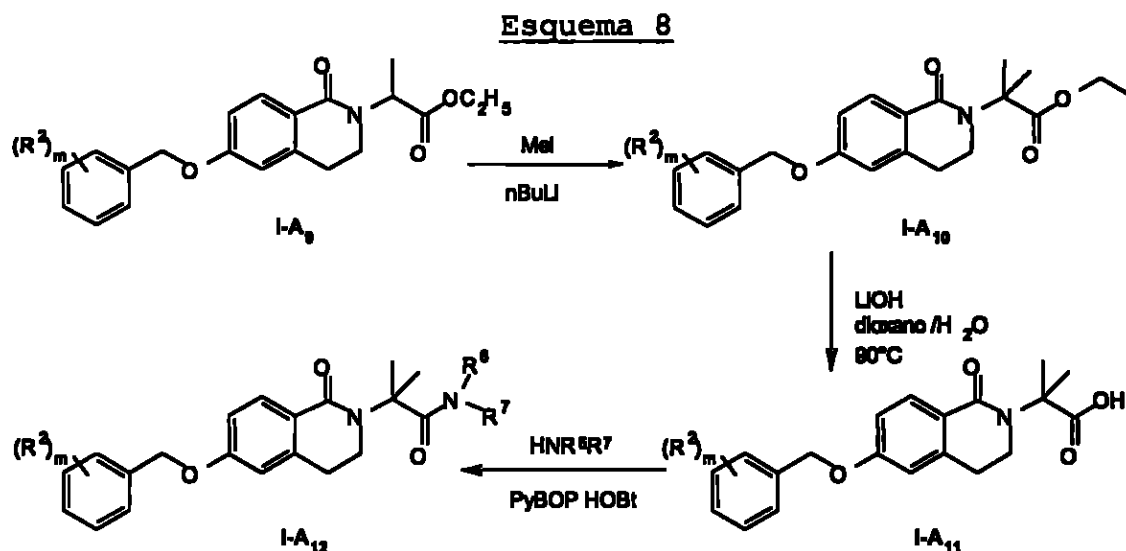
aminoamida en un solvente de tipo metanol y en presencia de cianoborhidruro sódico proporciona el intermediario necesario XIIa para la carbonilación. La reacción de carbonilación-ciclación se realiza preferiblemente a 106 °C en un solvente de tipo etilacetato en presencia de una base de tipo trietilamina o acetato sódico y un catalizador de Pd de tipo cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio II para obtener compuestos de fórmula I-A₂ (esquema 7)

Esquema 7

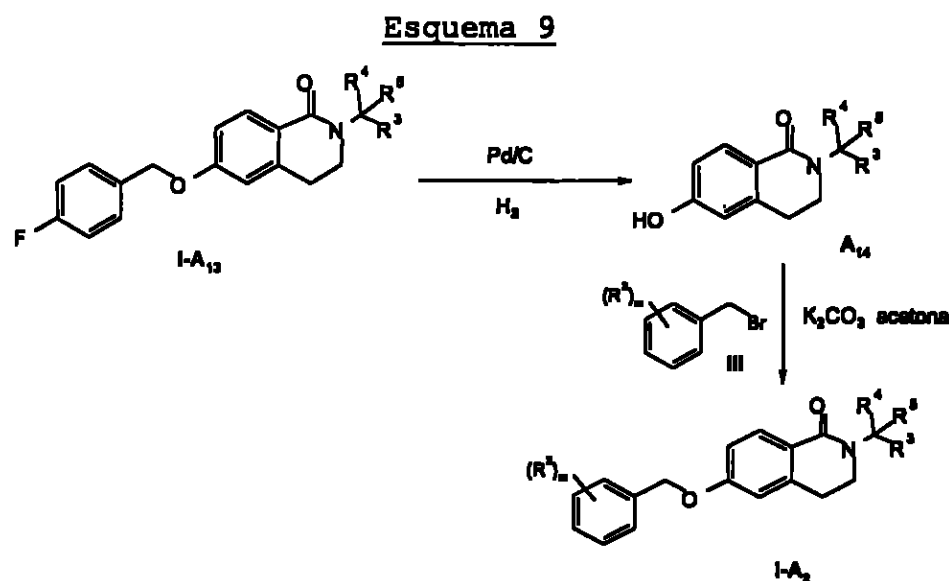


Algunos compuestos de fórmula I-A₇, en donde R⁴ y R⁵ son metilo, se pueden preparar a partir de la alquilación del éster propiónico I-A₈ con bases del tipo bis(trimetilsilil)amida de litio en presencia de yodometano para dar el éster isobutírico I-A₁₀ que se saponifica con hidróxido de litio para dar el ácido I-A₁₁. El acoplamiento

con la amina correspondiente en presencia de agentes de activación del tipo PyBOP y HOBt proporciona la amida β,β -dimetilada (esquema 8)

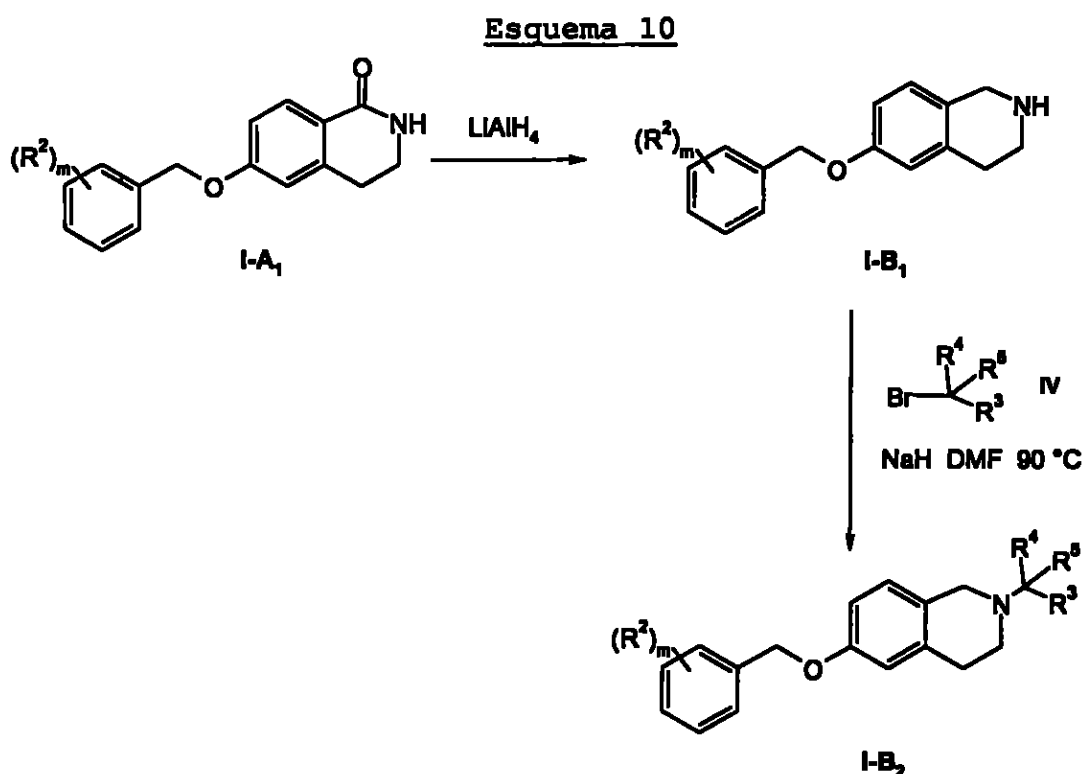


- 5 Otros derivados quirales o no quirales se pueden preparar a partir del fenol **A₁₄**, quiral o no quiral que se puede obtener por hidrogenación del material enantioméricamente puro o racémico respectivamente tal como se muestra en el esquema 9. La alquilación de los intermediarios fenol usando una base de tipo bicarbonato potásico o en condiciones de Mitsunobu abre la posibilidad de obtener un gran número
- 10 de compuestos usando diferentes agentes alquilantes



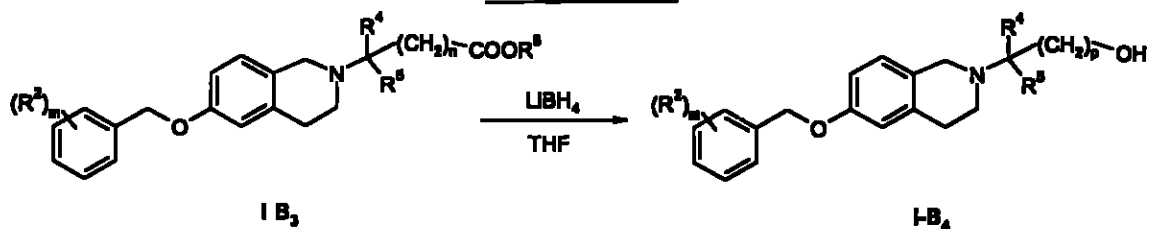
100

Compuestos de fórmula general I-B₁, en donde R¹ es hidrógeno se pueden elaborar por tratamiento de un derivado de fórmula I-A₁ con un hidruro de aluminio litio para obtener compuestos de tipo I-B. El derivado 6-benciloxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolina de fórmula I-B₁, en donde R¹ es hidrógeno, se trata con hidruro sódico y un electrófilo de fórmula IV en un solvente de tipo dimetilformamida para obtener compuestos de fórmula I-B₂ (esquema 10)



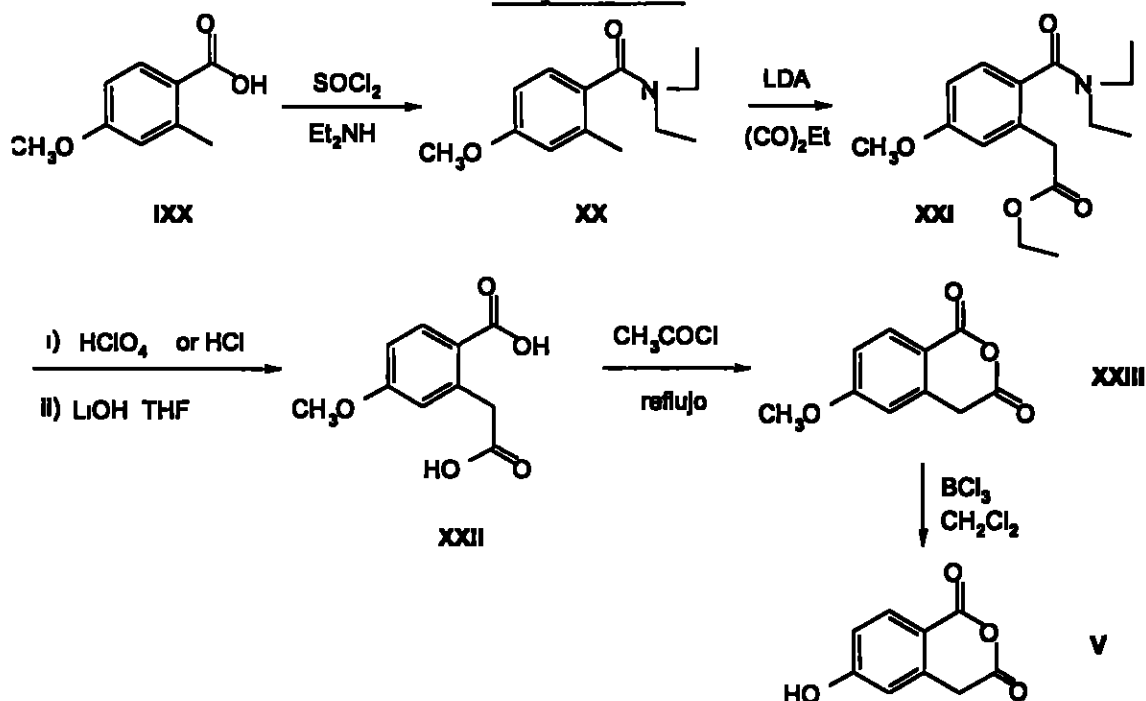
Compuestos de fórmula I-B, en donde R³ es -(CH₂)_n-COOH, -(CH₂)_n-CONR⁶R⁷, -(CH₂)_p-OH o -(CH₂)_p-OR⁸, se pueden preparar con métodos análogos a los descritos en los esquemas 3 a 6. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I-B₄, en donde R³ es -(CH₂)_p-OH, se pueden preparar a partir de la reducción del correspondiente éster de fórmula I-B₃ con borhidruro de litio en tetrahidrofurano (esquema 11)

Esquema 11



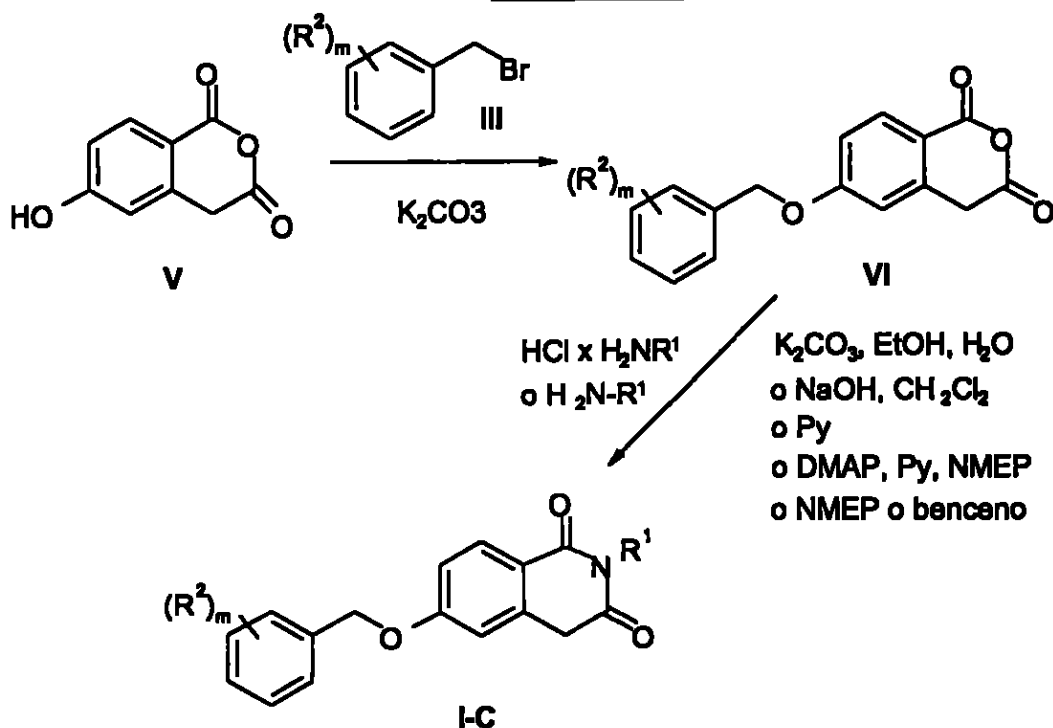
Los compuestos de fórmula I-C se pueden preparar partiendo de un derivado de 1,3-isocromanona de fórmula V. El esquema 12 describe la síntesis de un compuesto de fórmula V a partir de un ácido de fórmula IXX.

Esquema 12

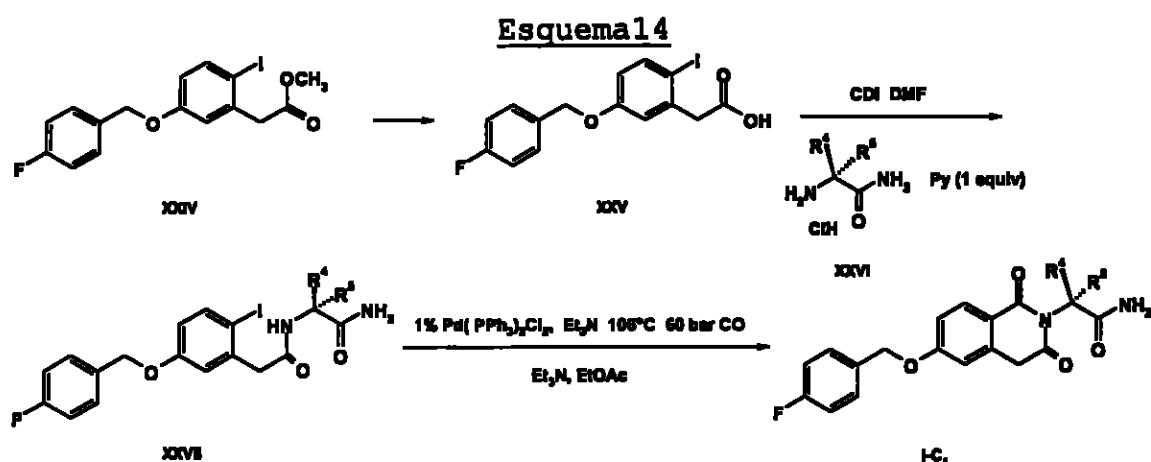


El derivado de 6-benziloxi-1,3-isocromandiona de fórmula VI entonces se prepara por acoplamiento del bromuro bencílico III apropiado en presencia de una base de tipo carbonato potásico. Los compuestos de fórmula I-C se pueden obtener por reacción de un compuesto de fórmula VI con una amina de fórmula VII (o su sal hidrocioruro) bajo condiciones básicas o calentando en un solvente apropiado (esquema

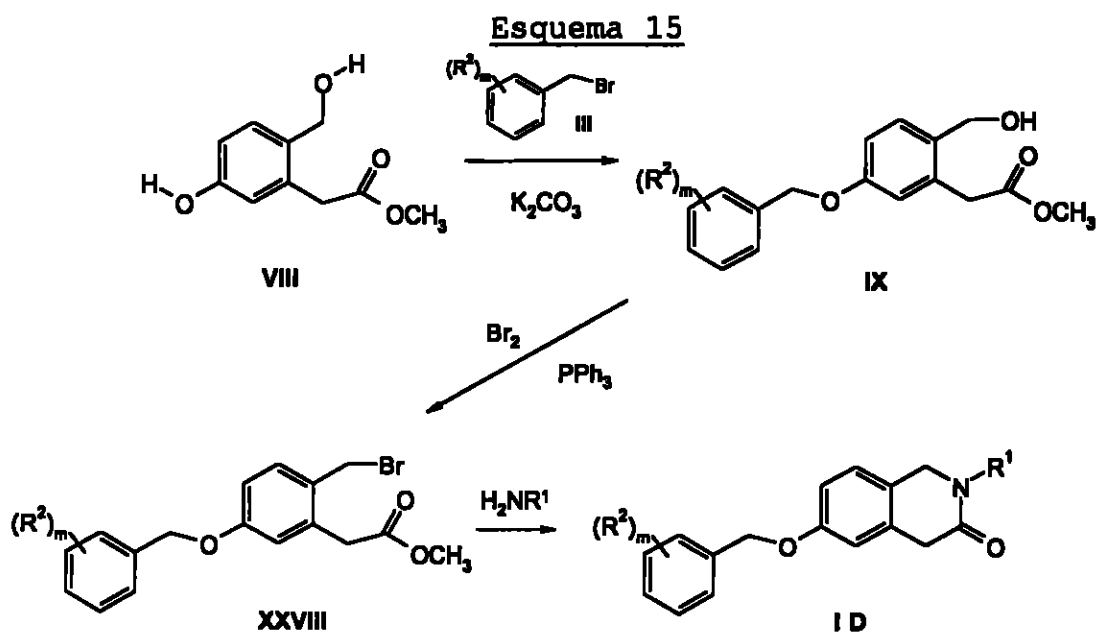
13)

Esquema 13

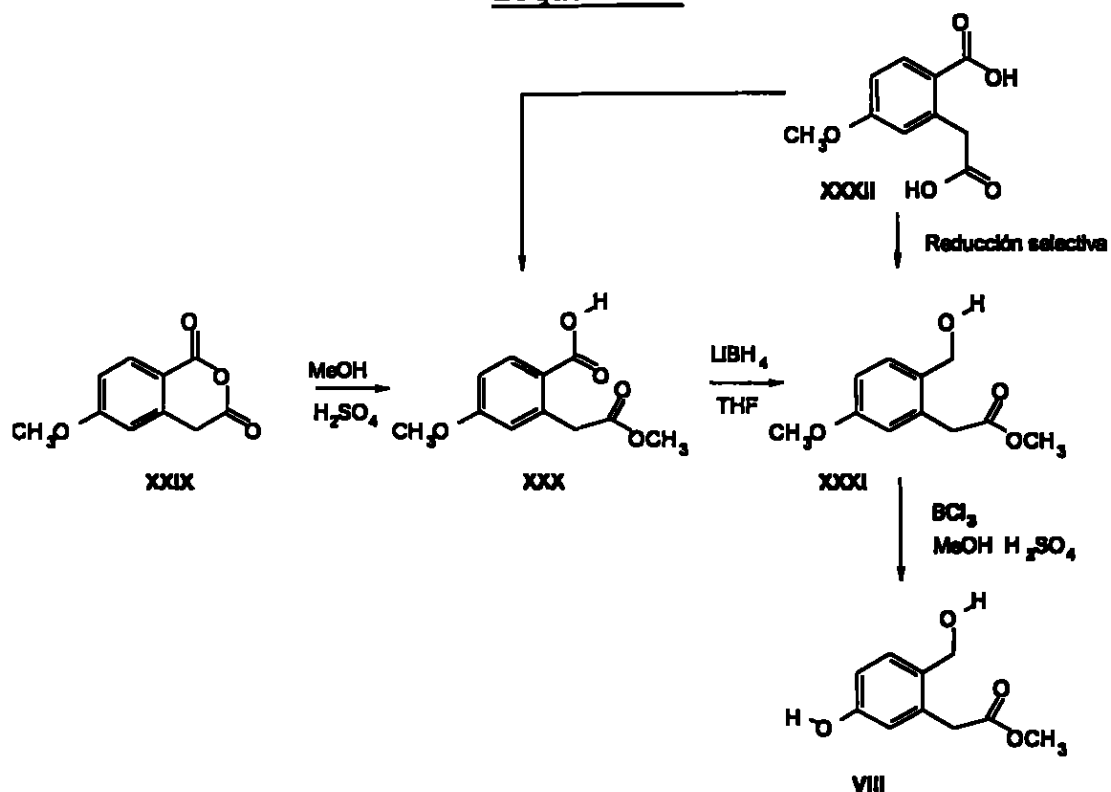
Compuestos de fórmula I-C₁, se pueden preparar mediante saponificación del 5-(4-fluoro-benciloxi)-2-yodo-fenil]-acetato de metilo XVIII (ver esquema 7) al correspondiente ácido. El ácido se activa con 1,1-carbonil-diimidazol (CDI) en N,N-dimetilformamida (DMF) y se añadió la correspondiente α-aminoamida. Cuando se usa la sal hidroc্লoruro de la α-aminoamida se necesita añadir un equivalente de una base de tipo piridina a la mezcla de reacción. El compuesto XXVII obtenido, es el adecuado para la reacción de carbonilación-ciclación que se realiza preferiblemente a una temperatura de 106 °C en un solvente de tipo etilacetato en presencia de una base de tipo trietilamina o acetato sódico y un catalizador de Pd del tipo cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio II (esquema 14).



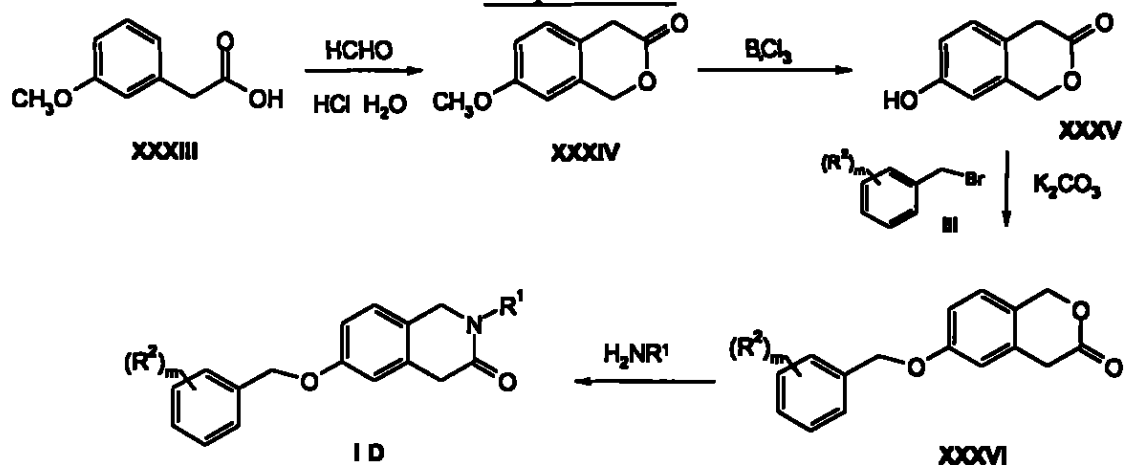
Compuestos de fórmula I-D se pueden preparar mediante acoplamiento de un compuesto de fórmula VIII con un bromuro bencílico III en presencia de una base de tipo carbonato potásico para obtener un compuesto de fórmula IX. Tras la bromación este compuesto reaccionó con una amina apropiada de fórmula VII y se produjo la ciclación a un compuesto de fórmula I-D (esquema 15).



El compuesto de fórmula VII se puede preparar siguiendo el esquema 16

Esquema 16

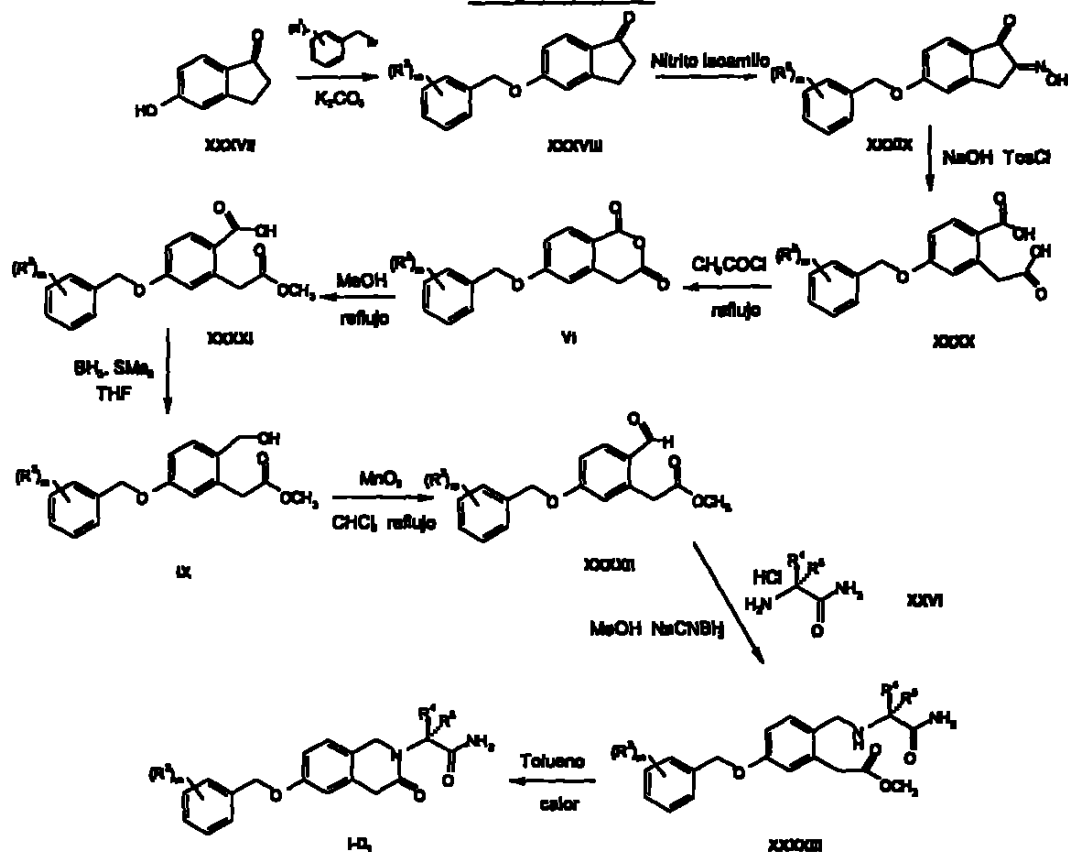
Alternativamente, compuestos de fórmula 1-D se pueden preparar siguiendo el esquema 17

Esquema 17

5 Aún se muestra otro método de preparación de compuestos de fórmula 1-D en el esquema 18 La 5-hidroxil-1-indanona se alquiló con el bromuro de bencilo apropiado en presencia de una base de tipo carbonato potásico La 5-

benciloxi-2-oximinoindan-1-ona XXXIX se obtuvo mediante una modificación de un procedimiento descrito (Chakravarti y Swaminathan, J Ind Chem Soc , 1934, 11, 101) usando nitrato de isoamilo en metil celulosa y HCl El diácido se
5 obtuvo por reflujo del compuesto isonitroso con cloruro de tolueno-p-sulfonilo e hidróxido sódico, la adición de más hidróxido sódico y alargar el tiempo de reacción dio directamente la hidrólisis del nitrilo intermediario formado en el curso de la reacción Sometiendo a reflujo el diácido
10 con cloruro de acetilo proporcionó el anhídrido homoftálico bencílico VI Una suspensión en metanol absoluto se sometió a reflujo durante 2 horas para conseguir la formación regioselectiva del mono-metil éster XXXXI deseado La reducción del ácido a alcohol con el complejo boro-
15 dimetilsulfuro en un solvente de tipo THF y la oxidación del alcohol con MnO_2 en $CHCl_3$ o preferiblemente usando condiciones de Swern dio el aldehído XXXXII que es necesario para la aminación reductora con la correspondiente α -aminoamida en un solvente de tipo metanol y en presencia de
20 cianoborohidruro sódico con el fin de obtener el precursor XXXXIII para el paso de ciclación final La ciclación se puede obtener calentando XXXXIII en tolueno y preferiblemente con un Deam-stark con el fin de eliminar el metanol formado en la reacción (esquema 18)

Esquema 18



Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I se pueden elaborar fácilmente de acuerdo con los métodos conocidos de por sí y teniendo en consideración la naturaleza del compuesto a ser convertido en sal. Los ácidos inorgánicos o orgánicos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succinico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares son apropiados para la formación de sales farmacéuticamente apropiadas para compuestos básicos de fórmula I. Compuestos que contienen metales alcalinos o metales alcalino-térreos, por ejemplo sodio, po-

tasio, calcio, magnesio o similares, aminas básicas o aminoácidos básicos son apropiados para la formación de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos acídicos

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables son, tal como se han mencionado anteriormente, inhibidores de la monoamina oxidasa B y se pueden usar para el tratamiento o prevención de enfermedades en que los inhibidores de MAO-B pueden ser beneficiosos. Éstos incluyen trastornos neurológicos agudos o crónicos, trastornos cognitivos y déficits de memoria. Los trastornos neurológicos tratables son por ejemplo procesos degenerativos crónicos o traumáticos del sistema nervioso, tal como la enfermedad de Alzheimer, otros tipos de demencia, daño cognitivo mínimo o enfermedad de Parkinson. Otras indicaciones incluyen enfermedades psiquiátricas tales como depresión, ansiedad, ataques de pánico, fobia social, esquizofrenia, trastornos metabólicos y alimentarios tales como obesidad así como la prevención y tratamiento de síndromes no relacionados inducidos por el abuso de alcohol, nicotina y otras drogas adictivas. Otras indicaciones tratables pueden ser el síndrome de deficiencia a la recompensa (G M Sullivan, Solicitud de Patente Internacional No WO 01/34172 A2), neuropatía periférica causada por la quimioterapia del cáncer (G Bobotas, Solicitud de Patente Internacional No WO 97/33572 A1), o el tratamiento de la esclerosis múltiple (R Y Harris, Solicitud de Patente Internacional No WO 96/40095 A1) y otras enfermedades neuroinflamatorias.

rias concentraciones de los compuestos Tras este periodo, la reacción enzimática se inició por la adición de tiramina sustrato de MAO junto con 1 U/ml de peroxidasa de rábano picante (Roche Biochemicals) y 80 μM de N-acetil-3,7,-
5 dihidroxifenoxazina (Amplex Red, Molecular Probes) Las muestras además se incubaron durante 30 min a 37 °C en un volumen final de 200 μl y la absorbancia entonces se determinó a una longitud de onda de 570 nm usando un lector de
1 placas SpectraMax (Molecular Devices) La absorbancia de fondo (no específica) se determinó en presencia de 10 μM de clorgilina para MAO-A o 10 μM de L-deprenilo para MAO-B

Los valores de CI_{50} , esto es, la concentración de un compuesto del ensayo de fórmula I requerida para inhibir la actividad enzimática de MAO-B en un 50%, se determinaron a
15 partir de las curvas de inhibición obtenidas usando nueve concentraciones de inhibidor por duplicado, ajustando los datos a una ecuación logística de cuatro parámetros usando un programa de ordenador

Los compuestos de la presente invención son inhibidores
20 res específicos de MAO-B Los valores CI_{50} de los compuestos de fórmula I medidos en el ensayo descrito anteriormente están en el rango de 10 μM o menos, normalmente a partir de 1 μM o menos, idealmente 0,03 μM o menos, y más preferiblemente 0,1 μM o menos

25 En la tabla posterior se describen algunos valores de CI_{50} específicos de compuestos preferidos

5
4
3
2
1

AND

Compuesto	CI ₅₀ MAO-B (μM)	CI ₅₀ MAO-A (μM)
6-(3-fluoro-benciloxi)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 1)	0,104	5,24
2-[6-(3-fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-acetamida (ejemplo 6)	0,008	0,33
2-[6-(3-fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida (ejemplo 7)	0,012	>10
6-(3-fluoro-benciloxi)-2-(2-hidroxi-1-metil-etil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 8)	0,074	>10
[6-(3-fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-acetonitrilo (ejemplo 12)	0,154	-
6-(3-fluoro-benciloxi)-2-(2-metoxi-1-metil-etil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 14)	0,063	4,22
3-[6-(3-fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida (ejemplo 19)	0,392	-

Compuesto	CI ₅₀ MAO-B (μM)	CI ₅₀ MAO-A (μM)
2-(R)-[6-(4-fluoro-benciloxi)- 1-oxo-3,4-dihidro-1H- isoquinolin-2-il]-propionamida (ejemplo 20)	0,012	>10
2-(S)-[6-(4-fluoro-benciloxi)- 1-oxo-3,4-dihidro-1H- isoquinolin-2-il]-propionamida (ejemplo 21)	0,018	>10
2-(S)-[6-(4-fluoro-benciloxi)- 1-oxo-3,4-dihidro-1H- isoquinolin-2-il]-3-hidroxi- propionamida (ejemplo 22)	0,020	>10
2-[6-(4-fluoro-benciloxi)-1- oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin- 2-il]-isobutiramida (ejemplo 30)	1,13	-
2-[6-(3-fluoro-benciloxi)-3,4- dihidro-1H-isoquinolin-2-il]- propionamida (ejemplo 32)	0,013	>10
2-[6-(4-fluoro-benciloxi)-3,4- dihidro-1H-isoquinolin-2-il]- propionamida (ejemplo 37)	0,012	3,43
2-(2-etoxi-etil)-6-(3-fluoro- benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidro- isoquinolina (ejemplo 39)	0,097	>10

Compuesto	CI ₅₀ MAO-B (μM)	CI ₅₀ MAO-A (μM)
6-(4-fluoro-benciloxi)-2-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolina (ejemplo 42)	0,075	5,92
2-(R)-[6-(4-fluoro-benciloxi)-1,3-dioxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida (ejemplo 45)	0,058	>10
2-(S)-[6-(4-fluoro-benciloxi)-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida (ejemplo 47)	0,015	>10

Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden usar como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar oralmente, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones. No obstante, la administración también se puede efectuar rectalmente, por ejemplo, en forma de supositorios, o parenteralmente, por ejemplo, en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden procesar con vehículos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de preparaciones farmacéuticas. Se pueden

usar lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales y similares, por ejemplo, como vehículos para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina duras. Los vehículos apropiados para las cápsulas de gelatina blandas son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semi-sólidos y líquidos y similares, dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa se puede dar el caso, no obstante, que no sean necesarios vehículos en las cápsulas de gelatina blanda. Los vehículos apropiados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa y similares. Los adyuvantes, tales como los alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares, se pueden usar para soluciones inyectables de sales solubles en agua de compuestos de fórmula I, pero por norma no son necesarios. Los vehículos apropiados para los supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos y similares.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Estos también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Tal como se ha mencionado anteriormente, los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y un excipiente te-

rapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, así como el proceso para la elaboración de tales medicamentos que comprende llevar uno o más compuestos de fórmula I o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, otra u otras sustancias valiosas terapéuticamente a una forma de dosificación galénica con uno o más vehículos terapéuticamente inertes

La dosis puede variar dentro de amplios límites y tendrá, por supuesto, que ser ajustada a los requerimientos individuales de cada paciente en particular. En general, la dosis efectiva para administración oral o parenteral está entre 0,01-20 mg/kg/día, con una dosis de 0,1-10 mg/kg/día siendo la preferida para todas las indicaciones descritas. La dosis diaria para un humano adulto que pese 70 kg por lo tanto está entre 0,7-1400 mg por día, preferiblemente entre 7 y 700 mg por día.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención. Éstos no se deben considerar un límite del alcance de la invención, sino que son meramente representativos de los mismos.

Ejemplo 1

6-(3-Fluoro-benciloxi)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

a) 6-Metoxi-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Se añadió cuidadosamente ácido sulfúrico (82,6 mL), a 0 °C, a 5-metoxi-1-indanona (25 g, 154 mmol) en benceno (400 mL) seguido de azida sódica (18 g, 277,4 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 24 h. Tras en-

MS

friar a temperatura ambiente, se evaporó el benceno y la mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Tras secar la fase orgánica con MgSO_4 , la filtración y evaporación del producto proporcionaron un sólido de color blanco tras la purificación por cromatografía (SiO_2 , gradiente acetato de etilo/n-hexano 1:1 a 4:1 v/v) (13,2 g, 49%) MS m/e = 177,2 (M^+)

b) 6-Hidroxi-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

La 6-metoxi-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (10 g, 56,4 mmol) se disolvió en ácido bromhídrico 48% en agua (126 mL) y se sometió a reflujo durante 72 h a 95 °C. Tras enfriar a 0 °C se añadió una solución saturada de hidróxido amónico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Tras secar la fase orgánica con MgSO_4 , la filtración y la evaporación, el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:0 a 9:1 v/v) para dar el alcohol del título en forma de sólido (6 g, 65%) MS m/e = 162,2 ($\text{M}-\text{H}^+$)

c) 6-(3-Fluoro-benciloxi)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Una mezcla de 6-hidroxi-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,400 g, 2,44 mmol), bromuro de 3-fluorobencilo (0,509 g, 2,69 mmol), carbonato potásico (0,372 g, 2,69 mmol) y N,N-dimetilformamida (5 mL) se calentó a 90 °C durante 8 h. Se añadió agua y el precipitado resultante se lavó con dietileter y entonces se secó bajo un elevado vacío para obtener el compuesto del título (0,580 g, 87%) MS m/e = 272,3 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Ejemplo 2

2-[6-(3-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionato de etilo

Una mezcla de 6-(3-fluoro-benciloxi)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,100 g, 0,369 mmol) e hidruro sódico (55%, 22 mg, 0,51 mmol) en N,N -dimetilformamida se calentó a 70 °C durante 1 h. Entonces se añadió etil-2-bromopropionato (0,072 mL, 0,55 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante toda la noche. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y la reacción se extrajo con diclorometano. Tras secar la fase orgánica con MgSO₄, la filtración y la evaporación, el residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, gradiente hexano/acetato de etilo 10 a 32 v/v) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,095 g, 69 %) MS m/e = 372,3 (M+H⁺)

Ejemplo 3

Acido 2-[6-(3-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionico

Una mezcla de 2-[6-(3-fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionato de etilo (0,087 g, 0,234 mmol) (ejemplo 2) e hidróxido de litio (0,0062 g, 0,258 mmol) en agua y tetrahidrofurano (1:1 v/v, 9 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2h. El THF se evaporó y la mezcla se acidificó hasta pH 3-4 con HCl 0,1N. Tras la extracción con acetato de etilo, secado de la fase orgánica con MgSO₄, filtración y evaporación se obtuvo un sólido de color blanco (0,080 g, 99%) MS m/e = 342,1 (M-H⁺)

114

117

solvente dejó un sólido que se recrystalizó con acetato de etilo y éter MS m/e = 329,3 (M+H⁺)

Ejemplo 7

2-[6-(3-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-
5 isoquinolin-2-il]-propionamida

Tal como se describe en el ejemplo 6, el ácido 2-[6-(3-fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionico (0,080 g, 0,232mmol) (ejemplo 3) se convirtió en el compuesto del título que se obtuvo en forma de sólido de color blanco (0,069 mg, 87%) MS m/e = 343,3 (M+H⁺)

Ejemplo 8

6-(3-Fluoro-benciloxi)-2-(2-hidroxi-1-metil-etil)-3,4-
dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

15 El ácido 2-[6-(3-fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-
1H-isoquinolin-2-il]-propionico (ver ejemplo 3) (0,029 g,
0,058 mmol) se diluyó en tetrahidrofurano (0,5 mL) y se usó
complejo boro-metil sulfuro (0,017 mL, 0,175 mmol) a -20
°C La mezcla se agitó 2 h desde -20 °C a temperatura am-
20 biente Se añadió metanol y los solventes se evaporaron al
vacío El sólido resultante formado se purificó por cromatografía
(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 9 l v v) para dar el compuesto
del título en forma de sólido de color blanco (0,018 g,
94%) MS m/e = 330,4 (M+H⁺)

25 Ejemplo 9

6-(3-Fluoro-benciloxi)-2-(2-hidroxi-etil)-3,4-dihidro-
2H-isoquinolin-1-ona

Tal como se describe para el ejemplo 8, el ácido 6-(3-

100

119

fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-acético (0,030 g, 0,091 mmol) (ejemplo 5) se convirtió en el compuesto del título (0,018 g, 62%) MS m/e = 316,3 (M+H⁺)

5

Ejemplo 10

2-[6-(4-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

a) 6-(4-Fluoro-benciloxi)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

10 Tal como se describe para el ejemplo 1c, se preparó la 6-(4-fluoro-benciloxi)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona a partir de una mezcla de 6-hidroxi-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,200 g, 1,22 mmol), bromuro de 4-fluorobencilo (0,151 mL, 1,22 mmol), carbonato potásico y
15 N,N-dimetilformamida (0,237 g, 72 %) MS m/e = 271,2 (M⁺)

b) 2-[6-(4-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionato de etilo

Tal como se describe para el ejemplo 2, 6-(4-fluoro-benciloxi)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,200 g, 0,737mmol) se convirtió en el compuesto del título (0,240 g, 88%) MS m/e = 372,3 (M+H⁺)
20

c) Acido 2-[6-(4-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionico

Tal como se describe para el ejemplo 3, 2-[6-(4-fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionato de etilo (0,240 g, 0,65 mmol) se convirtió en el compuesto del título (0,153 g, 69%) MS m/e = 344,3 (M+H⁺)
25

2
2

2
2

d) 2-[6-(4-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

Tal como se describe para el ejemplo 6, el ácido 2-[6-(4-fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionico (0,100 g, 0,291 mmol) se convirtió en el compuesto del título (0,088 g, 88%) MS m/e = 343,3 (M+H⁺)

Ejemplo 11

2-[6-(3,4-Difluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

10 a) 6-(3,4-Fluoro-benciloxi)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Tal como se describe para el ejemplo 1c, la 6-(3,4-fluoro-benciloxi)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona se preparó a partir de una mezcla de 6-hidroxi-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,200 g, 1,2 mmol), bromuro de 3,4-fluorobencilo (0,158 mL, 1,22 mmol), carbonato potásico y N,N-dimetilformamida (0,184 g, 51%) MS m/e = 322,3 (M+H⁺)

b) 2-[6-(3,4-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionato de etilo

20 Tal como se describe para el ejemplo 2, 6-(3,4-fluoro-benciloxi)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,170 g, 0,588 mmol) se convirtió en el compuesto del título (0,132 g, 58%) MS m/e = 390,3 (M+H⁺)

c) Acido 2-[6-(3,4-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionico

25 Tal como se describe para el ejemplo 3, 2-[6-(4-fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionato de etilo (0,130 g, 0,334 mmol) se convirtió en

el compuesto del título (0,110 g, 92%) MS m/e = 362,3 (M+H⁺)

d) 2-[6-(3,4-Difluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

5 Tal como se describe para el ejemplo 6, el ácido 2-[6-(3,4-fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionico (0,100 g, 0,277 mmol) se convirtió en el compuesto del título (0,078 g, 78%) MS m/e = 361,2 (M+H⁺)

Ejemplo 12

10 [6-(3-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-acetonitrilo

Tal como se describe para el ejemplo 2, la 6-(3-fluoro-benciloxi)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,200 g, 0,74 mmol) se convirtió en el compuesto del título
15 (0,090 g, 40%) usando 2-bromoacetonitrilo (0,06 mL, 0,96 mmol) en lugar de etil-2-bromo-propionato MS m/e = 311,2 (M+H⁺)

Ejemplo 13

20 2-[1-Oxo-6-(4-trifluorometil-benciloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

a) 6-(4-Trifluorometil-benciloxi)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Tal como se describe para el ejemplo 1c, la 6-(4-trifluorometil-benciloxi)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona
25 se preparó a partir de una mezcla de 6-hidroxi-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,200 g, 1,22 mmol), bromuro de 4-fluorobencilo (0,381 g, 1,59 mmol), carbonato potásico y N,N-dimetilformamida (0,365 g, 93 %) MS m/e = 322,3

(M+H⁺)

b) 2-[1-Oxo-6-(4-trifluorometil-benciloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionato de etilo

Tal como se describe para el ejemplo 2, la 6-(4-trifluorometil-benciloxi)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,170 g, 0,558 mmol) se convirtió en el compuesto del título (0,132 g, 58%) MS m/e = 390,3 (M+H⁺)

c) Acido 2-[1-Oxo-6-(4-trifluorometil-benciloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionico

Tal como se describe para el ejemplo 3, 2-[1-oxo-6-(4-trifluorometil-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionato de etilo (0,130 g, 0,33 mmol) se convirtió en el compuesto del título (0,110 g, 91%) MS m/e = 394,3 (M+H⁺)

d) 2-[1-Oxo-6-(4-trifluorometil-benciloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

Tal como se describe para el ejemplo 6, el ácido 2-[6-(4-trifluorometil-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionico (0,050 g, 0,127 mmol) se convirtió en el compuesto del título (0,020 g, 40%) MS m/e = 393,2 (M+H⁺)

Ejemplo 14

6-(3-Fluoro-benciloxi)-2-(2-metoxi-1-metil-etil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

A una mezcla de 6-(3-Fluoro-benciloxi)-2-(2-hidroxi-1-metil-etil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,020 g, 0,061 mmol) e hidruro sódico (55%, 2,2 mg, 0,067 mmol) en N,N -dimetilformamida (0,2 mL), se añadió yoduro de metilo

(0,009 mL, 0,152 mmol) Se añadió agua y la reacción se extrajo con acetato de etilo. Tras secar la fase orgánica con MgSO_4 , la filtración y la evaporación, el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , hexano/acetato de etilo 9:1 v/v) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,0095 g, 43 %). MS $m/e = 344,4$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

Ejemplo 15

2-(R)-[6-(3-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

El compuesto racémico obtenido en el compuesto 7 se separó mediante HPLC quiral (Chiralpac AD, 20% EtOH/heptano, 280 nm, Flujo 1,0 mL) Pico A. Tiempo de Retención 55,33 Min. MS $m/e = 343,3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) $[\alpha]_D = +125,48$ ($c = 0,3539\text{g}/100\text{mL}$)

Ejemplo 16

6-(3-Fluoro-benciloxi)-2-(2-metoxi-etil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Tal como se describe para el ejemplo 2, la 6-(3-fluoro-benciloxi)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,100 g, 0,37 mmol) se convirtió en el compuesto del título (0,052 g, 42%) usando (2-bromoetil)-metiléter (0,055 mL, 0,59 mmol) en lugar de etil-2-bromopropionato. MS $m/e = 330,3$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

Ejemplo 17

3-[6-(3-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionitrilo

Tal como se describe para el ejemplo 2, la 6-(3-fluoro-benciloxi)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,100

g, 0,37 mmol) se convirtió en el compuesto del título (0,048 g, 40%) usando 3-bromopropionitrilo (0,079 mL, 0,59 mmol) en lugar de etil-2-bromo-propionato MS m/e= 325,4 (M+H⁺)

5

Ejemplo 18

2-[6-(4-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-acetamida

Tal como se describe para el ejemplo 6, el ácido 6-(4-fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-acético (0,200 g, 0,607 mmol) (ejemplo 10c) se convirtió en el compuesto del título (0,140 g, 70%) MS m/e= 329,4 (M+H⁺)

10

Ejemplo 19

3-[6-(3-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

15

a) **3-[6-(3-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionato de etilo**

Tal como se describe para el ejemplo 2, la 6-(3-fluoro-benciloxi)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,100 g, 0,37 mmol) se convirtió en el compuesto del título 0,045 g, 33%) usando etil-3-bromo-propionato (0,075 mL, 0,59 mmol) en lugar de etil-2-bromo-propionato MS m/e= 372,3 (M+H⁺)

20

b) **Acido 3-[6-(3-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionico**

25

Tal como se describe para el ejemplo 3, el 3-[6-(3-fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionato de etilo (0,040 g, 0,108 mmol) se convirtió en

el compuesto del título (0,033 g, 89%) MS m/e = 342,1 (M-H⁺)

c) 3-[6-(3-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

5 Tal como se describe para el ejemplo 6, el ácido 3-[6-(3-fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionico (0,030 g, 0,087 mmol) se convirtió en el compuesto del título (0,024 g, 80%) MS m/e= 343,3 (M+H⁺)

Ejemplo 20

10 2-(R)-[6-(4-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

a) (3-Hidroxil-fenil)-acetato de metilo

Se disolvió ácido 3-hidroxifenilacético (111 g, 735,84 mmol) bajo argón en 1000ml de metanol y entonces se añadió
15 ácido sulfúrico (31,5 mL, 588,6 mmol) La mezcla marrón se calentó (70 °C) durante 3 horas, a esta temperatura, y entonces se enfrió a temperatura ambiente La mezcla se concentró en un rotavapor y entonces se enfrió a 0 °C Se añadieron 250 mL de agua y 70 g de NaHCO₃ con agitación, hasta
20 que el pH fue aproximadamente de 7 Se añadieron 250 mL de agua y 500 ml de acetato de etilo La agitación se continuó durante 20 minutos Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con 250 mL de acetato de etilo Secando sobre sulfato magnésico y tras concentración en un rotavapor quedó un aceite marronoso (118 g, 97%) que se secó en
25 la bomba MS m/e= 165 (M-H⁺)

b) [3-(4-Fluoro-benciloxi)-fenil]-acetato de metilo

(3-Hidroxil-fenil)-acetato de metilo (157 g, 610,1

mmol), se disolvió bajo argón en 510 mL de acetona y entonces se añadió carbonato potásico (109,6 g, 793,23 mmol), seguido 10 minutos después por 78,9 mL de bromuro de 4-fluorobencilo (78,9 ml, 640,6 mmol) La mezcla incolora se calentó a reflujo (50 °C) durante 48 horas a esta temperatura, y se enfrió a temperatura ambiente La reacción se filtró en un embudo con filtro, y el filtrado se concentró en un rotavapor para dar un aceite que se disolvió en 170 mL de diclorometano y 200 mL de una solución de NH₄Cl saturada Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con diclorometano Secando sobre sulfato magnésico y concentrando en un rotavapor quedó un aceite marronoso que se secó en la bomba (160 g, 96%) MS m/e= 275 (M+H⁺)

c) [5-(4-Fluoro-benciloxi)-2-yodo-fenil]-acetato de metilo

[3-(4-Fluoro-benciloxi)-fenil]-acetato de metilo (157,4 g, 572 mmol, 1,0) se disolvieron bajo argón en 1,57 L de ácido acético y entonces se añadieron yodo (145,2g 572,4 mmol) y acetato de plata (95,5 g, 572,45 mmol) en porciones y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche El yoduro de plata formado en la reacción se eliminó por filtración y se lavó con ácido acético El filtrado se puso en agua y el precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua El sólido se disolvió en acetato de etilo y la solución se lavó sucesivamente con agua, salmuera saturada, una solución 2M de NaOH y una solución de tiosulfato sódico saturado El secado en sulfato magnésico y la concentración en un rotavapor proporcionó un

aceite viscoso que cristalizó (209,7 g, 92%) MS m/e= 399 (M-H⁺)

d) [5-(4-Fluoro-benciloxi)-2-yodo-fenil]-acetaldehído

El [5-(4-Fluoro-benciloxi)-2-yodo-fenil]-acetato de metilo (12,6 g, 31,4 mmol), se disolvió bajo argón en 126 mL de diclorometano y entonces, a -78 °C, se añadió gota a gota hidruro de isobutilaluminio (29,1 mL, 34,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 6h hasta que la TLC indicó el fin de la reacción. Una solución saturada de NH₄Cl se añadió y la mezcla de reacción se dejó que alcanzara temperatura ambiente. Se añadió diclorometano, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. El secado sobre sulfato magnésico y concentración en un rotavapor proporcionó el aldehído (12 g, 100%) que se usó en el próximo paso sin necesidad de purificación.

e) 2(R)-{2-[5-(4-Fluoro-benciloxi)-2-yodo-fenil]-etilamino} propionamida

En un matraz de culo redondo de 500 mL equipado con agitación magnética y un aporte de gas inerte, la H-D-alanina-NH₂ HCl (4,49 g, 36,1 mmol), se disolvió bajo argón en 175 mL de metanol y entonces se añadieron tamices moleculares 12 g (0,4 nM), seguido de cianoborohidruro sódico (1,65 g, 26,25 mmol). La mezcla incolora se agitó durante 20 minutos y se añadió una solución de [5-(4-fluoro-benciloxi)-2-yodo-fenil]-acetaldehído (12,1 g, 32,8 mmol) en 175 mL de metanol. La reacción de color amarillo pálido se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La

filtración y concentración en un rotavapor dejó un sólido que se purificó a través de una columna de gel de sílice usando hexano/acetato de etilo 1/1 y MeCl₂/MeOH 9/1 como eluyentes dando dos fracciones de (7,25 g, 50%) un sólido puro de color blanco y 1 g de otro compuesto más impuro que cristalizó usando acetato de etilo para obtener 550 mg de un sólido de color blanco (en total 7,8 g, rendimiento 55%)

MS m/e= 443,2 (M+H⁺)

f) 2(R)-[6-(4-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

El autoclave se cargó bajo flujo de argón con 2-(R)-{2-[5-(4-fluoro-benciloxi)-2-yodo-fenil]-etilamino}-propionamida (7,25 g, 16,3 mmol), trietilamina (4,57ml, 32,7 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio II (115,1 mg, 0,164 mmol) con ayuda de 100ml de acetato de etilo. Entonces se selló el autoclave, se evacuó dos veces bajo agitación lenta (150 rpm) hasta 0,2 bar y se sometió a una presión de 8 bar de argón, entonces se sometió a una presión tres veces de 20 bares de monóxido de carbono y se aireó, y finalmente se presurizó con 60 bares de monóxido de carbono. La mezcla de reacción se agitó (500 rpm) y se calentó a 105 °C y la carbonilación se llevó a cabo a 60 bares de presión total constante durante 22 h. Tras enfriar, el autoclave se abrió y la atmósfera de CO se cambió evacuando a ca 0,2 bar y a una presión de 8 bar de argón cuatro veces. La solución clara resultante se filtró y lavó con acetato de etilo y se añadió una solución saturada de NH₄Cl y la fase acuosa se extrajo en un embudo de decanta-

x

x
x
x
x
x

ción con acetato de etilo entonces el combinado de fases orgánicas se lavó con 250 ml de agua desionizada y se redujo a un peso total de 5,1 g en el rotavapor. La recristalización a partir de 4 mL de acetato de etilo/Et₂O ~3/1 y después con 4 mL de acetato de etilo dió 4,28 g, 76% de un sólido de color blanco MS m/e= 343,2 (M+H⁺)

$$[\alpha]_D = + 141,3 \quad (c = 0,1,0941g/100mL) \quad (CH_2Cl_2)$$

Ejemplo 21

10 2(S)-[6-(4-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-yl]-propionamida

a) 2(S)-{2-[5-(4-Fluoro-benciloxi)-2-yodo-fenil]-etilamino}propionamida

Tal como se describe para el ejemplo 20e el compuesto del título (500 mg, 42 %) se preparó a partir de una mezcla de H-L-alanina-NH₂ HCl (0,370g, 2,9mmol), cianoborohidruro sódico (136 mg, 2,16 mmol) y una solución de [5-(4-fluoro-benciloxi)-2-yodo-fenil]-acetaldehído (1 g, 2,7mmol) en 30 mL de metanol MS m/e= 443,2 (M+H⁺)

20 b) 2(S)-[6-(4-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-yl]-propionamida

Tal como se describe para el ejemplo 20f el compuesto del título (250 mg, 65 %) se preparó a partir de una mezcla de 2-(S)-{2-[5-(4-fluoro-benciloxi)-2-yodo-fenil]-etilamino}-propionamida (500 mg, 1,13 mmol), trietilamina (0,229ml, 2,26mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio II (79 mg, 0,113mmol) en 5 ml de acetato de etilo MS m/e= 343,2 (M+H⁺)

$$[\alpha]_D = -145,01 \quad (c = 0,1,0482g/100mL) \quad (CH_2Cl_2)$$

Ejemplo 22

2(S)-[6-(4-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-
isouquinolin-2-il]-3-hidroxi-propionamida

a) 2(S)-(2-[5-(4-Fluoro-benciloxi)-2-yodo-fenil]-
5 etilamino)3-hidroxi-propionamida

Tal como se describe para el ejemplo 20e el compuesto del título (880 mg, 71,7 %) se preparó a partir de una mezcla de L-serina amida hidrocloreto (417 mg, 2,9mmol), cianoborohidruro sódico (136 mg, 2,16mmol) y una solución de
10 [5-(4-fluoro-benciloxi)-2-yodo-fenil]-acetaldehído (1 g, 2,7 mmol) en 31 mL de metanol MS m/e= 459,2 (M+H⁺)

b) 2-(S)-[6-(4-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-
isouquinolin-2-il]-3-hidroxi-propionamida

Tal como se describe para el ejemplo 20f el compuesto
15 del título (37mg, 32 %) se preparó a partir de una mezcla de 2(S)-(2-[5-(4-Fluoro-benciloxi)-2-yodo-fenil]-etilamino)3-hidroxi-propionamida (150mg, 0,327mmol), trietila-
mina (0,091ml, 0,655mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio II (3,5 mg, 0,005mmol) en 5mL de acetato de
20 etilo MS m/e= 359,2 (M+H⁺)

Ejemplo 23

2(S)-[6-(4-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-
isouquinolin-2-il]-4-metilsulfanil-butiramida

a) 2(S)-(2-[5-(4-Fluoro-benciloxi)-2-yodo-fenil]-
25 acetilamino)-4-metilsulfanil-butiramida

Tal como se describe para el ejemplo 20e el compuesto del título (648 mg, 48 %) se preparó a partir de una mezcla de H-Metionina-NH₂ HCl (548,3 mg, 2,97 mmol), cianoborohi-

.....

131

-61-

druro sódico (136 mg , 2,16 mmol) y una solución de [5-(4-fluoro-benciloxi)-2-yodo-fenil]-acetaldehído (1 g, 2,7 mmol) en 31 mL de metanol MS m/e= 503,2 (M+H⁺)

b) 2(S)-[6-(4-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-4-metilsulfanil-butiramida

Tal como se describe para el ejemplo 20f se preparó el compuesto del título (100mg, 76 %) a partir de una mezcla de 2-(S)-{2-[5-(4-fluoro-benciloxi)-2-yodo-fenil]-acetilamino}-4-metilsulfanil-butiramida (164 mg, 0,327mmol), trietilamina (0,091 mL, 0,655 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio II (3,5 mg, 0,005 mmol) en 5 mL de acetato de etilo MS m/e= 403,4 (M+H⁺)

Ejemplo 24

2-(R)-[6-(4-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-hidroxi-propionamida

a) 2-(R)-{2-[5-(4-Fluoro-benciloxi)-2-yodo-fenil]-etilamino}3-hidroxi-propionamida

Tal como se describe para el ejemplo 20e el compuesto del título (118 mg, 40 %) se preparó a partir de una mezcla de D(+) serina amida hidrocioruro (100 mg, 0,71 mmol), cianoborohidruro sódico (32,6 mg, 0,52 mmol) y una solución de [5-(4-fluoro-benciloxi)-2-yodo-fenil]-acetaldehído (240 mg, 0,648 mmol) en 7ml de metanol MS m/e= 459,4 (M+H⁺)

b) 2-(R)-[6-(4-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-hidroxi-propionamida

Tal como se describe para el ejemplo 20f el compuesto del título (30mg, 34 %) se preparó a partir de una mezcla de 2-(R)-{2-[5-(4-fluoro-benciloxi)-2-yodo-fenil]-

etilamino)3-hidroxi-propionamida (115 mg, 0,251 mmol), trietilamina (0,070 ml, 0,502 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio II (3,5 mg, 0,005 mmol) en 4,5 ml de acetato de etilo MS m/e= 359,2 (M+H⁺)

5 **Ejemplo 25**

Amida del ácido 2-(S)-[6-(4-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-4-metil-pentanoico

a) amida del ácido 2-(S)-(2-[5-(4-Fluoro-benciloxi)-2-yodo-fenil]-etilamino)-4-metil-pentanoico

10 Tal como se describe para el ejemplo 20e el compuesto del título (373 mg, 77%) se preparó a partir de una mezcla de L-leucina amida hidrocioruro (188 mg, 1,13 mmol), cianoborohidruro sódico (51,6 mg, 0,821 mmol) y una solución de [5-(4-fluoro-benciloxi)-2-yodo-fenil]-acetaldehído (380 mg, 15 1,03 mmol) en 12mL de metanol MS m/e= 485,2 (M+H⁺)

b) amida del ácido 2-(S)-[6-(4-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-4-metil-pentanoico

Tal como se describe para el ejemplo 20f se preparó el compuesto del título (120 mg, 41 %) a partir de una mezcla de amida del ácido 2-(S)-(2-[5-(4-fluoro-benciloxi)-2-yodo-fenil]-etilamino)-4-metil-pentanoico (370 mg, 0,764 mmol), trietilamina (0,213 mL, 1,53 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio II (5,4 mg, 0,008 mmol) en 7 mL de acetato de etilo MS m/e= 385,3 (M+H⁺)

25 **Ejemplo 26**

2-(S)-[6-(4-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-butiramida

a) 2-(S)-(2-[5-(4-Fluoro-benciloxi)-2-yodo-fenil]-

acetilamino)-butiramida

Tal como se describe para el ejemplo 20e se preparó el compuesto del título (280 mg, 22%) a partir de una mezcla de L aminobutiramida HCl (411 mg, 2,97 mmol), cianoborohidruro sódico (136mg, 2,16mmol) y una solución de [5-(4-fluoro-benciloxi)-2-yodo-fenil]-acetaldehído (1g, 2,7mmol) en 31ml de metanol MS m/e= 457,3 (M+H⁺)

b) 2-(S)-[6-(4-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-butiramida

10 Tal como se describe para el ejemplo 20f se preparó el compuesto del título (50 mg, 48 %) a partir de una mezcla de 2-(S)-(2-[5-(4-fluoro-benciloxi)-2-yodo-fenil]-acetilamino)-butiramida (138 mg, 0,293 mmol), trietilamina (0,082mL, 0,586mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)-
15 paladio II (4,1 mg, 0,0059 mmol) en 2,5 mL de acetato de etilo MS m/e= 357,2 (M+H⁺)

Ejemplo 27

2-(R)-[6-(4-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-fenil-propionamida

20 a) 2-(R)-(2-[5-(4-Fluoro-benciloxi)-2-yodo-fenil]-etilamino)-3-fenil-propionamida

Tal como se describe para el ejemplo 20e se preparó el compuesto del título (293 mg, 56,5%) a partir de una mezcla de H-fenilalanina-NH₂ HCl (220,6 mg, 1,1 mmol), cianoborohidruro sódico (50,3 mg, 0,8 mmol) y una solución de [5-(4-fluoro-benciloxi)-2-yodo-fenil]-acetaldehído (370 mg, 1,0 mmol) en 11,5 mL de metanol MS m/e= 519,3 (M+H⁺)

b) 2-(R)-[6-(4-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-fenil-propionamida

Tal como se describe para el ejemplo 20f se preparó el compuesto del título (72 mg, 32%) a partir de una mezcla de
 5 2-(R)-{2-[5-(4-fluoro-benciloxi)-2-yodo-fenil]-etilamino}-3-fenil-propionamida (280mg, 0,540mmol), trietilamina (0,109 mL, 1,08 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio II (8,1 mg, 0,012 mmol) en 10 ml de acetato de etilo MS m/e= 419,3(M+H⁺)

10 **Ejemplo 28**

2(S)-[6-(4-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-metil-butiramida

a) 2-(S)-{2-[5-(4-Fluoro-benciloxi)-2-yodo-fenil]-etilamino}-3-metil-butiramida

15 Tal como se describe para el ejemplo 20e se preparo el compuesto del título (332 mg, 71%) a partir de una mezcla de H-valina-NH₂ HCl (172,3 mg, 1,12 mmol), cianoborohidruro sódico (52 mg, 0,821 mmol) y una solución de [5-(4-fluoro-benciloxi)-2-yodo-fenil]-acetaldehído (380 g, 1,03 mmol) en
 20 12 ml de metanol MS m/e= 471,0 (M+H⁺)

b) 2-(S)-[6-(4-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-metil-butiramida

Tal como se describe para el ejemplo 20f se preparó el compuesto del título (210 mg, 81%) a partir de una mezcla
 25 de 2-(S)-{2-[5-(4-fluoro-benciloxi)-2-yodo-fenil]-etilamino}-3-metil-butiramida (330 mg, 0,702 mmol), trietilamina (0,142 mL, 1,403 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio II (5 mg, 0,007 mmol) en 7 mL

-65-

de acetato de etilo MS $m/e = 371,3 (M+H^+)$

Ejemplo 29

2-(S)-[6-(4-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-fenil-propionamida

5 a) 2-(S)-(2-[5-(4-Fluoro-benciloxi)-2-yodo-fenil]-etilamino)-3-fenil-propionamida

Tal como se describe para el ejemplo 20e se preparó el compuesto del título (171 mg, 33,5%) a partir de una mezcla de L-fenilalanina amida (180 mg, 1,1 mmol), cianoborohidru-
10 ro sódico (50,3 mg, 0,8 mmol) y una solución de [5-(4-fluoro-benciloxi)-2-yodo-fenil]-acetaldehído (370 mg, 1,0 mmol) en 11,5 ml de metanol MS $m/e = 519,2 (M+H^+)$

b) 2-(S)-[6-(4-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-fenil-propionamida

15 Tal como se describe para el ejemplo 20f se preparó el compuesto del título (43 mg, 31%) a partir de una mezcla de 2-(S)-(2-[5-(4-Fluoro-benciloxi)-2-yodo-fenil]-etilamino)-3-fenil-propionamida (175 mg, 0,338 mmol), trietilamina (0,068 mL, 0,675 mmol), cloruro de bis(trifenil-
20 fosfina)paladio II (5,1 mg, 0,007 mmol) en 7 mL de acetato de etilo MS $m/e = 419,3 (M+H^+)$

Ejemplo 30

2-[6-(4-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-isobutiramida

25 a) 2-[6-(4-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-2-metil-propionato de etilo

El 2-[6-(4-fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionato de etilo (Ejemplo 10b, 365 mg,

7
2
1
1

136

0,983 mmol) se disolvió en THF (3,5ml) y a -78 °C se añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio (7,8 mL, 3,9 mmol), seguido 15 min después de yoduro de metilo (0,368 mL, 5,89 mmol) La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 5 horas Se añadió cloruro de amonio y la reacción se extrajo con diclorometano La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (hexano a hexano/acetato de etilo 1 1) para dar 288 mg (76%) del producto MS m/e = 386,2 (M+H⁺)

b) ácido 2-[6-(4-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-2-metil-propionico

Una mezcla del 2-[6-(4-fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-2-metil-propionato de etilo (220 mg, 0,571 mmol) e hidróxido de litio (274 mg, 11,41 mmol) en agua y dioxano (1 l v v, 5 mL) se agitó a 50 °C durante toda la noche El dioxano se evaporó y la mezcla se acidifico hasta pH 3-4 con 0,1 N HCl Tras la extracción con acetato de etilo, secado de la fase orgánica con sulfato magnésico, filtración y evaporación se obtuvo un sólido de color blanco (196 g, 96%) MS m/e = 356,1 (M-H⁺)

c) 2-[6-(4-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-isobutiramida

Una mezcla de ácido 2-[6-(4-fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-2-metil-propionico (175 mg, 0,490 mmol) y benzotriazol-1-iloxi-tripirrolidino-fosfonio hexafluorofosfato (P₁BOP, 382 mg, 0,735 mmol) y butanol (99,3 mg, 0,735 mmol) en N,N -dimetilformamida (6

mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió cloruro de amonio (52,4 mg, 0,979 mmol) y la mezcla se agitó 2 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con 5 hidrógenocarbonato sódico 10% y HCl 0,1M. El secado y la evaporación del solvente dejaron un líquido que se recrystalizó con acetato de etilo y éter (120 mg, 69%). MS m/e = 357,2 (M+H⁺)

Ejemplo 31

10 2-[6-(2-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

a) 2-(6-Hidroxi-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propionamida

2-[6-(4-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida (ejemplo 10) (3 g, 8,76 mmol) se disolvió en etanol seco (150 mL) y bajo un flujo de argón, se añadió paladio en carbón 10% (93 mg, 0,0876 mmol). El argón se evacuó y se reemplazó por hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche y tras la 15 evacuación del hidrógeno y el reemplazo por argón el sistema se abrió y la reacción se filtró para eliminar el paladio y se concentró. Tras la concentración se obtuvo el compuesto en forma de un sólido de color blanco (2,17 g, 100%). MS m/e = 232,8 (M-H⁺)

25 b) 2-[6-(2-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

2-(6-Hidroxi-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propionamida (50 mg, 0,213 mmol), se disolvió en acetona

seca (1 mL) y se añadió carbonato potásico (38,3 mg, 0,276 mmol) seguido de bromuro de 2-fluorobencilo (42,36 mg, 0,224 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche. Se añadió agua y apareció un precipitado. El precipitado se
5 filtró y el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (58 mg, 79%) MS m/e = 343,2 (M+H⁺)

Ejemplo 32

2-[6-(3-Chloro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

10 Tal como se describe para el ejemplo 31b, la 2-(6-hidroxi-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propionamida (50 mg, 0,213 mmol) se convirtió en el compuesto del título (41 mg, 54%) usando bromuro de etil-3-clorobencilo en lugar de bromuro de 2-fluorobencilo MS m/e = 359,1 (M+H⁺)

15 Ejemplo 33

2(R)-[6-(2,6-Difluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

a) 2(R)-(6-Hidroxi-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propionamida

20 Tal como se describe para el ejemplo 31a, 2(R)-[6-(4-fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida (1,54 g, 4,49 mmol) se convirtió en el compuesto del título (0,894 mg, 84%) MS m/e = 232,8 (M-H⁺)

b) 2(R)-[6-(2,4-Difluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

25 Tal como se describe para el ejemplo 31b, la 2(R)-(6-hidroxi-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propionamida (40 mg, 0,171 mmol) se convirtió en el compuesto del título

-69-

(40 mg, 65%) usando bromuro de 2,4-difluorobencilo en lugar de bromuro de 2-fluorobencilo MS m/e = 361,3 (M+H⁺)

Ejemplo 34

5 2(R)-[6-(2-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

Tal como se describe para el ejemplo 31b, 2(R)-(6-hidroxi-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propionamida (40 mg, 0,171 mmol) se convirtió en el compuesto del título (49 mg, 83%) usando bromuro de 2-fluorobencilo MS m/e = 10 343,2 (M+H⁺)

Ejemplo 35

2(R)-[6-(2,3-Difluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

Tal como se describe para el ejemplo 31b, 2(R)-(6-15 hidroxi-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propionamida (40 mg, 0,171 mmol) se convirtió en el compuesto del título (40 mg, 65%) usando bromuro de 2,3-difluorobencilo en lugar de bromuro de 2-fluorobencilo MS m/e = 361,2 (M+H⁺)

Ejemplo 36

20 2(R)-[6-(2,6-Difluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

Tal como se describe para el ejemplo 31b, 2(R)-(6-hidroxi-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propionamida (40 mg, 0,171 mmol) se convirtió en el compuesto del título 25 (20 mg, 33%) usando bromuro de 2,6-difluorobencilo en lugar de bromuro de 2-fluorobencilo MS m/e = 361,3 (M+H⁺)

-70-

Ejemplo 37

2(R)-[6-(3-Ciano-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

Tal como se describe para el ejemplo 31b, 2(R)-(6-
 5 hidroxí-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propionamida
 (40 mg, 0,171 mmol) se convirtió en el compuesto del título
 (50 mg, 84%) usando α -bromo-m-toluenitrilo en lugar de
 bromuro de 2-fluorobencilo MS m/e = 350,3 (M+H⁺)

Ejemplo 38

10 2(R)-[6-(3,4-Difluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

Tal como se describe para el ejemplo 31b, la 2(R)-(6-
 hidroxí-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propionamida
 (80 mg, 0,342 mmol) se convirtió en el compuesto del título
 15 (90 mg, 73%) usando bromuro de 3,4-difluorobencilo en lugar
 de bromuro de 2-fluorobencilo MS m/e = 361,3 (M+H⁺)

Ejemplo 39

2(R)-[6-(3,5-Difluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

20 Tal como se describe para el ejemplo 31b, 2(R)-(6-
 hidroxí-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propionamida
 (40 mg, 0,171 mmol) se convirtió en el compuesto del título
 (53 mg, 86%) usando bromuro de 3,5-difluorobencilo en lugar
 de bromuro de 2-fluorobencilo MS m/e = 361,2 (M+H⁺)

25 Ejemplo 40

2(R)-[6-(3-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

Tal como se describe para el ejemplo 31b, la 2(R)-(6-

^
 ^
 ^
 ^
 ^

141

hidroxí-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propionamida (80 mg, 0,342 mmol) se convirtió en el compuesto del título (97 mg, 83%) usando bromuro de 3-fluorobencilo en lugar de bromuro de 2-fluorobencilo MS m/e = 343,2 (M+H⁺)

5

Ejemplo 41

2(S)-[6-(3-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

a) 2(S)-(6-Hidroxí-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propionamida

10 Tal como se describe para el ejemplo 31a, 2(S)-[6-(4-fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida (200 mg, 0,584 mmol) se convirtió en el compuesto del título (0,130 mg, 100%) MS m/e = 235,3 (M-H⁺)

b) 2(S)-[6-(3-Fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

15 Tal como se describe para el ejemplo 31b, 2(S)-(6-hidroxí-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propionamida (45 mg, 0,192 mmol) se convirtió en el compuesto del título (66 mg, 100%) usando bromuro de 3-fluorobencilo en lugar de
20 bromuro de 2-fluorobencilo MS m/e = 343,2 (M+H⁺)

Ejemplo 42

2(S)-[6-(3,4-Difluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

25 Tal como se describe para el ejemplo 31b, 2(S)-(6-hidroxí-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propionamida (27 mg, 0,115 mmol) se convirtió en el compuesto del título (20 mg, 48%) usando bromuro de 3,4-difluorobencilo en lugar de bromuro de 2-fluorobencilo MS m/e = 361,3 (M+H⁺)

~
~
~
~
~

Ejemplo 43**6-(3-Fluoro-benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina**

Una mezcla de 6-(3-fluoro-benciloxi)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (1,2 g, 4,423 mmol) e hidruro de aluminio litio (0,337g, 8,84 mmol) en tetrahidrofurano (24 ml) se calentó a 60 °C durante 8 h. Se añadió agua y una solución acuosa al 15% de hidróxido sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Tras secar la fase orgánica con MgSO_4 , filtración y evaporación, se obtuvo un aceite (1,14 g, 99%) MS m/e = 258,0 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Ejemplo 44**2-[6-(3-Fluoro-benciloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-yl]-propionamida**

A una mezcla de 6-(3-fluoro-benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (0,200 g, 0,78 mmol) y carbonato potásico (0,215 mg, 1,56 mmol) en acetona, se añadió 2-bromo-propionamida (0,142 mg, 0,936 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla, tras la filtración y evaporación, se purificó por cromatografía (SiO_2 , hexano/ Et_2O 3/2 v/v) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,189 g, 74 %) MS m/e = 329,3 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Ejemplo 45**2-[6-(3-Fluoro-benciloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-yl]-propionato de etilo**

Tal como se describe para el ejemplo 44, 6-(3-fluoro-benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (0,300 g, 1,16 mmol) se convirtió en el compuesto del título (0,338 g,

81%) usando etil-2-bromopropionato (0,182 mL, 1,39 mmol) en lugar de 2-bromopropionamida MS m/e = 358,3 (M+H⁺)

Ejemplo 46

5 2-[6-(4-Fluoro-benciloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-yl]-acetamida

a) 6-(4-Fluoro-benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

Tal como se describe para el ejemplo 43, el compuesto del título (1,86 g, 98 %) se preparó a partir de una mezcla
10 de 6-(4-fluoro-benciloxi)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (2 g, 7,37 mmol) e hidruro de aluminio litio (0,559 g, 14,74 mmol) en tetrahidrofurano MS m/e = 258,0 (M+H⁺)

b) 2-[6-(4-Fluoro-benciloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-yl]-acetamida

15 Tal como se describe para el ejemplo 44, la 6-(4-fluoro-benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (0,300 g, 1,16 mmol) se convirtió en el compuesto del título (0,338 g, 81%) usando 2-bromoacetamida (0,191 mg, 1,39 mmol) en lugar de 2-bromopropionamida MS m/e = 315,3 (M+H⁺)

20 Ejemplo 47

2-[6-(3-Fluoro-benciloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-yl]-acetamida

Tal como se describe para el ejemplo 44, 6-(3-fluoro-benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (0,300 g, 1,16
25 mmol) se convirtió en el compuesto del título (0,218 g, 60%) usando 2-bromoacetamida (0,191 mg, 1,39 mmol) en lugar de 2-bromopropionamida MS m/e = 315,3 (M+H⁺)

Ejemplo 48**3-[6-(4-Fluoro-benciloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida**

Tal como se describe para el ejemplo 44, se convirtió
 5 la 6-(4-fluoro-benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina
 (0,100 g, 0,39 mmol) en el compuesto del título (0,099 g,
 77%) usando 3-bromo-propionamida (0,071 g, 0,47 mmol) en
 lugar de 2-bromopropionamida MS m/e= 329,4 (M+H⁺)

Ejemplo 49

10 **2-[6-(4-Fluoro-benciloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida**

Tal como se describe para el ejemplo 44, la 6-(4-
 fluoro-benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (0,200 g,
 0,78 mmol) se convirtió en el compuesto del título (0,170
 15 g, 67%) usando 2-bromopropionamida (0,142 g, 0,93 mmol)
 MS m/e= 329,3 (M+H⁺)

Ejemplo 50**3-[6-(3-Fluoro-benciloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida**

20 Tal como se describe para el ejemplo 44, 6-(3-fluoro-
 benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (0,100 g, 0,39
 mmol) se convirtió en el compuesto del título (0,089 g,
 70%) usando 3-bromopropionamida (0,071 g, 0,47 mmol) en
 lugar de 2-bromopropionamida MS m/e= 329,3 (M+H⁺)

25 **Ejemplo 51**

2-(2-Etoxi-etil)-6-(3-fluoro-benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

Tal como se describe para el ejemplo 44, 6-(3-fluoro-

-75-

benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (0,100 g, 0,39 mmol) se convirtió en el compuesto del título (0,075 g, 59%) usando 2-bromoetil etil éter (0,072 g, 0,47 mmol) en lugar de 2-bromopropionamida MS $m/e = 330,4$ ($M+H^+$)

5

Ejemplo 52

6-(4-Fluoro-benciloxi)-2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

Tal como se describe para el ejemplo 44, 6-(4-fluoro-benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (0,100 g, 0,39 mmol) se convirtió en el compuesto del título (0,054 g, 44%) usando 2-bromoetil metil éter (0,044 mL, 0,47 mmol) en lugar de 2-bromo-propionamida MS $m/e = 316,3$ ($M+H^+$)

10

Ejemplo 53

6-(4-Fluoro-benciloxi)-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

15

Tal como se describe para el ejemplo 44, la 6-(4-fluoro-benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (0,100 g, 0,39 mmol) se convirtió en el compuesto del título (0,065 g, 46%) usando 1-bromo-4,4,4-trifluorobutano (0,089 g, 0,47 mmol) en lugar de 2-bromopropionamida MS $m/e = 368,3$ ($M+H^+$)

20

Ejemplo 54

6-(4-Fluoro-benciloxi)-2-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

25

Tal como se describe para el ejemplo 44, 6-(4-fluoro-benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (0,100 g, 0,39 mmol) se convirtió en el compuesto del título (0,029 g, 22%) usando bromuro de tetrahidrofurfurilo (0,077 g, 0,47

~
~
~
~

-76-

mmol) en lugar de 2-bromopropion-amida MS m/e= 342,3
(M+H⁺)

Ejemplo 55

2-(2-Etoxi-etil)-6-(4-fluoro-benciloxi)-1,2,3,4-5 tetrahidro-isoquinolina

Tal como se describe para el ejemplo 44, 6-(4-fluoro-benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (0,100 g, 0,39 mmol) se convirtió en el compuesto del título (0,048 g, 39%) usando 2-bromoetil etil éter (0,072 g, 0,47 mmol) en
10 lugar de 2-bromopropionamida MS m/e= 330,6 (M+H⁺)

Ejemplo 56

3-[6-(4-Fluoro-benciloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-2-S-metil-propionato de metilo

Tal como se describe para el ejemplo 21, 6-(4-fluoro-benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (0,100g, 0,39
15 mmol) se convirtió en el compuesto del título (0,022g, 6%) usando (S)-3-bromo-2-metilpropionato de metilo (0,084 g, 0,47 mmol) en lugar de 2-bromopropionamida MS m/e= 358,3 (M+H⁺)

20

Ejemplo 57

2-(R)-[6-(4-Fluoro-benciloxi)-1,3-dioxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamidaa) Acido [5-(4-Fluoro-benciloxi)-2-yodo-fenil]-acético

Una mezcla del [5-(4-fluoro-benciloxi)-2-yodo-fenil]-
25 acetato de metilo (ejemplo 20c, 3 g, 7,49 mmol) e hidróxido de litio (215 mg, 8,99 mmol) en agua y THF (1 l v v, 40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2h El THF se evaporó y la mezcla se acidificó hasta pH 3-4 con 0,1N HCl

Tras la extracción con acetato de etilo, secado de la fase orgánica con sulfato de magnesio, filtración y evaporación se obtuvo un sólido de color blanco (2,9 g, 100%) MS m/e = 384,9 (M-H⁺)

5 b) 2-(R)-(2-[5-(4-Fluoro-benciloxi)-2-yodo-fenil]-acetilamino)-propionamida

Una mezcla de ácido [5-(4-fluoro-benciloxi)-2-yodo-fenil]-acético (300 mg, 0,777 mmol) y 1,1-carbonil-diimidazol (138 mg, 0,855 mmol) en N,N-dimetil-formamida
10 (2 mL) se agitó a 50 °C durante 0,5 h Se añadió H-D-alanina-NH₂ HCl (145 mg, 1,16 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h Se añadió agua y el producto precipitó El sólido se filtró (317 mg, 89,5%) MS m/e = 457,3 (M+H⁺)

15 c) 2-(R)-[6-(4-Fluoro-benciloxi)-1,3-dioxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

Tal como se describe para el ejemplo 20f, el compuesto del título (10mg, 25 %) se preparó a partir de una mezcla de 2-(R)-(2-[5-(4-Fluoro-benciloxi)-2-yodo-fenil]-acetil-amino)-propionamida (50 mg, 0,109 mmol), trietilamina
20 (0,030 mL, 0,218 mmol), cloruro de bis(trifenil-fosfina)paladio II (1,5 mg, 0,0022 mmol) en 1 mL de acetato de etilo MS m/e= 357,2 (M+H⁺)

Ejemplo 58

25 2(S)-[6-(4-Fluoro-benciloxi)-1,3-dioxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

a) 2-(S)-(2-[5-(4-Fluoro-benciloxi)-2-yodo-fenil]-acetilamino)-propionamida

Una mezcla de ácido [5-(4-fluoro-benciloxi)-2-yodo-

148

fenil]-acético (ejemplo 45a, 355 mg, 0,919 mmol) y 1,1 -
 carbonil-diimidazol (164 mg, 1,01 mmol) en N,N -
 dimetilformamida (2 mL) se agito a 50 °C durante 1,5 h Se
 añadió H-L-alanina-NH₂ HCl (145 mg, 1,16 mmol) y la mezcla
 5 se agitó a 50 °C durante toda la noche Se añadió agua y el
 producto precipitó El sólido se filtró (368 mg, 88%) MS
 m/e = 457,2 (M+H⁺)

b) 2(S)-[6-(4-Fluoro-benciloxi)-1,3-dioxo-3,4-dihidro-
 1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

10 Tal como se describe para el ejemplo 20f el compuesto
 del título (43 mg, 10%) se preparó a partir de una mezcla
 de 2(S)-(2-[5-(4-Fluoro-benciloxi)-2-yodo-fenil]-acetil-
 amino)-propionamida (555 mg, 1,22mmol), trietilamina (0,383
 ml, 2,43 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio II
 15 (17 mg, 0,0244 mmol) en 10 ml de acetato de etilo MS m/e=
 357,1(M+H⁺)

Ejemplo 59

2(S)-[6-(4-Fluoro-benciloxi)-3-oxo-3,4-dihidro-1H-
 isoquinolin-2-il]-propionamida

20 a) 5-(4-Fluoro-benciloxi)-indan-1-ona

La 5-hidroxil-1-indanona (20 g, 134,9 mmol) se disolvió
 en seco en N,N -dimetilformamida (120 mL) y se añadió bro-
 muro de 4-fluorobencilo (18,2 mL, 148,4 mmol) seguido de
 carbonato potásico anhidro (24,2 g, 175,4 mmol) y la mezcla
 25 se agito durante 12h a 110 °C Se añadió agua y el precipi-
 tado resultante se filtró y se secó (34,6 g, 100%) MS m/e
 = 256,1 (M⁺)

b) 5-(4-Fluoro-benciloxi)-indan-1,2-diona 2-oxima

Se añadió nitrito de isoamilo (4,05 mL, 29,2 mmol) a una suspensión de 5-(4-fluoro-benciloxi)-indan-1-ona (15 g, 58,5 mmol) en metil celulosa (210 mL) y HCl (conc) (15,6 mL, 187 mmol) a temperatura ambiente. Tras varios minutos (5) (~10) apareció un sólido y se añadió otra porción de nitrito de isoamilo (4,05 mL, 29,2 mmol). La mezcla se agitó durante otros 30 minutos, se puso en agua y el producto se filtró, se lavó bien con agua y EtOH diluido y se secó en la bomba (15,2 g, 91%) MS m/e = 284,1 (M-H).

10 c) Acido 2-Carboximetil-4-(4-fluoro-benciloxi)-benzoico

La 5-(4-Fluoro-benciloxi)-indan-1,2-diona 2-oxima (6 g, 22,2 mmol) se disolvió en una solución acuosa 10% de NaOH (60 mL, 155,8 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C y se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (21,24 g, 111,4 mmol) (15) lentamente durante una hora. La mezcla de reacción se sometió a reflujo 4h. La reacción se acidificó con HCl concentrado y el precipitado se filtró y se secó en la bomba (4,42 g, 65%) MS m/e = 303,0 (M-H).

20 d) 6-(4-Fluoro-benciloxi)-isochroman-1,3-diona

El ácido 2-carboximetil-4-(4-fluoro-benciloxi)-benzoico (3,4 g, 11,1 mmol) se suspendió en cloruro de acetilo (23,8 mL, 33,5 mmol) y se sometió a reflujo durante 4h. Entonces un precipitado marrón claro se filtró y se lavó (25) con éter. La solución madre se concentró y se suspendió en dietiléter frío y el resto de compuesto se filtró de nuevo (2,85 g, 90%) MS m/e = 286,1 (M⁺).

e) Acido 4-(4-Fluoro-benciloxi)-2-metoxycarbonilmetil-

benzoico

La 6-(4-fluoro-benciloxi)-isocroman-1,3-diona (1,3 g, 4,5 mmol) se disolvió en metanol (10 mL) y se calentó a 90 °C en un tubo sellado. Tras 2h el filtrado se precipitó
5 (1,2 g, 83%) MS m/e = 316,7 (M-H)

f) [5-(4-Fluoro-benciloxi)-2-hidroximetil-fenil]-acetato de metilo

El ácido 4-(4-fluoro-benciloxi)-2-metoxycarbonilmetil-benzoico (1,15 g, 3,6 mmol) se disolvió en THF (28 mL) y se
10 añadió el complejo boro-dimetilsulfuro (0,69 mL, 7,26 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se añadió más complejo boro-dimetilsulfuro (0,69 mL, 7,26 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a
15 lentamente y la mezcla se agitó durante 20 min. La filtración y concentración en un rotavapor proporcionó un sólido que se purificó a través de una columna de gel de sílice usando hexano/acetato de etilo 3/1 a 1/2 como eluyentes (0,927 g, 71,4%) MS m/e = 304 (M⁺)

20 g) [5-(4-Fluoro-benciloxi)-2-formil-fenil]-acetato de metilo

[5-(4-Fluoro-benciloxi)-2-hidroximetil-fenil]-acetato de metilo (0,850 g, 2,79 mmol) se disolvió en CHCl₃ (25 mL) y se añadió MnO₂ (2,15 g, 22,34 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 2h y se añadió más MnO₂ (0,270 g, 2,79
25 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo de nuevo durante 30 min. La filtración y evaporación del cloroformo dio el aldehído (0,746 g, 85%) que se usó en el próximo paso sin pu-

rificación MS $m/e = 304$ (M^+)

h) [2-[(1(S)-Carbamoyl-etilamino)-metil]-5-(4-fluoro-benciloxi)-fenil]-acetato de metilo

H-L-Alanina-NH₂ HCl (0,222 g, 1,78 mmol), se disolvió
 5 bajo argón en 3 mL de metanol y entonces se añadieron tam-
 ces moleculares 0,500 g (0,4 nM) seguido de cianoborohidru-
 ro sódico (0,075 g, 1,19 mmol) La mezcla se agitó durante
 20 minutos y se añadió una solución de [5-(4-fluoro-
 benciloxi)-2-formil-fenil]-acetato de metilo (0,450 g, 1,48
 10 mmol) en 3mL de metanol La reacción de color amarillo cla-
 ro se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente
 La filtración y concentración en un rotavapor dejó un sólido
 que se purificó a través de una columna de gel de sílice
 usando hexano/acetato de etilo 1/1 y MeCl₂/MeOH 9/1 como
 15 eluyentes proporcionó (0,160 g, 29%) de un sólido de color
 blanco MS $m/e = 375,4$ ($M+H^+$)

1) 2-(S)-[6-(4-Fluoro-benciloxi)-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

[2-[(1(S)-Carbamoyl-etilamino)-metil]-5-(4-fluoro-
 20 benciloxi)-fenil]-acetato de metilo (0,150 g, 0,401 mmol)
 se sometio a reflujo en tolueno a 140 °C con un aparato de
 Deam-Stark para eliminar el metanol formado en la reacción
 Tras 5 h se obtuvo el producto El tolueno se eliminó por
 evaporación y el compuesto se cristalizó en éter (0,115 g,
 25 84%) MS $m/e = 343,4$ ($M+H^+$)

Ejemplo 60

2-(R)-[6-(4-Fluoro-benciloxi)-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

a) [2-[(1-(R)-Carbamoil-etilamino)-metil]-5-(4-fluoro-benciloxi)-fenil]-acetato de metilo

Tal como se describe para el ejemplo 59h, el compuesto del título (249 mg, 30 %) se preparó a partir de una mezcla de [5-(4-fluoro-benciloxi)-2-formil-fenil]-acetato de metilo (680 mg, 2,25 mmol), H-D-alanina-NH₂ HCl (0,354 g, 2,8 mmol), 500 mg de tamices moleculares (0,4 nM) y cianoborohidruro sódico (0,113 g, 1,8 mmol) en 5 mL de metanol MS m/e= 375,4 (M+H⁺)

10 b) 2-(R)-[6-(4-Fluoro-benciloxi)-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

Tal como se describe para el ejemplo 59i, el compuesto del título (0,158 g, 74%) se preparó a partir de [2-[(1-(R)-carbamoil-etilamino)-metil]-5-(4-fluoro-benciloxi)-fenil]-acetato de metilo MS m/e= 343,4 (M+H⁺)

Ejemplo A

Los comprimidos de la siguiente composición se producen de un modo convencional

		<u>mg/Comprimido</u>
20	Ingrediente Activo	100
	Lactosa en polvo	95
	Almidón de maíz blanco	35
	Polivinilpirrolidona	8
	Carboximetilcelulosa sódica	10
25	Estearato magnésico	2
	Peso comprimido	<u>250</u>

?

..

4

Ejemplo B

Los comprimidos de la siguiente composición se elaboran de un modo convencional

		<u>mg/Comprimido</u>
5	Ingrediente Activo	200
	Lactosa en polvo	100
	Almidón de maíz blanco	64
	Polivinilpirrolidona	12
	Carboximetilcelulosa sódica	20
10	Estearato magnésica	4
	Peso comprimido	<u>400</u>

Ejemplo C

Se elaboran las cápsulas de la siguiente composición

		<u>mg/Cápsula</u>
15	Ingrediente Activo	50
	Lactosa cristalina	60
	Celulosa microcristalina	34
	Talco	5
	Estearato Magnesico	1
20	Peso de la cápsula llena	<u>150</u>

El ingrediente activo con un tamaño de partícula apropiado, la lactosa cristalina y la celulosa microcristalina se mezclaron homogéneamente una con la otra, se tamizaron y después se mezclaron el talco y el estearato magnésico La
25 mezcla final se introdujo en cápsulas de gelatina duras de tamaño apropiado

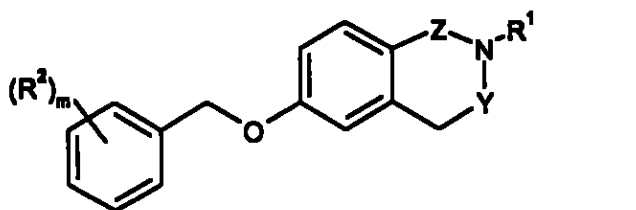
Ejemplo D

Una solución inyectable puede tener la siguiente composición y se elabora de un modo típico

	Sustancia Activa	1,0 mg
5	HCl 1 N	20,0 µl
	ácido acético	0,5 mg
	NaCl	8,0 mg
	fenol	10,0 mg
	NaOH 1 N	c s hasta pH 5
10	H ₂ O	c s hasta 1 ml

Reivindicaciones

1 Compuestos de fórmula general

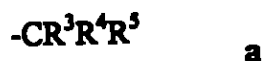


en donde

Y es $>C=O$ o $-CH_2-$,

5 Z es $>C=O$ o $-CH_2-$,

R¹ es hidrógeno, o es un grupo de fórmula



en donde

R³ es $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$,

$-(CH_2)_n-COOR^8$, $-CHR^9-COOR^8$,

10 $-(CH_2)_n-CN$,

$-(CH_2)_p-OR^8$,

$-(CH_2)_n-NR^6R^7$,

$-(CH_2)_n-CF_3$,

$-(CH_2)_n-NH-COR^9$,

15 $-(CH_2)_n-NH-COOR^8$,

$-(CH_2)_n$ -tetrahydrofuranilo,

$-(CH_2)_p-SR^8$,

$-(CH_2)_p-SO-R^9$, o

$-(CH_2)_n-CS-NR^5R^6$,

20 R⁴ es hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$,
o bencilo,

R⁵ es hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$,
o bencilo,

R⁶ y R⁷ son independientemente el uno del otro
hidrógeno o C₁-C₆-alquilo,

R⁸ es hidrógeno o C₁-C₆-alquilo,

5 R⁹ es C₁-C₆-alquilo,

m es 1, 2 ó 3,

n es 0, 1 ó 2, y

p es 1 ó 2,

10 R^2 es independientemente seleccionado de halógeno, halógeno-(C_1 - C_6)-alquilo, ciano, C_1 - C_6 -alcoxilo o halógeno-(C_1 - C_6)-alcoxilo,

así como sus sales farmacéuticamente aceptables

Con la condición de que el terc-butil éster del ácido 3-[6-(4-ciano-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propiónico, terc-butil éster del ácido 3-[6-(4-ciano-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-pentanóico, terc-butil éster del ácido 3-[6-(4-ciano-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-hexanóico, terc-butil éster del ácido 3-[6-(4-ciano-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-heptanóico, terc-butil éster del ácido 3-[6-(4-ciano-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-octanóico, terc-butil éster del ácido 3-[6-(4-ciano-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-nonanóico, terc-butil éster del ácido 3-[6-(4-ciano-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-6-etoxi-hexanóico, terc-butil éster del ácido 3-[6-(4-ciano-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-6-metoxi-hexanóico, terc-butil éster del ácido [6-(4-ciano-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-acético y terc-butil éster del ácido [6-(4-ciano-benciloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-acético están excluidos

2 Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

15 Y es $>C=O$ ó $-CH_2-$,

Z es $>C=O$ o $-CH_2-$,

R^1 es hidrógeno, o es un grupo de fórmula



en donde

R^3 es $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$,

20 $-(CH_2)_n-COOR^8$, $-CHR^9-COOR^8$,

$-(CH_2)_n-CN$,

$-(CH_2)_p-OR^8$,

$-(CH_2)_n-NR^6R^7$,

$-(CH_2)_n-CF_3$,

25 $-(CH_2)_n-NH-COR^9$,

$-(CH_2)_n-NH-COOR^8$,

-87-

$-(CH_2)_n$ -tetrahidrofuranilo,

$-(CH_2)_p-SR^8$,

$-(CH_2)_p-SO-R^9$, o

$-(CH_2)_n-CS-NR^5R^6$,

5 R^4 es hidrógeno o C_1-C_6 -alquilo,

R^5 es hidrógeno o C_1-C_6 -alquilo,

R^6 y R^7 son independientemente el uno del otro
hidrógeno o C_1-C_6 -alquilo,

R^8 es hidrógeno o C_1-C_6 -alquilo,

10 R^9 es C_1-C_6 -alquilo,

m es 1, 2 ó 3,

n es 0, 1 ó 2, y

p es 1 ó 2,

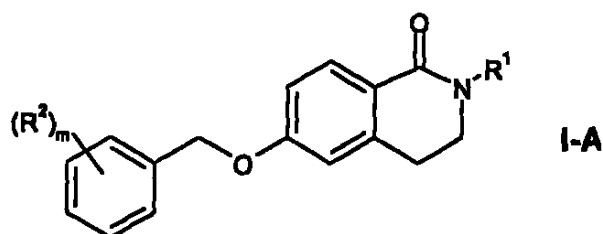
R^2 se selecciona independientemente de halógeno, halóge-
15 no- (C_1-C_6) -alquilo, C_1-C_6 -alcoxilo o halógeno- (C_1-C_6) -
alcoxilo,

así como sus sales farmacéuticamente aceptables

3 Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindi-
cación 1, en donde al menos uno de Y o Z es $>C=O$

20 4 Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindi-
cación 1, en donde R^4 o R^5 es C_1-C_6 -alquilo

5 Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindi-
cación 1 con la fórmula

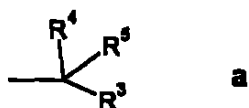


en donde

158

-88-

R^1 es hidrógeno, o es un grupo de fórmula



en donde

R^3 es $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$,

$-(CH_2)_n-COOR^8$, $-CHR^9-COOR^8$,

5 $-(CH_2)_n-CN$,

$-(CH_2)_p-OR^8$,

$-(CH_2)_n-NR^6R^7$,

$-(CH_2)_n-CF_3$,

$-(CH_2)_n-NH-COR^9$,

10 $-(CH_2)_n-NH-COOR^8$,

$-(CH_2)_n$ -tetrahydrofuranilo,

$-(CH_2)_p-SR^8$,

$-(CH_2)_p-SO-R^9$, o

$-(CH_2)_n-CS-NR^5R^6$,

15 R^4 es hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$,
o bencilo,

R^5 es hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$,
o bencilo,

20 R^6 y R^7 son independientemente el uno del otro
hidrogeno o C_1-C_6 -alquilo,

R^8 es hidrógeno o C_1-C_6 -alquilo,

R^9 es C_1-C_6 -alquilo,

m es 1, 2 ó 3,

n es 0, 1 ó 2, y

25 p es 1 ó 2,

R^2 es cada uno seleccionado independientemente de halóge-

no, halógeno-(C₁-C₆)-alquilo, ciano, C₁-C₆-alcoxilo y halógeno-(C₁-C₆)-alcoxilo, así como sus sales farmacéuticamente aceptables

6 Compuestos de fórmula I-A de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R¹ es un grupo de fórmula a y R³ es -(CH₂)_n-CO-NR⁶R⁷, -(CH₂)_n-COOR⁸, -(CH₂)_n-CN o -(CH₂)_p-OR⁸, y en donde R⁶ y R⁷ son independientemente el uno del otro hidrógeno o C₁-C₆-alquilo, R⁸ es hidrógeno o C₁-C₆-alquilo, n es 0, 1 ó 2 y p es 1 ó 2

10 7 Compuestos de fórmula I-A de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R³ es -(CH₂)_n-CO-NR⁶R⁷, y en donde R⁶ y R⁷ son independientemente el uno del otro hidrógeno o C₁-C₆-alquilo, y n es 0, 1 ó 2

15 8 Compuestos de fórmula I-A de acuerdo con la reivindicación 7, cuyos compuestos se seleccionan del grupo consistente en

2-[6-(3-fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-acetamida,

20 2-[6-(3-fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida,

2-[6-(4-fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida,

2-[6-(3,4-difluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida, y

25 2-[6-(3-fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

9 Enantiómeros de compuestos de fórmula I-A de acuerdo con la reivindicación 7, cuyos enantiómeros se seleccio-

nan del grupo consistente en

2-(R)-[6-(3-fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida,

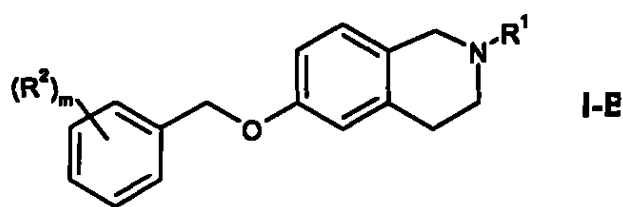
5 2-(R)-[6-(4-fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida,

2-(S)-[6-(4-fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida,

2-(S)-[6-(4-fluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-hidroxi-propionamida, y

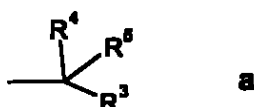
10 2-(R)-[6-(2,6-difluoro-benciloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

10 Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 con la fórmula



en donde

15 R^1 es hidrógeno, o es un grupo de fórmula



en donde

R^3 es $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$,

$-(CH_2)_n-COOR^8$, $-CHR^9-COOR^8$,

$-(CH_2)_n-CN$,

20 $-(CH_2)_p-OR^8$,

$-(CH_2)_n-NR^6R^7$,

-91-

- $-(CH_2)_n-CF_3$,
 $-(CH_2)_n-NH-COR^9$,
 $-(CH_2)_n-NH-COOR^8$,
 $-(CH_2)_n$ -tetrahidrofuranilo,
5 $-(CH_2)_p-SR^8$,
 $-(CH_2)_p-SO-R^9$, o
 $-(CH_2)_n-CS-NR^5R^6$,
 R^4 es hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$,
o bencilo,
10 R^5 es hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$,
o bencilo,
 R^6 y R^7 son independientemente el uno del otro
hidrógeno o C_1-C_6 -alquilo,
 R^8 es hidrógeno o C_1-C_6 -alquilo,
15 R^9 es C_1-C_6 -alquilo,
m es 1, 2 ó 3,
n es 0, 1 ó 2, y
p es 1 ó 2,
 R^2 se selecciona independientemente de halógeno, halóge-
20 no- (C_1-C_6) -alquilo, ciano, C_1-C_6 -alcoxilo y halógeno-
 (C_1-C_6) -alcoxilo,

así como sus sales farmacéuticamente aceptables

- 11 Compuestos de fórmula I-B de acuerdo con la rei-
vindicación 10, en donde R^1 es un grupo de fórmula a y R^3 es
25 $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$, $-(CH_2)_n-COOR^8$, $-CHR^9-COOR^8$, $-(CH_2)_n-CN$,
 $-(CH_2)_n-CF_3$, $-(CH_2)_p-OR^8$ o $-(CH_2)_n$ -tetrahidrofuranilo, y en
donde R^6 y R^7 son independientemente el uno del otro hidró-
geno o C_1-C_6 -alquilo, R^8 es hidrógeno o C_1-C_6 -alquilo, n es

0, 1 ó 2 y p es 1 ó 2

12 Compuestos de fórmula I-B de acuerdo con la reivindicación 11, en donde R^3 es $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$, y en donde R^6 y R^7 son independientemente el uno del otro hidrógeno o C₁-C₆-alquilo, y n es 0, 1 ó 2

13 Compuestos de fórmula I-B de acuerdo con la reivindicación 12, cuyos compuestos se seleccionan del grupo consistente en

2-[6-(3-fluoro-benciloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-yl]-propionamida,

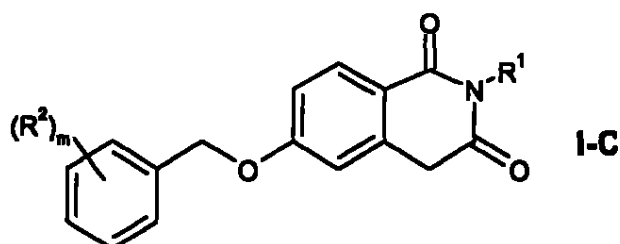
2-[6-(4-fluoro-benciloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-yl]-acetamida,

2-[6-(3-fluoro-benciloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-yl]-acetamida, y

2-[6-(4-fluoro-benciloxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-yl]-propionamida

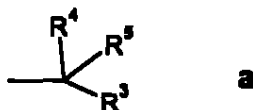
14 Compuestos de fórmula I-B de acuerdo con la reivindicación 11, en donde R^3 es $-(CH_2)_p-OR^8$ y en donde R^8 es C₁-C₆-alquilo y p es 1 ó 2

15 Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 con la fórmula



en donde

R^1 es hidrógeno, o es un grupo de fórmula



en donde

- R^3 es $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$,
 $-(CH_2)_n-COOR^8$, $-CHR^9-COOR^8$,
 $-(CH_2)_n-CN$,
5 $-(CH_2)_p-OR^8$,
 $-(CH_2)_n-NR^6R^7$,
 $-(CH_2)_n-CF_3$,
 $-(CH_2)_n-NH-COR^9$,
 $-(CH_2)_n-NH-COOR^8$,
10 $-(CH_2)_n$ -tetrahidrofuranilo,
 $-(CH_2)_p-SR^8$,
 $-(CH_2)_p-SO-R^9$, o
 $-(CH_2)_n-CS-NR^5R^6$,
 R^4 es hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$,
15 o bencilo,
 R^5 es hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$,
o bencilo,
 R^6 y R^7 son independientemente el uno del otro
hidrogeno o C_1-C_6 -alquilo,
20 R^8 es hidrógeno o C_1-C_6 -alquilo,
 R^9 es C_1-C_6 -alquilo,
m es 1, 2 ó 3,
n es 0, 1 o 2, y
p es 1 ó 2,
25 R^2 se selecciona independientemente de halógeno, haloge-
no- (C_1-C_6) -alquilo, ciano, C_1-C_6 -alcoxilo y halógeno-
 (C_1-C_6) -alcoxilo,

así como sus sales farmacéuticamente aceptables

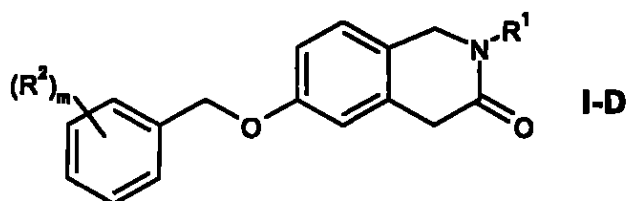
16 Compuestos de fórmula I-C de acuerdo con la reivindicación 15, en donde R^3 es $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$, y en donde R^6 y R^7 son independientemente el uno del otro hidrógeno o C_1-C_6 -alquilo, y n es 0, 1 ó 2

5 17 Compuestos de fórmula I-C de acuerdo con la reivindicación 16, cuyos compuestos se seleccionan del grupo consistente en

2-(R)-[6-(4-fluoro-benciloxi)-1,3-dioxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida, y

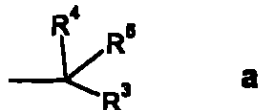
10 2-(S)-[6-(4-fluoro-benciloxi)-1,3-dioxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

18 Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 con la fórmula



en donde

15 R^1 es hidrógeno, o es un grupo de fórmula



en donde

R^3 es $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$,

$-(CH_2)_n-COOR^8$, $-CHR^9-COOR^8$,

$-(CH_2)_n-CN$,

20 $-(CH_2)_p-OR^8$,

$-(CH_2)_n-NR^6R^7$,

$-(CH_2)_n-CF_3$,

- (CH₂)_n-NH-COR⁹,
- (CH₂)_n-NH-COOR⁸,
- (CH₂)_n-tetrahidrofuranilo,
- (CH₂)_p-SR⁸,
- 5 - (CH₂)_p-SO-R⁹, o
- (CH₂)_n-CS-NR⁵R⁶,

R⁴ es hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, - (CH₂)_p-OR⁸, - (CH₂)_p-SR⁸,
o bencilo,

R⁵ es hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, - (CH₂)_p-OR⁸, - (CH₂)_p-SR⁸,
10 o bencilo,

R⁶ y R⁷ son independientemente el uno del otro
hidrógeno o C₁-C₆-alquilo,

R⁸ es hidrógeno o C₁-C₆-alquilo,

R⁹ es C₁-C₆-alquilo,

15 m es 1, 2 ó 3,

n es 0, 1 o 2, y

p es 1 ó 2,

R² se selecciona cada uno independientemente de halógeno,
halógeno-(C₁-C₆)-alquilo, ciano, C₁-C₆-alcoxilo o haló-
20 geno-(C₁-C₆)-alcoxilo,

así como sus sales farmacéuticamente aceptables

19 Los compuestos de fórmula I-D de acuerdo con la
reivindicación 15, en donde R³ es -(CH₂)_n-CO-NR⁶R⁷, y en don-
de R⁶ y R⁷ son independientemente el uno del otro hidrógeno
25 o C₁-C₆-alquilo, y n es 0, 1 ó 2

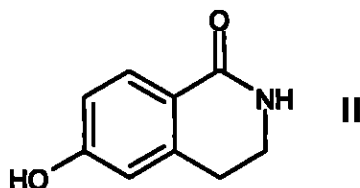
20 Compuestos de fórmula I-D de acuerdo con la rei-
vindicación 19, cuyos compuestos se seleccionan del grupo
consistente en

166

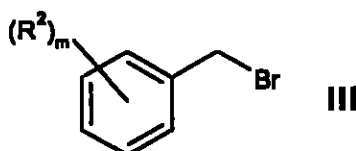
2-(S)-[6-(4-fluoro-benciloxi)-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida, y

2-(R)-[6-(4-fluoro-benciloxi)-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

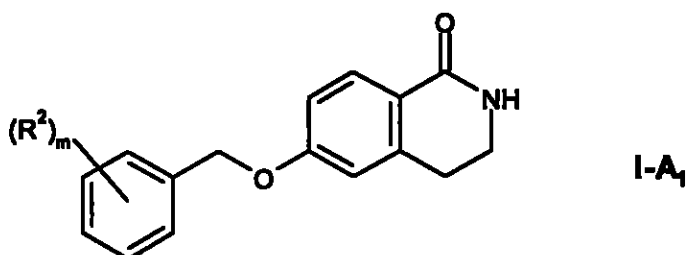
- 5 21 Un proceso para la elaboración de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 así como sus sales farmacéuticamente aceptables, cuyo proceso comprende
- a) la reacción de un compuesto de fórmula



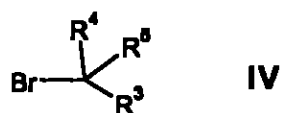
con un compuesto de fórmula



- 10 para obtener un compuesto de fórmula

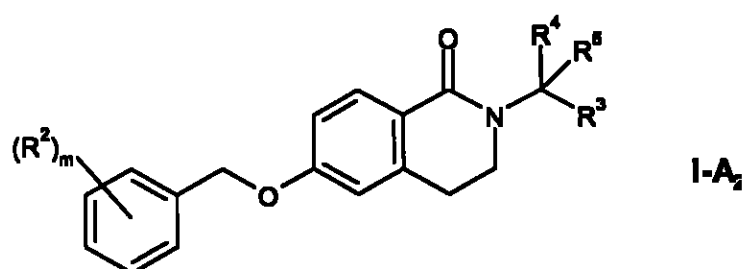


y reacción de este compuesto con un compuesto de fórmula



para obtener un compuesto de fórmula

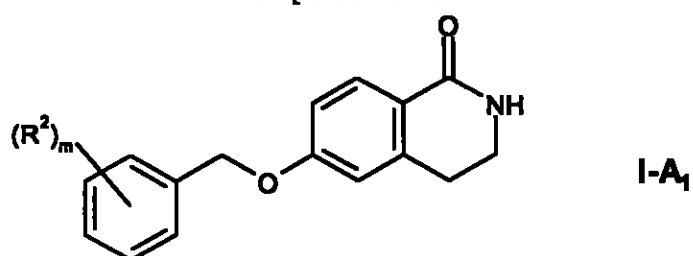
-97-



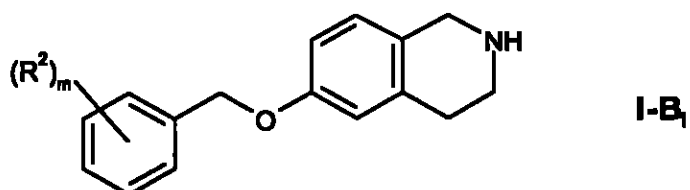
y, si se desea, convertir un grupo funcional de R³ en un compuesto de fórmula I-A₂ en otro grupo funcional,

y, si se desea, convertir un compuesto de fórmula I en su sal farmacéuticamente aceptable, o

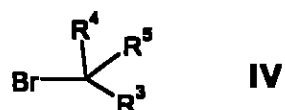
5 b) reducción del compuesto de fórmula



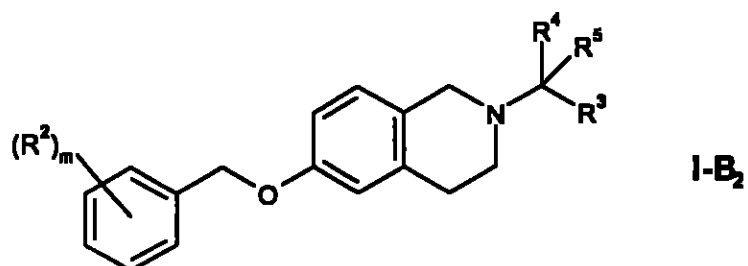
para obtener un compuesto de fórmula



y reacción de este compuesto con un compuesto de fórmula



para obtener un compuesto de fórmula

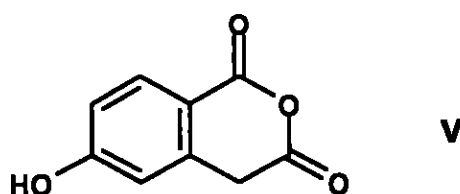


-98-

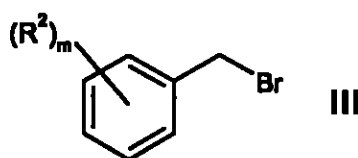
y, si se desea, convertir un grupo funcional de R^3 de un compuesto de fórmula I-A₂ en otro grupo funcional,

y, si se desea, convertir un compuesto de fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable, o

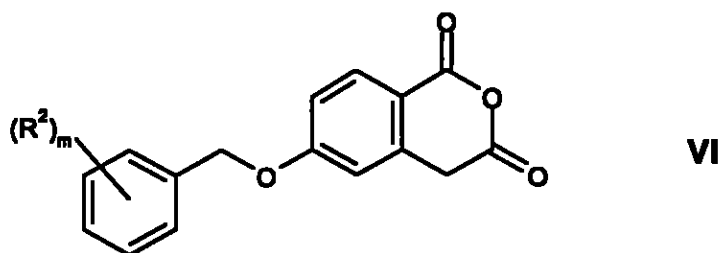
5 c) reacción de un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula

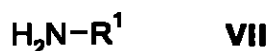


en donde R^2 es tal como se define aquí anteriormente, para obtener un compuesto de fórmula

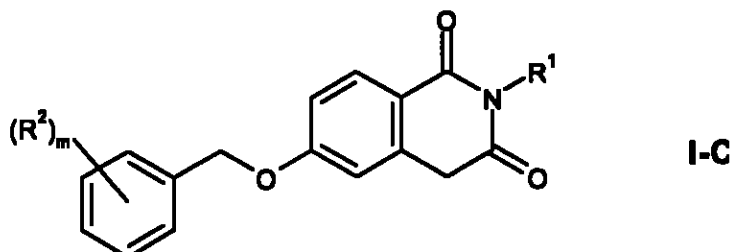


y reacción de este compuesto con un compuesto de fórmula

10 mula



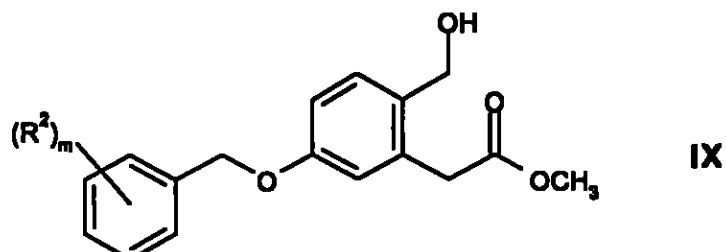
en donde R^1 es tal como se define aquí anteriormente, para obtener un compuesto de fórmula



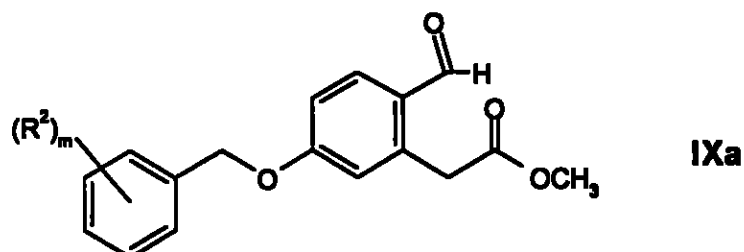
y, si se desea, convertir un grupo funcional de R^1 de un compuesto de fórmula I-C en otro grupo funcional,

y, si se desea, convertir un compuesto de fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable, o

5 d) oxidación de un compuesto de fórmula



al correspondiente aldehído de fórmula

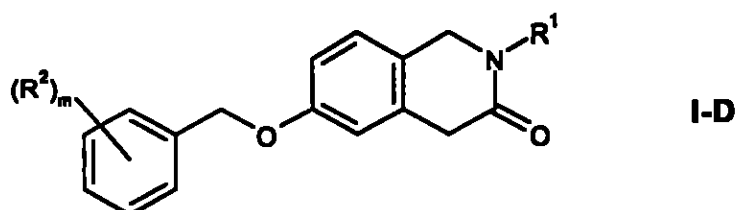


y reacción de este compuesto en presencia de un agente reductor con un compuesto de fórmula



en donde R^1 es tal como se define aquí anteriormente,

10 para obtener un compuesto de fórmula

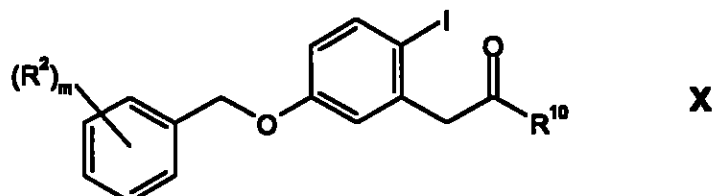


y, si se desea, convertir un grupo funcional de R^1 en un compuesto de fórmula I-D en otro grupo funcional,

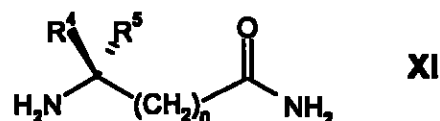
y, si se desea, convertir un compuesto de fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable

22 Un proceso para la elaboración de un enantiómero de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, cuyo proceso comprende

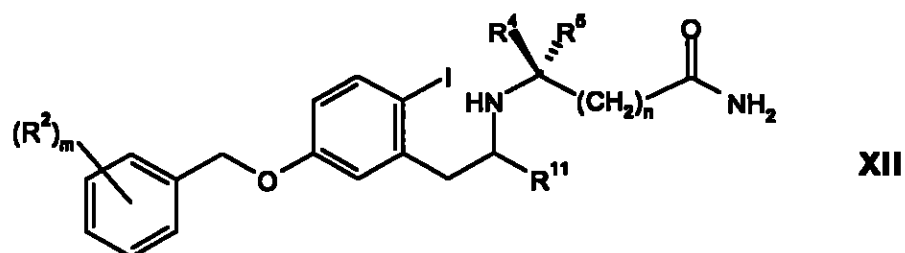
la reacción de un compuesto de fórmula



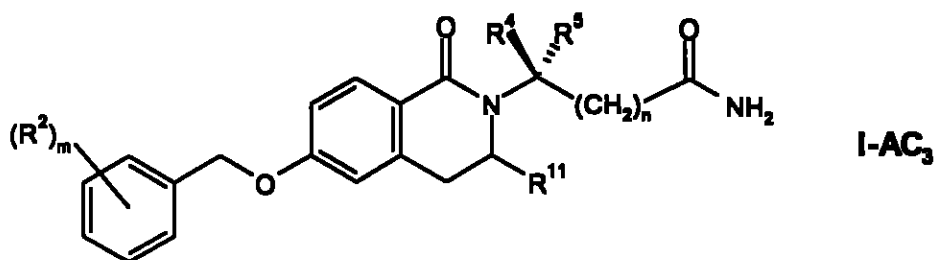
5 en donde R^2 es tal como se define aquí anteriormente y R^{10} es hidrógeno o hidroxilo, con un derivado de amino ópticamente activo



en donde R^4 y R^5 son tal como se definen aquí anteriormente, y reducción para obtener un compuesto de fórmula



10 en donde R^{11} es hidrógeno o oxo, que reacciona con monóxido de carbono bajo presión en presencia de una sal de paladio (II) para obtener un compuesto de fórmula



en donde R^{11} es hidrógeno o oxo

23 Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la rei-

vindicación 1, cuando se elabora por un proceso de acuerdo con la reivindicación 21 o reivindicación 22

24 Un medicamento que contiene uno o más compuestos tal como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 y excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento y prevención de enfermedades que están mediadas por los inhibidores de la monoamina oxidasa B

25 Un medicamento que contiene uno o más compuestos tal como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 y excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento y prevención de la enfermedad de Alzheimer y demencia senil

26 Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 así como sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o prevención de enfermedades

Colombia

Case 21233

Declaration

I, the undersigned Notary public of Basle/Switzerland, herewith declare that the annexed copy entitled 'Assignment' is a true copy of the original document which has been presented to me by

F Hoffmann-La Roche AG

of Basle/Switzerland

Res /Switz

this 05-03-2003 (fifth day of March two thousand and three)

H. P. Kuster
Notar

Dr Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH 4001 Basel

Leg No 53 No 53

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1 Land Schweiz (Suisse)

Diese ist eine lichte Urkunde

2 ist unterschrieben von

3 In welcher Eigenschaft als

4. sie ist versehen mit dem Siegel (Stempel) des (der)

Besätigt 5. März 2003

5. in Basel (Bâle)

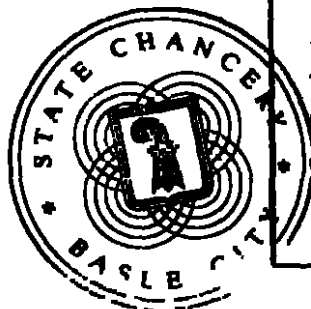
7.3. Die Staat kanzlei des Kantons Basel Stadt

8. unter Nr

9. Siegel/Stempel

10. Unterschrift

Heidi Fischer



A3

Assignment

I/WE, the undersigned

Andrea Cesura, pharmacologist, an Italian citizen
26 Rue du Grand Pre
CH-1299 Crans-pres-Celigny, Switzerland

Rosa Maria Rodriguez Sarmiento, chemist a Spanish citizen
Missionsstrasse 33
CH-4055 Basel, Switzerland

Michelangelo Scalone, chemist, a Swiss citizen
Baslerstrasse 14
CH-4127 Birsfelden, Switzerland

Andrew William Thomas, chemist a British citizen
Zwinglistrasse 4
CH-4127 Birsfelden, Switzerland

Rene Wyler, chemist, a Swiss citizen
Brandschenkestrasse 168
CH 8002 Zuerich, Switzerland

ASSIGNOR(S) herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled

Isoquinoline derivatrves

for which the first application(s) was (were) filed as follows.

Country/countries	Europe
Filing date(s)	April 26, 2002
Filing number(s)	02009253 2

and that for good and valuable consideration the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE

F Hoffmann-La Roche AG
124 Grenzacherstrasse, CH 4070 Basle (Switzerland)

The present assignment is for but is not limited to the following countries.

Argentina Australia Austria, Belgium Brazil, Canada Chile, Colombia, Czech Republic Denmark, Finland, France Germany Greece Hungary, Ireland Israel, Italy Japan, Kazakhstan Korea, Luxembourg, Mexico Monaco Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People s Republic of China, Philippines Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain Sweden Switzerland Taiwan Turkey United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland Ukraine Uruguay U S A Venezuela

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above named countries and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Legalization required

174

172

TRADUCCION OFICIAL No 10421

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber,
resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978 - -

Traducción de la apostilla en alemán que se encuentran a continuación de una
declaración expedida en idioma inglés bajo el No 2003/53 por el notario Peter
Kuster, el 05 03 2003, en Basilea, Suiza, sobre la autenticidad de la copia de un
documento de Cesión, caso 21233, escrito en inglés, presentado a él por la F
Hoffmann-La Roche AG

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 País Suiza

Este documento público

2 Ha sido firmado por el Lic iur Peter Kuster

3 Actuando en calidad de notario público

4 Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5 en Basel (Basilea)

6 el 6 de marzo 2003

7 por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8 bajo el No 2 079/3280

9 Sello

10 Firma

Cancillería de Estado

Fdo firma ilegible

de Basel-Stadt (Ciudad de Basilea)

Heidi Fischer

**ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de
estas oficinas para su confrontación**

Bogotá, 8 de octubre 2004

C 1220

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Herber
Resolución No 599 del Ministerio de Justicia

175

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

273941
W. Arriaga
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

104 OCT 20 A 9 11
HCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

TRADUCCIÓN OFICIAL No 2004-10-15-527
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

TRASPASO

Caso 21233

Yo/Nosotros, el/los suscrito/s

Andrea Cesura, farmacéuta, ciudadano italiano

26 Rue du Grand Pre

CH-1299 Grans-pres-Celigny, Suiza

Rosa María Rodríguez Sarmiento, químico, ciudadana español

Missionsstrasse 33

CH-4055 Basilea, Suiza

Michelangelo Scalone, químico, ciudadano suizo

Baslerstrasse 14

CH-4127 Birsfelden, Suiza

Andrew William Thomas, químico, ciudadano suizo

Zwinglinstrasse 4

CH-4127 Birsfelden, Suiza

Rene Wyler, químico, ciudadano suizo

Brandschenkestrasse 168

CH-8002 Zuench, Suiza

**CEDENTE(S), por el presente declaro/amos que soy/somos el inventor
unico/conjunto de la invención llamada**

176

174

DERIVADOS DE ISOQUINOLINA

para la cual la primera solicitud(es) se presentó así

País/países	Europa
Fecha(s) de registro	26 de abril del 2002
No de registro	02009253 2

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de la cual se reconoce por el presente, yo/nosotros hemos vendido, cedido y transfendo todos los derechos y títulos a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO

F Hoffmann-La Roche AG
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (Switzerland)

La presente cesión es para, pero no se limita a, los siguientes países

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazajistán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, Republica Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur África, España, Suecia, Suiza, Taiwan, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE UU, Venezuela

En virtud de esta cesión dicho CESIONARIO tiene pleno derecho para solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines

177

y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente mencionados, y por lo tanto para reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud registrada en el país (países) anteriormente mencionado de acuerdo con las convenciones internacionales

Se requiere legalización

Firmado en Basilea, Suiza, este día 12 de febrero de 2003
por

(firma ilegible)	(firma ilegible)
Andrea Cesura	Rosa María Rodríguez Sarmiento
(firma ilegible)	(firma ilegible)
Michelangelo Scalone	Andrew William Thomas
(firma ilegible)	
Rene Wyler	

Legalización

Por el presente certificamos que la firma de los anteriormente nombrados

Andrea Cesura, farmaceuta,

Rosa María Rodríguez Sarmiento, Michelangelo Scalone,

Andrew William Thomas, Rene Wyler,

todos químicos

empleados de F Hoffmann-La Roche AG, a quienes conozco personalmente, es genuina

Basilea, Suiza

27 FEB 2003

No 2'915

Cancillería de Estado de la ciudad de Basilea

(firma ilegible)

Heidi Fischer

Declaración

Colombia

Caso 21233

Yo, el suscrito notario público de Basilea, Suiza, por el presente declaro que el documento anterior llamado 'Cesión' es una copia fiel del documento original que me ha presentado

F Hoffmann-La Roche AG

Basilea/Suiza, este día 05-03-2003 (quinto día de marzo de dos mil tres)

Leg Prot 2003 No 53

(firma ilegible)

Hay un sello

Notario

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 15 de octubre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D C , por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia

TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 72
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E-mail info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D C , Colombia

2020
Bogotá D C

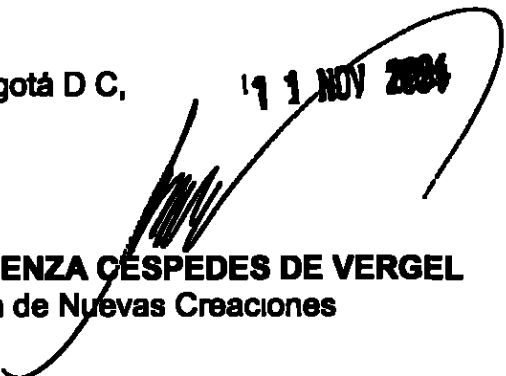
Doctor(a)
ALICIA LLOREDA
Apoderado(a)
F HOFFMANN LA ROCHE AG

REFERENCIA	Radicación N°	04-105759
	Solicitud internacional	PCT/EP03/03845
	Fecha inicio fase nacional	2004-11-26
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1660
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486

Cumplase
Dado en Bogotá D C,

11 1 NOV 2004


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones