

PETITORIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-077061-00000-0000

Fecha: 2007-07-27 16:41:31 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 14 PATENTCIYII Eje 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACIÓN Folios: 399

FORMULARIO ÚNICO 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**

Dirección: Grenzacherstrasse 124, CH-4070
Basilea, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza.

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlloco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLORED RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlloco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: JOLIDON, Synese; NARQUIZIAN, Robert; NORCROSS, Roger,
David y PINARD, Emmanuel.

Dirección: Stutzhalde 2, CH-4223 Blauen; 72, Rue de Mulhouse, F-68300 St.
Louis; Maetteli 244, CH-4305 Olsberg y 7, Rue de Pujo, F-68480 Linsdorf.

Nacionalidad o Domicilio: Suiza y Francia.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/000761

Fecha: 30/01/06

Publicación Internacional No. WO 2006/082001 A1

Fecha: 10/08/06

⑥

Título (54)

**"FENIL METANONAS SUSTITUIDAS POR HETEROCÍCLICO COMO
INHIBIDORES DEL TRANSPORTADOR 1 DE GLICINA"**

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 209/44 A61K 31/00 A61K 31/44 27
A61P 25/00

66

- 247 -

- [3-(4-fluoro-phenyl)-5,7-dihydro-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,
 [5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-(3-trifluoromethyl-5,7-dihydro-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-methanone or
 5 [2-(4-fluoro-phenyl)-5,7-dihydro-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone

14. Compounds of general formula I C according to claim 4, wherein the compounds are:

- (2-cyclobutylmethoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-(6-trifluoromethyl-1,3-dihydro-
 10 pyrrolo[3,4-c]pyridin-2-yl)-methanone,
 (4'-fluoro-4-methanesulfonyl-biphenyl-2-yl)-(6-trifluoromethyl-1,3-dihydro-pyrrolo[3,4-c]pyridin-2-yl)-methanone,
 (3',4'-difluoro-4-methanesulfonyl-biphenyl-2-yl)-(6-trifluoromethyl-1,3-dihydro-pyrrolo[3,4-c]pyridin-2-yl)-methanone,
 15 [5-methanesulfonyl-2-(2,2,3,3-pentafluoro-propoxy)-phenyl]-(6-trifluoromethyl-1,3-dihydro-pyrrolo[3,4-c]pyridin-2-yl)-methanone,
 [5-methanesulfonyl-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxy)-phenyl]-(6-trifluoromethyl-1,3-dihydro-pyrrolo[3,4-c]pyridin-2-yl)-methanone,
 [6-(4-fluoro-phenyl)-1,3-dihydro-pyrrolo[3,4-c]pyridin-2-yl]-[5-methanesulfonyl-2-
 20 ((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone or
 [5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-(6-morpholin-4-yl-1,3-dihydro-pyrrolo[3,4-c]pyridin-2-yl)-methanone.

15. Compounds of general formula I D according to claim 5, wherein the compounds are:

- 25 [5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-(2-trifluoromethyl-5,7-dihydro-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)-methanone,
 (2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-(2-trifluoromethyl-5,7-dihydro-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)-methanone,
 (4-methanesulfonyl-biphenyl-2-yl)-(2-trifluoromethyl-5,7-dihydro-pyrrolo[3,4-
 30 d]pyrimidin-6-yl)-methanone,
 (2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-(2-methyl-5,7-dihydro-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)-methanone or
 [5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-(2-methyl-5,7-dihydro-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)-methanone.

16. Compounds of general formula I E according to claim 6, wherein the compounds are:

- 1-(4-methanesulfonyl-biphenyl-2-carbonyl)-2,3-dihydro-1H-indole-4-carbonitrile,
1-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-benzoyl]-2,3-dihydro-
5 1H-indole-4-carboxylic acid methyl ester,
1-(2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-2,3-dihydro-1H-indole-4-carboxylic acid
methyl ester or
(4-bromo-2,3-dihydro-indol-1-yl)-(5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-
ethoxy)-phenyl)-methanone.

10 17. Compounds of general formula I F according to claim 7, wherein the compounds are:

- (5-bromo-indol-1-yl)-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-
phenyl]-methanone,
1-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-benzoyl]-1H-indole-6-
15 carbonitrile,
(6-chloro-indol-1-yl)-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-
phenyl]-methanone or
(4-bromo-indol-1-yl)-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-
methanone.

20

18. Compounds of general formula I G according to claim 8, wherein the compounds are:

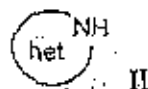
- [5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-(5-nitro-indazol-1-
yl)-methanone,
25 (5-chloro-indazol-1-yl)-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-
phenyl]-methanone or
(5,7-Dichloro-indazol-1-yl)-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-
ethoxy)-phenyl]-methanone.

19. A compounds of general formula I H according to claim 9, wherein the
30 compound is:

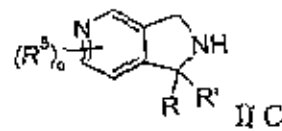
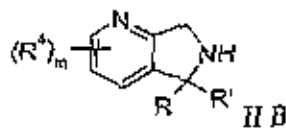
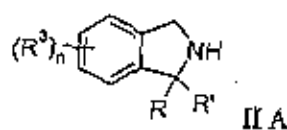
- (5,6-dimethyl-benzimidazol-1-yl)-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-
ethoxy)-phenyl]-methanone.

20. A process for preparing a compound of formula I as defined in claims 1 to 19,
35 which process comprises

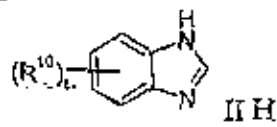
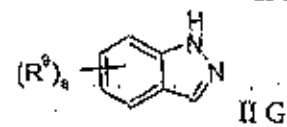
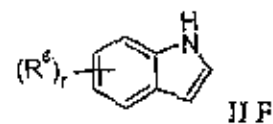
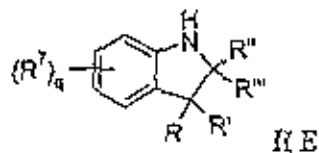
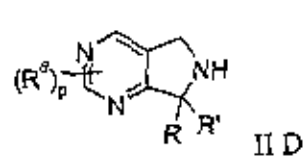
a) reacting a compound of formula



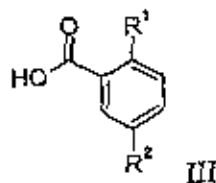
selected from the group consisting of



5

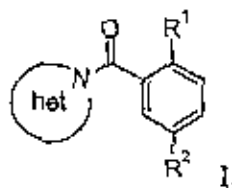


10 with a compound of formula

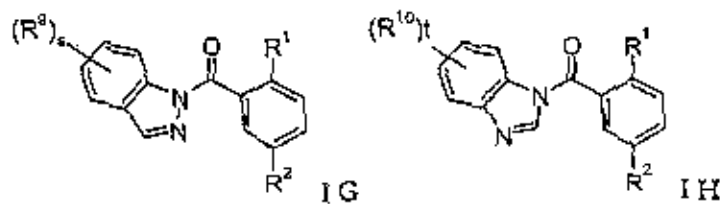
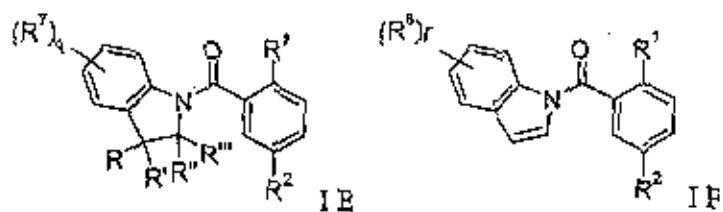
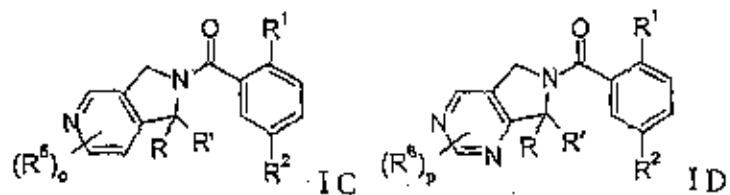
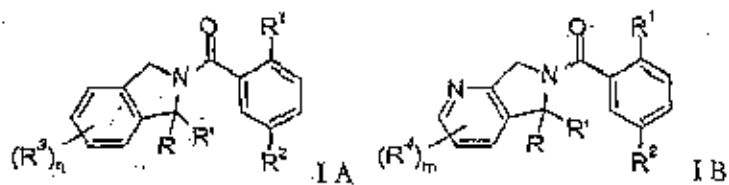


in the presence of an activating agent, such as TBTU,

to a compound of formula



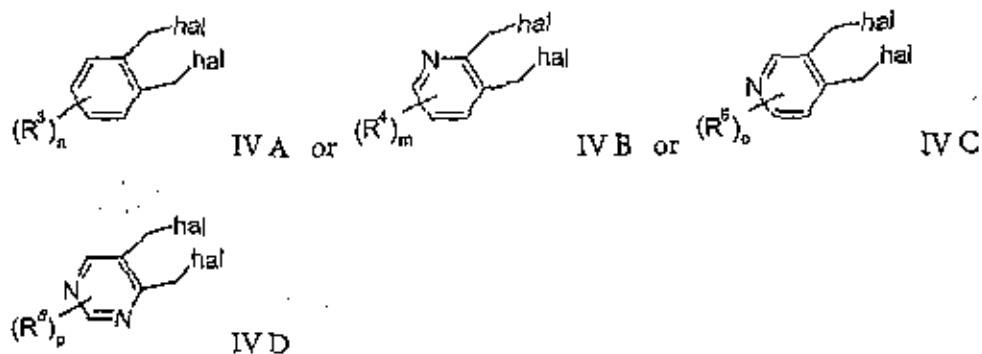
15 which include the following structures



5 wherein the definitions are given in claim 1,

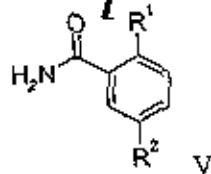
or

b) reacting a compound of formula



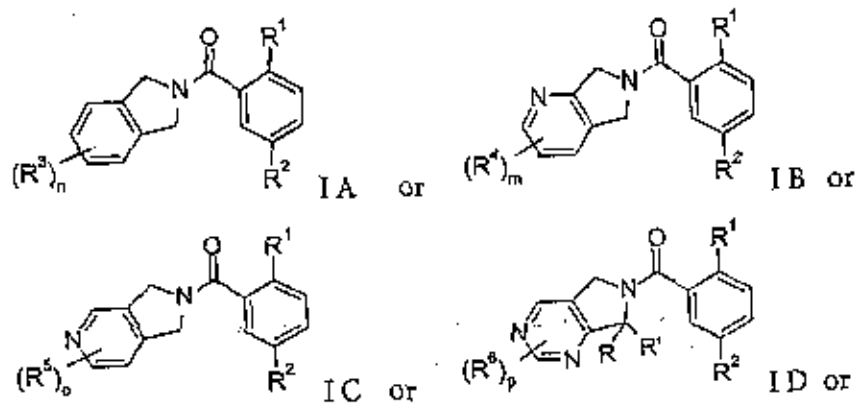
10 wherein hal is an halogen group such as Br or Cl

with a compound of formula



in the presence of a base, such as sodium hydride,

to compound of formulas



wherein the substituents are as defined in claim 1, and,

if desired, converting the compounds obtained into pharmaceutically acceptable acid addition salts.

10 21. A compound according to any one of claims 1 to 19, whenever prepared by a process as claimed in claim 20 or by an equivalent method.

22. A medicament containing one or more compounds as claimed in any one of claims 1 to 19 and pharmaceutically suitable excipients.

15 23. A medicament according to claim 22 for the treatment of illnesses based on the glycine uptake inhibitor.

24. A medicament according to claim 23, wherein the illnesses are psychoses, pain, dysfunction in memory and learning, schizophrenia, dementia and other diseases in
20 which cognitive processes are impaired, such as attention deficit disorders or Alzheimer's disease.

72

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
 (Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 22977	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IFEPA/416	
Solicitud internacional No. PCT/EP2006/000761	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 30.01.2006	Fecha de prioridad (día/mes/año) 07.02.2005
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. C07D209/44		
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG y col		
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de 5 hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☒ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de 21 hojas, como sigue: ☒ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) , que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).		
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: ☒ Casilla No. I Bases del reporte ☐ Casilla No. II Prioridad ☐ Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial ☐ Casilla No. IV Falta de unidad de invención ☒ Casilla No. V Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación ☐ Casilla No. VI Ciertos documentos citados ☐ Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☐ Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		

Casilla No. 1 Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte está basado en

- ☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada
- ☐ una traducción de la solicitud internacional en _____, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:
- ☐ búsqueda internacional (según las Reglas 12.3(a) y 23.1 (b))
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4(a))
- ☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2(a) y/o 55.3(a))

2. Respecto a los elementos* de la solicitud internacional, este reporte se basó en (hojas reemplazadas las cuales han sido suministradas a la Oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte):

Descripción, Páginas

1-230 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-23 recibidas el 17.11.2006 con carta del 15.11.2006

☐ listado de secuencia y/o alguna tabla(s) - ver Casilla Suplementaria en Relación al Listado de Secuencia

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ el listado de secuencia (especificar):
- ☐ cualquier tabla(s) relacionada al listado de secuencia (especificar):

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos modificados a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ el listado de secuencia (especificar):
- ☐ alguna tabla(s) relacionada al listado de secuencia (especificar):

* Si el ítem 4 aplica, algunas o todas de estas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas".

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD

Solicitud Internacional No. *79*
PCT/EP2006/000761

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

I. Afirmación

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones <u>1-23</u>
	No: Reivindicaciones
Nivel Inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones <u>1-23</u>
	No: Reivindicaciones
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si: Reivindicaciones <u>1-23</u>
	No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7):

ver hoja separada

Re Ítem V

Declaración razonada bajo la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial: citas y explicaciones que soportan esta declaración

- D1: EL-GHANDOUR ET AL: "Synthesis of certain 6-nitro and 6-chloroindazole derivatives" (Síntesis de ciertos derivados de 6-nitro y 6-cloroindazol) EGYPTIAN JOURNAL OF PHARMACOLOGICAL SCIENCES, vol. 29, 1988, páginas 545-551, XP8062926
- D2: WO 99/44596 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.; LUYTEN, WALTER, HERMAN, MARIA, LOUIS; JANSSEN) Septiembre 10 de 1999 (1999-09-10)
- D3: WO 2004/037800 A (GLAXO GROUP LIMITED; BEST, DESMOND, JOHN; BRUTON, GORDON; HEIGHTMAN, T) Mayo 6 de 2004 (2004-05-06)
- D4: WO 02/00602 A (PFIZER PRODUCTS INC; LOWE, JOHN, ADAMS, III) Enero 3 de 2002 (2002-01-03)

El compuesto III revelado en la Tabla 1 de D1 es una representación de los compuestos (I) del presente caso que está excluido de la materia objeto de las reivindicaciones 1 y 8 mediante una condición. D1 es una revelación accidental, porque la idoneidad del compuesto III revelado aquí como un inhibidor de la captación de glicina no se menciona.

Los otros compuestos que muestran actividades de inhibición de captación de glicina son conocidos de D2-D4. Estos compuestos son, sin embargo, estructuralmente diferentes de los compuestos (I) de acuerdo al caso presente.

Por lo tanto, la materia objeto de las reivindicaciones 1-23 es novedosa en el sentido del Artículo 33(2) PCT.

Se puede considerar a cualquiera de D2-D4 como la técnica previa más cercana.

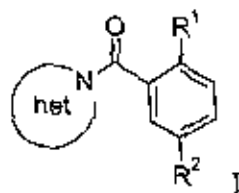
El problema que subyace la presente solicitud era proveer compuestos adicionales que son adecuados como inhibidores de la captación de glicina y por ende, útiles en el tratamiento de ciertas enfermedades mentales.

Este problema ha sido resuelto, como se puede ver en la descripción (p. 27 ff.).

Los compuestos (I) no pueden ser considerados obvios para el experto en la técnica, porque representan una clase de sustancias que nunca han sido sugeridas como inhibidores de la captación de glicina.

Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula general



en la que

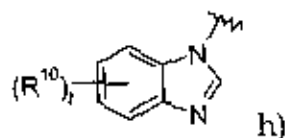
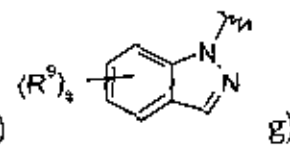
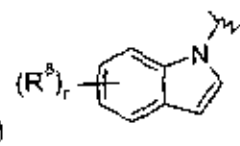
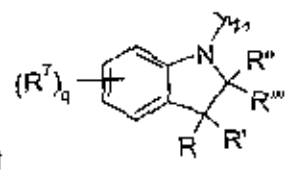
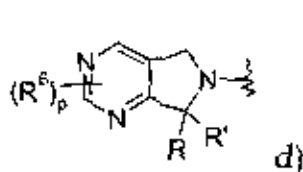
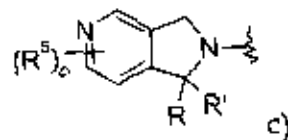
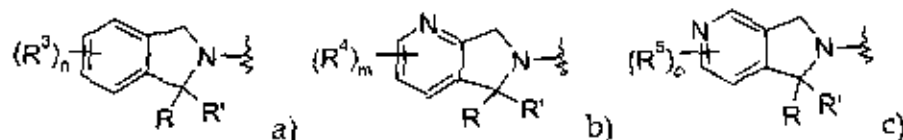
R^1 es halógeno, $-OR^{1'}$, $-SR^{1''}$, cicloalquilo, amida cíclica, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno;

$R^{1'}/R^{1''}$ son hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno, $-(CH_2)_x$ -cicloalquilo o $-(CH_2)_x$ -arilo;

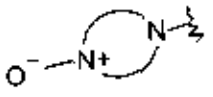
R^2 es $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(O)_2NH$ -alquilo C_{1-6} , NO_2 o CN ;



es una amina bicíclica aromática o parcialmente aromática, que puede contener uno o dos átomos de N adicionales, elegida entre el grupo formado por



y en la que un átomo adicional del anillo N de la amina bicíclica aromática o parcialmente

aromática puede estar disponible en forma de su óxido ;

R³ a R¹⁰ son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, =O, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi C₁₋₆, CN, NO₂, NH₂, arilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre y nitrógeno, -NH-alquilo C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, amida cíclica, -C(O)-amida cíclica, S-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido por halógeno, alcoxi C₁₋₆ sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido por hidroxilo, -O-(CH₂)_y-alcoxi C₁₋₆, -O-(CH₂)_y-C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_x-arilo, -O-(CH₂)_x-cicloalquilo, -O-(CH₂)_x-heterocicloalquilo, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-NH-alquilo C₁₋₆, -C(O)-N(alquilo C₁₋₆)₂, 2-oxi-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo o 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo;

R' y R'' del grupo e) pueden formar junto con -(CH₂)₄- un anillo de seis eslabones; o

R, R', R'' y R''' con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

y en la que todos los grupos arilo, cicloalquilo, amida cíclica, heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones definidos para R¹, R', R'' y de R³ a R¹⁰ pueden estar sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, =O, halógeno, alquilo C₁₋₆, fenilo, alquilo C₁₋₆ sustituido por halógeno o alcoxi C₁₋₆;

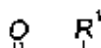
n, m, o, p, q, r, s y t son el número 1 ó 2;

x es 0, 1 ó 2;

y es 1 ó 2;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos, con la excepción de (2-hidroxilo-5-nitro-fenilo)-(6-nitro-imidazol-1-il)-metanona.

2. Compuestos de la fórmula I A según la reivindicación 1,



R¹ es halógeno, -OR^{1'}, -SR^{1''}, cicloalquilo, amida cíclica, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno;

R^{1'}/R^{1''} son hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido por halógeno, -(CH₂)_x-cicloalquilo o -(CH₂)_x-arilo;

R² es -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂NH-alquilo C₁₋₆, NO₂ o CN;

R³ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, =O, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi C₁₋₆, CN, NO₂, NH₂, arilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno, -NH-alquilo C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, amida cíclica, -C(O)-amida cíclica, S-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido por halógeno, alcoxi C₁₋₆ sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido por hidroxilo, -O-(CH₂)_y-alcoxi C₁₋₆, -O-(CH₂)_yC(O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_x-arilo, -O-(CH₂)_x-cicloalquilo, -O-(CH₂)_x-heterocicloalquilo, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-NH-alquilo C₁₋₆, -C(O)-N(alquilo C₁₋₆)₂, 2-oxi-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo o 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo;

R y R', con independencia entre sí, son hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

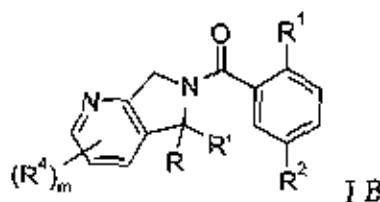
y en la que todos los grupos arilo, cicloalquilo, amida cíclica, heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones definidos para R¹, R^{1'}, R^{1''} y R³ pueden estar sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, =O, halógeno, alquilo C₁₋₆, fenilo, alquilo C₁₋₆ sustituido por halógeno o alcoxi C₁₋₆;

n es el número 1 ó 2;

x es 0, 1 ó 2;

y es 1 ó 2;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.



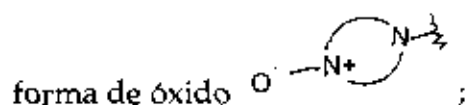
en la que

R^1 es halógeno, $-OR^{1'}$, $-SR^{1''}$, cicloalquilo, amida cíclica, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno;

$R^{1'}/R^{1''}$ son hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno, $-(CH_2)_x$ -cicloalquilo o $-(CH_2)_x$ -arilo;

R^2 es $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(O)_2NH$ -alquilo C_{1-6} , NO_2 o CN ;

y en la que el átomo adicional del anillo N de la amina bicclica puede estar disponible en su



R^4 es hidrógeno, hidroxí, halógeno, $=O$, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi C_{1-6} , CN , NO_2 , NH_2 , arilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno, $-NH$ -alquilo C_{1-6} , $-N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$, amida cíclica, $-C(O)$ -amida cíclica, S -alquilo C_{1-6} , $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno, alcoxi C_{1-6} sustituido por halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido por hidroxí, $-O-(CH_2)_y$ -alcoxi C_{1-6} , $-O(CH_2)_yC(O)N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$, $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-O-(CH_2)_x$ -arilo, $-O-(CH_2)_x$ -cicloalquilo, $-O-(CH_2)_x$ -heterocicloalquilo, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)-NH$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)-N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$, 2-oxi-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo o 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo;

R y R' , con independencia entre sí, son hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

y en la que todos los grupos arilo, cicloalquilo, amida cíclica, heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones definidos para R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$ y R^4 pueden estar sin sustituir o sustituidos por

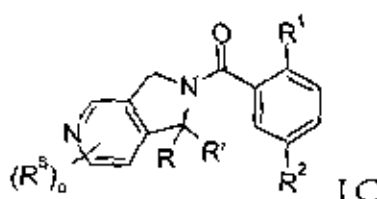
m es el número 1 ó 2;

x es 0, 1 ó 2;

y es 1 ó 2;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

4. Compuestos de la fórmula I C según la reivindicación 1



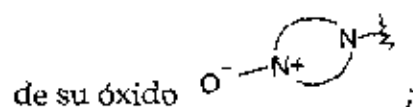
en la que

R¹ es halógeno, -OR^{1'}, -SR^{1''}, cicloalquilo, amida cíclica, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno;

R^{1'}/R^{1''} son hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido por halógeno, -(CH₂)_x-cicloalquilo o -(CH₂)_x-arilo;

R² es -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂NH-alquilo C₁₋₆, NO₂ o CN;

y en la el átomo adicional del anillo N de la amina bicíclica puede estar disponible en forma



R⁵ es hidrógeno, hidroxí, halógeno, =O, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi C₁₋₆, CN, NO₂, NH₂, arilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno, -NH-alquilo C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, amida cíclica, -C(O)-amida cíclica, S-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido por halógeno, alcoxi C₁₋₆ sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido por hidroxí, -O-(CH₂)_y-alcoxi C₁₋₆, -O(CH₂)_yC(O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_x-arilo, -O-(CH₂)_x-cicloalquilo, -O-(CH₂)_x-heterocicloalquilo, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)NH-alquilo C₁₋₆, -C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂, 2-oxi-5-aza-

82

R y R', con independencia entre sí, son hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

y en la que todos los grupos arilo, cicloalquilo, amida cíclica, heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones definidos para R¹, R^{1'}, R^{1''} y R⁵ pueden estar sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, =O, halógeno, alquilo C₁₋₆, fenilo, alquilo C₁₋₆ sustituido por halógeno o alcoxi C₁₋₆;

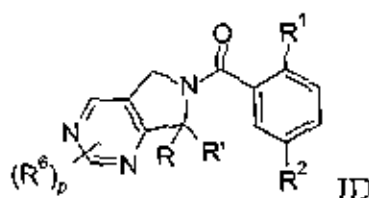
o es el número 1 ó 2;

x es 0, 1 ó 2;

y es 1 ó 2;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5. Compuestos de la fórmula I D según la reivindicación 1



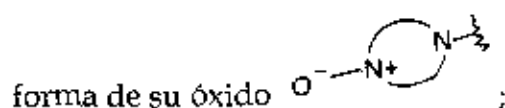
en la que

R¹ es halógeno, -OR^{1'}, -SR^{1''}, cicloalquilo, amida cíclica, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno;

R^{1'}/R^{1''} son hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido por halógeno, -(CH₂)_x-cicloalquilo o -(CH₂)_x-arilo;

R² es -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂NH-alquilo C₁₋₆, NO₂ o CN;

y en la que un átomo adicional del anillo N de la amina bicíclica puede estar disponible en



R⁶ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, =O, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi

halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido por hidroxilo, $-O-(CH_2)_y$ -alcoxi C_{1-6} , $-O(CH_2)_yC(O)N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-O-(CH_2)_x$ -arilo, $-O-(CH_2)_x$ -cicloalquilo, $-O-(CH_2)_x$ -heterocicloalquilo, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)-NH$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, 2-oxi-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo o 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo;

R y R', con independencia entre sí, son hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

y en la que todos los grupos arilo, cicloalquilo, amida cíclica, heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones definidos para R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$ y R^3 a R^{10} pueden estar sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, $=O$, halógeno, alquilo C_{1-6} , fenilo, alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno o alcoxi C_{1-6} ;

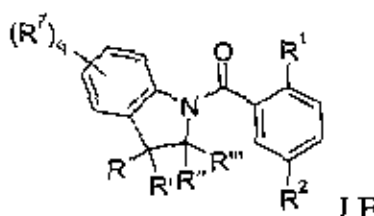
p es el número 1 ó 2;

x es 0, 1 ó 2;

y es 1 ó 2;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6. Compuestos de la fórmula I E según la reivindicación 1



en la que

R^1 es halógeno, $-OR^{1'}$, $-SR^{1''}$, cicloalquilo, amida cíclica, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno;

$R^{1'}/R^{1''}$ son hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno, $-(CH_2)_x$ -cicloalquilo o $-(CH_2)_x$ -arilo;

eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno, $\text{-NH-alkilo } C_{1-6}$, $\text{-N(alkilo } C_{1-6})_2$, amida cíclica, $\text{-C(O)-amida cíclica}$, $\text{S-alkilo } C_{1-6}$, $\text{-S(O)}_2\text{-alkilo } C_{1-6}$, alkilo C_{1-6} sustituido por halógeno, alcoxi C_{1-6} sustituido por halógeno, alkilo C_{1-6} sustituido por hidroxilo, $\text{-O-(CH}_2)_y\text{-alcoxi } C_{1-6}$, $\text{-O(CH}_2)_y\text{C(O)N(alkilo } C_{1-6})_2$, $\text{-C(O)-alkilo } C_{1-6}$, $\text{-O-(CH}_2)_x\text{-arilo}$, $\text{-O-(CH}_2)_x\text{-cicloalquilo}$, $\text{-O-(CH}_2)_x\text{-heterocicloalquilo}$, $\text{-C(O)O-alkilo } C_{1-6}$, $\text{-C(O)-NH-alkilo } C_{1-6}$, $\text{-C(O)-N(alkilo } C_{1-6})_2$, 2-oxi-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo o 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo;

R' y R'' del grupo e) pueden formar junto con $\text{-(CH}_2)_4\text{-}$ un anillo de seis eslabones; o

R , R' , R'' y R''' con independencia entre sí son hidrógeno o alkilo C_{1-6} ;

y en la que todos los grupos arilo, cicloalquilo, amida cíclica, heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones definidos para R^1 , R^2 , R^3 y R^4 pueden estar sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, =O , halógeno, alkilo C_{1-6} , fenilo, alkilo C_{1-6} sustituido por halógeno y alcoxi C_{1-6} ;

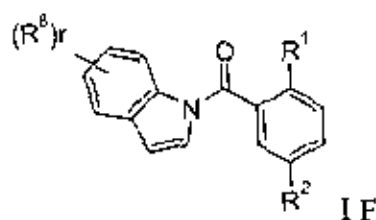
q es el número 1 ó 2;

x es 0, 1 ó 2;

y es 1 ó 2;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

7. Compuestos de la fórmula IF según la reivindicación 1



en la que

R^1 es halógeno, -OR^1 , -SR^1 , cicloalquilo, amida cíclica, heterocicloalquilo, arilo o

1,4-dihidro-2,5,6-trisubstituido-1,2,4-triazina que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre

R^2 es $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(O)_2NH$ -alquilo C_{1-6} , NO_2 o CN ;

R^8 es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, $=O$, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi C_{1-6} , CN , NO_2 , NH_2 , arilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno, $-NH$ -alquilo C_{1-6} , $-N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$, amida cíclica, $-C(O)$ -amida cíclica, S -alquilo C_{1-6} , $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno, alcoxi C_{1-6} sustituido por halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido por hidroxilo, $-O-(CH_2)_y$ -alcoxi C_{1-6} , $-O-(CH_2)_yC(O)N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$, $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-O-(CH_2)_x$ -arilo, $-O-(CH_2)_x$ -cicloalquilo, $-O-(CH_2)_x$ -heterocicloalquilo, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)-NH$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)-N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$, 2-oxi-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo o 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo;

y en la que todos los grupos arilo, cicloalquilo, amida cíclica, heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones definidos para R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$ y R^8 pueden estar sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, $=O$, halógeno, alquilo C_{1-6} , fenilo, alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno o alcoxi C_{1-6} ;

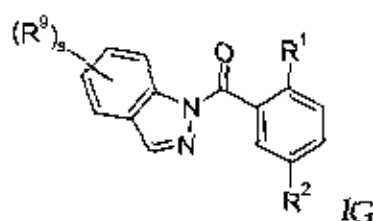
r es el número 1 ó 2;

x es 0, 1 ó 2;

y es 1 ó 2;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

8. Compuestos de la fórmula I G según la reivindicación 1



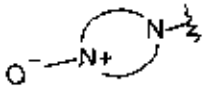
en la que

R^1 es halógeno, $-OR^{1'}$, $-SR^{1''}$, cicloalquilo, amida cíclica, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno;

R^2 es $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(O)_2NH$ -alquilo C_{1-6} , NO_2 o CN ;

R^9 es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, $=O$, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi C_{1-6} , CN , NO_2 , NH_2 , arilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno, $-NH$ -alquilo C_{1-6} , $-N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$, amida cíclica, $-C(O)$ -amida cíclica, S -alquilo C_{1-6} , $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno, alcoxi C_{1-6} sustituido por halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido por hidroxilo, $-O-(CH_2)_y$ -alcoxi C_{1-6} , $-O(CH_2)_yC(O)N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$, $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-O-(CH_2)_x$ -arilo, $-O-(CH_2)_x$ -cicloalquilo, $-O-(CH_2)_x$ -heterocicloalquilo, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)-NH$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)-N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$, 2-oxi-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo o 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo;

y en la que el átomo adicional del anillo N de la amina bicíclica puede estar disponible en

forma de su óxido  ;

y en la que todos los grupos arilo, cicloalquilo, amida cíclica, heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones definidos para R^1 , R^1 , $R^{1'}$ y R^9 pueden estar sin sustituir o sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, $=O$, halógeno, alquilo C_{1-6} , fenilo, alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno o alcoxi C_{1-6} ;

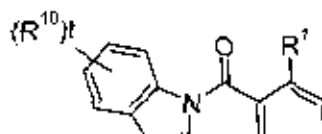
s es el número 1 ó 2;

x es 0, 1 ó 2;

y es 1 ó 2;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos, con la excepción de (2-hidroxilo-5-nitro-fenil)-(6-nitro-indazol-1-il)-metanona.

9. Compuestos de la fórmula I H según la reivindicación 1



en la que

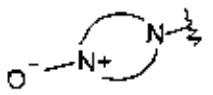
R^1 es halógeno, $-OR^1$, $-SR^1$, cicloalquilo, amida cíclica, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno;

R^1/R^1 son hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno, $-(CH_2)_x$ -cicloalquilo o $-(CH_2)_x$ -arilo;

R^2 es $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(O)_2NH$ -alquilo C_{1-6} , NO_2 o CN ;

R^{10} es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, $=O$, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi C_{1-6} , CN , NO_2 , NH_2 , arilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno, $-NH$ -alquilo C_{1-6} , $-N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$, amida cíclica, $-C(O)$ -amida cíclica, S -alquilo C_{1-6} , $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno, alcoxi C_{1-6} sustituido por halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido por hidroxilo, $-O-(CH_2)_y$ -alcoxi C_{1-6} , $-O(CH_2)_yC(O)N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$, $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-O-(CH_2)_x$ -arilo, $-O-(CH_2)_x$ -cicloalquilo, $-O-(CH_2)_x$ -heterocicloalquilo, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)-NH$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)-N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$, 2-oxi-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo o 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo;

y en la que el átomo adicional del anillo N de la amina bicíclica puede estar disponible en

forma de su óxido  ;

y en la que todos los grupos arilo, cicloalquilo, amida cíclica, heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones definidos para R^1 , R^1 , R^1 y R^{10} pueden estar sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, $=O$, halógeno, alquilo inferior, fenilo, alquilo inferior sustituido por halógeno o alcoxi inferior;

t es el número 1 ó 2;

x es 0, 1 ó 2;

y es 1 ó 2;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

28

11. Compuestos de la fórmula general I A según la reivindicación 10, en donde dichos compuestos son:

(5,6-dicloro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

rac-(5,6-dicloro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(5-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona,

(5,6-dicloro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isopropilsulfanil-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

[5-metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(5-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona,

(5-cloro-6-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

(5-cloro-6-metoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

(5-etilsulfanil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(5-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona,

4-isopropoxi-N-metil-3-(5-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-bencenosulfonamida,

(5-cloro-6-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

(5-cloro-6-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

(5-cloro-6-etilsulfanil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(5-metoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona,

[[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(5-metil-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona,

[[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(5-metoxi-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona,

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(5-trifluormetoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona,

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(4-metil-tiazol-2-

29

il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(2-metil-piridin-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(5-metil-tiofen-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-tiazol-2-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
(5-etilsulfanil-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
(5-cloro-6-metoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona
(5-cloro-6-metoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
(5-fluor-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
(5-etoxi-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
(5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
(5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[5-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[5-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[5-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[5-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
[2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-fenil]-[5-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[(1R,5S)-5-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-metil-6-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(tetrahidro-furan-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

[5-cloro-6-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(tetrahidro-piran-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-piridin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-piridin-3-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-fenil-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

[5-(2-cloro-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-tiofen-3-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(4-metil-tiofen-2-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(3-metil-tiofen-2-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

[5-(4-fluor-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

[5-(3-fluor-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

[5-(2-fluor-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

[5-(3,5-difluor-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(3-metoxi-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-pirazol-1-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

[5-cloro-6-(tetrahidro-furan-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

rac-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[5-(tetrahidro-furan-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

rac-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-[5-(tetrahidro-furan-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

rac-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[5-(tetrahidro-piran-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

[5-cloro-6-(3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-metanona,

rac-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-[5-(tetrahidro-piran-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

((1S,4S)-5-cloro-6-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

[5-fluor-6-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

[5-(3-fluor-oxetan-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(3,3,3-trifluor-propoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

(5-fluor-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

(5-fluor-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-metanona,

(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[5-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-

[5-cloro-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
[5-cloro-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
[5-fluor-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
[5-fluor-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
[5-fluor-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-metanona o
[5-cloro-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-metanona.

12. Compuestos preferidos de la fórmula general I A según las reivindicaciones 1 y 2, en los que R¹ es fenilo sin sustituir o sustituido, por ejemplo los compuestos siguientes:

(5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-metanona,
(5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(3'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-metanona,
(5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-metanona o
(4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[5-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona.

13. Compuestos de la fórmula general I B según la reivindicación 3, dichos compuestos son:

(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-metanona,
(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-metanona,
[5-metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-metanona,
(4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-metanona,
(3',4'-difluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-metanona.

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(2-metil-3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-metanona,
[3-(4-fluor-fenil)-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-metanona o
[2-(4-fluor-fenil)-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona.

14. Compuestos de la fórmula general IC según la reivindicación 4, dichos compuestos son:

(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(6-trifluormetil-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-metanona,
(4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(6-trifluormetil-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-metanona,
(3',4'-difluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(6-trifluormetil-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-metanona,
[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-(6-trifluormetil-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-metanona,
[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluor-propoxi)-fenil]-(6-trifluormetil-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-metanona,
[6-(4-fluor-fenil)-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona o
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-metanona.

15. Compuestos de la fórmula general I D según la reivindicación 5, dichos compuestos son:

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(2-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-metanona,
(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(2-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-metanona,
(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(2-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-

16. Compuestos de la fórmula general I E según la reivindicación 6, dichos compuestos son:

1-(4-metanosulfonil-bifenil-2-carbonil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-carbonitrilo,

Metil éster del ácido 1-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoil]-2,3-dihidro-1H-indol-4-carboxílico,

Metil éster del ácido 1-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-carboxílico o

(4-bromo-2,3-dihidro-indol-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona.

17. Compuestos de la fórmula general I F según la reivindicación 7, dichos compuestos son:

(5-bromo-indol-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

1-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoil]-1H-indol-6-carbonitrilo,

(6-cloro-indol-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona o

(4-bromo-indol-1-il)-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona.

18. Compuestos de la fórmula general I G según la reivindicación 8, dichos compuestos son:

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(5-nitro-indazol-1-il)-metanona,

(5-cloro-indazol-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona o

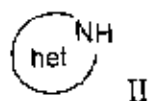
(5,7-dicloro-indazol-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona.

19. Un compuesto de la fórmula general I H, dicho compuesto es:

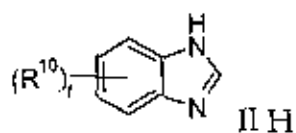
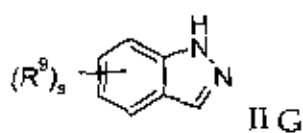
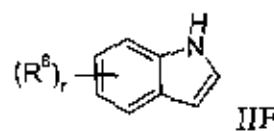
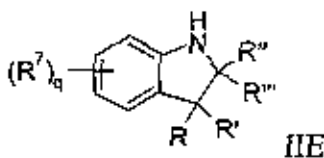
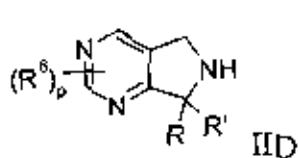
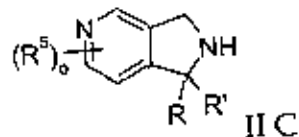
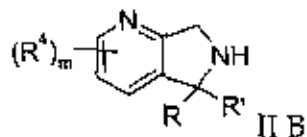
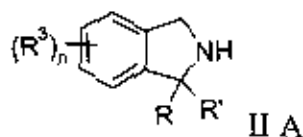
(5,6-dimetil-benzoimidazol-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona.

20. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula Ia, definido en las reivindicaciones de 1 a 19, dicho proceso consiste en:

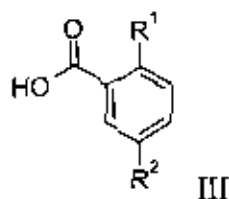
a) hacer reaccionar compuesto de la fórmula



elegido entre el grupo formado por

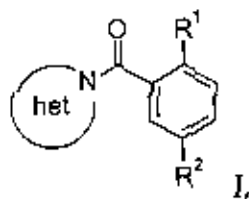


con un compuesto de la fórmula

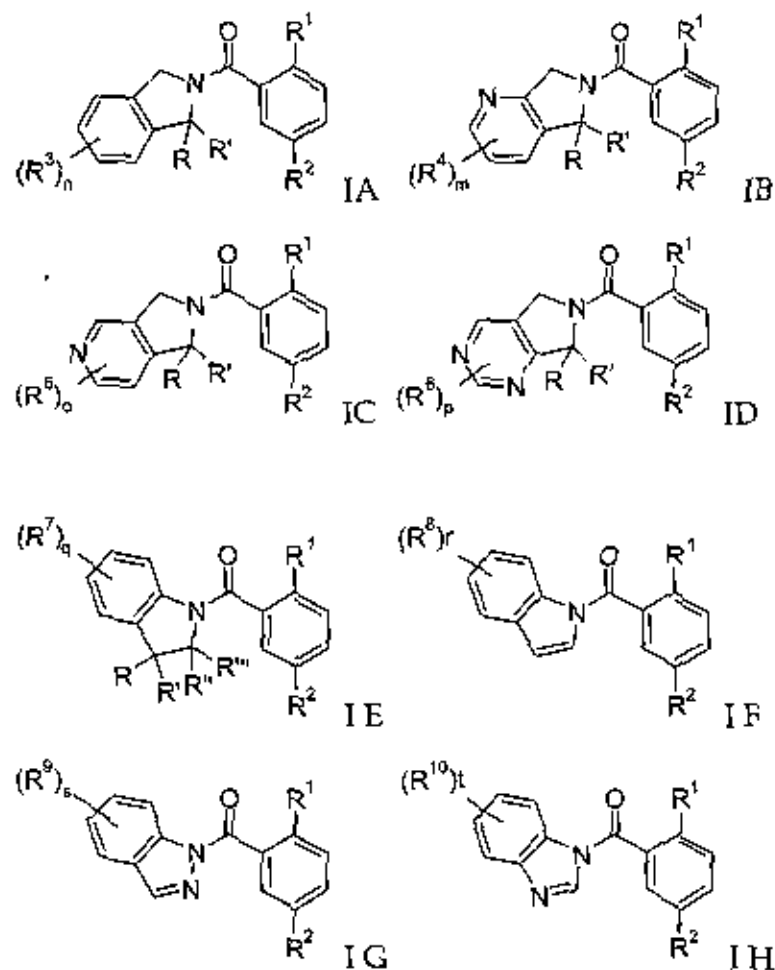


en presencia de un agente activador, por ejemplo TBTU,

para obtener un compuesto de la fórmula



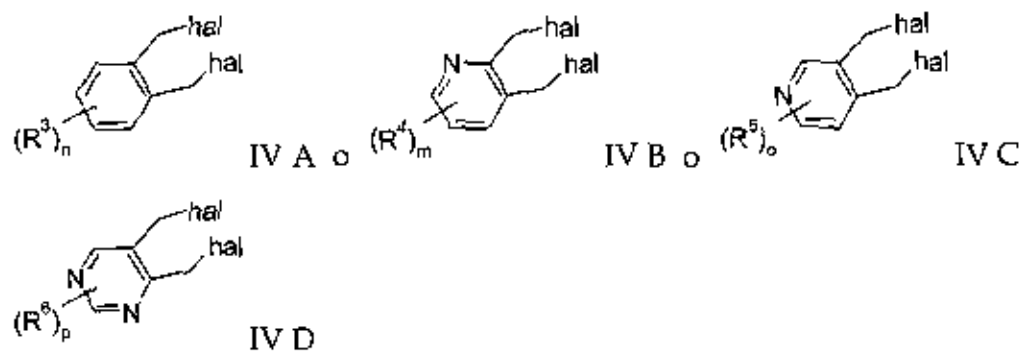
que incluye las estructuras siguientes:



en las que las definiciones se han establecido en la reivindicación 1,

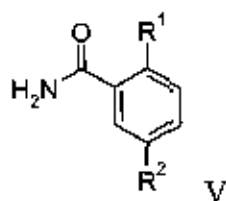
o

b) hacer reaccionar compuesto de la fórmula



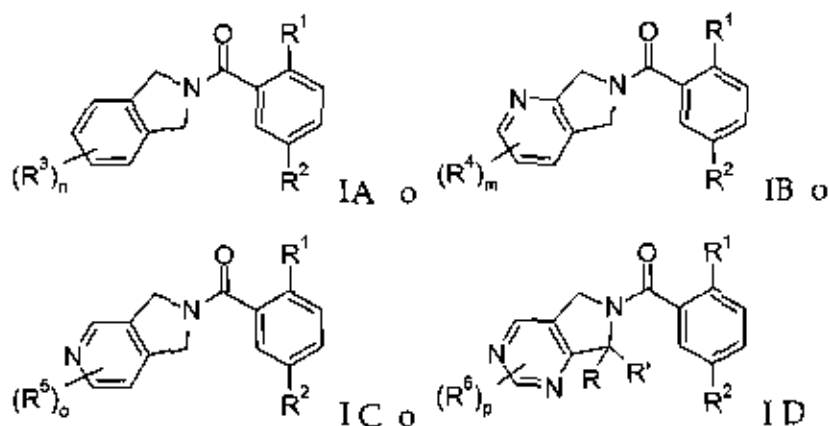
en las que hal es un grupo halógeno, por ejemplo Br o Cl

con un compuesto de la fórmula



en presencia de una base, por ejemplo hidruro sódico,

para obtener un compuesto de las fórmulas



en las que los sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1, y,

si se desea, en convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

21. Un medicamento que contiene uno o varios compuestos reivindicados en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 19 y excipientes farmacéuticamente adecuados.

22. Un medicamento según la reivindicación 21, en donde las enfermedades son la psicosis, el dolor, la disfunción de la memoria o del aprendizaje, la esquizofrenia, la demencia y otras enfermedades en las que los procesos cognitivos están trastornados, por ejemplo los trastornos por déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

23. El uso de un compuesto reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 19 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de la psicosis, el dolor, la disfunción neurodegenerativa de la memoria o del aprendizaje, la esquizofrenia, la

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

98

Applicant's or agent's file reference Case 22977	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/EP2006/000761	International filing date (day/month/year) 30.01.2006	Priority date (day/month/year) 07.02.2005	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D209/44			
Applicant F.HOFFMANN-LA ROCHE AG et al			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau a total of <u>21</u> sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 2006-08-03		Date of completion of this report 27.03.2007	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 apo ni Fax: +31 70 340 - 3016		Authorized officer Fritz, Martin Telephone No. +31 70 340-3024 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2006/000761

df

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(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)*:

Description, Pages

1-230 as originally filed

Claims, Numbers

1-23 received on 17.11.2006 with letter of 15.11.2006

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

100

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2006/000761

Box No. 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 1-23

No: Claims

Inventive step (IS) Yes: Claims 1-23

No: Claims

Industrial applicability (IA) Yes: Claims 1-23

No: Claims

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2006/000761

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

- D1: EL-GHANDOUR ET AL.: "Synthesis of certain 6-nitro and 6-chloroindazole derivatives" EGYPTIAN JOURNAL OF PHARMACOLOGICAL SCIENCES, vol. 29, 1988, pages 545-551, XP8062926
- D2: WO 99/44596 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.; LUYTEN, WALTER, HERMAN, MARIA, LOUIS; JANSS) 10 September 1999 (1999-09-10)
- D3: WO 2004/037800 A (GLAXO GROUP LIMITED; BEST, DESMOND, JOHN; BRUTON, GORDON; HEIGHTMAN, T) 6 May 2004 (2004-05-06)
- D4: WO 02/00602 A (PFIZER PRODUCTS INC; LOWE, JOHN, ADAMS, III) 3 January 2002 (2002-01-03)

The compound III disclosed in table 1 of D1 is a representative of the compounds (I) of the present case which is excluded from the subject-matter of claims 1 and 8 by a proviso. D1 is an accidental disclosure, as the suitability of the compound III disclosed therein as a glycine uptake inhibitor is not mentioned.

Other compounds displaying glycine uptake inhibiting activities are known from D2-D4. These compounds are, however, structurally remote from the compounds (I) according to the present case.

The subject-matter of claims 1-23 is therefore novel in the sense of Article 33(2) PCT.

As closest prior art can be regarded any of D2-D4.

The problem underlying the present application was to provide further compounds that are suitable as glycine uptake inhibitors and thus useful in the treatment of certain mental diseases.

This problem has been solved, as was can be seen in the description (p. 27 ff.).

The compounds (I) cannot be considered obvious for the man skilled in the art, as they represent a class of substances that has never been suggested as glycine uptake inhibitors.

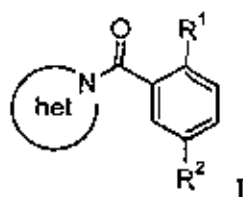
Claims

Plerentat!

case 2297700

Roche

1. Compounds of general formula

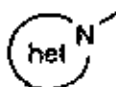


wherein

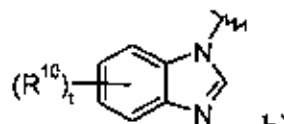
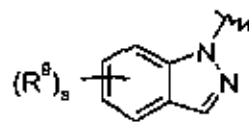
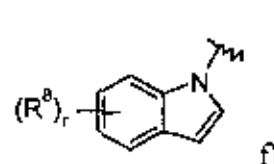
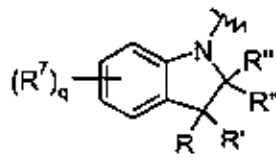
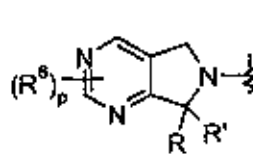
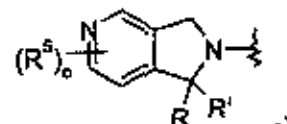
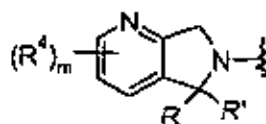
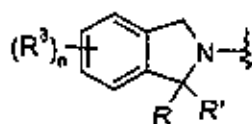
R^1 is halogen, $-OR^1$, $-SR^1$, cycloalkyl, cyclic amide, heterocycloalkyl, aryl or 5- or 6-membered heteroaryl, containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen;

R^1/R^1 are hydrogen, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyl substituted by halogen, $-(CH_2)_x$ -cycloalkyl or $-(CH_2)_x$ -aryl;

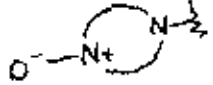
R^2 is $-S(O)_2$ - C_{1-6} -alkyl, $-S(O)_2NH$ - C_{1-6} -alkyl, NO_2 or CN ;



is an aromatic or partially aromatic bicyclic amine, which may contain one or two additional N-atom, selected from the group consisting of



and wherein one additional N-ring atom of the aromatic or partially aromatic bicyclic amine

may be available in form of its oxide  ;

R^3 to R^{10} are hydrogen, hydroxy, halogen, $=O$, C_{1-6} -alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, C_{1-6} -alkoxy, CN , NO_2 , NH_2 , aryl, 5- or 6-membered heteroaryl containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen, $-NH-$ C_{1-6} -alkyl, $-N(C_{1-6}-alkyl)_2$, cyclic amide, $-C(O)-$ cyclic amide, $S-$ C_{1-6} -alkyl, $-S(O)_2-$ C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyl substituted by halogen, C_{1-6} -alkoxy substituted by halogen, C_{1-6} -alkyl substituted by hydroxy, $-O-(CH_2)_y-$ C_{1-6} -alkoxy, $-O(CH_2)_yC(O)N(C_{1-6}-alkyl)_2$, $-C(O)-$ C_{1-6} -alkyl, $-O-(CH_2)_x$ -aryl, $-O-(CH_2)_x$ -cycloalkyl, $-O-(CH_2)_x$ -heterocycloalkyl, $-C(O)O-$ C_{1-6} -alkyl, $-C(O)-NH-$ C_{1-6} -alkyl, $-C(O)-N(C_{1-6}-alkyl)_2$, 2-oxy-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl or 3-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl;

R' and R'' in group e) may form together with $-(CH_2)_4-$ a six membered ring; or R , R' , R'' and R''' are independently from each other hydrogen or C_{1-6} -alkyl;

and wherein all aryl-, cycloalkyl-, cyclic amide, heterocycloalkyl- or 5 or 6 membered heteroaryl groups as defined for R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$ and R^3 to R^{10} may be unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, $=O$, halogen, C_{1-6} -alkyl, phenyl, C_{1-6} -alkyl substituted by halogen or C_{1-6} -alkoxy;

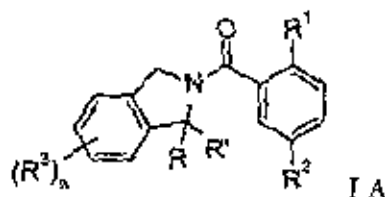
n , m , o , p , q , r , s and t are 1 or 2;

x is 0, 1 or 2;

y is 1 or 2;

and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof, with the exception of (2-hydroxy-5-nitro-phenyl)-(6-nitro-indazol-1-yl)-methanone.

2. Compounds of formula I A according to claim 1.



wherein

106

R^1 is halogen, $-OR^{1'}$, $-SR^{1''}$, cycloalkyl, cyclic amide, heterocycloalkyl, aryl or 5- or 6-membered heteroaryl, containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen;

$R^{1'}/R^{1''}$ are hydrogen, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyl substituted by halogen, $-(CH_2)_x$ -cycloalkyl or $-(CH_2)_x$ -aryl;

R^2 is $-S(O)_2$ - C_{1-6} -alkyl, $-S(O)_2NH$ - C_{1-6} -alkyl, NO_2 or CN ;

R^3 is hydrogen, hydroxy, halogen, $=O$, C_{1-6} -alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, C_{1-6} -alkoxy, CN , NO_2 , NH_2 , aryl, 5- or 6-membered heteroaryl containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen, $-NH$ - C_{1-6} -alkyl, $-N(C_{1-6}\text{-alkyl})_2$, cyclic amide, $-C(O)$ -cyclic amide, S - C_{1-6} -alkyl, $-S(O)_2$ - C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyl substituted by halogen, C_{1-6} -alkoxy substituted by halogen, C_{1-6} -alkyl substituted by hydroxy, $-O-(CH_2)_y$ - C_{1-6} -alkoxy, $-O(CH_2)_yC(O)N(C_{1-6}\text{-alkyl})_2$, $-C(O)$ - C_{1-6} -alkyl, $-O-(CH_2)_x$ -aryl, $-O-(CH_2)_x$ -cycloalkyl, $-O-(CH_2)_x$ -heterocycloalkyl, $-C(O)O$ - C_{1-6} -alkyl, $-C(O)-NH$ - C_{1-6} -alkyl, $-C(O)-N(C_{1-6}\text{-alkyl})_2$, 2-oxy-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl or 3-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl;

R , R' are independently from each other hydrogen or C_{1-6} -alkyl;

and wherein all aryl-, cycloalkyl-, cyclic amide, heterocycloalkyl- or 5 or 6 membered heteroaryl groups as defined for R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$ and R^3 may be unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, $=O$, halogen, C_{1-6} -alkyl, phenyl, C_{1-6} -alkyl substituted by halogen or C_{1-6} -alkoxy;

n is 1 or 2;

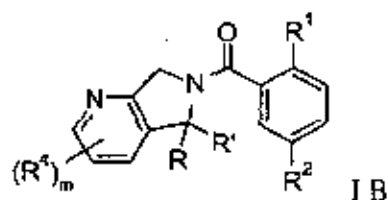
x is 0, 1 or 2;

y is 1 or 2;

and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

3. Compounds of formula I B according to claim 1

106



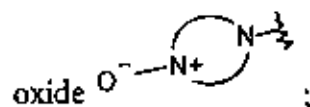
wherein

R^1 is halogen, $-OR^{1'}$, $-SR^{1''}$, cycloalkyl, cyclic amide, heterocycloalkyl, aryl or 5- or 6-membered heteroaryl, containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen;

$R^{1'}/R^{1''}$ are hydrogen, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyl substituted by halogen, $-(CH_2)_x$ -cycloalkyl or $-(CH_2)_x$ -aryl;

R^2 is $-S(O)_2$ - C_{1-6} -alkyl, $-S(O)_2NH$ - C_{1-6} -alkyl, NO_2 or CN ;

and wherein the additional N-ring atom of the bicyclic amine may be available in form of its



R^4 is hydrogen, hydroxy, halogen, $=O$, C_{1-6} -alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, C_{1-6} -alkoxy, CN , NO_2 , NH_2 , aryl, 5- or 6-membered heteroaryl containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen, $-NH-C_{1-6}$ -alkyl, $-N(C_{1-6}-alkyl)_2$, cyclic amide, $-C(O)$ -cyclic amide, $S-C_{1-6}$ -alkyl, $-S(O)_2$ - C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyl substituted by halogen, C_{1-6} -alkoxy substituted by halogen, C_{1-6} -alkyl substituted by hydroxy, $-O-(CH_2)_y$ - C_{1-6} -alkoxy, $-O(CH_2)_yC(O)N(C_{1-6}-alkyl)_2$, $-C(O)$ - C_{1-6} -alkyl, $-O-(CH_2)_x$ -aryl, $-O-(CH_2)_x$ -cycloalkyl, $-O-(CH_2)_x$ -heterocycloalkyl, $-C(O)O$ - C_{1-6} -alkyl, $-C(O)-NH$ - C_{1-6} -alkyl, $-C(O)-N(C_{1-6}-alkyl)_2$, 2-oxy-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl or 3-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl;

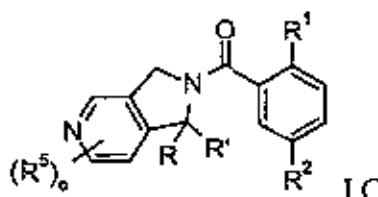
R , R' are independently from each other hydrogen or C_{1-6} -alkyl;

and wherein all aryl-, cycloalkyl-, cyclic amide, heterocycloalkyl- or 5 or 6 membered heteroaryl groups as defined for R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$ and R^4 may be unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, $=O$, halogen, C_{1-6} -alkyl, phenyl, C_{1-6} -alkyl substituted by halogen or C_{1-6} -alkoxy;

- m is 1 or 2;
 x is 0, 1 or 2;
 y is 1 or 2;

and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

4. Compounds of formula I C according to claim 1



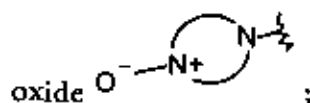
wherein

R^1 is halogen, $-OR^1$, $-SR^1$, cycloalkyl, cyclic amide, heterocycloalkyl, aryl or 5- or 6-membered heteroaryl, containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen;

R^1/R^1 are hydrogen, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyl substituted by halogen, $-(CH_2)_x$ -cycloalkyl or $-(CH_2)_x$ -aryl;

R^2 is $-S(O)_2$ - C_{1-6} -alkyl, $-S(O)_2NH$ - C_{1-6} -alkyl, NO_2 or CN ;

and wherein the additional N-ring atom of the bicyclic amine may be available in form of its



R^5 is hydrogen, hydroxy, halogen, $=O$, C_{1-6} -alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, C_{1-6} -alkoxy, CN , NO_2 , NH_2 , aryl, 5- or 6-membered heteroaryl containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen, $-NH$ - C_{1-6} -alkyl, $-N(C_{1-6}-alkyl)_2$, cyclic amide, $-C(O)$ -cyclic amide, S - C_{1-6} -alkyl, $-S(O)_2$ - C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyl substituted by halogen, C_{1-6} -alkoxy substituted by halogen, C_{1-6} -alkyl substituted by hydroxy, $-O-(CH_2)_y$ - C_{1-6} -alkoxy, $-O(CH_2)_yC(O)N(C_{1-6}-alkyl)_2$, $-C(O)$ - C_{1-6} -alkyl, $-O-(CH_2)_x$ -aryl, $-O-(CH_2)_x$ -cycloalkyl, $-O-(CH_2)_x$ -heterocycloalkyl, $-C(O)O$ - C_{1-6} -alkyl, $-C(O)$ - NH - C_{1-6} -alkyl, $-C(O)$ - $N(C_{1-6}-alkyl)_2$, 2-oxy-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl or 3-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl;

108

R, R' are independently from each other hydrogen or C₁₋₆-alkyl;

and wherein all aryl-, cycloalkyl-, cyclic amide, heterocycloalkyl- or 5 or 6 membered heteroaryl groups as defined for R¹, R^{1'}, R^{1''} and R⁵ may be unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, =O, halogen, C₁₋₆-alkyl, phenyl, C₁₋₆-alkyl substituted by halogen or C₁₋₆-alkoxy;

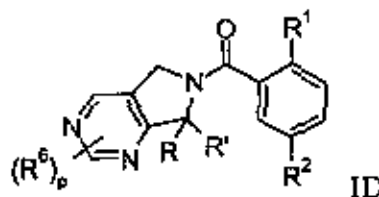
o is 1 or 2;

x is 0, 1 or 2;

y is 1 or 2;

and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

5. Compounds of formula I D according to claim 1



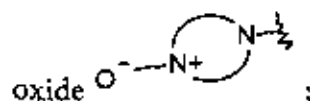
wherein

R¹ is halogen, -OR^{1'}, -SR^{1''}, cycloalkyl, cyclic amide, heterocycloalkyl, aryl or 5-or 6-membered heteroaryl, containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen;

R^{1'}/R^{1''} are hydrogen, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkyl substituted by halogen, -(CH₂)_x-cycloalkyl or -(CH₂)_x-aryl;

R² is -S(O)₂- C₁₋₆-alkyl, -S(O)₂NH- C₁₋₆-alkyl, NO₂ or CN;

and wherein one additional N-ring atom of the bicyclic amine may be available in form of its



R⁶ is hydrogen, hydroxy, halogen, =O, C₁₋₆-alkyl, cycloalkyl,

heterocycloalkyl, C₁₋₆-alkoxy, CN, NO₂, NH₂, aryl, 5-or 6-membered heteroaryl containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen, -NH- C₁₋₆-alkyl, -N(C₁₋₆-alkyl)₂, cyclic amide, -C(O)-cyclic amide, S- C₁₋₆-alkyl, -S(O)₂- C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkyl substituted by

109

halogen, C_{1-6} -alkoxy substituted by halogen, C_{1-6} -alkyl substituted by hydroxy,
 $-O-(CH_2)_y-$ C_{1-6} -alkoxy, $-O(CH_2)_yC(O)N(C_{1-6}\text{-alkyl})_2$, $-C(O)-$ C_{1-6} -alkyl,
 $-O-(CH_2)_x$ -aryl, $-O-(CH_2)_x$ -cycloalkyl, $-O-(CH_2)_x$ -heterocycloalkyl,
 $-C(O)O-$ C_{1-6} -alkyl, $-C(O)-NH-$ C_{1-6} -alkyl, $-C(O)-N(C_{1-6}\text{-alkyl})_2$,
 2-oxy-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl or 3-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl;

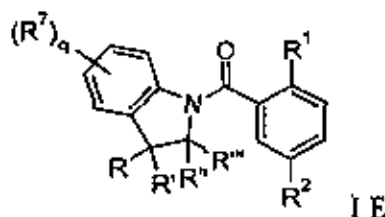
R, R' are independently from each other hydrogen or C_{1-6} -alkyl;

and wherein all aryl-, cycloalkyl-, cyclic amide, heterocycloalkyl- or 5 or 6 membered heteroaryl groups as defined for $R^1, R^{1'}, R^{1''}$ and R^3 to R^{10} may be unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, $=O$, halogen, C_{1-6} -alkyl, phenyl, C_{1-6} -alkyl substituted by halogen or C_{1-6} -alkoxy;

p is 1 or 2;
 x is 0, 1 or 2;
 y is 1 or 2;

and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

6. Compounds of formula I E according to claim 1



wherein

- R^1 is halogen, $-OR^{1'}$, $-SR^{1''}$, cycloalkyl, cyclic amide, heterocycloalkyl, aryl or 5- or 6-membered heteroaryl, containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen;
- $R^{1'}/R^{1''}$ are hydrogen, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyl substituted by halogen, $-(CH_2)_x$ -cycloalkyl or $-(CH_2)_x$ -aryl;
- R^2 is $-S(O)_2-$, C_{1-6} -alkyl, $-S(O)_2NH-$, C_{1-6} -alkyl, NO_2 or CN ;
- R^7 is hydrogen, hydroxy, halogen, $=O$, C_{1-6} -alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, C_{1-6} -alkoxy, CN , NO_2 , NH_2 , aryl, 5- or 6-membered heteroaryl

containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen, -NH-, C₁₋₆-alkyl, -N(C₁₋₆-alkyl)₂, cyclic amide, -C(O)-cyclic amide, S-, C₁₋₆-alkyl, -S(O)₂-, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkyl substituted by halogen, C₁₋₆-alkoxy substituted by halogen, C₁₋₆-alkyl substituted by hydroxy, -O-(CH₂)_y-, C₁₋₆-alkoxy, -O(CH₂)_yC(O)N(C₁₋₆-alkyl)₂, -C(O)-, C₁₋₆-alkyl, -O-(CH₂)_x-aryl, -O-(CH₂)_x-cycloalkyl, -O-(CH₂)_x-heterocycloalkyl, -C(O)O-, C₁₋₆-alkyl, -C(O)-NH-, C₁₋₆-alkyl, -C(O)-N(C₁₋₆-alkyl)₂, 2-oxy-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl or 3-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl;

R' and R'' in group e) may form together with -(CH₂)₄- a six membered ring; or

R, R', R'' and R''' are independently from each other hydrogen or, C₁₋₆-alkyl;

and wherein all aryl-, cycloalkyl-, cyclic amide, heterocycloalkyl- or 5 or 6 membered heteroaryl groups as defined for Rⁱ, R^{i'}, R^{i''} and R^{i'} may be unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, =O, halogen, C₁₋₆-alkyl, phenyl, C₁₋₆-alkyl substituted by halogen or, C₁₋₆-alkoxy;

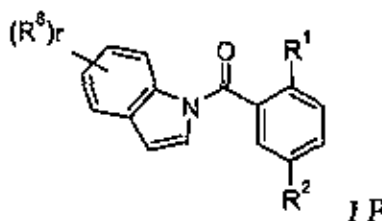
q is 1 or 2;

x is 0, 1 or 2;

y is 1 or 2;

and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

7. Compounds of formula I F according to claim 1



wherein

Rⁱ is halogen, -OR^{i'}, -SR^{i''}, cycloalkyl, cyclic amide, heterocycloalkyl, aryl or 5- or 6-membered heteroaryl, containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen;

R^{i'}/R^{i''} are hydrogen, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkyl substituted by halogen, -(CH₂)_x-cycloalkyl or -(CH₂)_x-aryl;

R^2 is $-S(O)_2-$, C_{1-6} -alkyl, $-S(O)_2NH-$, C_{1-6} -alkyl, NO_2 or CN ;

R^8 is hydrogen, hydroxy, halogen, $=O$, C_{1-6} -alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, C_{1-6} -alkoxy, CN , NO_2 , NH_2 , aryl, 5- or 6-membered heteroaryl containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen, $-NH-$, C_{1-6} -alkyl, $-N(C_{1-6}\text{-alkyl})_2$, cyclic amide, $-C(O)$ -cyclic amide, $S-$, C_{1-6} -alkyl, $-S(O)_2-$, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyl substituted by halogen, C_{1-6} -alkoxy substituted by halogen, C_{1-6} -alkyl substituted by hydroxy, $-O-(CH_2)_r$, C_{1-6} -alkoxy, $-O(CH_2)_rC(O)N(C_{1-6}\text{-alkyl})_2$, $-C(O)-$, C_{1-6} -alkyl, $-O-(CH_2)_x$ -aryl, $-O-(CH_2)_x$ -cycloalkyl, $-O-(CH_2)_x$ -heterocycloalkyl, $-C(O)O-$, C_{1-6} -alkyl, $-C(O)-NH-$, C_{1-6} -alkyl, $-C(O)-N(C_{1-6}\text{-alkyl})_2$, 2-oxy-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl or 3-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl;

and wherein all aryl-, cycloalkyl-, cyclic amide, heterocycloalkyl- or 5 or 6 membered heteroaryl groups as defined for R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$ and R^8 may be unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, $=O$, halogen, C_{1-6} -alkyl, phenyl, C_{1-6} -alkyl substituted by halogen or C_{1-6} -alkoxy;

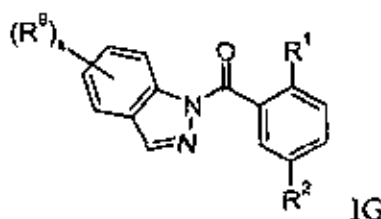
r is 1 or 2;

x is 0, 1 or 2;

y is 1 or 2;

and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

8. Compounds of formula I G according to claim 1



wherein

R^1 is halogen, $-OR^{1'}$, $-SR^{1''}$, cycloalkyl, cyclic amide, heterocycloalkyl, aryl or 5- or 6-membered heteroaryl, containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen;

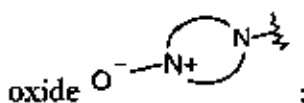
$R^{1'}/R^{1''}$ are hydrogen, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyl substituted by halogen, $-(CH_2)_x$ -cycloalkyl or $-(CH_2)_x$ -aryl;

112

R^2 is $-S(O)_2-$, C_{1-6} -alkyl, $-S(O)_2NH-$, C_{1-6} -alkyl, NO_2 or CN ;

R^9 is hydrogen, hydroxy, halogen, $=O$, C_{1-6} -alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, C_{1-6} -alkoxy, CN , NO_2 , NH_2 , aryl, 5- or 6-membered heteroaryl containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen, $-NH-$, C_{1-6} -alkyl, $-N(C_{1-6}\text{-alkyl})_2$, cyclic amide, $-C(O)$ -cyclic amide, $S-$, C_{1-6} -alkyl, $-S(O)_2-$, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyl substituted by halogen, C_{1-6} -alkoxy substituted by halogen, C_{1-6} -alkyl substituted by hydroxy, $-O-(CH_2)_y-$, C_{1-6} -alkoxy, $-O(CH_2)_yC(O)N(C_{1-6}\text{-alkyl})_2$, $-C(O)-$, C_{1-6} -alkyl, $-O-(CH_2)_x$ -aryl, $-O-(CH_2)_x$ -cycloalkyl, $-O-(CH_2)_x$ -heterocycloalkyl, $-C(O)O-$, C_{1-6} -alkyl, $-C(O)-NH-$, C_{1-6} -alkyl, $-C(O)-N(C_{1-6}\text{-alkyl})_2$, 2-oxy-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl or 3-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl;

and wherein the additional N-ring atom of the bicyclic amine may be available in form of its



and wherein all aryl-, cycloalkyl-, cyclic amide, heterocycloalkyl- or 5 or 6 membered heteroaryl groups as defined for R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$ and R^9 may be unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, $=O$, halogen, C_{1-6} -alkyl, phenyl, C_{1-6} -alkyl substituted by halogen or C_{1-6} -alkoxy;

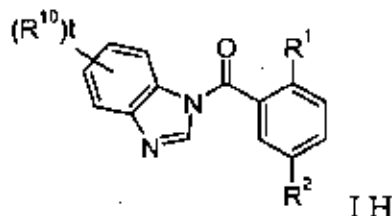
s is 1 or 2;

x is 0, 1 or 2;

y is 1 or 2;

and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof with the exception of (2-hydroxy-5-nitro-phenyl)-(6-nitro-indazol-1-yl)-methanone.

9. Compounds of formula I H according to claim 1



wherein

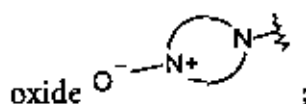
R^1 is halogen, $-OR^1$, $-SR^1$, cycloalkyl, cyclic amide, heterocycloalkyl, aryl or 5- or 6-membered heteroaryl, containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen;

R^1/R^1 are hydrogen, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyl substituted by halogen, $-(CH_2)_x$ -cycloalkyl or $-(CH_2)_x$ -aryl;

R^2 is $-S(O)_2-$, C_{1-6} -alkyl, $-S(O)_2NH-$, C_{1-6} -alkyl, NO_2 or CN ;

R^{10} is hydrogen, hydroxy, halogen, $=O$, C_{1-6} -alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, C_{1-6} -alkoxy, CN , NO_2 , NH_2 , aryl, 5- or 6-membered heteroaryl containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen, $-NH-$, C_{1-6} -alkyl, $-N(C_{1-6}\text{-alkyl})_2$, cyclic amide, $-C(O)$ -cyclic amide, $S-$, C_{1-6} -alkyl, $-S(O)_2-$, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyl substituted by halogen, C_{1-6} -alkoxy substituted by halogen, C_{1-6} -alkyl substituted by hydroxy, $-O-(CH_2)_y$, C_{1-6} -alkoxy, $-O(CH_2)_yC(O)N(C_{1-6}\text{-alkyl})_2$, $-C(O)-$, C_{1-6} -alkyl, $-O-(CH_2)_x$ -aryl, $-O-(CH_2)_x$ -cycloalkyl, $-O-(CH_2)_x$ -heterocycloalkyl, $-C(O)O-$, C_{1-6} -alkyl, $-C(O)-NH-$, C_{1-6} -alkyl, $-C(O)-N(C_{1-6}\text{-alkyl})_2$, 2-oxy-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl or 3-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl;

and wherein the additional N-ring atom of the bicyclic amine may be available in form of its



and wherein all aryl-, cycloalkyl-, cyclic amide, heterocycloalkyl- or 5 or 6 membered heteroaryl groups as defined for R^1 , R^1 , R^{10} and R^{10} may be unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, $=O$, halogen, C_{1-6} -alkyl, phenyl, C_{1-6} -alkyl substituted by halogen or C_{1-6} -alkoxy;

t is 1 or 2;

x is 0, 1 or 2;

y is 1 or 2;

and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

10. Compounds of general formula I A according to claims 1 and 2, wherein R^1 is OR^1 and R^1 is as described in claims 1 and 2.

114

11. Compounds of general formula I A according to claim 10, wherein the compounds are:

(5,6-dichloro-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-(2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-methanone,

rac-(5,6-dichloro-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,

[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-(5-trifluoromethyl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanone,

(5,6-dichloro-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-(2-isopropylsulfonyl-5-methanesulfonyl-phenyl)-methanone,

[5-methanesulfonyl-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-(5-trifluoromethyl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanone,

(5-chloro-6-methyl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,

(5-chloro-6-methoxy-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,

(5-ethylsulfonyl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,

(2-isobutoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-(5-trifluoromethyl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanone,

4-isopropoxy-N-methyl-3-(5-trifluoromethyl-1,3-dihydro-isoindole-2-carbonyl)-benzenesulfonamide,

(5-chloro-6-methyl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-[5-methanesulfonyl-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,

(5-chloro-6-methyl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-(2-isobutoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-methanone,

(5-chloro-6-ethylsulfonyl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-[5-methanesulfonyl-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,

(2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-(5-methoxy-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanone,

[[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-(5-methyl-6-trifluoromethyl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanone,

[[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-(5-methoxy-6-trifluoromethyl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanone,

[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-(5-trifluoromethoxy-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanone,

[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[5-(4-methyl-thiazol-2-

yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[5-(2-methyl-pyridin-4-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[5-(5-methyl-thiophen-3-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-(5-thiazol-2-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
(5-ethylsulfanyl-6-trifluoromethyl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,
(5-chloro-6-methoxy-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-[5-methanesulfonyl-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone
(5-chloro-6-methoxy-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-(2-isobutoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-methanone,
(5-fluoro-6-trifluoromethyl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,
(5-ethoxy-6-trifluoromethyl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-(2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-methanone,
(5-chloro-6-morpholin-4-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-(2-isobutoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-methanone,
(5-chloro-6-morpholin-4-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-(2-cyclobutylmethoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-methanone,
(2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[5-(tetrahydro-pyran-4-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[5-(tetrahydro-pyran-4-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
(2-isobutoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[5-(tetrahydro-pyran-4-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
(2-cyclopropylmethoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[5-(tetrahydro-pyran-4-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
(2-cyclobutylmethoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[5-(tetrahydro-pyran-4-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
[2-(2,2-dimethyl-propoxy)-5-methanesulfonyl-phenyl]-[5-(tetrahydro-pyran-4-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
[5-(3,3-difluoro-piperidin-1-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,
[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[5-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,

116

[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[(1R,5S)-5-(3-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[5-methyl-6-(tetrahydro-pyran-4-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[5-(tetrahydro-furan-3-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
[5-chloro-6-(tetrahydro-pyran-4-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,
[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[5-(tetrahydro-pyran-3-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[5-(pyridin-4-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[5-(pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[5-phenyl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
[5-(2-chloro-phenyl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,
[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[5-(thiophen-3-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[5-(4-methyl-thiophen-2-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[5-(3-methyl-thiophen-2-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
[5-(4-fluoro-phenyl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,
[5-(3-fluoro-phenyl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,
[5-(2-fluoro-phenyl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,
[5-(3,5-difluoro-phenyl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,
[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[5-(3-methoxy-phenyl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[5-(thiophen-2-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[5-(4-methyl-thiophen-

3-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-(5-pyrazol-1-yl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanone,
[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[5-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
[5-chloro-6-(tetrahydro-furan-3-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,
rac-(2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[5-(tetrahydro-furan-3-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
rac-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxy)-phenyl]-[5-(tetrahydro-furan-3-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
rac-(2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[5-(tetrahydro-pyran-3-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
[5-chloro-6-(3-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxy)-phenyl]-methanone,
rac-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxy)-phenyl]-[5-(tetrahydro-pyran-3-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
((1S,4S)-5-chloro-6-2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,
[5-fluoro-6-(tetrahydro-pyran-4-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,
[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[5-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
[5-(3-fluoro-oxetan-3-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,
[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[5-(3,3,3-trifluoro-propoxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
(5-fluoro-6-morpholin-4-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,
(5-fluoro-6-morpholin-4-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxy)-phenyl]-methanone,
(2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[5-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
[5-methanesulfonyl-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxy)-phenyl]-[5-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
[5-chloro-6-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,

118

[5-chloro-6-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-(2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-methanone,
[5-fluoro-6-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,
[5-fluoro-6-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-(2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-methanone,
[5-fluoro-6-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxy)-phenyl]-methanone or
[5-chloro-6-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxy)-phenyl]-methanone.

12. Compounds of general formula I A according to claims 1 and 2, wherein R¹ is unsubstituted or substituted phenyl, for example the following compounds:

(5-chloro-6-morpholin-4-yl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-(4-methanesulfonyl-biphenyl-2-yl)-methanone,
(5-chloro-6-morpholin-4-yl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-(3'-fluoro-4-methanesulfonyl-biphenyl-2-yl)-methanone,
(5-chloro-6-morpholin-4-yl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-(4'-fluoro-4-methanesulfonyl-biphenyl-2-yl)-methanone or
(4'-fluoro-4-methanesulfonyl-biphenyl-2-yl)-[5-(tetrahydro-pyran-4-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone.

13. Compounds of general formula I B according to claim 3, wherein the compounds are

(2-cyclobutylmethoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-(3-trifluoromethyl-5,7-dihydro-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-methanone,
(2-isobutoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-(3-trifluoromethyl-5,7-dihydro-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-methanone,
[5-methanesulfonyl-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-(3-trifluoromethyl-5,7-dihydro-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-methanone,
(4'-fluoro-4-methanesulfonyl-biphenyl-2-yl)-(3-trifluoromethyl-5,7-dihydro-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-methanone,
(3',4'-difluoro-4-methanesulfonyl-biphenyl-2-yl)-(3-trifluoromethyl-5,7-dihydro-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-methanone,
[5-methanesulfonyl-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxy)-phenyl]-(3-trifluoromethyl-5,7-dihydro-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-methanone,
[5-methanesulfonyl-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxy)-phenyl]-(3-trifluoromethyl-5,7-dihydro-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-methanone,

119

[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-(2-methyl-3-trifluoromethyl-5,7-dihydro-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-methanone,
[3-(4-fluoro-phenyl)-5,7-dihydro-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,
[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-(3-trifluoromethyl-5,7-dihydro-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-methanone or
[2-(4-fluoro-phenyl)-5,7-dihydro-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone

14. Compounds of general formula I C according to claim 4, wherein the compounds are:

(2-cyclobutylmethoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-(6-trifluoromethyl-1,3-dihydro-pyrrolo[3,4-c]pyridin-2-yl)-methanone,
(4'-fluoro-4-methanesulfonyl-biphenyl-2-yl)-(6-trifluoromethyl-1,3-dihydro-pyrrolo[3,4-c]pyridin-2-yl)-methanone,
(3',4'-difluoro-4-methanesulfonyl-biphenyl-2-yl)-(6-trifluoromethyl-1,3-dihydro-pyrrolo[3,4-c]pyridin-2-yl)-methanone,
[5-methanesulfonyl-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxy)-phenyl]-(6-trifluoromethyl-1,3-dihydro-pyrrolo[3,4-c]pyridin-2-yl)-methanone,
[5-methanesulfonyl-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxy)-phenyl]-(6-trifluoromethyl-1,3-dihydro-pyrrolo[3,4-c]pyridin-2-yl)-methanone,
[6-(4-fluoro-phenyl)-1,3-dihydro-pyrrolo[3,4-c]pyridin-2-yl]-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone or
[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-(6-morpholin-4-yl-1,3-dihydro-pyrrolo[3,4-c]pyridin-2-yl)-methanone.

15. Compounds of general formula I D according to claim 5, wherein the compounds are:

[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-(2-trifluoromethyl-5,7-dihydro-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)-methanone,
(2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-(2-trifluoromethyl-5,7-dihydro-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)-methanone,
(4-methanesulfonyl-biphenyl-2-yl)-(2-trifluoromethyl-5,7-dihydro-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)-methanone,
(2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-(2-methyl-5,7-dihydro-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)-methanone or
[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-(2-methyl-5,7-dihydro-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)-methanone.

120

16. Compounds of general formula I E according to claim 6, wherein the compounds are:

1-(4-methanesulfonyl-biphenyl-2-carbonyl)-2,3-dihydro-1H-indole-4-carbonitrile,
1-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-benzoyl]-2,3-dihydro-1H-indole-4-carboxylic acid methyl ester,
1-(2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-2,3-dihydro-1H-indole-4-carboxylic acid methyl ester or
(4-bromo-2,3-dihydro-indol-1-yl)-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone.

17. Compounds of general formula I F according to claim 7, wherein the compounds are:

(5-bromo-indol-1-yl)-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,
1-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-benzoyl]-1H-indole-6-carbonitrile,
(6-chloro-indol-1-yl)-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone or
(4-bromo-indol-1-yl)-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone.

18. Compounds of general formula I G according to claim 8, wherein the compounds are:

[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-(5-nitro-indazol-1-yl)-methanone,
(5-chloro-indazol-1-yl)-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone or
(5,7-Dichloro-indazol-1-yl)-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone.

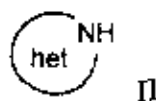
19. A compounds of general formula I H according to claim 9, wherein the compound is:

(5,6-dimethyl-benzoimidazol-1-yl)-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone.

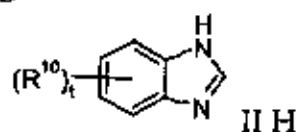
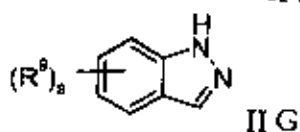
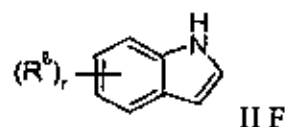
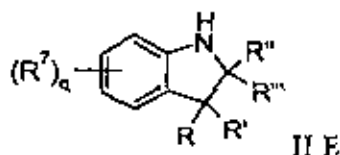
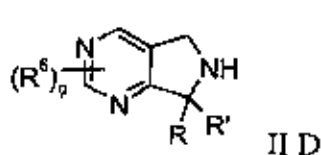
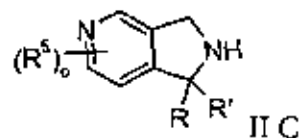
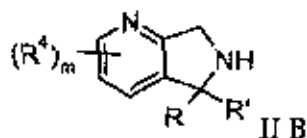
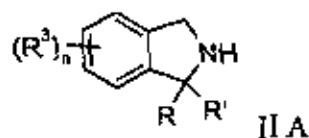
20. A process for preparing a compound of formula I as defined in claims 1 to 19, which process comprises

121

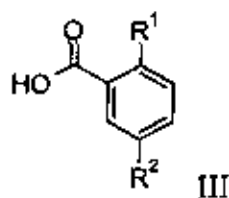
a) reacting a compound of formula



selected from the group consisting of

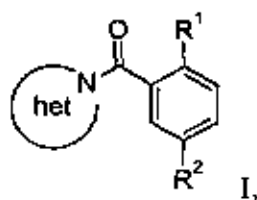


with a compound of formula



in the presence of an activating agent, such as TBTU,

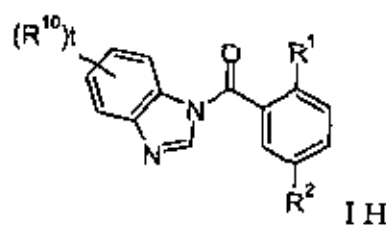
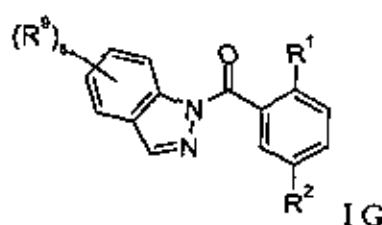
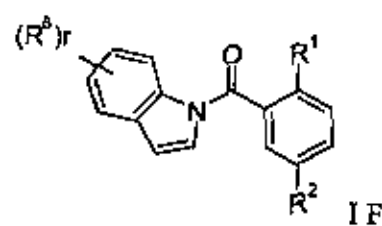
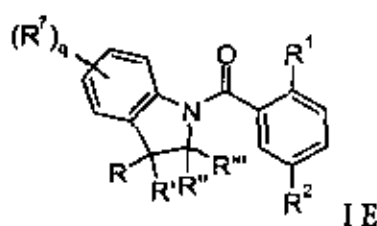
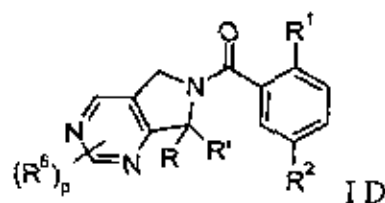
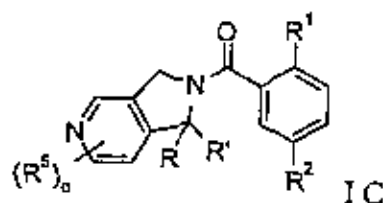
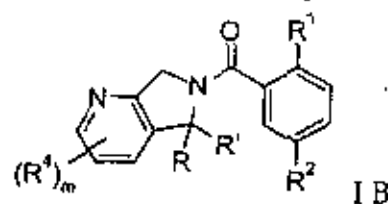
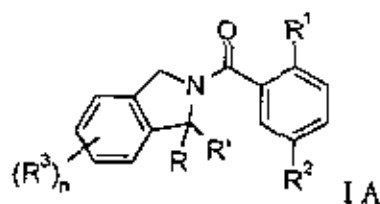
to a compound of formula



which include the following structures

- 250 -

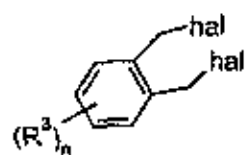
122



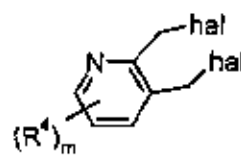
wherein the definitions are given in claim 1,

or

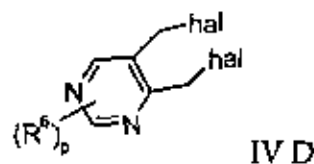
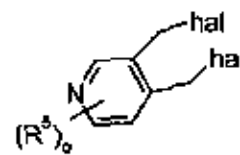
b) reacting a compound of formula



or



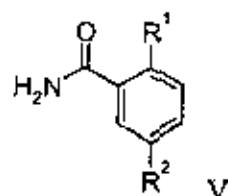
or



wherein hal is an halogen group such as Br or Cl

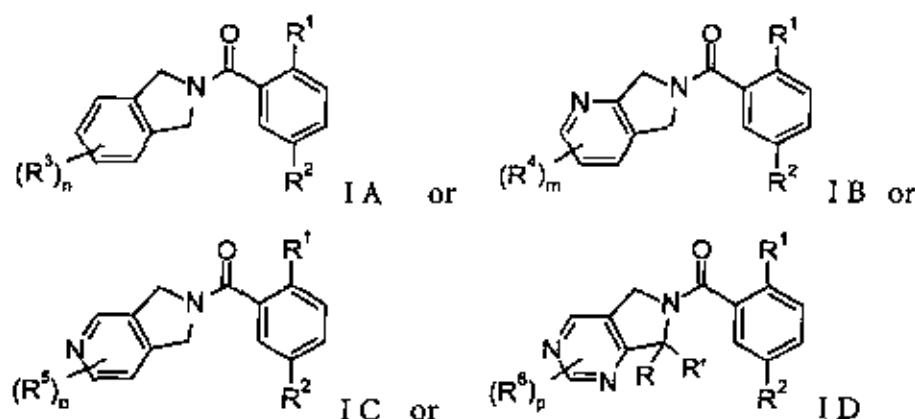
with a compound of formula

129



in the presence of a base, such as sodium hydride,

to compound of formulas



wherein the substituents are as defined in claim 1, and,

if desired, converting the compounds obtained into pharmaceutically acceptable acid addition salts.

21. A medicament containing one or more compounds as claimed in any one of claims 1 to 19 and pharmaceutically suitable excipients.

22. A medicament according to claim 21, wherein the illnesses are psychoses, pain, dysfunction in memory and learning, schizophrenia, dementia and other diseases in which cognitive processes are impaired, such as attention deficit disorders or Alzheimer's disease.

23. The use of a compound as claimed in any one of claims 1 to 19 for the manufacture of medicaments for the treatment of psychoses, pain, neurodegenerative dysfunction in memory and learning, schizophrenia, dementia and other diseases in which cognitive processes are impaired, such as attention deficit disorders or Alzheimer's disease.

126
126

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido 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.

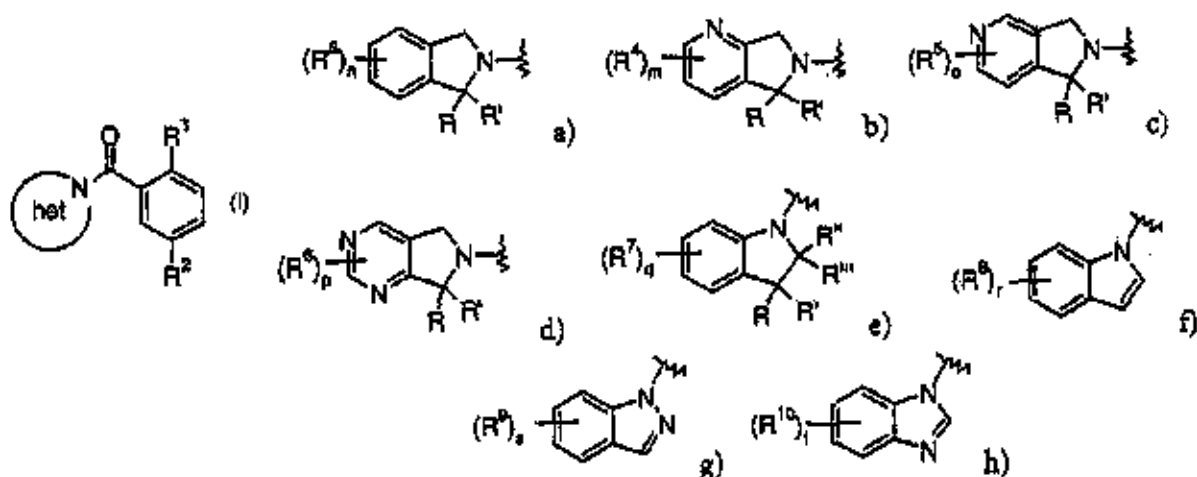
Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

FENIL METANONAS SUSTITUIDAS POR HETEROCÍCLICO COMO INHIBIDORES DEL TRANSPORTADOR 1 DE GLICINA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

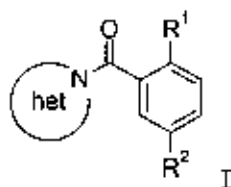
5

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I)



10 en donde (i) es una amina bicíclica aromática o parcialmente aromática, la cual puede contener uno o dos átomos de N adicionales, seleccionada del grupo que consiste de (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h) y a sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de la fórmula general I



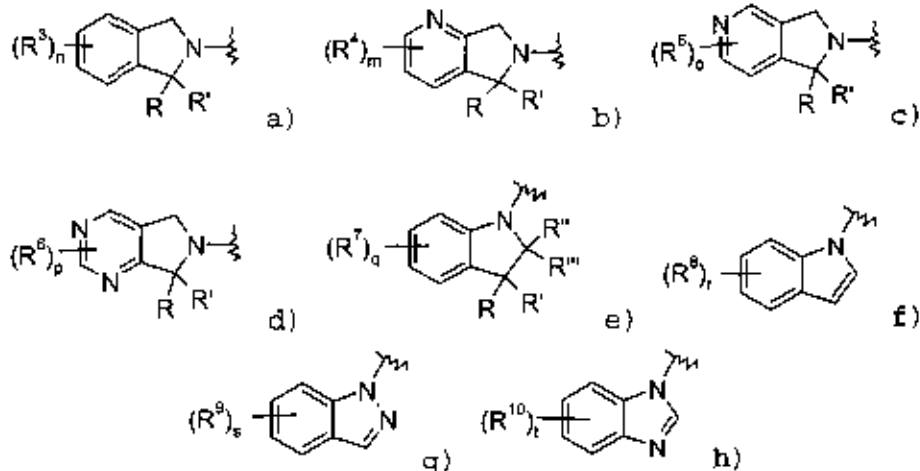
en la que

- 5 R^1 es halógeno, $-OR^{1'}$, $-SR^{1''}$, cicloalquilo, amida cíclica, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno;
- $R^{1'}/R^{1''}$ son hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior
- 10 sustituido por halógeno, $-(CH_2)_x$ -cicloalquilo o $-(CH_2)_x$ -arilo;
- R^2 es $-S(O)_2$ -alquilo inferior, $-S(O)_2NH$ -alquilo inferior, NO_2 o CN ;

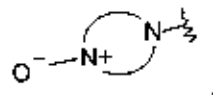


es una amina bicíclica aromática o parcialmente aromática, que puede contener uno o dos átomos de N adicionales,

15 elegida entre el grupo formado por



y en la que uno de los átomos adicionales del anillo N de la amina bicíclica aromática o parcialmente aromática puede estar disponible en forma de su óxido



- 5 R³ a R¹⁰ son hidrógeno, hidroxí, halógeno, =O, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi inferior, CN, NO₂, NH₂, arilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno,
- 10 -NH-alquilo inferior, -N(alquilo inferior)₂, amida cíclica, -C(O)-amida cíclica, -S-alquilo inferior, -S(O)₂-alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior sustituido por hidroxí, -O-(CH₂)_y-alcoxi inferior, -O(CH₂)_yC(O)N(alquilo inferior)₂, -C(O)-alquilo inferior, -O-(CH₂)_x-arilo, -O-(CH₂)_x-cicloalquilo, -O-(CH₂)_x-heterocicloalquilo, -C(O)O-alquilo inferior, -C(O)-NH-alquilo inferior, -C(O)-N(alquilo inferior)₂, 2-oxi-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo o 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo;
- 15
- 20

R' y R''' del grupo e) pueden formar junto con -(CH₂)₄- un anillo de seis eslabones; o

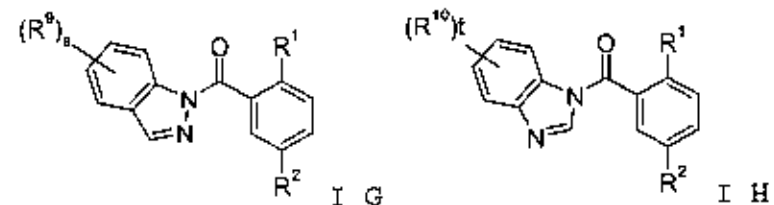
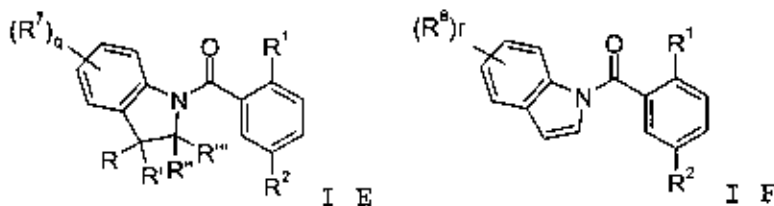
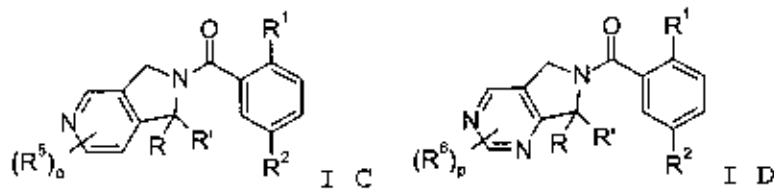
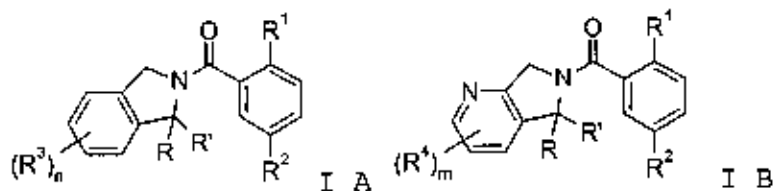
R, R', R'' y R''' con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo inferior;

- 25 y en la que todos los grupos arilo, cicloalquilo, amida cíclica, heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones definidos para R¹, R^{1'}, R^{1''} y de R³ a R¹⁰ pueden estar

129

y es 1 ó 2;

10 Compuestos contemplados por la presente invención son
los que se ajustan a las estructuras siguientes:



en las que se aplican las definiciones descritas anteriormente.

5

130

La presente invención se refiere también a procesos para la obtención de estos compuestos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización para el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos.

5 Ahora se ha encontrado de modo sorprendente que los compuestos de la fórmula general I son buenos inhibidores del transportador de glicina 1 (GlyT-1) y que tienen buena selectividad como inhibidores del transportador de glicina 2 (GlyT-2).

10 La esquizofrenia es una enfermedad neurológica devastadora y progresiva, caracterizada por síntomas positivos episódicos, tales como delirios, alucinaciones, trastornos mentales y psicosis y síntomas negativos persistentes, por ejemplo afecto plano, trastornos de atención y retiro de la
15 vida social y trastornos cognitivos (Lewis, D.A. y Lieberman, J.A., *Neuron* 28, 325-33, 2000). Durante décadas, la investigación se ha centrado en la hipótesis de la "hiperactividad dopaminérgica" que ha conducido a acciones terapéuticas que incluyen el bloqueo del sistema dopaminérgico (Vandenberg,
20 R.J. y Aubrey, K.R., *Exp. Opin. Ther. Targets* 5(4), 507-518, 2001; Nakazato, A. y Okuyama, S. y col., *Exp. Opin. Ther. Patents* 10(1), 75-98, 2000). Esta estrategia farmacológica apenas aborda los síntomas negativos y cognitivos, que son la mejor predicción del resultado funcional (Sharma, T., *Br. J. Psychiatry* 174 (supl. 28), 44-51, 1999).
25

A mediados de la década de los años 1960 se propuso un modelo complementario de esquizofrenia basándose en la acción psicomimética provocada por el bloqueo del sistema glutamato

debido a compuestos del tipo fenciclidina (PCP) y agentes afines (cetamina), que son antagonistas de receptores de NMDA no competitivos. De modo interesante se observa en voluntarios sanos que la acción psicomimética inducida por la PCP incorpora los síntomas positivos y negativos, así como la disfunción cognitiva, de modo que se parece mucho a la esquizofrenia de los pacientes (Javitt, D.C. y col., *Biol. Psychiatry* 45, 668-679, 1999). Además, los ratones transgénicos que expresan niveles reducidos de la subunidad NMDAR1 presentan anormalidades de comportamiento similares a las observadas en modelos de esquizofrenia inducidos farmacológicamente, confirmando al modelo en el que la actividad reducida del receptor de NMDA se traduce en un comportamiento similar a la esquizofrenia (Mohn, A.R. y col., *Cell* 98, 427-236, 1999).

La neurotransmisión del glutamato, en particular la actividad de receptor de NMDA, desempeña un papel crucial en la plasticidad sináptica, en el aprendizaje y en la memoria, de modo que los receptores de NMDA parece que sirven como palanca gradual para abrir el umbral de la plasticidad sináptica y la formación de memoria (Hebb, D.O., *The organization of behavior*, Wiley, NY, 1949; Bliss, T.V. y Collingridge, G.L., *Nature* 361, 31-39, 1993). Los ratones transgénicos que sobreexpresan la subunidad NR2B de la NMDA presentan una mayor plasticidad sináptica y una capacidad superior para el aprendizaje y la memoria (Tang, J.P. y col., *Nature* 401, 63-69, 1999).

Por lo tanto, si un déficit de glutamato está implicado en la patofisiología de la esquizofrenia, cabría suponer que la mejora de la transmisión del glutamato, en particular mediante la activación del receptor de NMDA, producirá efectos
5 no solo antipsicóticos, sino también de mejora cognitiva.

Se sabe que el aminoácido glicina tiene por lo menos dos funciones importantes en el SNC. Actúa como un aminoácido inhibidor, fijando los receptores de glicina sensibles a la estricnina e influyen en la actividad excitante, actuando
10 como un co-agonista esencial del glutamato para la función de receptor del N-metil-D-aspartato (NMDA). El glutamato se libera de un modo dependiente de la actividad en los terminales sinápticos, mientras que la glicina está aparentemente presente en un nivel más constante y parece que modula/con-
15 trola el receptor en su respuesta al glutamato.

Una de las vías más eficaces de controlar las concentraciones sinápticas del neurotransmisor consiste en influir en su reabsorción en las sinapsis. Los transportadores neurotransmisores, cuando se eliminan los neurotransmisores
20 del espacio extracelular, pueden controlar su vida útil extracelular y, de este modo, modular la magnitud de la transmisión sináptica (Gainetdinov, R.R. y col., Trends in Pharm. Sci. 23(8), 367-373, 2002).

Los transportadores de glicina, que forman parte del
25 grupo del sodio y del cloruro de neurotransmisores transportadores, desempeñan un papel importante en la terminación de las acciones glicinérgicas post-sinápticas y en el mantenimiento de una baja concentración extracelular de glicina

133

8

por reabsorción de la glicina en los terminales nerviosos presinápticos y envolviendo procesos gliales finos.

Se han clonado dos genes distintos de transportadores de glicina (GlyT-1 y GlyT-2) de cerebro de mamífero, que permiten obtener transportadores con una homología del ~50 % en la secuencia de aminoácidos. El GlyT-1 presenta cuatro isoformas que surgen de un empalme alternativo y del uso de un promotor alternativo (1a, 1b, 1c y 1d). Solamente se han encontrado dos de tales isoformas en el cerebro de roedores (GlyT-1a y GlyT-1b). El GlyT-2 presenta también un cierto grado de heterogeneidad. Se han identificado dos isoformas del GlyT-2 (2a y 2b) en cerebros de roedores. Se sabe que el GlyT-1 está ubicado en el SNC y en tejidos periféricos, mientras que el GlyT-2 es específico del SNC. El GlyT-1 tiene una distribución predominantemente glial y se ha encontrado no solo en zonas correspondientes a los receptores de glicina sensibles a la estricnina, sino también en zonas exteriores a los mismos, en las que se postula que intervienen en la modulación de la función del receptor del NMDA (López-Corcuera, B. y col., Mol. Mem. Biol. 18, 13-20, 2001). Por lo tanto, una estrategia para mejorar la actividad de los receptores de NMDA consiste en elevar la concentración de glicina en el microentorno local de los receptores del NMDA sináptico inhibiendo el transportador de la GlyT-1 (Bergereon, R. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95, 15730-15734, 1998; Chen, L. y col., J. Neurophysiol., 89 (2), 691-703, 2003).

Los inhibidores de transportadores de glicina son idóneos para el tratamiento de trastornos neurológicos y neuro-

9
psiquiátricos. La mayoría de estados patológicos implicados son psicosis, esquizofrenia (Armer, R.E. y Miller, D.J., Exp. Opin. Ther. Patents 11 (4), 563-572, 2001), los trastornos del ánimo psicótico, por ejemplo los trastornos depresivos graves, los trastornos de ánimo asociados con trastornos psicóticos, por ejemplo la manía o depresión aguda asociada con trastornos bipolares y los trastornos de ánimo asociados con la esquizofrenia, (Pralong, E.T. y col., Prog. Neurobiol. 67, 173-202, 2002), los trastornos autistas (Carlsson, M.L., J. Neural Transm. 105, 525-535, 1998), los trastornos cognitivos, tales como demencias, incluida la demencia resultante de la edad y la demencia senil del tipo Alzheimer, los trastornos de memoria en animales mamíferos, incluidos los humanos, los trastornos por déficit de atención y el dolor (Armer, R.E. y Miller, D.J., Exp. Opin. Ther. Patents 11 (4), 563-572, 2001).

Por consiguiente, una mayor activación de los receptores de NMDA mediante la inhibición del GlyT-1 conduce a agentes que pueden tratar la psicosis, la esquizofrenia, la demencia y otras enfermedades, en las que están alterados los procesos cognitivos, por ejemplo los trastornos por déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

Son objetos de la presente invención los compuestos de la fórmula general I propiamente dichos, el uso de los compuestos de la fórmula I y de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades relacionadas con la activación de los receptores del NMDA mediante la inhibición del Glyt-1, su

obtención, los medicamentos basados en un compuesto según con la invención y su producción así como el uso de los compuestos de la fórmula I para el control o prevención de enfermedades tales como la psicosis, la disfunción de la memoria y del aprendizaje, la esquizofrenia, la demencia y otras enfermedades en las que están alterados los procesos cognitivos, tales como los trastornos por déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

Las indicaciones preferidas para el uso de los compuestos de la presente invención son la esquizofrenia, el trastorno cognitivo y la enfermedad de Alzheimer.

Además, la invención abarca todas las mezclas racémicas, todos los enantiómeros correspondientes y/o isómeros ópticos.

15 Tal como se utiliza en esta descripción, el término "alquilo inferior" indica un grupo saturado de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo 20 preferidos son grupos de 1 - 4 átomos de carbono.

Tal como se utiliza en esta descripción, el término "cicloalquilo" indica un anillo carbonado saturado, que tiene de 3 a 6 átomos de carbono.

Tal como se emplea en esta descripción, el término 25 "heterocicloalquilo" indica un anillo carbonato saturado que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, tal como se definido antes, y en el que por lo menos un átomo de carbono se ha reemplazado por un heteroátomo elegido entre el grupo formado

por N, O y S. Los ejemplos de tales grupos son el tetrahidropiran-2-, -3- o -4-ilo, tetrahidrofurano-2- o -3-ilo, oxetan-3-ilo, [1,4]dioxin-2-ilo y similares.

Tal como se utiliza en esta descripción, el término "alquilo sustituido por halógeno" indica por ejemplo los grupos siguientes: CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_2CF_3 , CH_2CHF_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{C}[(\text{CH}_3)_2]-\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$, $\text{CF}_2\text{CHF}_2\text{CF}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ o $\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})\text{CH}_2\text{F}$. Son preferidos el CH_2CF_3 , el CF_3 y el $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$.

El término "alcoxi inferior" indica un resto saturado de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono ya definido antes y dicho resto está unido a través de un átomo de oxígeno.

El término "arilo" indica un anillo carbonado aromático de uno o dos ciclos, por ejemplo el fenilo, bencilo o naftilo.

El término "amina cíclica" indica un grupo heterocicloalquilo, ya definido antes, en el que el átomo de N está unido al grupo bicíclico aromático o parcialmente aromático o al anillo fenilo, del modo definido en la reivindicación 1, por ejemplo la piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, di-oxo-tiomorfolina, pirrolidina, pirazolina, imidazolidina, azetidina y similares. Tales grupos pueden estar sustituidos por uno o varios sustituyentes, elegidos entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, fenilo, alquilo inferior, alcoxi inferior y =O.

El término "heteroarilo de 5 ó 6 eslabones" indica por ejemplo furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazo-

lilo, triazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo o similares.

El término "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" abarca las sales de ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo del ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

10 Los compuestos más preferidos de la fórmula I son los de la fórmula I A.

Son compuestos especialmente preferidos de la fórmula I A aquellos, en los que R^1 es $OR^{1'}$ y $R^{1'}$ tiene el significado definido anteriormente.

15 Los siguientes compuestos específicos pertenecen a este grupo:

(5,6-dicloro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

rac-(5,6-dicloro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(5-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona,

(5,6-dicloro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isopropilsulfanil-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

25 [5-metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(5-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona,

(5-cloro-6-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

- (5-cloro-6-metoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il) - [5-metanosulfo-
nil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
(5-etilsulfanil-1,3-dihidro-isoindol-2-il) - [5-metanosulfonil-
2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
5 (2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil) - (5-trifluormetil-1,3-di-
hidro-isoindol-2-il)-metanona,
4-isopropoxi-N-metil-3-(5-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-
2-carbonil)-bencenosulfonamida,
(5-cloro-6-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-il) - [5-metanosulfo-
10 nil-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
(5-cloro-6-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-il) - (2-isobutoxi-5-
metanosulfonil-fenil)-metanona,
(5-cloro-6-etilsulfanil-1,3-dihidro-isoindol-2-il) - [5-metano-
sulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metano-
15 na,
(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil) - (5-metoxi-1,3-dihidro-
isoindol-2-il)-metanona,
[[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
nil] - (5-metil-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-me-
20 tanona,
[[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
nil] - (5-metoxi-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-me-
tanona,
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
25 nil] - (5-trifluormetoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona,
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
nil] - (5-(4-metil-tiazol-2-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-me-
tanona,

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(2-metil-piridin-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(5-metil-tiofen-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(5-tiazol-2-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona,
(5-etilsulfanil-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-

10 [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

(5-cloro-6-metoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona

(5-cloro-6-metoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isobutoxi-5-
15 metanosulfonil-fenil)-metanona,

(5-fluor-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

(5-etoxi-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

(5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

(5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

25 (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[5-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-

metanona,

(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil) - [5-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il] - metanona,

(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil) - [5-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il] - metanona,

(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil) - [5-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il] - metanona,

[2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-fenil] - [5-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il] - metanona,

10 [5-(3,3-difluor-piperidin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il] - [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil] - metanona,

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil] - [5-(2,2,2-trifluor-etil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il] - me-

15 tanona,

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil] - [(1R,5S)-5-(3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il] - metanona,

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil] - [5-metil-6-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il] - metanona,

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil] - [5-(tetrahidro-furan-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il] - metanona,

25 [5-cloro-6-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il] - [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil] - metanona,

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-

- nil] - [5-(tetrahidro-piran-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
- [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil] - (5-piridin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona,
- 5 [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil] - (5-piridin-3-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona,
- [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil] - (5-fenil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona,
- [5-(2-cloro-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il] - [5-metanosul-
- 10 fonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
- [5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil] - (5-tiofen-3-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona,
- [5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil] - [5-(4-metil-tiofen-2-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
- 15 [5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil] - [5-(3-metil-tiofen-2-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
- [5-(4-fluor-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il] - [5-metanosulfo-
- nil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
- [5-(3-fluor-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il] - [5-metanosul-
- 20 fonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
- [5-(2-fluor-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il] - [5-metanosulfo-
- nil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
- [5-(3,5-difluor-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il] - [5-metano-
- sulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
- 25 [5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil] - [5-(3-metoxi-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
- [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
- nil] - (5-tiofen-2-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona,

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(4-metil-tiofen-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(5-pirazol-1-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona,

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

[5-cloro-6-(tetrahidro-furan-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

rac-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[5-(tetrahidro-furan-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

rac-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-[5-(tetrahidro-furan-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

rac-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[5-(tetrahidro-piran-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

[5-cloro-6-(3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-metanona,

rac-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-[5-(tetrahidro-piran-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

((1S,4S)-5-cloro-6-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

[5-fluor-6-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-

il] - [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-
fenil] - metanona,

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
nil] - [5-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-

5 il] - metanona,

[5-(3-fluor-oxetan-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il] - [5-meta-
nosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil] - meta-
nona,

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
10 nil] - [5-(3,3,3-trifluor-propoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il] -
metanona,

(5-fluor-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il) - [5-meta-
nosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil] - meta-
nona,

15 (5-fluor-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il) - [5-meta-
nosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil] - metanona,
(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil) - [5-(tetrahidro-piran-4-
iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il] - metanona,

[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil] - [5-
20 (tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il] - meta-
nona,

[5-cloro-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-
il] - [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-
fenil] - metanona,

25 [5-cloro-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-
il] - (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil) - metanona,

(5-fluor-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-
il] - [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-

fenil]-metanona,

[5-fluor-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

[5-fluor-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-metanona o

[5-cloro-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-metanona.

10 Son también compuestos preferidos de la fórmula I A aquellos, en los que R¹ es fenilo sin sustituir o sustituido, por ejemplo los compuestos siguientes:

(5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-metanona,

15 (5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(3'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-metanona,

(5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-metanona o

(4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[5-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona.

20 Son preferidos los siguientes compuestos de la fórmula I B:

(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-metanona,

25 (2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-metanona,

[5-metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-

- 11) -metanona,
(4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il) - (3-trifluormetil-
5,7-dihidro-pirrololo[3,4-b]piridin-6-il) - metanona,
(3',4'-difluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il) - (3-trifluor-
5 metil-5,7-dihidro-pirrololo[3,4-b]piridin-6-il) - metanona,
[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi) - fenil] - (3-
trifluormetil-5,7-dihidro-pirrololo[3,4-b]piridin-6-il) - meta-
nona,
[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluor-propoxi) - fenil] - (3-
10 trifluormetil-5,7-dihidro-pirrololo[3,4-b]piridin-6-il) - meta-
nona,
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi) - fe-
nil] - (2-metil-3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrololo[3,4-b]pi-
ridin-6-il) - metanona,
15 [3-(4-fluor-fenil) - 5,7-dihidro-pirrololo[3,4-b]piridin-6-il] -
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi) - fe-
nil] - metanona,
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi) - fe-
nil] - (3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrololo[3,4-b]piridin-6-
20 il) - metanona o
[2-(4-fluor-fenil) - 5,7-dihidro-pirrololo[3,4-b]piridin-6-il] -
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi) - fe-
nil] - metanona.

Los compuestos preferidos de la fórmula IC son los si-
25 guientes:

- (2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil) - (6-trifluormetil-
1,3-dihidro-pirrololo[3,4-c]piridin-2-il) - metanona,
(4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il) - (6-trifluormetil-

- 1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-metanona,
(3',4'-difluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(6-trifluor-
metil-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-metanona,
[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-(6-
5 trifluormetil-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-meta-
nona,
[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluor-propoxi)-fenil]-(6-
trifluormetil-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-meta-
nona,
10 [6-(4-fluor-fenil)-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il]-
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
nil]-metanona o
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
nil]-(6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-
15 il)-metanona.

Los compuestos específicos de la fórmula I D son los
siguientes:

- [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
nil]-(2-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-
20 il)-metanona,
(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(2-trifluormetil-5,7-
dihidro-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-metanona,
(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(2-trifluormetil-5,7-dihidro-
pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-metanona,
25 (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(2-metil-5,7-dihidro-
pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-metanona o
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-

nil] - (2-metil-5,7-dihidro-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il) - metanona.

Los compuestos preferidos de la fórmula I E son:

1-(4-metanosulfonil-bifenil-2-carbonil)-2,3-dihidro-1H-indol-

5 4-carbonitrilo,

metil éster del ácido 1-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoil]-2,3-dihidro-1H-indol-4-carboxílico,

metil éster del ácido 1-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-carboxílico o

(4-bromo-2,3-dihidro-indol-1-il) - [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil] - metanona.

Los compuestos específicos de la fórmula I F son los siguientes:

15 (5-bromo-indol-1-il) - [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil] - metanona,

1-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoil]-1H-indol-6-carbonitrilo,

(6-cloro-indol-1-il) - [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil] - metanona o

(4-bromo-indol-1-il) - [5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil] - metanona.

Los compuestos específicos de la fórmula I G son los siguientes:

25 [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil] - (5-nitro-indazol-1-il) - metanona,

(5-cloro-indazol-1-il) - [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil] - metanona o

(5,7-dicloro-indazol-1-il) - [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona.

Un compuesto específico de la fórmula I H es el siguiente:

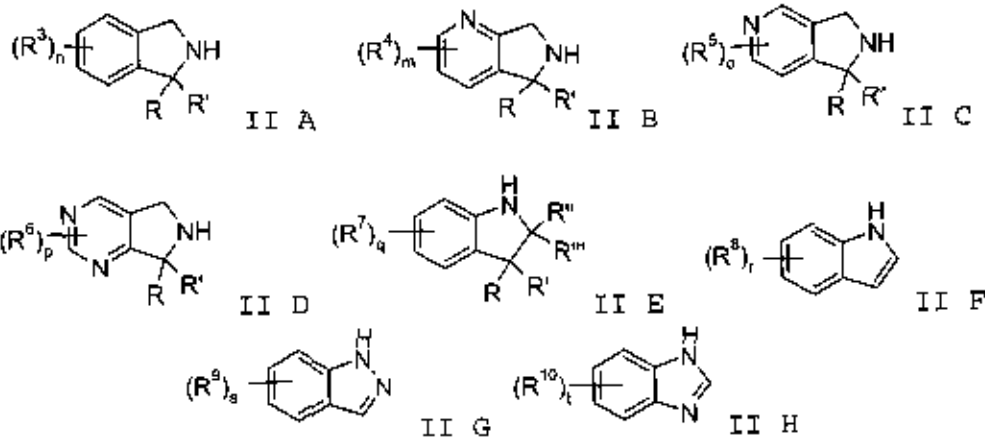
5 (5,6-dimetil-benzoimidazol-1-il) - [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona.

Los presentes compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica, por ejemplo, por un proceso descrito a continuación, que consiste en:

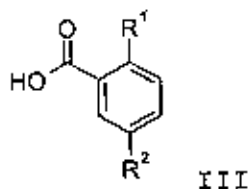
a) hacer reaccionar compuesto de la fórmula



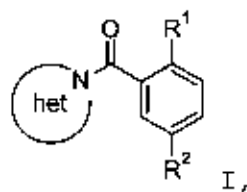
elegida entre el grupo formado por



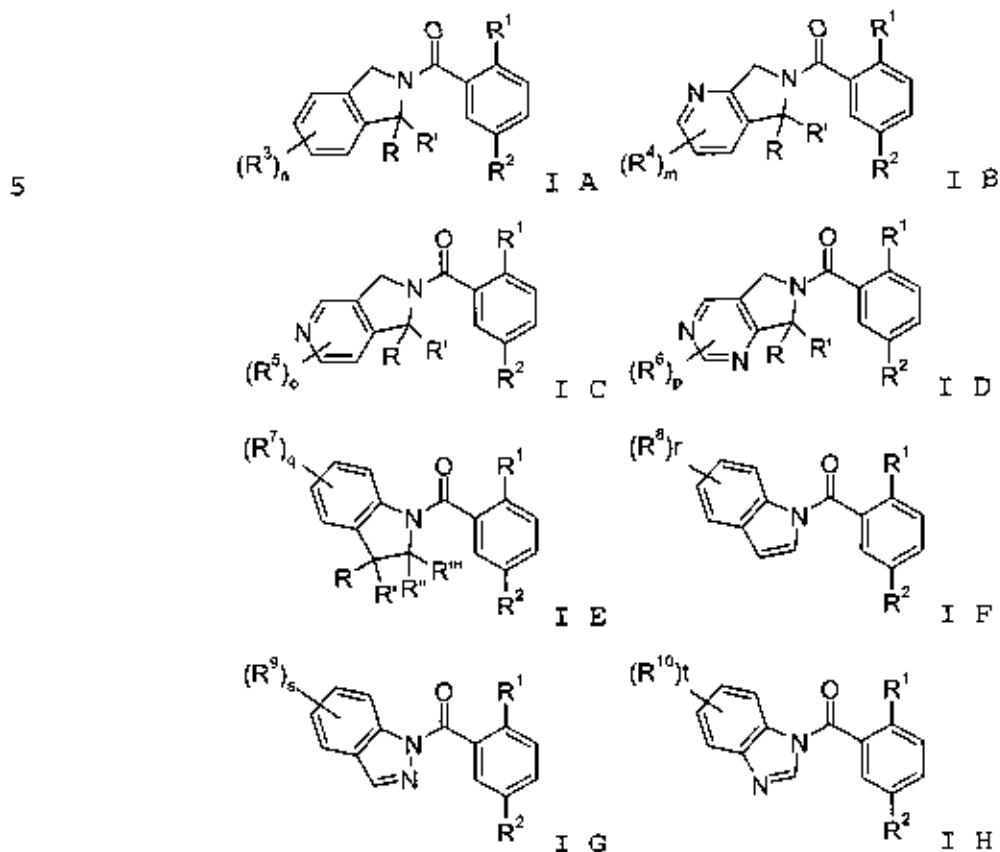
con un compuesto de la fórmula



en presencia de un agente activador, por ejemplo el TBTU, para obtener un compuesto de la fórmula



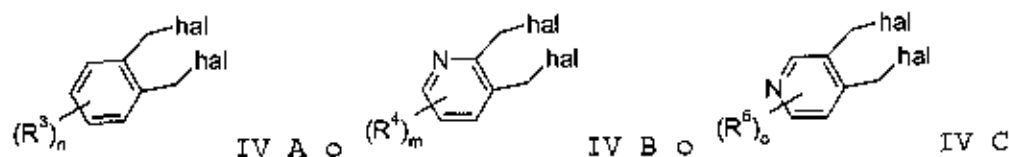
que incluye las estructuras siguientes:

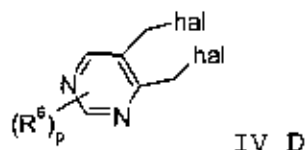


en las que las definiciones se han establecido antes,

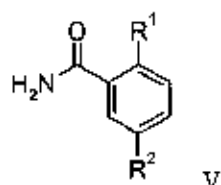
10 o

b) hacer reaccionar compuesto de la fórmula

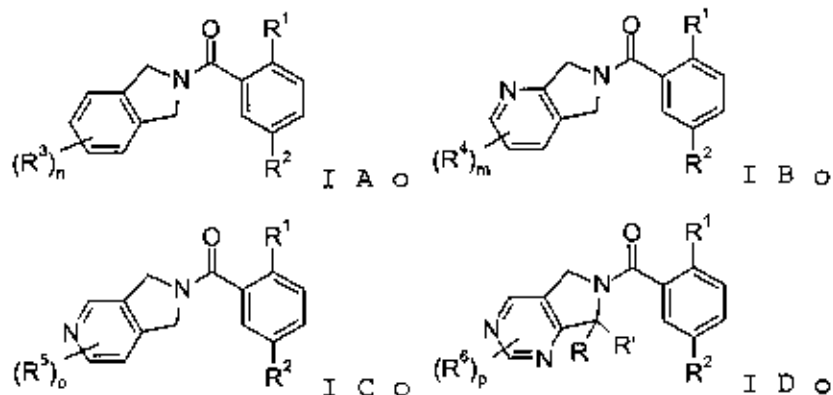




en las que hal es un grupo halógeno, por ejemplo Br o Cl,
con un compuesto de la fórmula



5 en presencia de una base, por ejemplo hidruro sódico,
para obtener un compuesto de las fórmulas



en las que los sustituyentes tienen los significados defi-
nidos anteriormente, y, si se desea, en convertir los com-
puestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéutica-
mente aceptables.

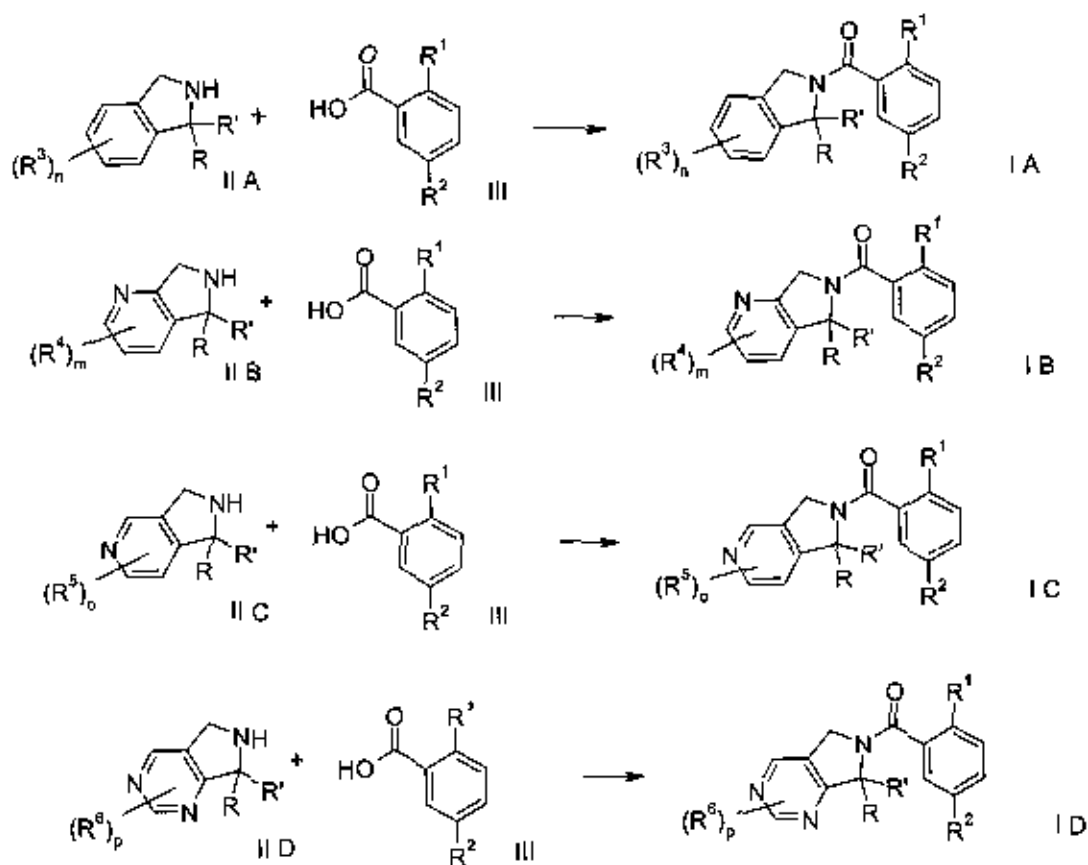
Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse con
arreglo a las variantes de proceso que se describen
15 anteriormente y a los siguientes esquemas 1 - 2. Los
materiales de partida son productos comerciales, son
compuestos conocidos por la bibliografía técnica química o
son compuestos que pueden obtenerse con arreglo a métodos ya
conocidos de la técnica.

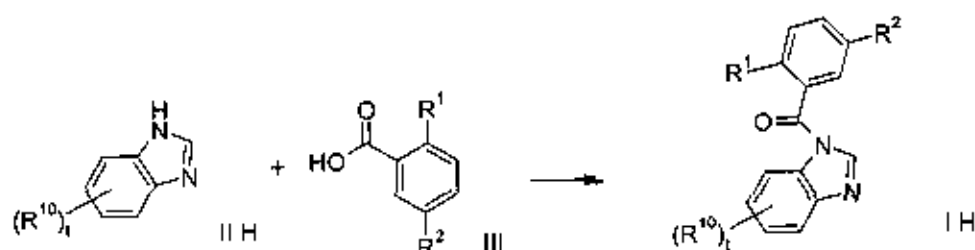
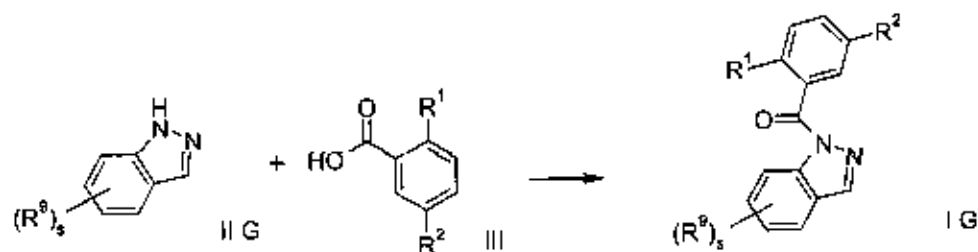
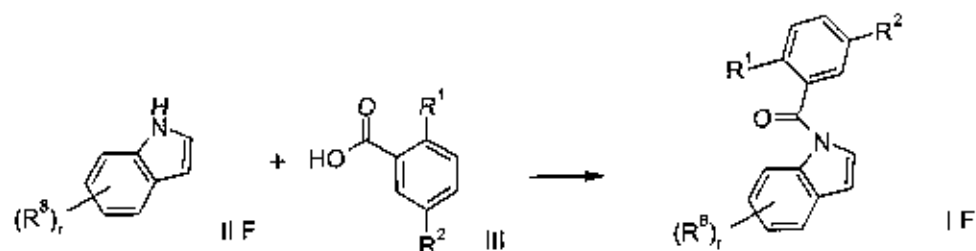
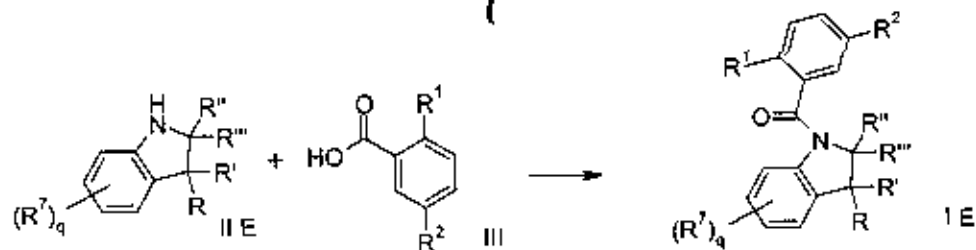
Se emplea la abreviatura siguiente:

TBTU = (tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio).

Esquema 1

5 Obtención de compuestos de las fórmulas I A, I B, I C, I D, I E, I F, I G y I H:





en las que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

Se trata un compuesto de la fórmula II (II A, II B, II C, II D, II E, II F, II G y II H) con un compuesto de la fórmula III en presencia de TBTU y una base, por ejemplo la N-etildisopropilamina, para obtener un compuesto de la fórmula I (I A, I B, I C, I D, I E, I F, I G y I H).

Esquema 2

Obtención de compuestos de las fórmulas I A, I B, I C y I D, siendo R y R' de general formula I hidrógeno:

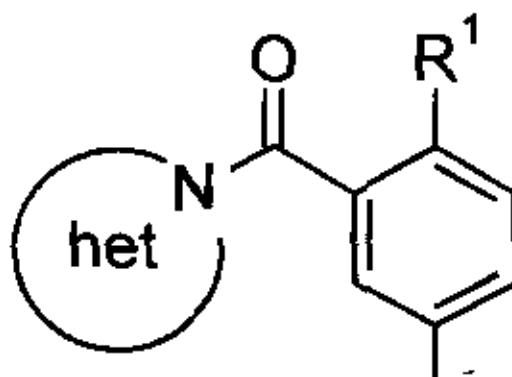
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite 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 reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ 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: reporte 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 CARACTERÍSTICA:



IMPORTE DE SOL. DE PATENTE
TOTAL :
TRAMITES DE SOL. DE PATENTE

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 está 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 él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

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, conferido a ALICIA LLOREDA 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. 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 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

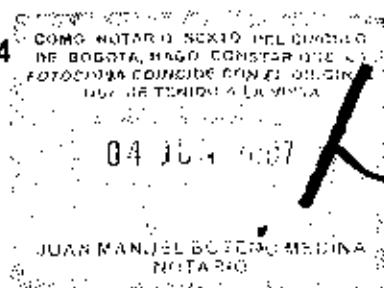
Fdo.: firma ilegible

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 confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004



Maria Mercedes Uribechea T.
Maria Mercedes Uribechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

Los 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 designe, 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, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, 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; and in case of opposition, where the proceedings be 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 17th day of August 2008.
F. Hoffmann-La Roche AG

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Basel

(ss)

Switzerland
Basel

{ss}

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mando otorgado 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 es comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 Junio 1997, 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.

On this 17th day of August 2004 personally Fridolin Klausner and Denise Strebel came both Swiss citizens and Swiss resident 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 Basilea, 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.

Notary Public (Notario Público).

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

Dr. P. Kuster
Notary

17.08.2004

2 Fr.

Dr. PETER KUSTER

Allg. Prot. - No. 20

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

COMO NOTARIO SUIZO DEL CANTON DE BASELSTADT, CERTIFICO QUE LA AUTOGRAFIA CONFORME A LA LEY SUIZA

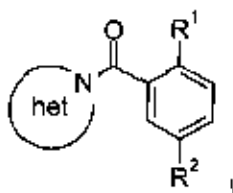
04

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 27-07-07 (30) Prioridad (31) No. Prioridad 05100813.4 (32) Fecha 07-02-05 (33) País EP		(51) Int Cl: C07D 209/44 (71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (72) Inventor(es): JOLIDON, Synese; MARQUIZIAN, Robert; NORCROSS, Roger, David y PINARD, Emmanuel. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 07-09-07 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 30-01-06 No. de solicitud: PCT/EP2006/000761		(87) Publicación internacional Fecha: 10-08-06 N° publicación: WO 2006/082001 A1	
(54) Título: FENIL METANONAS SUSTITUIDAS POR HETEROCÍCLICO COMO INHIBIDORES DEL TRANSPORTADOR 1 DE GLICINA			

Resumen - Reivindicación(es):

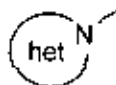
Reivindicación número 1.-

Compuestos de la fórmula general

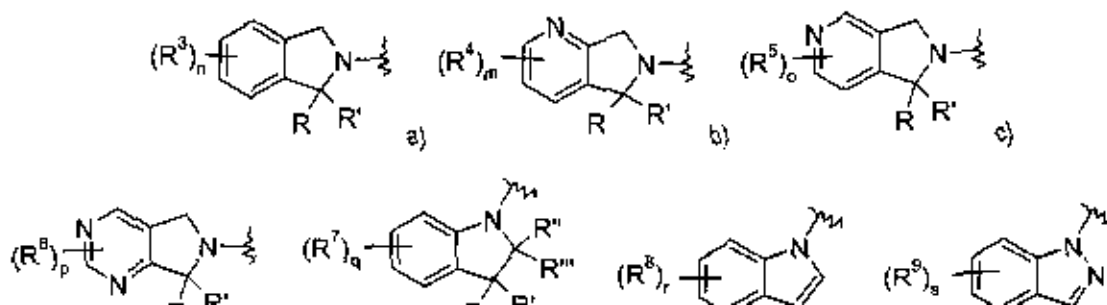


en la que

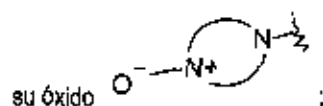
- R¹ es halógeno, -OR¹, -SR¹, cicloalquilo, amida cíclica, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno;
- R¹/R^{1'} son hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido por halógeno, -(CH₂)_x-cicloalquilo o -(CH₂)_x-arilo;
- R² es -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂NH-alquilo C₁₋₆, NO₂ o CN;



es una amina bicíclica aromática o parcialmente aromática, que puede contener uno o dos átomos de N adicionales, elegida entre el grupo formado por



y en la que un átomo adicional del anillo N de la amina bicíclica aromática o parcialmente aromática puede estar disponible en forma de



R^3 a R^{10} son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, =O, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi C_{1-6} , CN, NO_2 , NH_2 , arilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre y nitrógeno, -NH-alquilo C_{1-6} , -N(alquilo C_{1-6})₂, amida cíclica, -C(O)-amida cíclica, S-alquilo C_{1-6} , -S(O)₂-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno, alcoxi C_{1-6} sustituido por halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido por hidroxilo, -O-(CH₂)_y-alcoxi C_{1-6} , -O(CH₂)_y-C(O)N(alquilo C_{1-6})₂, -C(O)-alquilo C_{1-6} , -O-(CH₂)_x-arilo, -O-(CH₂)_x-cicloalquilo, -O-(CH₂)_x-heterocicloalquilo, -C(O)O-alquilo C_{1-6} , -C(O)-NH-alquilo C_{1-6} , -C(O)-N(alquilo C_{1-6})₂, 2-oxi-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo o 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo;

R' y R'' del grupo e) pueden formar junto con -(CH₂)₄- un anillo de seis eslabones; o

R , R' , R'' y R''' con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

y en la que todos los grupos arilo, cicloalquilo, amida cíclica, heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones definidos para R' , R'' , R''' y de R^3 a R^{10} pueden estar sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, =O, halógeno, alquilo C_{1-6} , fenilo, alquilo C_{1-6} sustituido por halógeno o alcoxi C_{1-6} ;

n, m, o, p, q, r, s y t son el número 1 ó 2;

x es 0, 1 ó 2;

y es 1 ó 2;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos, con la excepción de (2-hidroxilo-5-nitro-fenil)-(6-nitroimidazol-1-il)-melanona.

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2006/000761

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

INV. C07D209/44 C07D403/04 C07D471/04 C07D209/08 C07D231/56
C07D235/06 C07D417/04 C07D401/04 C07D409/04 C07D487/04
C07D209/88 C07D405/04 C07D491/08 C07D498/08 C07D413/04

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

C07D A61K

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Internacional, WPI Dato, CHEM ABS Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	EL-GHANDOUR Y COL.: "Síntesis de algunos derivados de 6-nitro y 6-cloroindazol" EGYPTIAN JOURNAL OF PHARMACOLOGICAL SCIENCES, vol. 29, 1988, páginas 545-551, XP8062926 Compuesto. Hitable 1	1, 8, 22
A	WO 99/44596 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V; LUYTEN, WALTER, HERMAN, MARIA, LOUIS; JANSS) 10 de Septiembre de 1999 (1999-09-10) el documento completo	1-26
A	WO 2004/037800 A (GLAXO GROUP LIMITED; BEST, DESMOND, JOHN; BRUTON, GORDON; HEIGHTMAN, T) 6 de Mayo de 2004 (2004-05-06) el documento completo	1-26

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

- 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular
- 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional
- 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)
- 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios
- 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

- 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención
- 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo
- 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica
- 'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/EP2006/000761

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 02/00602 A (PFIZER PRODUCTS INC; LOWE, JOHN, ADAMS, III) 3 de Enero de 2002 (2002-01-03) el documento completo -----	1-26

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
 PCT/EP2006/000761

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 9944596	A	10-09-1999	AU	3408999 A	20-09-1999
			BG	104685 A	30-04-2001
			BR	9907951 A	30-01-2001
			CA	2322164 A1	10-09-1999
			CN	1292698 A	25-04-2001
			EE	200000482 A	15-02-2002
			HR	20000523 A1	28-02-2001
			HU	0101048 A2	28-10-2001
			JP	2002505277 T	19-02-2002
			NO	20004431 A	30-10-2000
			PL	343435 A1	13-08-2001
			SK	13082000 A3	12-03-2001
			TR	200002567 T2	21-11-2000
WO 2004037800	A	06-05-2004	AU	2003274053 A1	13-05-2004
			EP	1554260 A1	20-07-2005
			US	2006052597 A1	09-03-2006
WO 0200602	A	03-01-2002	AT	281427 T	15-11-2004
			AU	7440701 A	08-01-2002
			DE	60106914 D1	09-12-2004
			DE	60106914 T2	08-12-2005
			DK	1294677 T3	07-02-2005
			EP	1294677 A1	26-03-2003
			ES	2230326 T3	01-05-2005
			JP	2004501892 T	22-01-2004
			PT	1294677 T	31-01-2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/000761

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D209/44 C07D403/04 C07D471/04 C07D209/08 C07D231/56 C07D235/06 C07D417/04 C07D401/04 C07D409/04 C07D487/04 C07D209/88 C07D405/04 C07D491/08 C07D498/08 C07D413/04				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, 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	EL-GHANDOUR ET AL.: "Synthesis of certain 6-nitro and 6-chloroindazole derivatives" EGYPTIAN JOURNAL OF PHARMACOLOGICAL SCIENCES, vol. 29, 1988, pages 545-551, XP8062926 Cpd. II table 1	1,8,22		
A	WO 99/44596 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.; LUYTEN, WALTER, HERMAN, MARIA, LOUIS; JANSSEN) 10 September 1999 (1999-09-10) the whole document	1-26		
A	WO 2004/037800 A (GLAXO GROUP LIMITED; BEST, DESMOND, JOHN; BRUTON, GORDON; HEIGHTMAN, T) 6 May 2004 (2004-05-06) the whole document	1-26		
-/-				
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.		☒ See patent family annex.		
Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the International filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specified) "D" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed "Y" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family				
Date of the actual completion of the International search 12 April 2006		Date of mailing of the International search report 26/04/2006		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5818 Papeete 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 499 NL Fax. (+31-70) 340-3916		Authorized officer Fritz, M		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/000761

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WD 02/00602 A (PFIZER PRODUCTS INC; LOWE, JOHN, ADAMS, III) 3 January 2002 (2002-01-03) the whole document	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/000761

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9944596 A	10-09-1999	AU 3408999 A	20-09-1999
		BG 104685 A	30-04-2001
		BR 9907951 A	30-01-2001
		CA 2322164 A1	10-09-1999
		CN 1292698 A	25-04-2001
		EE 200000482 A	15-02-2002
		HR 20000523 A1	28-02-2001
		HU 0101048 A2	28-10-2001
		JP 2002505277 T	19-02-2002
		NO 20004431 A	30-10-2000
		PL 343435 A1	13-08-2001
		SK 13082000 A3	12-03-2001
		TR 200002567 T2	21-11-2000
WO 2004037800 A	06-05-2004	AU 2003274053 A1	13-05-2004
		EP 1554260 A1	20-07-2005
		US 2006052597 A1	09-03-2006
WO 0200602 A	03-01-2002	AT 281427 T	15-11-2004
		AU 7440701 A	08-01-2002
		DE 60106914 D1	09-12-2004
		DE 60106914 T2	08-12-2005
		DK 1294677 T3	07-02-2005
		EP 1294677 A1	26-03-2003
		ES 2230326 T3	01-05-2005
		JP 2004501892 T	22-01-2004
		PT 1294677 T	31-01-2005

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
10 August 2006 (10.08.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/082001 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 209/44 (2006.01) C07D 409/04 (2006.01)
 C07D 403/04 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
 C07D 473/04 (2006.01) C07D 209/88 (2006.01)
 C07D 209/08 (2006.01) C07D 405/04 (2006.01)
 C07D 231/56 (2006.01) C07D 491/08 (2006.01)
 C07D 235/06 (2006.01) C07D 498/08 (2006.01)
 C07D 417/04 (2006.01) C07D 413/04 (2006.01)
 C07D 401/04 (2006.01)

PINARD, Emmanuel [FR/FR]; 7, rue de Pajo, F-68480
Linsdorf (FR).(74) Agent: POPPE, Regina; Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (CH).

(21) International Application Number:

PCT/EP2006/000761

(22) International Filing Date: 30 January 2006 (30.01.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

05100813A 7 February 2005 (07.02.2005) EP

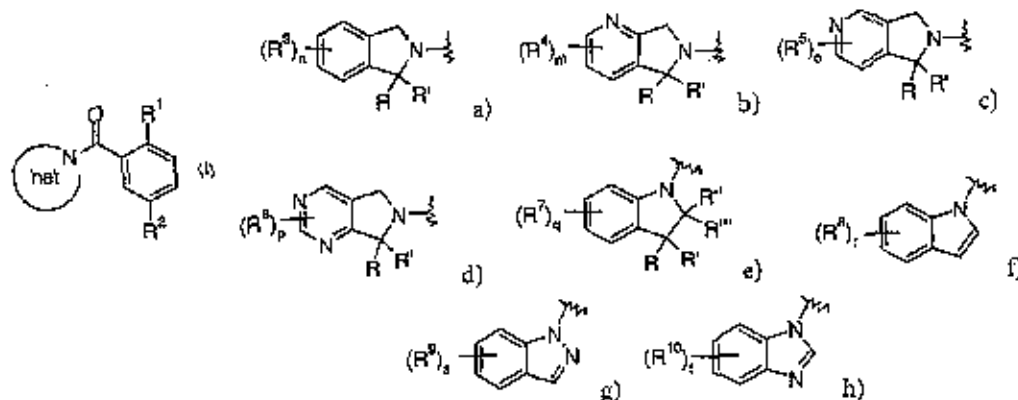
(71) Applicant (for all designated States except US): F.HOFF-
MANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse
124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): JOUJON,
Synese [CH/CH]; Stutzhalde 2, CH-4223 Blauen (CH).
NARQUIZIAN, Robert [FR/FR]; 4, Rue de Mon-
treux, F-68300 St. Louis (FR). NORCROSS, Roger,
David [GB/CH]; Maetteli 244, CH-4305 Olten (CH).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HT, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

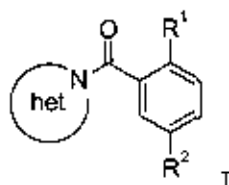
Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.(54) Title: HETEROCYCLIC SUBSTITUTED PHENYL METHANONES AS INHIBITORS OF THE GLYCINE TRANS-
PORTER 1(57) Abstract: The present invention relates to compounds of general formula (I) wherein (i) is an aromatic or partially aromatic
bicyclic amine, which may contain one or two additional N-atoms, selected from the group consisting of (a), (b), (c), (d), (e), (f),
(g), (h) and to pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula general

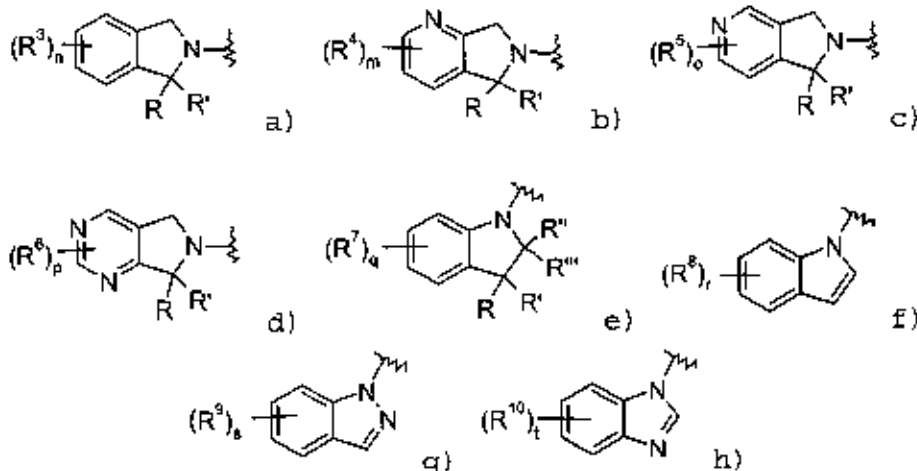


en la que

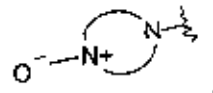
- 5 R^1 es halógeno, $-OR^{1'}$, $-SR^{1''}$, cicloalquilo, amida cíclica, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno;
- 10 $R^{1'}/R^{1''}$ son hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, $-(CH_2)_x$ -cicloalquilo o $-(CH_2)_x$ -arilo;
- R^2 es $-S(O)_2$ -alquilo inferior, $-S(O)_2NH$ -alquilo inferior, NO_2 o CN ;



- es una amina bicíclica aromática o parcialmente aromática, que puede contener uno o dos átomos de N adicionales, elegida entre el grupo formado por
- 15



y en la que un átomo adicional del anillo N de la amina bicíclica aromática o parcialmente aromática puede estar disponible en forma de su óxido



- 5 R^3 a R^{10} son hidrógeno, hidroxí, halógeno, =O, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi inferior, CN, NO_2 , NH_2 , arilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno,
- 10 -NH-alquilo inferior, -N(alquilo inferior) $_2$, amida cíclica, -C(O)-amida cíclica, S-alquilo inferior, -S(O) $_2$ -alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior sustituido por hidroxí, -O-(CH $_2$) $_y$ -alcoxi inferior, -O(CH $_2$) $_y$ C(O)N(alquilo inferior) $_2$, -C(O)-alquilo inferior, -O-(CH $_2$) $_x$ -arilo, -O-(CH $_2$) $_x$ -cicloalquilo, -O-(CH $_2$) $_x$ -heterocicloalquilo, -C(O)O-alquilo inferior, -C(O)-NH-alquilo inferior, -C(O)-N(alquilo inferior) $_2$, 2-oxi-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo o 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo;
- 15
- 20 R' y R''' del grupo e) pueden formar junto con -(CH $_2$) $_4$ - un anillo de seis eslabones; o
- R , R' , R'' y R''' con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo inferior;
- 25 y en la que todos los grupos arilo, cicloalquilo, amida cíclica, heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones definidos para R^1 , R^1 , $R^{1''}$ y R^3 a R^{10} pueden estar

sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxil, =O, halógeno, alquilo inferior, fenilo, alquilo inferior sustituido por halógeno o alcoxi inferior;

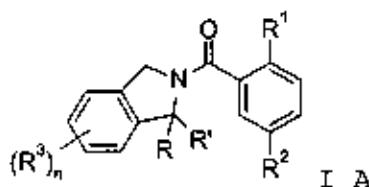
5 n, m, o, p, q, r, s y t son el número 1 ó 2;

x es 0, 1 ó 2;

y es 1 ó 2;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 2. Compuestos de la fórmula I A según la reivindicación 1,



en la que

R¹ es halógeno, -OR^{1'}, -SR^{1''}, cicloalquilo, amida cíclica,
15 heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno;

R^{1'}/R^{1''} son hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, -(CH₂)_x-cicloalquilo o -(CH₂)_x-
20 arilo;

R² es -S(O)₂-alquilo inferior, -S(O)₂NH-alquilo inferior, NO₂ o CN;

R³ es hidrógeno, hidroxil, halógeno, =O, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi inferior, CN,
25 NO₂, NH₂, arilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que

72

contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno, -NH-alquilo inferior, -N(alquilo inferior)₂, amida cíclica, -C(O)-amida cíclica, S-alquilo inferior, -S(O)₂-alquilo inferior, 5 alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior sustituido por hidroxilo, -O-(CH₂)_y-alcoxi inferior, -O(CH₂)_yC(O)N(alquilo inferior)₂, -C(O)-alquilo inferior, -O-(CH₂)_x-arilo, -O-(CH₂)_x-cicloalquilo, -O-(CH₂)_x-heterocicloalquilo, -C(O)O-alquilo inferior, 10 -C(O)-NH-alquilo inferior, -C(O)-N(alquilo inferior)₂, 2-oxi-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo o 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo;

R y R', con independencia entre sí, son hidrógeno o alquilo inferior; 15

y en la que todos los grupos arilo, cicloalquilo, amida cíclica, heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones definidos para R¹, R^{1'}, R^{1''} y R³ pueden estar sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, =O, 20 halógeno, alquilo inferior, fenilo, alquilo inferior sustituido por halógeno o alcoxi inferior;

n es el número 1 ó 2;

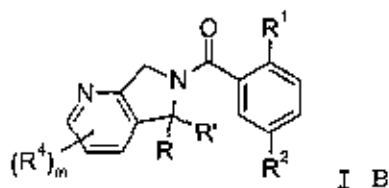
x es 0, 1 ó 2;

25 y es 1 ó 2;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

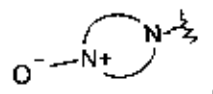
3. Compuestos de la fórmula I B según la reivindicación

1



en la que

- 5 R^1 es halógeno, $-OR^{1'}$, $-SR^{1''}$, cicloalquilo, amida cíclica, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno; $R^{1'}/R^{1''}$ son hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior
- 10 sustituido por halógeno, $-(CH_2)_x$ -cicloalquilo o $-(CH_2)_x$ -arilo;
- R^2 es $-S(O)_2$ -alquilo inferior, $-S(O)_2NH$ -alquilo inferior, NO_2 o CN ;
- y en la que el átomo adicional del anillo N de la amina
- 15 bicíclica puede estar disponible en forma de su óxido



- R^4 es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, $=O$, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi inferior, CN , NO_2 , NH_2 , arilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que
- 20 contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno, $-NH$ -alquilo inferior, $-N$ (alquilo inferior) $_2$, amida cíclica, $-C(O)$ -amida cíclica, S -alquilo inferior, $-S(O)_2$ -alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno,

alcoxi inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior sustituido por hidroxilo, $-O-(CH_2)_y$ -alcoxi inferior, $-O(CH_2)_yC(O)N(\text{alquilo inferior})_2$, $-C(O)$ -alquilo inferior, $-O-(CH_2)_x$ -arilo, $-O-(CH_2)_x$ -cicloalquilo, $-O-(CH_2)_x$ -heterocicloalquilo, $-C(O)O$ -alquilo inferior, $-C(O)-NH$ -alquilo inferior, $-C(O)-N(\text{alquilo inferior})_2$, 2-oxi-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo o 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo;

R y R', con independencia entre sí, son hidrógeno o alquilo inferior;

y en la que todos los grupos arilo, cicloalquilo, amida cíclica, heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones definidos para R¹, R^{1'}, R^{1''} y R⁴ pueden estar sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, =O, halógeno, alquilo inferior, fenilo, alquilo inferior sustituido por halógeno o alcoxi inferior;

m es el número 1 ó 2;

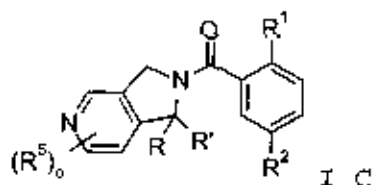
x es 0, 1 ó 2;

y es 1 ó 2;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

4. Compuestos de la fórmula I C según la reivindicación

1



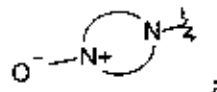
en la que

R^1 es halógeno, $-OR^{1'}$, $-SR^{1''}$, cicloalquilo, amida cíclica, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno;

$R^{1'}/R^{1''}$ son hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, $-(CH_2)_x$ -cicloalquilo o $-(CH_2)_x$ -arilo;

R^2 es $-S(O)_2$ -alquilo inferior, $-S(O)_2NH$ -alquilo inferior, NO_2 o CN ;

y en la que el átomo adicional del anillo N de la amina bicíclica puede estar disponible en forma de su óxido



R^5 es hidrógeno, hidroxí, halógeno, $=O$, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi inferior, CN , NO_2 , NH_2 , arilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno, $-NH$ -alquilo inferior, $-N(\text{alquilo inferior})_2$, amida cíclica, $-C(O)$ -amida cíclica, S -alquilo inferior, $-S(O)_2$ -alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior sustituido por hidroxí, $-O-(CH_2)_y$ -alcoxi inferior, $-O(CH_2)_yC(O)N(\text{alquilo inferior})_2$, $-C(O)$ -alquilo inferior, $-O-(CH_2)_x$ -arilo, $-O-(CH_2)_x$ -cicloalquilo, $-O-(CH_2)_x$ -heterocicloalquilo, $-C(O)O$ -alquilo inferior, $-C(O)-NH$ -alquilo inferior, $-C(O)-N(\text{alquilo inferior})_2$, 2-

26

oxi-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo o 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo;

R y R', con independencia entre sí, son hidrógeno o alquilo inferior;

- 5 y en la que todos los grupos arilo, cicloalquilo, amida cíclica, heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones definidos para R¹, R^{1'}, R^{1''} y R⁵ pueden estar sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidróxi, =O,
- 10 halógeno, alquilo inferior, fenilo, alquilo inferior sustituido por halógeno o alcoxi inferior;

o es el número 1 ó 2;

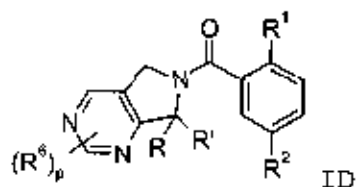
x es 0, 1 ó 2;

y es 1 ó 2;

- 15 y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5. Compuestos de la fórmula I D según la reivindicación

1



- 20 en la que

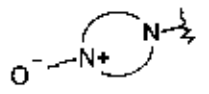
R¹ es halógeno, -OR^{1'}, -SR^{1''}, cicloalquilo, amida cíclica, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno;

$R^1/R^{1'}$ son hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, $-(CH_2)_x$ -cicloalquilo o $-(CH_2)_x$ -arilo;

R^2 es $-S(O)_2$ -alquilo inferior, $-S(O)_2NH$ -alquilo inferior,

5 NO_2 o CN ;

y en la que un átomo adicional del anillo N de la amina bicíclica puede estar disponible en forma de su óxido



- R^6 es hidrógeno, hidroxí, halógeno, $=O$, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi inferior, CN , NO_2 , NH_2 , arilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno, $-NH$ -alquilo inferior, $-N$ (alquilo inferior) $_2$, amida cíclica, 10 $-C(O)$ -amida cíclica, S -alquilo inferior, $-S(O)_2$ -alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior sustituido por hidroxí, $-O-(CH_2)_y$ -alcoxi inferior, $-O(CH_2)_yC(O)N$ (alquilo inferior) $_2$, $-C(O)$ -alquilo inferior, $-O-(CH_2)_x$ -arilo, $-O-(CH_2)_x$ -cicloalquilo, $-O-(CH_2)_x$ -heterocicloalquilo, $-C(O)O$ -alquilo inferior, 20 $-C(O)-NH$ -alquilo inferior, $-C(O)-N$ (alquilo inferior) $_2$, 2-oxi-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo o 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo;
- 25 R y R' , con independencia entre sí, son hidrógeno o alquilo inferior;

y en la que todos los grupos arilo, cicloalquilo, amida cíclica, heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones definidos para R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$ y R^3 a R^{10} pueden estar sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, =O, halógeno, alquilo inferior, fenilo, alquilo inferior sustituido por halógeno o alcoxi inferior;

p es el número 1 ó 2;

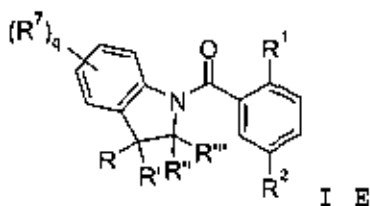
x es 0, 1 ó 2;

10 y es 1 ó 2;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6. Compuestos de la fórmula I E según la reivindicación

1



15

en la que

R^1 es halógeno, $-OR^{1'}$, $-SR^{1''}$, cicloalquilo, amida cíclica, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno; $R^{1'}/R^{1''}$ son hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, $-(CH_2)_x$ -cicloalquilo o $-(CH_2)_x$ -arilo;

20

R^2 es $-S(O)_2$ -alquilo inferior, $-S(O)_2NH$ -alquilo inferior, NO_2 o CN ;

25

- R⁷ es hidrógeno, hidroxí, halógeno, =O, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi inferior, CN, NO₂, NH₂, arilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno, -NH-alquilo inferior, -N(alquilo inferior)₂, amida cíclica, -C(O)-amida cíclica, S-alquilo inferior, -S(O)₂-alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior sustituido por hidroxí, -O-(CH₂)_y-alcoxi inferior, -O(CH₂)_yC(O)N(alquilo inferior)₂, -C(O)-alquilo inferior, -O-(CH₂)_x-arilo, -O-(CH₂)_x-cicloalquilo, -O-(CH₂)_x-heterocicloalquilo, -C(O)O-alquilo inferior, -C(O)-NH-alquilo inferior, -C(O)-N(alquilo inferior)₂, 2-oxi-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo o 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo;
- R' y R''' del grupo e) pueden formar junto con -(CH₂)₄- un anillo de seis eslabones; o
- R, R', R'' y R''' con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo inferior;
- y en la que todos los grupos arilo, cicloalquilo, amida cíclica, heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones definidos para R¹, R^{1'}, R^{1''} y R⁷ pueden estar sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxí, =O, halógeno, alquilo inferior, fenilo, alquilo inferior sustituido por halógeno o alcoxi inferior;
- q es el número 1 ó 2;

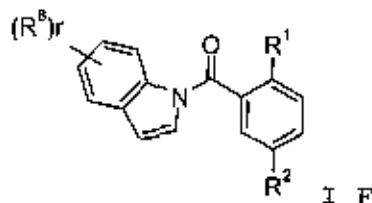
x es 0, 1 ó 2;

y es 1 ó 2;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 7. Compuestos de la fórmula IF según la reivindicación

1



en la que

- 10 R^1 es halógeno, $-OR^{1'}$, $-SR^{1''}$, cicloalquilo, amida cíclica, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno;
- $R^{1'}/R^{1''}$ son hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, $-(CH_2)_x$ -cicloalquilo o $-(CH_2)_x$ -arilo;
- 15 R^2 es $-S(O)_2$ -alquilo inferior, $-S(O)_2NH$ -alquilo inferior, NO_2 o CN ;
- R^8 es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, $=O$, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi inferior, CN , NO_2 , NH_2 , arilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que
- 20 contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno, $-NH$ -alquilo inferior, $-N(\text{alquilo inferior})_2$, amida cíclica, $-C(O)$ -amida cíclica, S -alquilo inferior, $-S(O)_2$ -alquilo
- 25 inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, alquilo

inferior sustituido por hidroxilo, $-O-(CH_2)_y$ -alcoxi inferior, $-O(CH_2)_yC(O)N(\text{alquilo inferior})_2$, $-C(O)$ -alquilo inferior, $-O-(CH_2)_x$ -arilo, $-O-(CH_2)_x$ -cicloalquilo, $-O-(CH_2)_x$ -heterocicloalquilo, $-C(O)O$ -alquilo inferior, 5 $-C(O)-NH$ -alquilo inferior, $-C(O)-N(\text{alquilo inferior})_2$, 2-oxi-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo o 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo;

y en la que todos los grupos arilo, cicloalquilo, amida cíclica, heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabo- 10 nes definidos para R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$ y R^8 pueden estar sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, $=O$, halógeno, alquilo inferior, fenilo, alquilo inferior sustituido por halógeno o alcoxi inferior;

15 r es el número 1 ó 2;

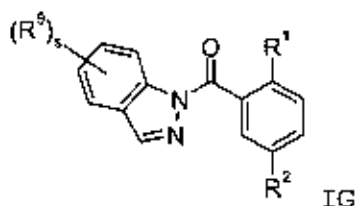
x es 0, 1 ó 2;

y es 1 ó 2;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 8. Compuestos de la fórmula I G según la reivindicación

1



en la que

25 R^1 es halógeno, $-OR^{1'}$, $-SR^{1''}$, cicloalquilo, amida cíclica, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 esla-

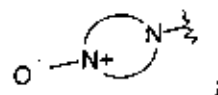
bones que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno;

$R^1/R^{1'}$ son hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, $-(CH_2)_x$ -cicloalquilo o $-(CH_2)_x$ -arilo;

R^2 es $-S(O)_2$ -alquilo inferior, $-S(O)_2NH$ -alquilo inferior, NO_2 o CN ;

R^3 es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, $=O$, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi inferior, CN , NO_2 , NH_2 , arilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno, $-NH$ -alquilo inferior, $-N$ (alquilo inferior) $_2$, amida cíclica, $-C(O)$ -amida cíclica, S -alquilo inferior, $-S(O)_2$ -alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior sustituido por hidroxilo, $-O-(CH_2)_y$ -alcoxi inferior, $-O(CH_2)_yC(O)N$ (alquilo inferior) $_2$, $-C(O)$ -alquilo inferior, $-O-(CH_2)_x$ -arilo, $-O-(CH_2)_x$ -cicloalquilo, $-O-(CH_2)_x$ -heterocicloalquilo, $-C(O)O$ -alquilo inferior, $-C(O)-NH$ -alquilo inferior, $-C(O)-N$ (alquilo inferior) $_2$, 2-oxi-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo o 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo;

y en la que el átomo adicional del anillo N de la amina bicíclica puede estar disponible en forma de su óxido



y en la que todos los grupos arilo, cicloalquilo, amida cíclica, heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones definidos para R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$ y R^9 pueden estar sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, =O, halógeno, alquilo inferior, fenilo, alquilo inferior sustituido por halógeno o alcoxi inferior;

s es el número 1 ó 2;

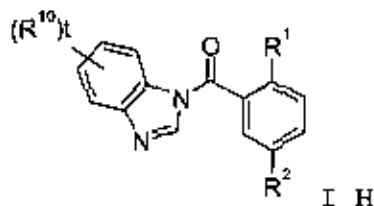
x es 0, 1 ó 2;

10 y es 1 ó 2;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

9. Compuestos de la fórmula I H según la reivindicación

1



15

en la que

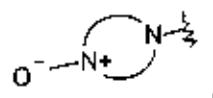
R^1 es halógeno, $-OR^{1'}$, $-SR^{1''}$, cicloalquilo, amida cíclica, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno; $R^{1'}/R^{1''}$ son hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, $-(CH_2)_x$ -cicloalquilo o $-(CH_2)_x$ -arilo;

R^2 es $-S(O)_2$ -alquilo inferior, $-S(O)_2NH$ -alquilo inferior,

25 NO_2 o CN ;

- R^{10} es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, =O, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi inferior, CN, NO_2 , NH_2 , arilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno, -NH-alquilo inferior, -N(alquilo inferior) $_2$, amida cíclica, -C(O)-amida cíclica, S-alquilo inferior, -S(O) $_2$ -alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior sustituido por hidroxilo, -O-(CH $_2$) $_y$ -alcoxi inferior, -O(CH $_2$) $_y$ C(O)N(alquilo inferior) $_2$, -C(O)-alquilo inferior, -O-(CH $_2$) $_x$ -arilo, -O-(CH $_2$) $_x$ -cicloalquilo, -O-(CH $_2$) $_x$ -heterocicloalquilo, -C(O)O-alquilo inferior, -C(O)-NH-alquilo inferior, -C(O)-N(alquilo inferior) $_2$, 2-oxi-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo o 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo;

y en la que el átomo adicional del anillo N de la amina bicíclica puede estar disponible en forma de su óxido



- y en la que todos los grupos arilo, cicloalquilo, amida cíclica, heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones definidos para R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$ y R^{10} pueden estar sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, =O, halógeno, alquilo inferior, fenilo, alquilo inferior sustituido por halógeno o alcoxi inferior;
- t es el número 1 ó 2;

x es 0, 1 ó 2;

y es 1 ó 2;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 10. Compuestos de la fórmula general I A según las reivindicaciones 1 y 2, en la que R^1 es $OR^{1'}$ y $R^{1'}$ tiene el significado definido en las reivindicaciones 1 y 2.

11. Compuestos de la fórmula general I A según la reivindicación 10, dichos compuestos son:

- 10 (5,6-dicloro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
rac-(5,6-dicloro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
15 nil]-[5-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona,
(5,6-dicloro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isopropilsulfanil-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
[5-metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona,
20 (5-cloro-6-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
(5-cloro-6-metoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
(5-etilsulfanil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-
25 2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[5-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona,
4-isopropoxi-N-metil-3-(5-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-

- 2-carbonil)-bencenosulfonamida,
(5-cloro-6-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfo-
nil-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
(5-cloro-6-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isobutoxi-5-
5 metanosulfonil-fenil)-metanona,
(5-cloro-6-etilsulfanil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metano-
sulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metano-
na,
(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(5-metoxi-1,3-dihidro-
10 isoindol-2-il)-metanona,
[[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
nil]-(5-metil-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-me-
tanona,
[[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
15 nil]-(5-metoxi-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-me-
tanona,
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
nil]-(5-trifluormetoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona,
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
20 nil]-(5-(4-metil-tiazol-2-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-me-
tanona,
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
nil]-(5-(2-metil-piridin-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-
metanona,
25 [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
nil]-(5-(5-metil-tiofen-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-me-
tanona,
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-

- nil)-(5-tiazol-2-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona,
(5-etilsulfanil-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
nil]-metanona,
- 5 (5-cloro-6-metoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfo-
nil-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona
(5-cloro-6-metoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isobutoxi-5-
metanosulfonil-fenil)-metanona,
(5-fluor-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-meta-
10 nosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-meta-
nona,
(5-etoxi-6-trifluormetil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-iso-
propoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
(5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-isobu-
15 toxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
(5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(2-ciclo-
butilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[5-(tetrahidro-piran-4-
il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
- 20 [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
nil]-[5-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-
metanona,
(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[5-(tetrahidro-piran-4-
il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
- 25 (2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[5-(tetrahidro-
piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[5-(tetrahidro-
piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

- [2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-fenil]-[5-(tetrahi-
dro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
[5-(3,3-difluor-piperidin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
5 nil]-metanona,
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
nil]-[5-(2,2,2-trifluor-etil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-me-
tanona,
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
10 nil]-[(1R,5S)-5-(3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3-di-
hidro-isoindol-2-il]-metanona,
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
nil]-[5-metil-6-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-
2-il]-metanona,
15 [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
nil]-[5-(tetrahidro-furan-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-
metanona,
[5-cloro-6-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-
il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-
20 fenil]-metanona,
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
nil]-[5-(tetrahidro-piran-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-
metanona,
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
25 nil]-[5-piridin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
nil]-[5-piridin-3-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-

- nil]- (5-fenil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona,
[5-(2-cloro-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosul-
fonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]- (5-
5 tiofen-3-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona,
[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-
(4-metil-tiofen-2-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-
(3-metil-tiofen-2-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
10 [5-(4-fluor-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfo-
nil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
[5-(3-fluor-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosul-
fonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
[5-(2-fluor-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfo-
15 nil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
[5-(3,5-difluor-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metano-
sulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-
(3-metoxi-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,
20 [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
nil]- (5-tiofen-2-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona,
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
nil]-[5-(4-metil-tiofen-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-
metanona,
25 [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
nil]- (5-pirazol-1-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona,
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-
nil]-[5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-

metanona,

[5-cloro-6-(tetrahidro-furan-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

- 5 rac-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[5-(tetrahidro-furan-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

rac-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-[5-(tetrahidro-furan-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

- 10 rac-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[5-(tetrahidro-piran-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

[5-cloro-6-(3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-metanona,

- 15 rac-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-[5-(tetrahidro-piran-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

((1S,4S)-5-cloro-6-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

- 20

[5-fluor-6-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-

- 25 nil]-[5-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

[5-(3-fluor-oxetan-3-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-meta-

nona,

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-[5-(3,3,3-trifluor-propoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

- 5 (5-fluor-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

(5-fluor-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-metanona,

- 10 (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[5-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-[5-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona,

- 15 [5-cloro-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

[5-cloro-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil]-metanona,

- 20 [5-fluor-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

[5-fluor-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil]-metanona,

- 25 [5-fluor-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-metanona o

[5-cloro-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-

11] - [5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-metanona.

12. Compuestos de la fórmula general I A según las reivindicaciones 1 y 2, en los que R¹ es fenilo sin sustituir o sustituido, por ejemplo los compuestos siguientes:
- (5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-metanona,
- (5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(3'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-metanona,
- 10 (5-cloro-6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-(4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-metanona o
- (4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[5-(tetrahidropiran-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-metanona.

13. Compuestos de la fórmula general I B según la
- 15 reivindicación 3, dichos compuestos son:
- (2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-metanona,
- (2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-metanona,
- 20 [5-metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-metanona,
- (4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-metanona,
- 25 (3',4'-difluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-metanona,
- [5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil]-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-meta-

nona,

{5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluor-propoxi)-fenil}-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirroló[3,4-b]piridin-6-il)-metanona,

5 [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil}-(2-metil-3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirroló[3,4-b]piridin-6-il)-metanona,

{3-(4-fluor-fenil)-5,7-dihidro-pirroló[3,4-b]piridin-6-il}-
[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-

10 nil]-metanona,

{5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil}-(3-trifluormetil-5,7-dihidro-pirroló[3,4-b]piridin-6-il)-metanona o

[2-(4-fluor-fenil)-5,7-dihidro-pirroló[3,4-b]piridin-6-il]-

15 [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona.

14. Compuestos de la fórmula general IC según la reivindicación 4, dichos compuestos son:

(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(6-trifluormetil-

20 1,3-dihidro-pirroló[3,4-c]piridin-2-il)-metanona,

(4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(6-trifluormetil-1,3-dihidro-pirroló[3,4-c]piridin-2-il)-metanona,

(3',4'-difluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(6-trifluormetil-1,3-dihidro-pirroló[3,4-c]piridin-2-il)-metanona,

25 [5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi)-fenil}-(6-trifluormetil-1,3-dihidro-pirroló[3,4-c]piridin-2-il)-metanona,

[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluor-propoxi)-fenil}-(6-

trifluormetil-1,3-dihidro-pirrólo[3,4-c]piridin-2-il)-metanona,

[6-(4-fluor-fenil)-1,3-dihidro-pirrólo[3,4-c]piridin-2-il]-

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-

5 nil]-metanona o

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-

nil]-(6-morfolin-4-il-1,3-dihidro-pirrólo[3,4-c]piridin-2-

il)-metanona.

15 15. Compuestos de la fórmula general I D según la reivindicación 5, dichos compuestos son:

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fe-

nil]-(2-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrólo[3,4-d]pirimidin-6-il)-metanona,

15 (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(2-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrólo[3,4-d]pirimidin-6-il)-metanona,

(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(2-trifluormetil-5,7-dihidro-pirrólo[3,4-d]pirimidin-6-il)-metanona,

(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(2-metil-5,7-dihidro-pirrólo[3,4-d]pirimidin-6-il)-metanona o

20 [5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(2-metil-5,7-dihidro-pirrólo[3,4-d]pirimidin-6-il)-metanona.

16. Compuestos de la fórmula general I E según la reivindicación 6, dichos compuestos son:

25 1-(4-metanosulfonil-bifenil-2-carbonil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-carbonitrilo,

metil éster del ácido 1-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoil]-2,3-dihidro-1H-indol-4-

carboxílico,

metil éster del ácido 1-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-carboxílico o

(4-bromo-2,3-dihidro-indol-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-

5 2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona.

17. Compuestos de la fórmula general I F según la reivindicación 7, dichos compuestos son:

(5-bromo-indol-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

10 1-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzoil]-1H-indol-6-carbonitrilo,

(6-cloro-indol-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona o

(4-bromo-indol-1-il)-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluor-1-
15 metil-etoxi)-fenil]-metanona.

18. Compuestos de la fórmula general I G según la reivindicación 8, dichos compuestos son:

[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-(5-nitro-indazol-1-il)-metanona,

20 (5-cloro-indazol-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona o

(5,7-dicloro-indazol-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona.

19. Compuestos de la fórmula general I H, dicho
25 compuesto es:

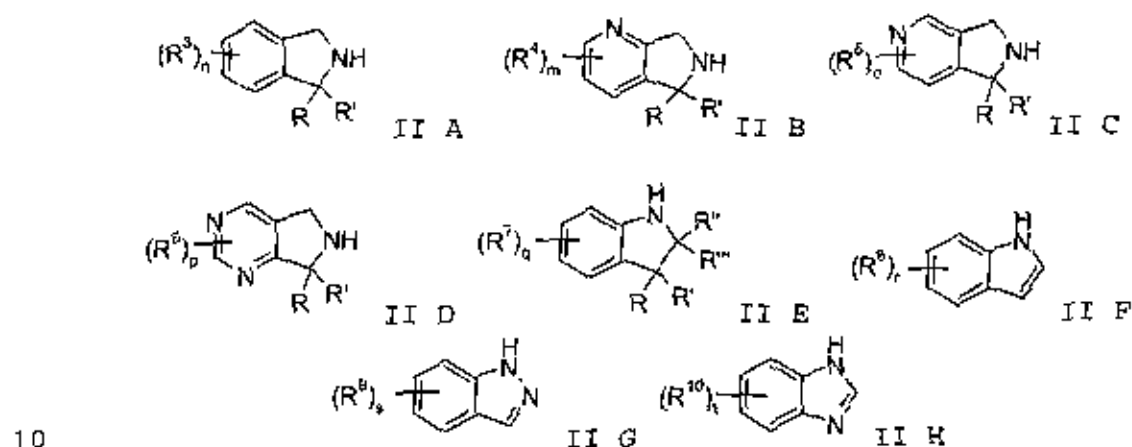
(5,6-dimetil-benzoimidazol-1-il)-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona.

20. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula I, definido en las reivindicaciones de 1 a 19, dicho proceso consiste en:

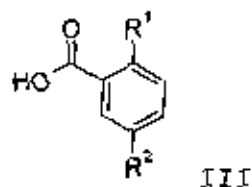
a) hacer reaccionar compuesto de la fórmula



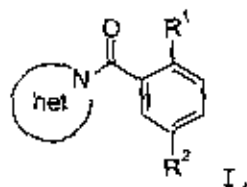
elegido entre el grupo formado por



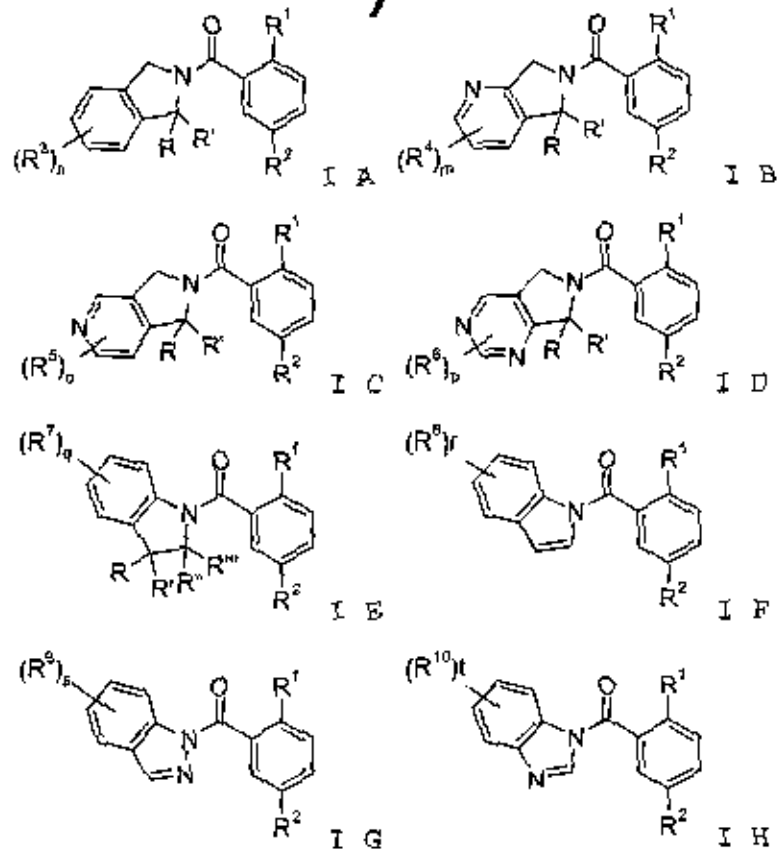
con un compuesto de la fórmula



15 en presencia de un agente activador, por ejemplo el TBTU, para obtener un compuesto de la fórmula



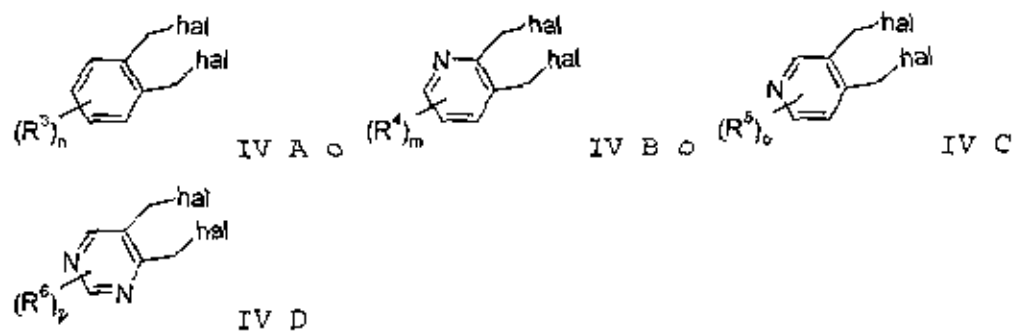
que incluye las estructuras siguientes:



5 en las que las definiciones se han establecido en la reivindicación 1,

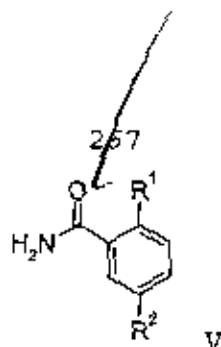
o

b) hacer reaccionar compuesto de la fórmula

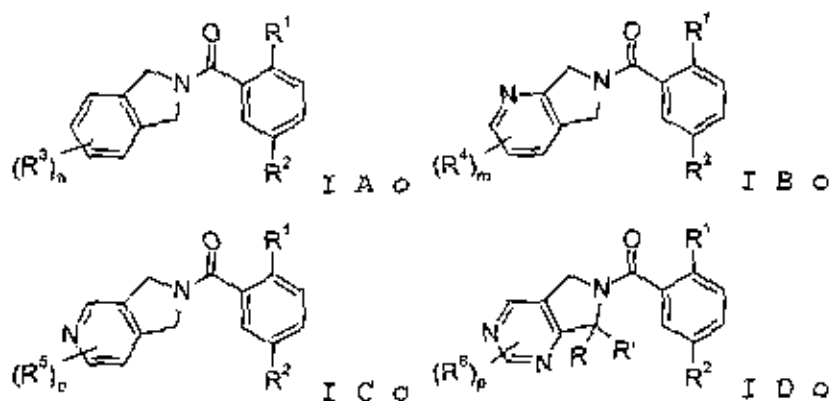


10

en las que hal es un grupo halógeno, por ejemplo Br o Cl, con un compuesto de la fórmula



en presencia de una base, por ejemplo hidruro sódico, para obtener un compuesto de las fórmulas



en las que los sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1, y, si se desea, en convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

21. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 19, cuando se obtiene por un proceso reivindicado en la 20 o por un método equivalente.

22. Un medicamento que contiene uno o varios compuestos reivindicados en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 19 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

23. Un medicamento según la reivindicación 22 para el tratamiento de enfermedades, basado en un inhibidor de absorción de glicina.

24. Un medicamento según la reivindicación 23, en el que las enfermedades son la psicosis, el dolor, la disfunción de la memoria o del aprendizaje, la esquizofrenia, la

5149

demencia y otras enfermedades en las que los procesos cognitivos están trastornados, por ejemplo los trastornos por déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

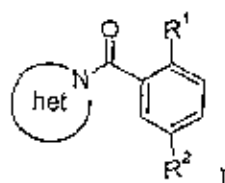
25. El uso de un compuesto reivindicado en una
5 cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 19 para la
fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de la
psicosis, el dolor, la disfunción neurodegenerativa de la
memoria o del aprendizaje, la esquizofrenia, la demencia y
otras enfermedades en las que los procesos cognitivos están
10 trastornados, por ejemplo los trastornos por déficit de
atención o la enfermedad de Alzheimer.

26. La invención tal como se ha descrito.

- 23 -

Claims

1. Compounds of general formula



wherein

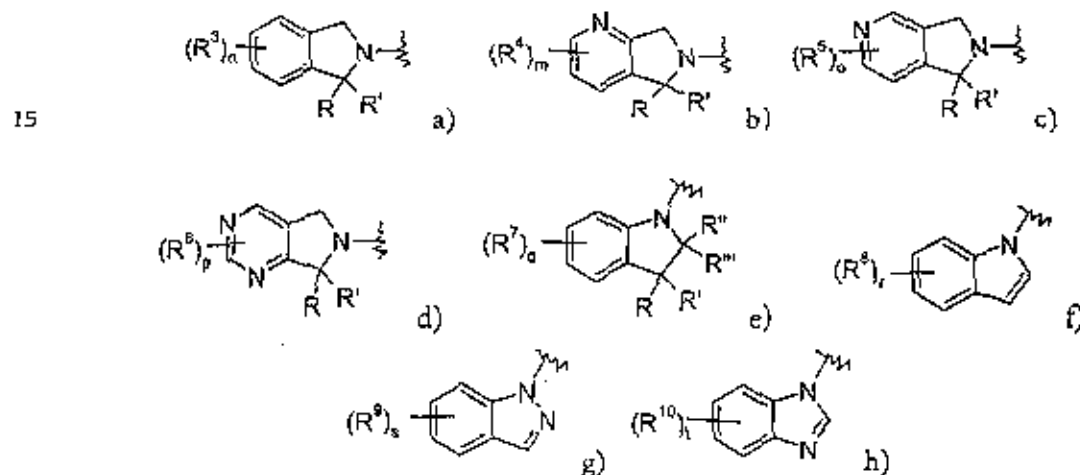
- 5 R^1 is halogen, $-OR^{1'}$, $-SR^{1''}$, cycloalkyl, cyclic amide, heterocycloalkyl, aryl or 5- or 6-membered heteroaryl, containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen;

$R^{1'}/R^{1''}$ are hydrogen, lower alkyl, lower alkyl substituted by halogen, $-(CH_2)_x$ -cycloalkyl or $-(CH_2)_x$ -aryl;

- 10 R^2 is $-S(O)_2$ -lower alkyl, $-S(O)_2NH$ -lower alkyl, NO_2 or CN ;



is an aromatic or partially aromatic bicyclic amine, which may contain one or two additional N-atom, selected from the group consisting of



- 20 and wherein one additional N-ring atom of the aromatic or partially aromatic bicyclic

amine may be available in form of its oxide $O^- - N^+$;

R^3 to R^{10} are hydrogen, hydroxy, halogen, $=O$, lower alkyl, cycloalkyl,

heterocycloalkyl, lower alkoxy, CN, NO₂, NH₂, aryl, 5- or 6-membered heteroaryl containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen, -NH-lower alkyl, -N(lower alkyl)₂, cyclic amide, -C(O)-cyclic amide, S-lower alkyl, -S(O)₂-lower alkyl, lower alkyl substituted by halogen, lower alkoxy substituted by halogen, lower alkyl substituted by hydroxy, -O-(CH₂)_y-lower alkoxy, -O(CH₂)_xC(O)N(lower alkyl)₂, -C(O)-lower alkyl, -O-(CH₂)_x-aryl, -O-(CH₂)_x-cycloalkyl, -O-(CH₂)_x-heterocycloalkyl, -C(O)O-lower alkyl, -C(O)-NH-lower alkyl, -C(O)-N(lower alkyl)₂, 2-oxy-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl or 3-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl;

- 10 R' and R'' in group e) may form together with -(CH₂)₄- a six membered ring; or R, R', R'' and R''' are independently from each other hydrogen or lower alkyl;

and wherein all aryl-, cycloalkyl-, cyclic amide, heterocycloalkyl- or 5 or 6 membered heteroaryl groups as defined for R¹, R^{1'}, R^{1''} and R³ to R¹⁰ may be unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy,

- 15 =O, halogen, lower alkyl, phenyl, lower alkyl substituted by halogen or lower alkoxy;

n, m, o, p, q, r, s and t are 1 or 2;

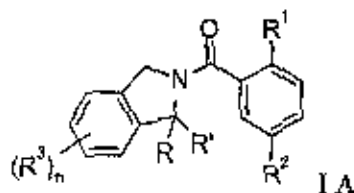
x is 0, 1 or 2;

y is 1 or 2;

and to pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

20

2. Compounds of formula I A according to claim 1,



wherein

- 25 R¹ is halogen, -OR^{1'}, -SR^{1''}, cycloalkyl, cyclic amide, heterocycloalkyl, aryl or 5- or 6-membered heteroaryl, containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen;

R^{1'}/R^{1''} are hydrogen, lower alkyl, lower alkyl substituted by halogen, -(CH₂)_x-cycloalkyl or -(CH₂)_x-aryl;

R^2 is $-S(O)_2$ -lower alkyl, $-S(O)_2NH$ -lower alkyl, NO_2 or CN ;

R^3 is hydrogen, hydroxy, halogen, $=O$, lower alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, lower alkoxy, CN , NO_2 , NH_2 , aryl, 5- or 6-membered heteroaryl containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen, $-NH$ -lower alkyl, $-N$ (lower alkyl) $_2$, cyclic amide, $-C(O)$ -cyclic amide, S -lower alkyl, $-S(O)_2$ -lower alkyl, lower alkyl substituted by halogen, lower alkoxy substituted by halogen, lower alkyl substituted by hydroxy, $-O-(CH_2)_y$ -lower alkoxy, $-O(CH_2)_yC(O)N$ (lower alkyl) $_2$, $-C(O)$ -lower alkyl, $-O-(CH_2)_x$ -aryl, $-O-(CH_2)_x$ -cycloalkyl, $-O-(CH_2)_x$ -heterocycloalkyl, $-C(O)O$ -lower alkyl, $-C(O)-NH$ -lower alkyl, $-C(O)-N$ (lower alkyl) $_2$, 2-oxy-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl or 3-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl;

R , R^1 are independently from each other hydrogen or lower alkyl;

and wherein all aryl-, cycloalkyl-, cyclic amide, heterocycloalkyl- or 5 or 6 membered heteroaryl groups as defined for R^1 , R^1' , $R^{1''}$ and R^3 may be unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, $=O$, halogen, lower alkyl, phenyl, lower alkyl substituted by halogen or lower alkoxy;

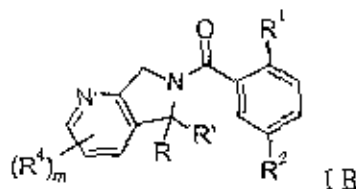
n is 1 or 2;

x is 0, 1 or 2;

y is 1 or 2;

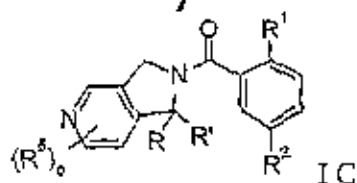
and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

3. Compounds of formula I B according to claim 1



wherein

R^2 is halogen, $-OR^1$, $-SR^{1''}$, cycloalkyl, cyclic amide, heterocycloalkyl, aryl or 5- or 6-membered heteroaryl, containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen;



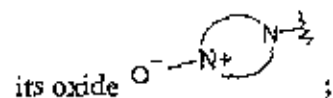
wherein

R^1 is halogen, $-OR^{1'}$, $-SR^{1''}$, cycloalkyl, cyclic amide, heterocycloalkyl, aryl or 5- or 6-membered heteroaryl, containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen;

$R^{1'}/R^{1''}$ are hydrogen, lower alkyl, lower alkyl substituted by halogen, $-(CH_2)_x$ -cycloalkyl or $-(CH_2)_x$ -aryl;

R^2 is $-S(O)_2$ -lower alkyl, $-S(O)_2NH$ -lower alkyl, NO_2 or CN ;

and wherein the additional N-ring atom of the bicyclic amine may be available in form of:



R^5 is hydrogen, hydroxy, halogen, $=O$, lower alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, lower alkoxy, CN , NO_2 , NH_2 , aryl, 5- or 6-membered heteroaryl containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen, $-NH$ -lower alkyl, $-N$ (lower alkyl) $_2$, cyclic amide, $-C(O)$ -cyclic amide, S -lower alkyl, $-S(O)_2$ -lower alkyl, lower alkyl substituted by halogen, lower alkoxy substituted by halogen, lower alkyl substituted by hydroxy, $-O-(CH_2)_y$ -lower alkoxy, $-O(CH_2)_yC(O)N$ (lower alkyl) $_2$, $-C(O)$ -lower alkyl, $-O-(CH_2)_x$ -aryl, $-O-(CH_2)_x$ -cycloalkyl, $-O-(CH_2)_x$ -heterocycloalkyl, $-C(O)O$ -lower alkyl, $-C(O)-NH$ -lower alkyl, $-C(O)-N$ (lower alkyl) $_2$, 2-oxy-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl or 3-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl;

R , R' are independently from each other hydrogen or lower alkyl;

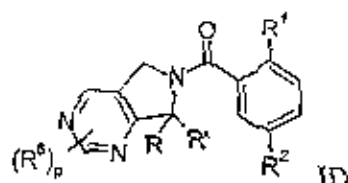
and wherein all aryl-, cycloalkyl-, cyclic amide, heterocycloalkyl- or 5 or 6 membered heteroaryl groups as defined for R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$ and R^5 may be unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, $=O$, halogen, lower alkyl, phenyl, lower alkyl substituted by halogen or lower alkoxy;

- o is 1 or 2;
 x is 0, 1 or 2;
 y is 1 or 2;

and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

5

5. Compounds of formula I D according to claim 1



wherein

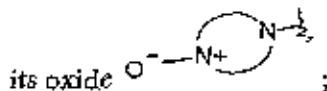
- R¹ is halogen, -OR^{1'}, -SR^{1''}, cycloalkyl, cyclic amide, heterocycloalkyl, aryl or 5- or 6-
 10 membered heteroaryl, containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen;

R^{1'}/R^{1''} are hydrogen, lower alkyl, lower alkyl substituted by halogen, -(CH₂)_x-cycloalkyl or -(CH₂)_x-aryl;

R² is -S(O)₂-lower alkyl, -S(O)₂NH-lower alkyl, NO₂ or CN;

15

and wherein one additional N-ring atom of the bicyclic amine may be available in form of



- R⁶ is hydrogen, hydroxy, halogen, =O, lower alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, lower alkoxy, CN, NO₂, NH₂, aryl, 5- or 6-membered heteroaryl
 20 containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen, -NH-lower alkyl, -N(lower alkyl)₂, cyclic amide, -C(O)-cyclic amide, S-lower alkyl, -S(O)₂-lower alkyl, lower alkyl substituted by halogen, lower alkoxy substituted by halogen, lower alkyl substituted by hydroxy, -O-(CH₂)_y-lower alkoxy, -O-(CH₂)_y-C(O)N(lower alkyl)₂, -C(O)-lower alkyl,
 25 -O-(CH₂)_x-aryl, -O-(CH₂)_x-cycloalkyl, -O-(CH₂)_x-heterocycloalkyl, -C(O)O-lower alkyl, -C(O)-NH-lower alkyl, -C(O)-N(lower alkyl)₂, 2-oxy-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl or 3-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl;

R, R' are independently from each other hydrogen or lower alkyl;

and wherein all aryl-, cycloalkyl-, cyclic amide, heterocycloalkyl- or 5 or 6 membered heteroaryl groups as defined for R¹, R^{1'}, R^{1''} and R³ to R¹⁰ may be unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy,
 5 =O, halogen, lower alkyl, phenyl, lower alkyl substituted by halogen or lower alkoxy;

p is 1 or 2;

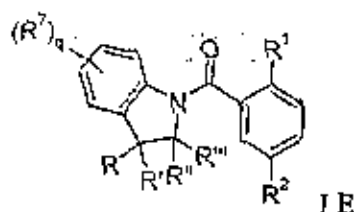
x is 0, 1 or 2;

y is 1 or 2;

and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

10

6. Compounds of formula I E according to claim 1



wherein

R¹ is halogen, -OR^{1'}, -SR^{1''}, cycloalkyl, cyclic amide, heterocycloalkyl, aryl or 5-or 6-
 15 membered heteroaryl, containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen;

R^{1'}/R^{1''} are hydrogen, lower alkyl, lower alkyl substituted by halogen, -(CH₂)_x-cycloalkyl or -(CH₂)_x-aryl;

R² is -S(O)₂-lower alkyl, -S(O)₂NH-lower alkyl, NO₂ or CN;

20

R³ is hydrogen, hydroxy, halogen, =O, lower alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, lower alkoxy, CN, NO₂, NH₂, aryl, 5-or 6-membered heteroaryl containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen, -NH-lower alkyl, -N(lower alkyl)₂, cyclic amide,
 25 -C(O)-cyclic amide, S-lower alkyl, -S(O)₂-lower alkyl, lower alkyl substituted by halogen, lower alkoxy substituted by halogen, lower alkyl substituted by hydroxy, -O-(CH₂)_y-lower alkoxy, -O-(CH₂)_y-C(O)N(lower alkyl)₂, -C(O)-lower alkyl, -O-(CH₂)_x-aryl, -O-(CH₂)_x-cycloalkyl, -O-(CH₂)_x-heterocycloalkyl,

-C(O)O-lower alkyl, -C(O)-NH-lower alkyl, -C(O)-N(lower alkyl)₂,
2-oxy-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl or 3-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl;

R' and R'' in group e) may form together with -(CH₂)₄- a six membered ring; or

5 R, R', R'' and R''' are independently from each other hydrogen or lower alkyl;

and wherein all aryl-, cycloalkyl-, cyclic amide, heterocycloalkyl- or 5 or 6 membered heteroaryl groups as defined for R¹, R^{1'}, R^{1''} and R⁷ may be unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, =O, halogen, lower alkyl, phenyl, lower alkyl substituted by halogen or lower alkoxy;

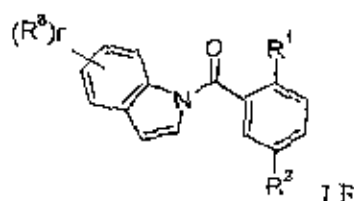
10 q is 1 or 2;

x is 0, 1 or 2;

y is 1 or 2;

and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

15 7. Compounds of formula I F according to claim 1



wherein

R¹ is halogen, -OR^{1'}, -SR^{1''}, cycloalkyl, cyclic amide, heterocycloalkyl, aryl or 5- or 6-membered heteroaryl, containing one, two or three heteroatoms, selected from the
20 group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen;

R^{1'}/R^{1''} are hydrogen, lower alkyl, lower alkyl substituted by halogen, -(CH₂)_x-cycloalkyl or -(CH₂)_x-aryl;

R² is -S(O)₂-lower alkyl, -S(O)₂NH-lower alkyl, NO₂ or CN;

25 R⁸ is hydrogen, hydroxy, halogen, =O, lower alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, lower alkoxy, CN, NO₂, NH₂, aryl, 5- or 6-membered heteroaryl containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of

- oxygen, sulphur or nitrogen, -NH-lower alkyl, -N(lower alkyl)₂, cyclic amide, -C(O)-cyclic amide, S-lower alkyl, -S(O)₂-lower alkyl, lower alkyl substituted by halogen, lower alkoxy substituted by halogen, lower alkyl substituted by hydroxy, -O-(CH₂)_y-lower alkoxy, -O(CH₂)₇C(O)N(lower alkyl)₂, -C(O)-lower alkyl, 5 -O-(CH₂)_x-aryl, -O-(CH₂)_x-cycloalkyl, -O-(CH₂)_x-heterocycloalkyl, -C(O)O-lower alkyl, -C(O)-NH-lower alkyl, -C(O)-N(lower alkyl)₂, 2-oxy-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl or 3-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl;

- and wherein all aryl-, cycloalkyl-, cyclic amide, heterocycloalkyl- or 5 or 6 membered heteroaryl groups as defined for R¹, R^{1'}, R^{1''} and R⁸ may be unsubstituted or substituted 10 by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, =O, halogen, lower alkyl, phenyl, lower alkyl substituted by halogen or lower alkoxy;

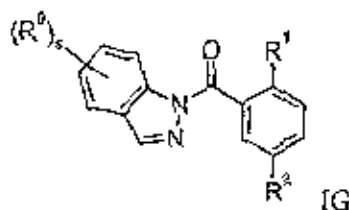
r is 1 or 2;

x is 0, 1 or 2;

y is 1 or 2;

- 15 and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

8. Compounds of formula I G according to claim 1



wherein

- 20 R¹ is halogen, -OR^{1'}, -SR^{1''}, cycloalkyl, cyclic amide, heterocycloalkyl, aryl or 5-or 6-membered heteroaryl, containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen;

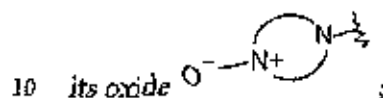
R^{1'}/R^{1''} are hydrogen, lower alkyl, lower alkyl substituted by halogen, -(CH₂)_x-cycloalkyl or -(CH₂)_x-aryl;

- 25 R² is -S(O)₂-lower alkyl, -S(O)₂NH-lower alkyl, NO₂ or CN;

R⁸ is hydrogen, hydroxy, halogen, =O, lower alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, lower alkoxy, CN, NO₂, NH₂, aryl, 5-or 6-membered heteroaryl

- containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen, -NH-lower alkyl, -N(lower alkyl)₂, cyclic amide, -C(O)-cyclic amide, S-lower alkyl, -S(O)₂-lower alkyl, lower alkyl substituted by halogen, lower alkoxy substituted by halogen, lower alkyl substituted by hydroxy,
- 5 -O-(CH₂)_y-lower alkoxy, -O(CH₂)_yC(O)N(lower alkyl)₂, -C(O)-lower alkyl, -O-(CH₂)_x-aryl, -O-(CH₂)_x-cycloalkyl, -O-(CH₂)_x-heterocycloalkyl, -C(O)O-lower alkyl, -C(O)-NH-lower alkyl, -C(O)-N(lower alkyl)₂, 2-oxy-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl or 3-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl;

and wherein the additional N-ring atom of the bicyclic amine may be available in form of

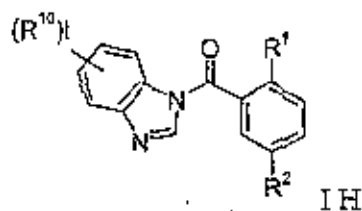


and wherein all aryl-, cycloalkyl-, cyclic amide, heterocycloalkyl- or 5 or 6 membered heteroaryl groups as defined for R¹, R^{1'}, R^{1''} and R⁹ may be unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, =O, halogen, lower alkyl, phenyl, lower alkyl substituted by halogen or lower alkoxy;

- 15 s is 1 or 2;
x is 0, 1 or 2;
y is 1 or 2;

and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

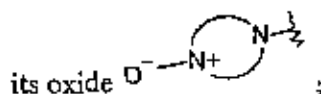
- 20 9. Compounds of formula I H according to claim 1



wherein

- R¹ is halogen, -OR^{1'}, -SR^{1''}, cycloalkyl, cyclic amide, heterocycloalkyl, aryl or 5- or 6-
- 25 membered heteroaryl, containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen;

- $R^{1'}/R^{1''}$ are hydrogen, lower alkyl, lower alkyl substituted by halogen, $-(CH_2)_x$ -cycloalkyl or $-(CH_2)_x$ -aryl;
- R^2 is $-S(O)_2$ -lower alkyl, $-S(O)_2NH$ -lower alkyl, NO_2 or CN ;
- 5 R^{10} is hydrogen, hydroxy, halogen, $=O$, lower alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, lower alkoxy, CN , NO_2 , NH_2 , aryl, 5- or 6-membered heteroaryl containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen, $-NH$ -lower alkyl, $-N$ (lower alkyl) $_2$, cyclic amide, $-C(O)$ -cyclic amide, S -lower alkyl, $-S(O)_2$ -lower alkyl, lower alkyl substituted by
- 10 halogen, lower alkoxy substituted by halogen, lower alkyl substituted by hydroxy, $-O-(CH_2)_y$ -lower alkoxy, $-O(CH_2)_yC(O)N$ (lower alkyl) $_2$, $-C(O)$ -lower alkyl, $-O-(CH_2)_x$ -aryl, $-O-(CH_2)_x$ -cycloalkyl, $-O-(CH_2)_x$ -heterocycloalkyl, $-C(O)O$ -lower alkyl, $-C(O)-NH$ -lower alkyl, $-C(O)-N$ (lower alkyl) $_2$, 2-oxy-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl or 3-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl;
- 15 and wherein the additional N-ring atom of the bicyclic amine may be available in form of



- and wherein all aryl-, cycloalkyl-, cyclic amide, heterocycloalkyl- or 5 or 6 membered heteroaryl groups as defined for R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$ and R^{10} may be unsubstituted or substituted
- 20 by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, $=O$, halogen, lower alkyl, phenyl, lower alkyl substituted by halogen or lower alkoxy;

- t is 1 or 2;
- x is 0, 1 or 2;
- y is 1 or 2;
- 25 and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

10. Compounds of general formula I A according to claims 1 and 2, wherein R^1 is $OR^{1'}$ and $R^{1''}$ is as described in claims 1 and 2.

11. Compounds of general formula I A according to claim 10, wherein the compounds are:

- 30 (5,6-dichloro-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-(2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-

- methanone,
 rac-(5,6-dichloro-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,
 [5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-(5-trifluoromethyl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanone,
 5 (5,6-dichloro-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-(2-isopropylsulfanyl-5-methanesulfonyl-phenyl)-methanone,
 [5-methanesulfonyl-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-(5-trifluoromethyl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanone,
 10 (5-chloro-6-methyl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,
 (5-chloro-6-methoxy-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,
 (5-ethylsulfanyl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,
 15 (2-isobutoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-(5-trifluoromethyl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanone,
 4-isopropoxy-N-methyl-3-(5-trifluoromethyl-1,3-dihydro-isoindole-2-carbonyl)-benzenesulfonamide,
 20 (5-chloro-6-methyl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-[5-methanesulfonyl-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,
 (5-chloro-6-methyl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-(2-isobutoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-methanone,
 (5-chloro-6-ethylsulfanyl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-[5-methanesulfonyl-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,
 25 (2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-(5-methoxy-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanone,
 [[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-(5-methyl-6-trifluoromethyl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanone,
 30 [[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-(5-methoxy-6-trifluoromethyl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanone,
 [5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-(5-trifluoromethoxy-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanone,
 [5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-(5-(4-methylthiazol-2-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanone,
 35 [5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-(5-(2-methylpyridin-4-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methanone,

- [5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[5-(5-methyl-thiophen-3-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
- [5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[5-thiazol-2-yl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
- 5 [5-ethylsulfanyl-6-trifluoromethyl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,
- [5-chloro-6-methoxy-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-[5-methanesulfonyl-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone
- [5-chloro-6-methoxy-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-(2-isobutoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-methanone,
- 10 [5-fluoro-6-trifluoromethyl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,
- [5-ethoxy-6-trifluoromethyl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-(2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-methanone,
- 15 [5-chloro-6-morpholin-4-yl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-(2-isobutoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-methanone,
- [5-chloro-6-morpholin-4-yl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-(2-cyclobutylmethoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-methanone,
- [2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl]-[5-(tetrahydro-pyran-4-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
- 20 [5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[5-(tetrahydro-pyran-4-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
- [2-isobutoxy-5-methanesulfonyl-phenyl]-[5-(tetrahydro-pyran-4-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
- 25 [2-cyclopropylmethoxy-5-methanesulfonyl-phenyl]-[5-(tetrahydro-pyran-4-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
- [2-cyclobutylmethoxy-5-methanesulfonyl-phenyl]-[5-(tetrahydro-pyran-4-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
- [2-(2,2-dimethyl-propoxy)-5-methanesulfonyl-phenyl]-[5-(tetrahydro-pyran-4-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
- 30 [5-(3,3-difluoro-piperidin-1-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,
- [5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[5-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
- 35 [5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[(1R,5S)-5-(3-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
- [5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[5-methyl-6-

- (tetrahydro-pyran-4-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[5-(tetrahydro-furan-3-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
[5-chloro-6-(tetrahydro-pyran-4-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-[5-methanesulfonyl-2-
5 ((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,
[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[5-(tetrahydro-pyran-3-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[5-pyridin-4-yl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
10 [5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[5-pyridin-3-yl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[5-phenyl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
[5-(2-chloro-phenyl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,
15 [5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[5-thiophen-3-yl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[5-(4-methyl-thiophen-2-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
20 [5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[5-(3-methyl-thiophen-2-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
[5-(4-fluoro-phenyl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,
[5-(3-fluoro-phenyl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,
25 [5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[5-(3-methoxy-phenyl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
[5-(2-fluoro-phenyl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,
[5-(3,5-difluoro-phenyl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,
30 [5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[5-(3-methoxy-phenyl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[5-thiophen-2-yl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[5-(4-methyl-thiophen-3-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
35 [5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[5-pyrazol-1-yl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,

- [5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[5-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
- [5-chloro-6-(tetrahydro-furan-3-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,
- 5 rac-(2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[5-(tetrahydro-furan-3-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
- rac-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxy)-phenyl]-[5-(tetrahydro-furan-3-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
- rac-(2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[5-(tetrahydro-pyran-3-yl)-1,3-dihydro-
- 10 isoindol-2-yl]-methanone,
- [5-chloro-6-(3-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxy)-phenyl]-methanone,
- rac-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxy)-phenyl]-[5-(tetrahydro-pyran-3-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
- 15 [(1S,4S)-5-chloro-6-2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,
- [5-fluoro-6-(tetrahydro-pyran-4-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,
- [5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[5-(tetrahydro-
- 20 pyran-4-yloxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
- [5-(3-fluoro-oxetan-3-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,
- [5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[5-(3,3,3-trifluoro-propoxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
- 25 (5-fluoro-6-morpholin-4-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,
- (5-fluoro-6-morpholin-4-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxy)-phenyl]-methanone,
- (2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[5-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-1,3-dihydro-
- 30 isoindol-2-yl]-methanone,
- [5-methanesulfonyl-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxy)-phenyl]-[5-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone,
- [5-chloro-6-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,
- 35 [5-chloro-6-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-[2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl]-methanone,
- [5-fluoro-6-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-[5-methanesulfonyl-

- 2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone;
 {5-fluoro-6-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-(2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-methanone,
 {5-fluoro-6-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-[5-methanesulfonyl-
 5 2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxy)-phenyl]-methanone or
 [5-chloro-6-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-[5-methanesulfonyl-
 2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxy)-phenyl]-methanone.

12. Compounds of general formula I A according to claims 1 and 2, wherein R¹ is unsubstituted or substituted phenyl, for example the following compounds:

- 10 {5-chloro-6-morpholin-4-yl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-(4-methanesulfonyl-biphenyl-2-yl)-methanone,
 {5-chloro-6-morpholin-4-yl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-(3'-fluoro-4-methanesulfonyl-biphenyl-2-yl)-methanone,
 {5-chloro-6-morpholin-4-yl-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-(4'-fluoro-4-methanesulfonyl-biphenyl-2-yl)-methanone or
 15 {4'-fluoro-4-methanesulfonyl-biphenyl-2-yl}-[5-(tetrahydro-pyran-4-yl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-methanone.

13. Compounds of general formula I B according to claim 3, wherein the compounds are

- 20 (2-cyclobutylmethoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-(3-trifluoromethyl-5,7-dihydro-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-methanone,
 (2-isobutoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-(3-trifluoromethyl-5,7-dihydro-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-methanone,
 [5-methanesulfonyl-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-(3-trifluoromethyl-5,7-dihydro-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-methanone,
 25 (4'-fluoro-4-methanesulfonyl-biphenyl-2-yl)-(3-trifluoromethyl-5,7-dihydro-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-methanone,
 (3',4'-difluoro-4-methanesulfonyl-biphenyl-2-yl)-(3-trifluoromethyl-5,7-dihydro-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-methanone,
 30 [5-methanesulfonyl-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxy)-phenyl]-(3-trifluoromethyl-5,7-dihydro-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-methanone,
 [5-methanesulfonyl-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxy)-phenyl]-(3-trifluoromethyl-5,7-dihydro-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-methanone,
 [5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-(2-methyl-3-trifluoromethyl-5,7-dihydro-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-methanone,