SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-068498- -00000-0000
Fecha: 2014-03-31 17:16:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"NUEVOS DERIVADOS BICÍCLICOS DE DIHIDROISOQUINOLIN-1-ONA"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 217/22**

71. SOLICITANTE **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

DOMICILIO BASILEA, SUIZA.

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 31 MAR 2014

(FORMA P 10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-068498- -00000-0000

Fecha: 2014-03-31 17:16:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

ıción

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL –PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒Patente de invención ☒Capítulo I	☐Patente de Modelo de Utilidad ☐Capitulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No.	PCT/EP2012/073653	Fecha	27/11/12
Publicación Internacional No.	WO 2013/079452 A1	Fecha	06/06/13

3 (54) TÍTULO DE LA INVENCIÓN:

"NUEVOS DERIVADOS BICÍCLICOS DE DIHIDROISOQUINOLIN-1-ONA"

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP

C07D 217/22

5 (71) SOLICITANTE (S) ☐Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		IDENTIFICACIÓN	TIPO
4.	F. HOFFMANN–LA ROCHE AG			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN	Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza.	No. TELÉFONO	3264270
CIUDAD	Basilea	E-MAIL	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	Suiza
PAÍS DE RESIDENCIA	Suiza		

7 (72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1	AEBI	Johannes	Suiza
2.	AMREIN	Kurt	Suiza
3.	CHEN	Wenming	China
4.	HORNSPERGER	Benoit	Francia
5.	KUHN	Bernd	Suiza
6.	LIU	Yongfu	China
7.	MAERKI	Hans P.	Suiza
8.	MAYWEG	Alexander V.	Alemania
9.	MOHR	Peter	Suiza
10.	TAN	Xuefei	Estados Undidos de América
11.	WANG	Zhanguo	China
12.	ZHOU	Mingwei	China

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

8 DATOS INVENTOR (ES)

	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1.	Suiza		Binningen	Im Kugelfang 27, CH-4102 Binningen, Suiza.
2.	Suiza		Itingen	Lettenweg 8, CH-4452 Itingen,Suiza.
3.	China		Shanghai	Room 102, Building No. 23, Lane 393 Dongjing Road, Pudong, Shanghai 201208, China.
4.	Francia		Altkirch	9, rue des Sources, F-68130 Altkirch, Francia.
5.	Suiza		Basel	Hinterlindenweg 26a, CH-4153 Reinach BL, Suiza.
6.	China		Shanghai	Room 303, No. 5, Lane 652 Kongjiang Road, Yangpu District, Shanghai 200093, China.
7.	Suiza		Basel	Seltisbergerstrasse 75, CH-4059 Basel, Suiza.
8.	Suiza		Basel	Martinsgasse 8, CH-4051 Basel, Suiza.
9.	Suiza		Basel	Benkenstrasse 26, CH-4054 Basel, Suiza.
10.	Suiza		Shanghai	Room 101, No. 20, Lane 300 Jinxiu Road, Pudong, Shanghai 200135, China.
11.	China		Shanghai	Room 1507, No. 860, Qinzhou Road, Xuhui District, Shanghai 200233, China.
12.	China		Shanghai	Room 1505, Lane 3046, Chuan Bei Road, Shanghai 101210, China.

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☐Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 (74) ☒**REPRESENTANTE** ☒**APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LLOREDA RICAURTE	ALICIA	C.C 39.690.713 T.P .53.215

DIRECCIÓN	Calle 72 No 5-83 Piso 5to	No. TELÉFONO	3264270
CIUDAD	Bogotá	E-MAIL	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
PAÍS	Colombia	No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA	

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
	(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
	1. China	CN	PCT/CN2011/083229	11/11/30

11 DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12 DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13 REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas	Universidades públicas o privadas	Entidades sin ánimo de lucro
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar

14 AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de Internet.

14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 14-0012398	Fecha 03-02-2014

15 FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)

ALICIA LLOREDA RICAURTE Representante

C.C. 39.690.713 T.P.53.215 Apoderado

16 ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción — N° de folios: 26
2. ☒ Reivindicaciones — N° Reivindicaciones: 35
3. ☐ Dibujos y/o figuras — N° folios:
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☒ Arte final 12 x 12.
8. ☒ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☒ Poderes, si fuera el caso.
10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.
14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

VER ANEXO CD

3

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia:	Fecha: ____/ ____/ ____/ AAAA MM DD	Recorrido:
2020	2024 3 31	4

Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐

Radicador: | Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-68498-	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	**Soporte Documental**
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:
EL CD ANEXO CONTIENE UN TOTAL DE 14 ARCHIVOS:
14 EN FORMATO PDF, LOS CUALES FUERON PROCESADOS.
EL CD SE ENCUENTRA EN EL FOLIO (3)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0012398

Bogotá D.C., Febrero 03 de 2014 - 16:51:15

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	999999999	12391	03/02/2014		154.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133706	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134840	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134841	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134842	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134843	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134844	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134845	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134846	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134847	26/12/2013		505.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	515.000.00	515.000.00
				$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-***-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-068498- -00000-0000

Fecha: 2014-03-31 17:16:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-068498- -00000-0000

Fecha: 2014-03-31 17:16:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

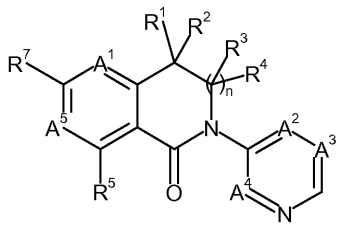
- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

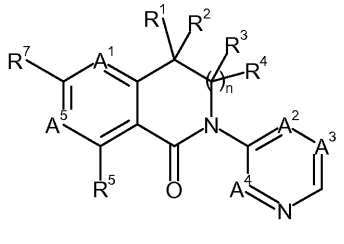
ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

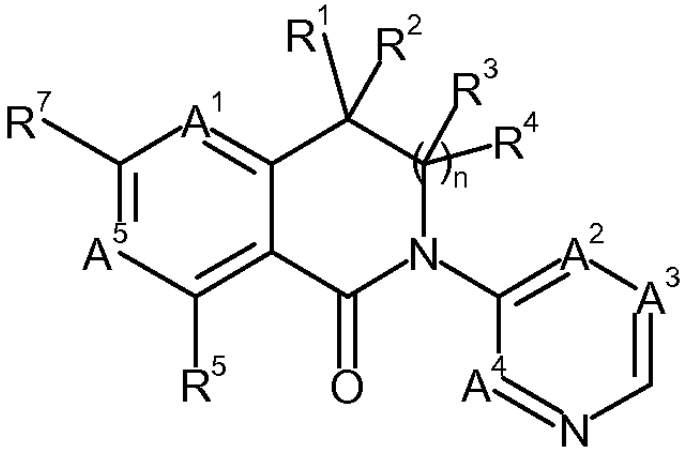
Completa ☐ Incompleta ☐



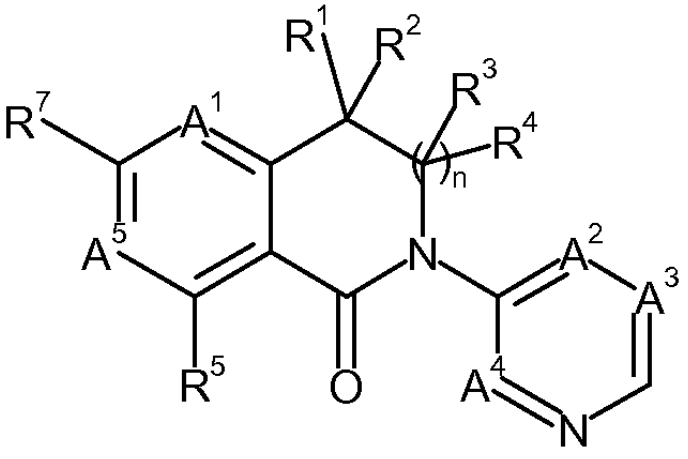
(I)



(I)



(I)

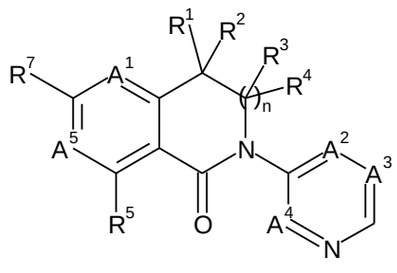


(I)

NUEVOS DERIVADOS BICÍCLICOS DE DIHIDROISOQUINOLIN-1-ONA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La invención proporciona nuevos compuestos, que tienen la fórmula general (I)



(I)

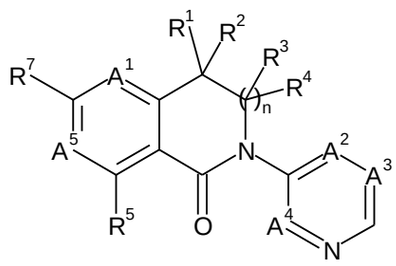
en la que R1, R2, R3, R4, R5, R6, A1, A2, A3, A4, A5 y n tienen los significados aquí definidos, composiciones que incluyen los compuestos y métodos para el uso de los compuestos como inhibidores de la aldosterona-sintasa (CYP11B2 o CYP11B1) para el tratamiento o la profilaxis de las enfermedades renales crónicas, el fallo cardíaco congestivo, la hipertensión, el aldosteronismo primario y el síndrome de Cushing.

SECTOR: Industria farmacéutica, compuestos biciclicos derivados de dihidroisoquinolin-1-ona como inhibidores de la aldosterona-sintasa (CYP11B2 o CYP11B1) para el tratamiento o la profilaxis de las enfermedades renales crónicas, el fallo cardíaco congestivo, la hipertensión, el aldosteronismo primario y el síndrome de Cushing.

NUEVOS DERIVADOS BICÍCLICOS DE DIHIDROISOQUINOLIN-1-ONA

La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para la terapia o la profilaxis de un mamífero y en particular a inhibidores de la aldosterona-sintasa (CYP11B2 o CYP11B1) para el tratamiento o la profilaxis de las enfermedades renales crónicas, el fallo cardíaco congestivo, la hipertensión, el aldosteronismo primario y el síndrome de Cushing.

La presente invención proporciona nuevos compuestos de la fórmula (I)



(I)

en la que:

R^1, R^2, R^3 y R^4 se eligen con independencia entre H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, halocicloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, halocicloalquilalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, arilalquilo sustituido y heteroarilalquilo sustituido, dichos heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, arilalquilo sustituido y heteroarilalquilo sustituido están sustituidos por R^{12}, R^{13} y R^{14};

o R^2 y R^4 juntos forman un doble enlace, pero en el caso de que R^2 y R^4 juntos formen un doble enlace, entonces R^5 es H;

o R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo sustituido o un heterocicloalquilo sustituido, dichos cicloalquilo sustituido y heterocicloalquilo sustituido están sustituidos por R^{22}, R^{23} y R^{24};

o R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo sustituido o un heterocicloalquilo sustituido, dichos cicloalquilo sustituido y heterocicloalquilo sustituido están sustituidos por R^{29}, R^{30} y R^{31};

o R^1 y R^3 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo sustituido o un heterocicloalquilo sustituido, dichos cicloalquilo sustituido y heterocicloalquilo sustituido están sustituidos por R^{44}, R^{45} y R^{46};

A^1 es CR^8 o N;

A^2 es CR^9 o N;

A^3 es CR^{10} o N;

A^4 es CR^{11} o N;

A^5 es CR^6 o N;

uno de R^5, R^6, R^7 y R^8 se elige entre halógeno, ciano, alcoxi, hidroxialcoxi, haloalquilo, haloalcoxi e hidroxi y los demás se eligen con independencia entre sí entre H, halógeno, ciano, alcoxi, hidroxialcoxi, haloalcoxi e hidroxi;

R^9 es H, halógeno, hidroxi, ciano, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilo, halocicloalquilo, alquilcicloalquilalquilo, alcoxicicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo, ciclo-alquilalcoxi, cicloalquilalcoxialquilo, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, halocicloalcoxi, halocicloalcoxialquilo, alquilcicloalcoxi, alquilcicloalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicicloalquilalquilo, dialcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, haloalcoxialcoxi, haloalcoxialcoxialquilo, arilalquilo sustituido, arilhidroxialquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido o heteroarilalquilo sustituido, dichos arilalquilo sustituido, arilhidroxialquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido y heteroarilalquilo sustituido están sustituidos por R^{32}, R^{33} y R^{34};

R^{10} es $-O_m-(CR^{15}R^{16})_p-(CR^{17}R^{18})_q-(CR^{19}R^{20})_r-R^{21}$;

o R^9 y R^{10} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo sustituido, un heterociclo-alquilo sustituido, un arilo sustituido o un heteroarilo sustituido, dichos cicloalquilo sustituido, heterociclo-alquilo sustituido, arilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos por R^{35}, R^{36} y R^{37};

R^{11} es H;

R^{15}, R^{17} y R^{19} se eligen con independencia entre H, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo y halocicloalquilo;

R^{16}, R^{18} y R^{20} se eligen con independencia entre H, hidroxi, halógeno y alquilo;

o R^{15} y R^{16} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo;

o R^{17} y R^{18} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo;

o R^{19} y R^{20} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo;

o R^{15} y R^{17} juntos forman un $-(CH_2)_v-$;

o R^{15} y R^{19} juntos forman un $-(CH_2)_w-$;

o R^{17} y R^{19} juntos forman un $-(CH_2)_x-$;

R^{21} es H, halógeno, ciano, $-OR^{25}$, $-SR^{25}$, $-S(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-NR^{25}R^{26}$, $-NR^{26}SO_2R^{25}$, $-NR^{26}SO_2NR^{25}R^{27}$, $-NR^{26}C(O)R^{25}$, $-NR^{26}C(O)-NR^{25}R^{27}$, $-C(O)R^{28}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, cicloalquilo, heterociclo-alquilo sustituido, heteroarilo sustituido o arilo sustituido, dichos heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido y arilo sustituido están sustituidos por R^{38}, R^{39} y R^{40};

R^{25} es H, alquilo, hidroxialquilo, carboxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilo, halocicloalquilo, alquilcicloalquilalquilo, alcoxiciclo-alquilalquilo, halocicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi-alquilo, cicloalcoxialquilo, halocicloalcoxialquilo, alquilcicloalcoxialquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxialquilo, haloalcoxialcoxialquilo, heterociclo-alquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido, arilo sustituido o arilalquilo sustituido, dichos hetero-cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido, arilo sustituido y arilalquilo sustituido están sustituidos por R^{41}, R^{42} y R^{43};

R^{26} y R^{27} se eligen con independencia entre H, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo y halocicloalquilo;

o R^{15} y R^{26} junto con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono al que están unidos forman un heterocicloalquilo sustituido o un heteroarilo sustituido, dichos heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos por R^{47}, R^{48} y R^{49};

o R^{17} y R^{26} junto con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono al que están unidos forman un heterocicloalquilo sustituido o un heteroarilo sustituido, dichos heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos por R^{47}, R^{48} y R^{49};

o R^{19} y R^{26} junto con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono al que están unidos forman un heterocicloalquilo sustituido o un heteroarilo sustituido, dichos heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos por R^{47}, R^{48} y R^{49};

R^{28} es H, hidroxi, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilo, halocicloalquilo, alquilcicloalquilalquilo, alcoxicicloalquil-alquilo, halocicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, ciclo-alquilalcoxialquilo, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, halocicloalcoxi, halocicloalcoxialquilo, alquilciclo-alcoxi, alquilcicloalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxi-alquilo, haloalcoxialcoxi, haloalcoxialcoxialquilo, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido, arilo sustituido o arilalquilo sustituido, dichos heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido, arilo sustituido y arilalquilo sustituido están sustituidos por R^{50}, R^{51} y R^{52};

R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37}, R^{38}, R^{39}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46}, R^{47}, R^{48}, R^{49}, R^{50}, R^{51} y R^{52} se eligen con independencia entre H, halógeno, hidroxi, amino, nitro, ciano, oxo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilo, halocicloalquilo, alquilcicloalquilalquilo, alquilcarbonil-amino, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, alcoxiciclo-alquilalquilo, halocicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalquilalcoxialquilo, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, halocicloalcoxi, halocicloalcoxialquilo, alquilciclo-alcoxi, alquilcicloalcoxialquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, haloalcoxialcoxi, halo-alcoxialcoxialquilo, cloropiridinilcarbonilo y hetero-cicloalquilo;

n es el número cero ó 1;

m es el número cero ó 1;

p, q y r se eligen con independencia entre cero y 1;

v y x se eligen con independencia entre 1, 2, 3 y 4;

w es el número cero, 1, 2 ó 3;

con la condición de que no más de dos de A^2, A^3 y A^4 sean N;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Aquí se describen inhibidores de la aldosterona-sintasa que tienen el potencial de proteger contra la lesión de órganos/tejidos causada por un exceso absoluto o

relativo de aldosterona. La hipertensión afecta aprox. a un 20% de la población adulta de los países desarrollados. En las personas de 60 años o más, este porcentaje aumenta hasta el 60%. Los sujetos hipertensos corren un mayor riesgo de sufrir otras complicaciones fisiológicas, incluida la apoplejía, el infarto de miocardio, la fibrilación atrial, el fallo cardíaco, la enfermedad vascular periférica y el desequilibrio renal. El sistema de renina-angiotensina-aldosterona es un mecanismo que se ha asociado con la hipertensión, el volumen y el equilibrio de sales y más recientemente se cree que contribuye directamente a la lesión final del órgano en estadios avanzados de fallo cardíaco o de enfermedad renal. Los inhibidores de la ACE y los bloqueadores de receptores de la angiotensina (ARB) se han empleado con éxito para mejorar la duración y la calidad de vida de los pacientes. Estos fármacos no aportan una protección máxima. En un número relativamente grande de pacientes, los ACE y ARB conducen a la llamada irrupción (breakthrough) de la aldosterona, un fenómeno en el que los niveles de la aldosterona, después de una primera disminución inicial, vuelven a los niveles patológicos. Se ha demostrado que las consecuencias nocivas de los niveles de aldosterona inapropiadamente elevados (en relación con la ingestión/niveles de sal) pueden minimizarse con el bloqueo de la aldosterona con antagonistas de receptores de corticoides minerales. Se espera que la inhibición directa de la síntesis de la aldosterona proporcione una protección incluso mejor, dado que también reduce los efectos no genómicos de la aldosterona.

Los efectos de la aldosterona en el transporte de Na/K conducen a una mayor reabsorción del sodio y agua y la secreción del potasio en los riñones. En su conjunto, esto se traduce en un mayor volumen de sangre y, por consiguiente, una mayor tensión sanguínea. Más allá de su rol en la regulación de la reabsorción renal del sodio, la aldosterona puede tener efectos nocivos en los riñones, el corazón y el sistema vascular, en especial dentro de un contexto de “alto contenido de sodio”. Se ha constatado que en tales condiciones la aldosterona conduce a un estrés oxidante elevado, que en útimo término puede contribuir a la lesión del órgano. La infusión de aldosterona a ratas con problemas renales (ya sea por tratamiento con sal, ya sea por nefrectomía unilateral) induce un amplio abanico de lesiones renales, incluida la expansión glomerular, la lesión de podocitos, la inflamación intersticial, la prolifera-

ción de células mesangiales y la fibrosis manifestada en la proteinuria. De modo más específico, se ha constatado que la aldosterona aumenta la expresión de la molécula de adhesión ICAM-1 en el riñón. La ICAM-1 interviene de forma crítica en la inflamación glomerular. De modo similar se ha demostrado que la aldosterona incrementa la expresión de las citoquinas inflamatorias, por ejemplo la interleucina IL-1b y IL-6, la MCP-1 y la osteopontina. A nivel celular se ha demostrado que en los fibroblastos vasculares, la aldosterona aumenta la expresión del mRNA de colágeno de tipo I, que es un mediador de la fibrosis. La aldosterona estimula además la acumulación de colágeno de tipo IV en células mesangiales de ratas e induce la expresión del inhibidor-1 de activador de plasminógeno (PAI-1) en células de músculos lisos. Resumiendo, la aldosterona se presenta como una hormona clave que interviene en las lesiones renales. La aldosterona desempeña igualmente un rol importante en la mediación de riesgos cardiovasculares.

Existe una amplia evidencia preclínica de que los antagonistas de los MR (espironolactona y eplerenona) mejoran la presión sanguínea, la función cardíaca y renal en varios modelos preclínicos.

Hay estudios preclínicos más recientes que destacan la importante contribución de la CYP11B2 a la morbilidad y mortalidad cardiovasculares y renales. Se evalúan el inhibidor FAD286 de la CYP11B2 y la espironolactona antagonista de los MR en un modelo murino de enfermedades renales crónicas (exposición a niveles elevados de angiotensina II; niveles altos de sal y nefrectomía unilateral). El tratamiento con angiotensina II y niveles altos de sal provoca albuminuria, azotemia, hipertrofia renovascular, lesión glomerular, mayor nivel de PAI-1 y expresión de mRNA de osteopontina, así como fibrosis tubulointersticial. Los dos fármacos previenen estos efectos renales y atenúan la hipertrofia cardíaca y aórtica media. Después de un tratamiento de 4 semanas con FAD286 se reduce la aldosterona en plasma, mientras que la espironolactona aumenta el nivel de aldosterona después de un tratamiento de 4 y 8 semanas. De manera similar, solamente la espironolactona, pero no el FAD286, aumenta la expresión del mRNA de la angiotensina II y del PAI-1 estimulada por la sal en la aorta y el corazón. En otros estudios, el FAD286 inhibidor del CYP11B2 mejora la presión sanguínea y la función y estructura cardiovasculares en

ratas, que sufren fallo cardíaco provocado en el ensayo. En los mismos estudios se demuestra que el FAD286 mejora la función y morfología renales.

La administración del LCI699, un inhibidor del CYP11B2 oralmente activo, a pacientes de aldosteronismo primario, conduce a la conclusión de que inhibe eficazmente el CYP11B2 en pacientes de aldosteronismo primario, lo cual se traduce en niveles de aldosterona circulante significativamente menores y de que corrige la hipocalemia y da lugar a una presión sanguínea ligeramente menor. Los efectos en el eje glucocorticoide son consistentes con la baja selectivadad del compuesto y la inhibición latente de la síntesis de cortisol. En su conjunto estos datos confirman la idea de que el inhibidor del CYP11B2 puede rebajar los niveles inapropiadamente elevados de aldosterona. La consecución de una buena selectividad contra el CYP11B1 es importante para evitar efectos secundarios no deseados en el eje HPA y permitirá diferenciar los distintos inhibidores del CYP11B2.

Son objetos de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) y sus sales y ésteres ya mencionados previamente y su utilización como sustancias terapéuticamente activas, un proceso para la obtención de estos compuestos, compuestos intermedios, composiciones farmacéuticas, medicamentos que contienen dichos compuestos, sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, el uso de dichos compuestos, sales o ésteres para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades, en especial para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades renales crónicas, fallo cardíaco congestivo, hipertensión, aldosteronismo primario y el síndrome de Cushing y el uso de dichos compuestos, sales o ésteres para la producción de medicamentos destinados al tratamiento o la profilaxis de enfermedades renales crónicas, fallo cardíaco congestivo, hipertensión, aldosteronismo primario y el síndrome de Cushing.

El término “alcoxi” indica un grupo de la fórmula -O-R’, en la que R’ es un grupo alquilo. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen al metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y tert-butoxi. Como grupo alcoxi particular se incluye el metoxi.

El término “alcoxialcoxi” indica un grupo alcoxi, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por otro grupo alcoxi. Los ejemplos

de grupos alcoxialcoxi incluyen al metoximetoxi, etoximetoxi, metoxietoxi, etoxietoxi, metoxipropoxi y etoxipropoxi. Los alcoxialcoxi grupos particulares incluyen al metoximetoxi y metoxietoxi.

El término “alcoxialcoxialquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo alcoxialcoxi. Los ejemplos de grupos alcoxialcoxialquilo incluyen al metoximetoximetilo, etoximetoximetilo, metoxietoximetilo, etoxietoximetilo, metoxipropoximetilo, etoxipropoximetilo, metoximetoxietilo, etoximetoxietilo, metoxietoxietilo, etoxietoxietilo, metoxipropoxietilo y etoxipropoxietilo.

El término “alcoxialquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo alcoxi. Los ejemplos de grupos alcoxialquilo incluyen al metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, metoxipropilo, etoxipropilo e isopropoximetilo. Los grupos alcoxialquilo particulares incluyen incluyen al metoximetilo, metoxietilo e isopropoximetilo.

El término “alcoxicarbonilo” indica un grupo de la fórmula -C(O)-R’, en la que R’ es un grupo alcoxi. Los ejemplos de grupos alcoxicarbonilo incluyen a los grupos de la fórmula -C(O)-R’, en la que R’ es metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y tert-butoxi. Los grupos alcoxicarbonilo particulares son grupos de la fórmula -C(O)-R’, en la que R’ es metoxi.

El término “alcoxicicloalquilalquilo” indica un grupo cicloalquilalquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo alcoxi. Un ejemplo de grupo alcoxicicloalquilalquilo es ciclopropilmetoximetilo.

El término “alquilo” indica un grupo hidrocarburo saturado monovalente, lineal o ramificado, de 1 a 12 átomos de carbono. En las formas de ejecución particulares, el alquilo tiene de 1 a 7 átomos de carbono, y en formas de ejecución más particulares de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen al metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y tert-butilo. Los grupos alquilo particulares incluyen al metilo, etilo, propilo e isopropilo. Los grupos alquilo más particulares son el metilo, isopropilo y etilo.

El término “alquilcarbonilo” indica un grupo de la fórmula -C(O)-R’, en la que R’ es un grupo alquilo. Los ejemplos de grupos alquilcarbonilo incluyen grupos de la fórmula -C(O)-R’, en la que R’ es metilo o etilo.

El término “alquilcarbonilamino” indica un grupo amino, en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo $-NH_2$ se reemplaza por un grupo alquilcarbonilo. Los ejemplos de grupos alquilcarbonilamino incluyen grupos, en los que R’ es metilo o etilo. Los grupos alquilcarbonilamino particulares incluyen a los grupos, en los que R’ es etilo.

El término “alquilcarbonilaminoalquilo” indica un grupo aminoalquilo, en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo $-NH_2$ se reemplaza por un grupo alquilcarbonilo. Los ejemplos de grupos alquilcarbonilaminoalquilo incluyen a los grupos, en los que R’ es metilo o etilo.

El término “alquilcicloalcoxi” indica un grupo cicloalcoxi, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo alquilo. Los ejemplos de alquilcicloalquilo incluyen al metil-ciclopropoxi, dimetil-ciclo-propoxi, metil-ciclobutoxi, dimetil-ciclobutoxi, metil-ciclo-pentoxi, dimetil-ciclopentoxi, metil-ciclohexiloxi y dimetil-ciclohexiloxi.

El término “alquilcicloalcoxialquilo” indica un grupo cicloalcoxialquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo alquilo. Los ejemplos de alquilcicloalquilo incluyen al metil-ciclopropoximetilo, dimetil-ciclopropoximetilo, metil-ciclobutoximetilo, dimetil-ciclobutoximetilo, metil-ciclopentoximetilo, dimetil-ciclo-pentoximetilo, metil-ciclohexiloximetilo y dimetil-ciclohexil-oximetilo.

El término “alquilcicloalquilo” indica un grupo cicloalquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo alquilo. Los ejemplos de alquilcicloalquilo incluyen al metil-ciclopropilo, dimetil-ciclopropilo, metil-ciclobutilo, dimetil-ciclobutilo, metil-ciclopentilo, dimetil-ciclopentilo, metil-ciclohexilo y dimetil-ciclohexilo. Los grupos alquilcicloalquilo particulares incluyen al metil-ciclopropilo y dimetil-ciclopropilo.

El término “alquilcicloalquilalquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo alquilci-

cloalquilo. Los ejemplos de alquilcicloalquilalquilo incluyen al metil-ciclo-propilmetilo, dimetil-ciclopropilmetilo, metil-ciclopropil-etilo, dimetil-ciclopropiletilo, metil-ciclobutilmetilo, dimetil-ciclobutilmetilo, metil-ciclobutiletilo, dimetil-ciclo-butiletilo, metil-cilopentilmetilo, dimetil-cilopentilmetilo, metil-ciclopentiletilo, dimetil-ciclopentiletilo, metil-ciclo-hexilmetilo, dimetil-ciclohexilmetilo, metil-ciclohexiletilo, dimetil-ciclohexiletilo, metil-cicloheptilmetilo, dimetil-cicloheptilmetilo, metil-cicloheptiletilo, dimetil-ciclo-heptiletilo, metil-ciclooctilmetilo, dimetil-ciclooctilmetilo, metil-ciclooctiletilo y dimetil-ciclooctiletilo.

El término “alquilsulfonilo” indica un grupo de la fórmula -$S(O)_2$-R’, en la que R’ es un grupo alquilo. Los ejemplos de grupos alquilsulfonilo incluyen a grupos de la fórmula

-$S(O)_2$-R’, en la que R’ es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y tert-butilo.

El término “alquilsulfonilamino” indica un grupo de la fórmula -NH_2-$S(O)_2$-R’, en la que R’ es un grupo alquilo. Los ejemplos de grupos alquilsulfonilo incluyen a los grupos de la fórmula -NH_2-$S(O)_2$-R’, en la que R’ es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y tert-butilo.

El término “amino” indica un grupo -NH_2.

El término “arilo” indica un sistema de anillo carbocíclico aromático monovalente, mono- o bicíclico, que contiene de 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos arilo incluyen al fenilo y naftilo. Un grupo arilo particular es el fenilo.

El término “arilalquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo arilo. Un grupo arilalquilo especial es el fenilalquilo. Un grupo arilalquilo más especial es el bencilo.

El término “arilhidroxialquilo” indica un grupo hidroxialquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo arilo. Un grupo arilhidroxialquilo especial es el fenilhidroximetilo.

El término “sistema de anillo bicíclico” indica dos anillos que se han fusionado entre sí mediante un enlace sencillo o un doble enlace (sistema de anillo bicíclico fusionado), mediante una secuencia de tres o más átomos comunes (sistema de anillo bicíclico de puente) o mediante un único átomo común (sistema de anillo espi-

robicíclico). Los sistemas de anillos bicíclicos pueden ser saturados, parcialmente insaturados, insaturados o aromáticos. Los sistemas de anillos bicíclicos pueden contener heteroátomos elegidos entre N, O y S.

El término “carbonilo” indica un grupo -C(O)-.

El término “carboxilo” indica un grupo -C(O)OH.

El término “carboxialquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo carboxi. Son ejemplos de ello el carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo y 1-carboxi-2-metil-propilo. Un ejemplo especial es el 1-carboxi-2-metilpropilo.

El término “ciano” indica un grupo -C≡N.

El término “cicloalcoxi” indica un grupo de la fórmula -O-R’, en la que R’ es un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de grupos cicloalcoxi incluyen al ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi. Un grupo cicloalcoxi particular es el ciclopropoxi.

El término “cicloalcoxialquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo cicloalcoxi. Los ejemplos de grupos cicloalcoxialquilo incluyen al ciclopropoximetilo, ciclopropoxietilo, ciclobutoximetilo, ciclobutoxietilo, ciclopentiloximetilo, ciclopentiloxietilo, ciclohexiloximetilo, ciclohexiloxietilo, cicloheptiloximetilo, cicloheptiloxietilo, ciclooctiloximetilo y ciclooctiloxietilo.

El término “cicloalquilo” indica un grupo hidrocarburo saturado monovalente, monocíclico o bicíclico, de 3 a 10 átomos de carbono. En las formas especiales de ejecución, cicloalquilo indica un grupo hidrocarburo saturado monovalente, monocíclico, de 3 a 8 átomos de carbono. Bicíclico indica que consta de dos carbociclos saturados que tienen dos átomos de carbono en común. Los grupos cicloalquilo especiales son monocíclicos. Son ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclico el ciclopropilo, ciclobutanilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Son ejemplos de grupos cicloalquilo bicíclico el biciclo[2.2.1]heptanilo o biciclo[2.2.2]octanilo. Son grupos cicloalquilo monocíclico particulares el ciclopropilo, ciclo-butanilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Es un grupo cicloalquilo monocíclico más particular el ciclopropilo. En particular, el cicloalquilo formado por R^9 y R^{10} junto con los átomos de carbono a los que

están unidos es el ciclohexilo o el ciclo-pentilo. Un cicloalquilo especial, formado por R^9 y R^{10} junto con los átomos de carbono a los que están unidos, es también el ciclohexilo.

Un cicloalquilo especial, formado por R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, es el ciclopropilo.

El término “cicloalquilalcoxi” indica un grupo alcoxi, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de ciclo-alquilalcoxi incluyen al ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, ciclohexilmetoxi, cicloheptilmetoxi y ciclooctilmetoxi.

El término “cicloalquilalcoxialquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo cicloalquilalcoxi. Los ejemplos de cicloalquilalcoxialquilo incluyen al ciclopropilmetoxi-metilo, ciclopropilmetoxietilo, ciclobutilmetoximetilo, ciclo-butilmetoxietilo, ciclopentilmetoxietilo, ciclopentilmetoxi-etilo, ciclohexilmetoximetilo, ciclohexilmetoxietilo, ciclo-heptilmetoximetilo, cicloheptilmetoxietilo, ciclooctilmetoxi-metilo y ciclooctilmetoxietilo.

El término “cicloalquilalquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de cicloalquilalquilo incluyen al ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopropil-butilo, ciclobutilpropilo, 2-ciclopropil-butilo y ciclopentilbutilo. Los ejemplos especiales de grupos cicloalquilalquilo son el ciclopropilmetilo, ciclopropilbutilo y 2-ciclopropilbutilo.

El término “cicloalquilcarbonilo” indica un grupo de la fórmula -C(O)-R’, en la que R’ es un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilcarbonilo incluyen a los grupos de la fórmula -C(O)-R’, en la que R’ es ciclopropilo.

El término “cicloalquilcarbonilamino” indica un grupo amino, en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo $-NH_2$ se ha sustituido por un grupo cicloalquilcarbonilo. Los ejemplos de grupos alquilcarbonilamino incluyen a los grupos, en los que R’ es ciclopropilo.

El término “cicloalquilcarbonilaminoalquilo” indica un grupo aminoalquilo, en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo $-NH_2$ se ha sustituido por un grupo

cicloalquilcarbonilo. Los ejemplos de grupos alquilcarbonilaminoalquilo incluyen a los grupos, en los que R' es ciclopropilo.

El término "dialcoxialquilo" indica un grupo alquilo, en el que dos de los átomos de hidrógeno se han reemplazado por dos grupos alcoxi. Los ejemplos de grupos dialcoxialquilo incluyen al dimetoximetilo, dietoximetilo, dimetoxietilo, dietoxietilo, dimetoxipropilo, dietoxipropilo y diisopropoximetilo. Un grupo dialcoxialquilo particular es el dimetoximetilo.

El término "haloalcoxi" indica un grupo alcoxi, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. El término "perhaloalcoxi" indica un grupo alcoxi, en el que todos los átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen al fluormetoxi, difluormetoxi, trifluormetoxi, trifluoretoxi, trifluormetiletoxi, trifluordimetiletoxi y pentafluoretoxi. Son grupos haloalcoxi particulares el trifluormetoxi y el 2,2-difluoretoxi.

El término "haloalcoxialcoxi" indica un grupo alcoxi, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo haloalcoxi. Los ejemplos de haloalcoxialquilo incluyen al fluormetoximetoxi, difluormetoximetoxi, trifluormetoximetoxi, fluoretoximetoxi, difluoretoximetoxi, trifluoretoximetioxi, fluormetoxietoxi, difluormetoxietoxi, trifluormetoxietoxi, fluoretoxietoxi, difluoretoxietoxi, trifluoretoxietoxi, fluormetoxipropoxi, difluormetoxipropoxi, trifluormetoxipropoxi, fluoretoxipropoxi, difluoretoxipropoxi y trifluoretoxipropoxi.

El término "haloalcoxialcoxialquilo" indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo haloalcoxialcoxi. Los ejemplos de haloalcoxialquilo incluyen al fluormetoximetoximetilo, difluormetoximetoximetilo, trifluormetoximetoximetilo, fluor-etoximetoximetilo, difluoretoximetoximetilo, trifluoretoxi-metioximetilo, fluormetoxietoximetilo, difluormetoxietoximetilo, trifluormetoxietoximetilo, fluoretoxietoximetilo, di-fluoretoxietoximetilo, trifluoretoxietoximetilo, fluormetoxi-propoximetilo, difluormetoxipropoximetilo, trifluormetoxipropoximetilo, fluoretoxipropoximetilo, difluoretoxipropoxi-metilo y trifluoretoxipropoximetilo.

El término “haloalcoxialquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo haloalcoxi. Los ejemplos de haloalcoxialquilo incluyen al fluormetoximetilo, difluormetoximetilo, trifluormetoximetilo, fluoretoximetilo, difluoretoximetilo, trifluoretoximetilo, fluormetoxietilo, difluormetoxietilo, trifluormetoxietilo, fluoretoxietilo, difluoretoxietilo, trifluoretoxietilo, fluormetoxipropilo, difluormetoxipropilo, trifluormetoxipropilo, fluoretoxipropilo, difluoretoxipropilo y trifluoretoxipropilo. Un haloalcoxialquilo especial es el 2,2-difluoretoxietilo.

El término “haloalquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. El término “perhaloalquilo” indica un grupo alquilo, en el que todos los átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. Los ejemplos de haloalquilo incluyen al fluormetilo, difluormetilo, trifluormetilo, trifluoretilo, trifluormetiletilo y pentafluoretilo. Es un grupo haloalquilo especial el trifluormetilo. Un grupo haloalquilo especial es también el difluormetilo.

El término “halocicloalcoxi” indica un grupo cicloalcoxi grupo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes, en especial por átomos de flúor. Los ejemplos de grupos halocicloalcoxi incluyen al fluorciclopropoxi, difluorciclo-propoxi, fluorciclobutoxi y difluorciclobutoxi.

El término “halocicloalcoxialquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo halocicloalcoxi, en especial por átomos de flúor. Los ejemplos de halocicloalcoxialquilo grupos incluyen al fluorciclopropoximetilo, difluorciclopropoximetilo, fluorciclobutoximetilo y difluorciclobutoximetilo.

El término “halocicloalquilo” indica un grupo cicloalquilo grupo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes, en especial por átomos de flúor. Los ejemplos de grupos halocicloalquilo incluyen al fluorciclopropilo, difluorciclopropilo, fluorciclobutilo y difluorciclobutilo.

El término “halocicloalquilalquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un resto halocicloalquilo. Los ejemplos de grupos halocicloalquilalquilo incluyen al fluorciclopropilmetilo, fluorciclopropiletilo, difluorciclopropilmetilo, difluorciclopropiletilo, fluorciclobutilmetilo, fluorciclobutiletilo, difluorciclobutilmetilo y difluorciclobutiletilo.

El término “halógeno” y “halo” se emplean indistintamente e indican flúor, cloro, bromo o yodo. Son halógenos especiales el cloro y el flúor.

El término “heteroarilo” indica un sistema de anillo aromático, heterocíclico, monovalente, mono- o bicíclico, de 5 a 12 átomos en el anillo, que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son carbonos. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen al pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, azepinilo, diazepinilo, isoxazolilo, benzofuranilo, isotiazolilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, iso-benzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo y quinoxalinilo. Los grupos heteroarilo especiales incluyen al pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, benzoimidazolilo, indazolilo, indolilo, piridinilo, isooxazolilo y oxazolilo.

En particular, los grupos heteroarilo formados por R^9 y R^{10} junto con los átomos de carbono a los que están unidos son el pirrolilo y pirazolilo. En particular, en el caso de R^{21}, el término “heteroarilo” indica los grupos imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, benzoimidazolilo, indazolilo, indolilo, piridinilo y izooxazolilo. Es más especial el grupo pirazolilo.

En particular, en el caso de R^{25}, el término “heteroarilo” indica los grupos piridinilo, pirazolilo y oxazolilo. En particular, en el caso de R^{25}, el término “heteroarilo” indica los grupos pirazolilo y oxazolilo. Otros heteroarilos especiales en el caso de R^{25} son el pirazolilo y el piridinilo. Es más especial el pirazolilo.

El término “heteroarilalquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo heteroarilo. Son

ejemplos de ello el pirazolilalquilo y imidazolilalquilo. Son ejemplos más especiales el pirazolilmetilo y imidazolilmetilo.

En particular, en el caso de R^{25}, el término “heteroarilalquilo” indica los grupos pirazolilmetilo y imidazolilmetilo. Es especial el grupo pirazolilmetilo.

El término “heterocicloalquilo” indica un sistema de anillo saturado o parcialmente insaturado, monovalente, monocíclico o bicíclico, de 3 a 9 átomos en el anillo, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son carbonos. En las formas especiales de ejecución, el heterocicloalquilo es un sistema de anillo saturado, monovalente, monocíclico, de 4 a 7 átomos en el anillo, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son carbonos. Son ejemplos de heterocicloalquilos saturados monocíclicos el aziridinilo, oxiranilo, azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, azepanilo, diazepanilo, homopiperazinilo, oxazepanilo y tiazinanilo. Son ejemplos de heterocicloalquilos saturados bicíclicos el 8-aza-biciclo[3.2.1]octilo, quinuclidinilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo, 3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo, 3-tia-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo y 2,6-diaza-espiro[3.3]heptanilo. Son ejemplos de heterociclo-alquilos parcialmente insaturados el dihidrofurilo, imidazolinilo, dihidrooxazolilo, tetrahidropiridinilo o dihidropiranilo. Son ejemplos más especiales de grupos heterocicloalquilo el pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, azepanilo, diazepanilo, homopiperazinilo, oxazepanilo, tiazinanilo y 2,6-diaza-espiro[3.3]heptanilo. Son ejemplos más particulares de grupos heterocicloalquilo el pirrolidinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, tiazinanilo y 2,6-diaza-espiro[3.3]-heptanilo.

En particular, en el caso de R^{21}, el término “heterocicloalquilo” indica los grupos pirrolidinilo, tiazinan-2-ilo, isotiazolidin-2-ilo, piperidinilo, morfonlinilo, tiomorfonlinilo, oxazolidinilo, imidazolidinilo, piperazinilo, 2-oxa-6-aza-espiro[3.4]heptanilo y 2-oxa-6-aza-espiro[3.4]octanilo. Son también grupos especiales el piperazinilo y 2-oxa-

6-aza-espiro[3.4]octanilo. Es un grupo más especial el 2-oxa-6-aza-espiro[3.4]octanilo. Es también un grupo más especial el piperazinilo.

En particular, en el caso de R^{25}, el término “heterocicloalquilo” indica el grupo oxetanilo.

En particular, en el caso de R^{28}, el término “heterocicloalquilo” indica los grupos morfolinilo, pirrolidinilo y piperidinilo.

En particular, los grupos heterocicloalquilo formados por R^{15} y R^{26} junto con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono al que están unidos, son el azetanilo, pirrolidinilo y piperidinilo.

El término “heterocicloalquilalquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha sustituido por un grupo heterocicloalquilo. Son ejemplos de ello el tetrahidrofuranilalquilo, pirrolidinilalquilo y piperazin-1-ilalquilo. Más en especial, el tetrahidrofuranil-etilo, pirrolidinilmetilo y piperazin-1-ilmetilo.

En particular, en el caso de R^{9}, el término “heterociclo-alquilalquilo” indica un grupo piperazin-1-ilalquilo. Más en especial, el grupo piperazin-1-ilalquilo.

En particular, en el caso de R^{25}, el término “heterocicloalquilalquilo” indica los grupos tetrahidrofuranilalquilo y pirrolidinilalquilo. Más en especial, los grupos tetrahidro-furaniletilo y pirrolidinilmetilo.

El término “hidroxi” indica un grupo -OH.

El término “hidroxialcoxi” indica un grupo alcoxi, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo hidroxi. Los ejemplos de hidroxialquilo incluyen hidroxietetoxi, hidroxipropoxi e hidroximetilpropoxi.

El término “hidroxialquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo hidroxi. Los ejemplos de hidroxialquilo incluyen al hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxi-1-metil-etilo, hidroxipropilo, hidroximetilpropilo y dihidroxipropilo. Son ejemplos especiales el hidroximetilo e hidroxietilo.

El término “oxo” indica un átomo de oxígeno divalente =O.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” indica aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o de los ácidos

libres, que no son indeseables en sentido biológico ni en ningún otro sentido. Las sales se forman con ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, en especial el ácido clorhídrico, o con ácidos orgánicos, por ejemplo con ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína. Además, estas sales pueden obtenerse por adición de una base inorgánica o una base orgánica a un ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a: las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a: sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, de aminas sustituidas, incluidas las aminas sustituidas de origen natural, las aminas cíclicas y las resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo la isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri-etilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas de poliimina y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables especialmente preferidas de los compuestos de la fórmula (I) son las sales del ácido clorhídrico, del ácido metanosulfónico y del ácido cítrico.

Los “ésteres farmacéuticamente aceptables” indican que los compuestos de la fórmula general (I) pueden derivatizarse en sus grupos funcionales para proporcionar derivados, que son capaces de convertirse de nuevo “in vivo” en los compuestos originales. Los ejemplos de tales compuestos incluyen los derivados ésteres fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, por ejemplo los ésteres de metoximetilo, ésteres de metiltiometilo y ésteres de pivaloiloximetilo. Se incluye además en el alcance de esta invención cualquier equivalente fisiológicamente aceptable de los compuestos de la fórmula general (I), similares a los ésteres metabólicamente lábiles, que sean capaces de producir “in vivo” los compuestos originales de la fórmula general (I).

El término “grupo protector” (PG) indica un grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo de un compuesto multifuncional, de modo que la reacción química pueda llevarse a cabo selectivamente en otro sitio funcional reactivo no protegido, en

el sentido que se asocia convencionalmente con este término en química orgánica sintética. Una vez finalizada la reacción pueden eliminarse los grupos protectores. Los ejemplos de grupos protectores son los grupos protectores de amino, los grupos protectores de carboxi o los grupos protectores de hidroxi. Los grupos protectores particulares son el tert-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) y bencilo (Bn). Otros grupos protectores especiales son el tert-butoxicarbonilo (Boc) y el fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc). El grupo protector más especial es el tert-butoxicarbonilo (Boc).

La abreviatura uM indica micromolar y es equivalente al símbolo µM.

Los compuestos de la presente invención pueden contener también proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, la presente invención abarca también las variantes marcadas con isótopos de la presente invención, que son idénticas a las aquí descritas, pero que difieren por el hecho de haber reemplazado uno o más átomos por átomos que tienen pesos atómicos o números atómicos diferentes del peso atómico o número atómico predominante existente en la naturaleza para el átomo en cuestión. Todos los isótopos de un átomo o elemento concreto aquí especificado están contemplados dentro del alcance de los compuestos de la invención y de sus usos. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la invención incluyen a los isótopos del hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro o yodo, por ejemplo el H^2 (“D”), H^3 (“T”), C^{11}, C^{13}, C^{14}, N^{13}, N^{15}, O^{15}, O^{17}, O^{18}, P^{32}, P^{33}, S^{35}, F^{18}, Cl^{36}, I^{123} e I^{125}. Ciertos compuestos de la presente invención marcados con isótopos (p.ej. los marcados con H^3 o C^{14}) son útiles para ensayos de distribución del compuesto y/o sustrato en los tejidos. Los isótopos triatiados (H^3) y de carbono-14 (C^{14}) son útiles por su facilidad de obtención y detectabilidad. Además, la sustitución por isótopos superiores, por ejemplo el deuterio (es decir, H^2), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas derivadas de su mayor estabilidad metabólica (p.ej., una mayor vida media “in vivo” o reducción de las dosis requeridas) y por ello puede ser preferida en algunas circunstancias. Los isótopos que emiten positrones, por ejemplo el O^{15}, N^{13}, C^{11} y F^{18} son útiles para los estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar laºCupación de un sustrato receptor. Los compuestos de

la presente invención marcados con isótopos pueden obtenerse en general con arreglo a procedimientos similares a los descritos en los esquemas y/o ejemplos presentados a continuación, mediante la sustitución de un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos. En particular, los compuestos de la fórmula (I), en la que uno o más átomos de H se han reemplazado por un átomo de H^2, constituyen también una forma de ejecución de esta invención.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden contener varios centros asimétricos y pueden estar presentes en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, por ejemplo racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos.

Según la convención de Cahn-Ingold-Prelog, el átomo de carbono asimétrico puede tener una configuración “R” o “S”.

Constituyen también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, en particular los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, más en particular los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita.

Constituyen también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que:

R^1, R^2, R^3 y R^4 se eligen con independencia entre H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, halociclo-alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, halocicloalquilalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, arilalquilo sustituido y heteroarilalquilo sustituido, dichos heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, arilalquilo sustituido y heteroarilalquilo sustituido están sustituidos por R^{12}, R^{13} y R^{14};

o R^2 y R^4 juntos forman un doble enlace, en el caso de que R^2 y R^4 juntos formen un doble enlace, entonces R^5 es H;

o R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo sustituido o un heterocicloalquilo sustituido, dichos cicloalquilo sustituido y heterociclo-alquilo sustituido están sustituidos por R^{22}, R^{23} y R^{24};

o R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo sustituido o un heterocicloalquilo sustituido, dichos cicloalquilo sustituido y heterociclo-alquilo sustituido están sustituidos por R^{29}, R^{30} y R^{31};

o R^1 y R^3 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo sustituido o un heterocicloalquilo sustituido, dichos cicloalquilo sustituido y heterocicloalquilo sustituido están sustituidos por R^{44}, R^{45} y R^{46};

A^1 es CR^8 o N;

A^2 es CR^9 o N;

A^3 es CR^{10} o N;

A^4 es CR^{11} o N;

A^5 es CR^6 o N;

uno de R^5, R^6, R^7 y R^8 se elige entre halógeno, ciano, alcoxi, hidroxialcoxi, haloalquilo, haloalcoxi e hidroxi y los demás se eligen con independencia entre sí entre H, halógeno, ciano, alcoxi, hidroxialcoxi, haloalcoxi e hidroxi;

R^9 es H, halógeno, hidroxi, ciano, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilo, halocicloalquilo, alquilcicloalquilalquilo, alcoxicicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo, ciclo-alquilalcoxi, cicloalquilalcoxialquilo, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, halocicloalcoxi, halocicloalcoxialquilo, alquilcicloalcoxi, alquilcicloalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicicloalquilalquilo, dialcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, haloalcoxialcoxi, haloalcoxialcoxialquilo, arilalquilo sustituido, arilhidroxialquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido o heteroarilalquilo sustituido, dichos arilalquilo sustituido, arilhidroxialquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido y heteroarilalquilo sustituido están sustituidos por R^{32}, R^{33} y R^{34};

R^{10} es $-O_m-(CR^{15}R^{16})_p-(CR^{17}R^{18})_q-(CR^{19}R^{20})_r-R^{21}$;

o R^9 y R^{10} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo sustituido, un heterociclo-alquilo sustituido, un arilo sustituido o un heteroarilo sustituido, dichos cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, arilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos por R^{35}, R^{36} y R^{37};

R^{11} es H;

R^{15}, R^{17} y R^{19} se eligen con independencia entre H, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo y halocicloalquilo;

R^{16}, R^{18} y R^{20} se eligen con independencia entre H, hidroxi, halógeno y alquilo;

o R^{15} y R^{16} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo;

o R^{17} y R^{18} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo;

o R^{19} y R^{20} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo;

o R^{15} y R^{17} juntos forman un $-(CH_2)_v-$;

o R^{15} y R^{19} juntos forman un $-(CH_2)_w-$;

o R^{17} y R^{19} juntos forman un $-(CH_2)_x-$;

R^{21} es H, halógeno, ciano, $-OR^{25}$, $-SR^{25}$, $-S(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-NR^{25}R^{26}$, $-NR^{26}SO_2R^{25}$, $-NR^{26}SO_2NR^{25}R^{27}$, $-NR^{26}C(O)R^{25}$, $-NR^{26}C(O)-NR^{25}R^{27}$, $-C(O)R^{28}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, cicloalquilo, heterociclo-alquilo sustituido, heteroarilo sustituido o arilo sustituido, dichos heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido y arilo sustituido están sustituidos por R^{38}, R^{39} y R^{40};

R^{25} es H, alquilo, hidroxialquilo, carboxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilo, halocicloalquilo, alquilcicloalquilalquilo, alcoxiciclo-alquilalquilo, halocicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi-alquilo, cicloalcoxialquilo, halocicloalcoxialquilo, alquilcicloalcoxialquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxialquilo, haloalcoxialcoxialquilo, heterociclo-alquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido, arilo sustituido o arilalquilo sustituido, dichos hetero-cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido, arilo sustituido y arilalquilo sustituido están sustituidos por R^{41}, R^{42} y R^{43};

R^{26} y R^{27} se eligen con independencia entre H, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo o halocicloalquilo;

o R^{15} y R^{26} junto con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono al que están unidos forman un heterocicloalquilo sustituido o un heteroarilo sustituido, dichos heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos por R^{47}, R^{48} y R^{49};

o R^{17} y R^{26} junto con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono al que están unidos forman un heterocicloalquilo sustituido o un heteroarilo sustituido, dichos

heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos por R^{47}, R^{48} y R^{49};

o R^{19} y R^{26} junto con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono al que están unidos forman un heterocicloalquilo sustituido o un heteroarilo sustituido, dichos heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos por R^{47}, R^{48} y R^{49};

R^{28} es H, hidroxi, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilo, halocicloalquilo, alquilcicloalquilalquilo, alcoxicicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalquilalcoxialquilo, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, halocicloalcoxi, halocicloalcoxialquilo, alquilcicloalcoxi, alquilcicloalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxi-alquilo, haloalcoxialcoxi, haloalcoxialcoxialquilo, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido, arilo sustituido o arilalquilo sustituido, dichos heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido, arilo sustituido y arilalquilo sustituido están sustituidos por R^{50}, R^{51} y R^{52};

R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37}, R^{38}, R^{39}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46}, R^{47}, R^{48}, R^{49}, R^{50}, R^{51} y R^{52} se eligen con independencia entre H, halógeno, hidroxi, amino, nitro, ciano, oxo, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilo, halocicloalquilo, alquilcicloalquil-alquilo, alquilcarbonilamino, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, alcoxicicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalquilalcoxialquilo, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, halocicloalcoxi, halocicloalcoxialquilo, alquilcicloalcoxi, alquilcicloalcoxialquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, haloalcoxialcoxi, haloalcoxialcoxialquilo y heterociclo-alquilo;

n es el número cero ó 1;

m es el número cero ó 1;

p, q y r se eligen con independencia entre cero y 1;

v y x se eligen con independencia entre 1, 2, 3 y 4;

w es el número cero, 1, 2 ó 3;

con la condición de que no más de dos de A^2, A^3 y A^4 sean N;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^1, R^2, R^3 y R^4 se eligen con independencia entre H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, halocicloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, halociclo-alquilalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heterociclo-alquilalquilo sustituido, arilalquilo sustituido y heteroarilalquilo sustituido, dichos heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, arilalquilo sustituido y heteroarilalquilo sustituido están sustituidos por R^{12}, R^{13} y R^{14}.

Una forma de ejecución especial de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^2 y R^4 juntos forman un doble enlace, en el caso de que R^2 y R^4 juntos formen un doble enlace, entonces R^5 es H.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo sustituido o un heterocicloalquilo sustituido, dichos cicloalquilo sustituido y heterocicloalquilo sustituido están sustituidos por R^{22}, R^{23} y R^{24}.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo sustituido o un heterocicloalquilo sustituido, dichos cicloalquilo sustituido y heterocicloalquilo sustituido están sustituidos por R^{29}, R^{30} y R^{31}.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^1 y R^3 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo sustituido o un heterocicloalquilo sustituido, dichos cicloalquilo sustituido y heterocicloalquilo sustituido están sustituidos por R^{44}, R^{45} y R^{46}.

La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^1 es H, alquilo o arilalquilo sustituidos por R^{12}, R^{13} y R^{14}.

Otra forma de ejecución especial de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^1 es H o alquilo.

Otra forma de ejecución más especial de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^1 es H.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^1 es alquilo.

La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^1 es metilo o etilo.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^1, R^2, R^3 y R^4 se eligen con independencia entre H, alquilo o aril-alquilo sustituidos por R^{12}, R^{13} y R^{14}.

Otra forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que es R^1, R^2, R^3 y R^4 se eligen con independencia entre H y alquilo.

Una forma de ejecución especial de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^1 es H, alquilo o arilalquilo sustituidos por R^{12}, R^{13} y R^{14} y en la que R^{12}, R^{13} y R^{14} son H.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^2 es H o alquilo.

La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^2 es H.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^2 es alquilo.

La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^2 es metilo.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo sustituido o un heterocicloalquilo sustituido, dichos cicloalquilo sustituido y heterocicloalquilo sustituido están sustituidos por R^{22}, R^{23} y R^{24}.

La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo sustituido por R^{22}, R^{23} y R^{24}.

Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un ciclopropilo.

Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^3 es H o alquilo.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^3 es H.

Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^4 es H.

Una forma de ejecución especial de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que A^1 es CR^8.

Una forma de ejecución especial de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que A^1 es N.

Una forma de ejecución más especial de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que A^2 es CR^9.

Son también una forma de ejecución especial de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que A^2 es N.

Son también una forma de ejecución especial de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que A^3 es CR^{10}.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que A^3 es N.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que A^4 es CR^{11}.

Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que A^4 es N.

Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que A^5 es CR^6.

Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que A^5 es N.

Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que uno de R^5, R^6, R^7 y R^8 se elige entre halógeno, alcoxi e hidroxi y los demás se eligen con independencia entre sí entre H y halógeno.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que uno de R^5, R^6 y R^8 es H.

Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que uno de R^5, R^6 y R^8 es H y R^7 es halógeno o alcoxi.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que por lo menos uno de R^5, R^6, R^7 y R^8 es diferente de H.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^5 es H o halógeno y en la que por lo menos uno de R^5, R^6, R^7 y R^8 es diferente de H.

Una forma de ejecución especial de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^6 es H o halógeno y en la que por lo menos uno de R^5, R^6, R^7 y R^8 es diferente de H.

Una forma de ejecución especial de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^7 es H, halógeno, alcoxi o hidroxi y en la que por lo menos uno de R^5, R^6, R^7 y R^8 es diferente de H.

Una forma de ejecución más especial de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^7 es halógeno o alcoxi.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^7 es halógeno.

Otra forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^7 es cloro.

Una forma de ejecución especial de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^8 es H o halógeno y en la que por lo menos uno de R^5, R^6, R^7 y R^8 es diferente de H.

Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^9 es H, halógeno, hidroxi, ciano, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilciclo-alquilo, halocicloalquilo, alquilcicloalquilalquilo, alcoxi-cicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalquilalcoxialquilo, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, halocicloalcoxi, halocicloalcoxialquilo, alquilcicloalcoxi, alquilcicloalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiciclo-alquilalquilo, dialcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, haloalcoxialcoxi, haloalcoxialcoxialquilo, arilalquilo sustituido, aril-hidroxialquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido o heteroarilalquilo sustituido, dichos arilalquilo sustituido, aril-hidroxialquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido y heteroarilalquilo sustituido están sustituidos por R^{32}, R^{33} y R^{34}.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^9 es H, halógeno, ciano, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxi-alquilo, alcoxicicloalquilalquilo, dialcoxialquilo, aril-hidroxialquilo sustituido o heterocicloalquilalquilo sustituido, en la que el arilhidroxialquilo sustituido y el heterocicloalquilalquilo sustituido están sustituidos por R^{32}, R^{33} y R^{34}.

La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^9 es H o halógeno.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^9 es H.

Una forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^9 y R^{10} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo sustituido, un heterocicloalquilo sustituido, un arilo sustituido o un heteroarilo sustituido, dichos cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, arilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos por R^{35}, R^{36} y R^{37}.

Una forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^9 y R^{10} junto con los átomos de carbono a los

que están unidos forman un cicloalquilo sustituido, un arilo sustituido o un heteroarilo sustituido, dichos cicloalquilo sustituido, arilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos por R^{35}, R^{36} y R^{37}.

Una forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^9 y R^{10} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo sustituido o un arilo sustituido, dichos cicloalquilo sustituido y arilo sustituido están sustituidos por R^{35}, R^{36} y R^{37}.

Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^9 y R^{10} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo sustituido por R^{35}, R^{36} y R^{37}.

La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^9 y R^{10} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo sustituido por R^{35}, R^{36} y R^{37}.

Una forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{15}, R^{17} y R^{19} se eligen con independencia entre H, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo y halocicloalquilo.

Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{15}, R^{17} y R^{19} se eligen con independencia entre H, alquilo, cicloalquilo y haloalquilo.

La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{17} es H.

La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{19} es H, alquilo, cicloalquilo o haloalquilo.

Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{19} es H o alquilo.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{19} es H.

La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{19} es alquilo.

La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{19} es metilo.

La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{16}, R^{18} y R^{20} se eligen con independencia entre H, hidroxi, halógeno o alquilo.

La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{16}, R^{18} y R^{20} se eligen con independencia entre H, hidroxi y alquilo.

La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{18} es H.

Una forma de ejecución especial de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{20} es H, hidroxi o alquilo.

Una forma de ejecución más especial de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{20} es H.

Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{19} y R^{20} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo.

La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{19} y R^{20} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un ciclopropilo.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{21} es H, halógeno, ciano, $-OR^{25}$, $-SR^{25}$, $-S(O)R^{25}$, $-NR^{25}R^{26}$, $-NR^{26}SO_2R^{25}$, $-NR^{26}C(O)R^{25}$, $-NR^{26}C(O)NR^{25}R^{27}$, $-C(O)R^{28}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, cicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo sustituido o arilo sustituido, en la que heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo sustituido y arilo sustituido están sustituidos por R^{38}, R^{39} y R^{40}.

Una forma de ejecución especial de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{21} es H, halógeno, $-OR^{25}$, $-NR^{25}R^{26}$, $-NR^{26}SO_2R^{25}$, $-NR^{26}C(O)R^{25}$, heterocicloalquilo sustituido o heteroarilo sustituido, dichos heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos por R^{38}, R^{39} y R^{40}.

Una forma de ejecución especial de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{21} es H, halógeno, $-OR^{25}$, $-NR^{25}R^{26}$,

heterocicloalquilo sustituido o heteroarilo sustituido, dichos heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos por R^{38}, R^{39} y R^{40}.

Una forma de ejecución especial de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{21} es $-OR^{25}$, $-NR^{25}R^{26}$, $-NR^{26}SO_2R^{25}$ o $-NR^{26}C(O)R^{25}$.

Una forma de ejecución especial de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{21} es $-NR^{25}R^{26}$, $-NR^{26}SO_2R^{25}$ o $-NR^{26}C(O)R^{25}$.

Una forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{21} es $-OR^{25}$.

Una forma de ejecución especial de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{25} es H, alquilo, hidroxialquilo, carboxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido, arilo sustituido o arilalquilo sustituido, dichos heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido, arilo sustituido y arilalquilo sustituido están sustituidos por R^{41}, R^{42} y R^{43}.

Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{25} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heteroarilo sustituido o heteroarilalquilo sustituido, dichos heteroarilo sustituido y heteroarilalquilo sustituido están sustituidos por R^{41}, R^{42} y R^{43}.

La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{21} es $-NR^{25}R^{26}$ y R^{25} es heteroarilo sustituido o heteroarilalquilo sustituido.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{25} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido o heteroarilalquilo sustituido, dichos heteroarilo sustituido y heteroarilalquilo sustituido están sustituidos por R^{41}, R^{42} y R^{43}.

La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{26} y R^{27} se eligen con independencia entre H, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo y halocicloalquilo.

Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{26} y R^{27} se eligen con independencia entre H y alquilo.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{26} es H.

Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37}, R^{38}, R^{39}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46}, R^{47}, R^{48}, R^{49}, R^{50}, R^{51} y R^{52} se eligen con independencia entre H, halógeno, hidroxi, amino, nitro, ciano, oxo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquilcarbonilamino, alcoxicarbonilo, alcoxialquilo, haloalcoxi, cloropiridinilcarbonilo y heterocicloalquilo.

Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37}, R^{38}, R^{39}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46}, R^{47}, R^{48}, R^{49}, R^{50}, R^{51} y R^{52} se eligen con independencia entre H, halógeno, hidroxi, amino, nitro, ciano, oxo, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquilcarbonilamino, alcoxicarbonilo, alcoxialquilo, haloalcoxi y heterocicloalquilo.

Una forma de ejecución especial de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que en la que R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37}, R^{38}, R^{39}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{50}, R^{51} y R^{52} se eligen con independencia entre H, halógeno, hidroxi, amino, nitro, ciano, oxo, alquilo, alquil-carbonilo, alquilsulfonilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquilcarbonilamino, alcoxicarbonilo, alcoxialquilo, haloalcoxi y heterocicloalquilo.

Una forma de ejecución especial de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37}, R^{38}, R^{39}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{50}, R^{51} y R^{52} se eligen con independencia entre H, haló-

geno, hidroxi, amino, nitro, ciano, oxo, alquilo, hidroxi-alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquilcarbonilamino, alcoxicarbonilo, alcoxialquilo, haloalcoxi y heterociclo-alquilo.

Una forma de ejecución especial de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{12}, R^{13} y R^{14} son H.

Una forma de ejecución más especial de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{32} es alquilo o halógeno, y R^{33} y R^{34} son H.

Son también una forma de ejecución especial de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{35} es H, halógeno, hidroxi, alquilo, haloalquilo o alquilcarbonilamino, y R^{36} y R^{37} son H.

Son también una forma de ejecución especial de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{35} es H o alquilo, y R^{36} y R^{37} son H.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{38} es H, halógeno, hidroxi, ciano, oxo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxicarbonilo o alcoxialquilo, R^{39} es H, halógeno, oxo, alquilo o hidroxialquilo, y R^{40} es H.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{38} es H, halógeno, hidroxi, ciano, oxo, alquilo, hidroxialquilo, halo-alquilo, cicloalquilo, alcoxicarbonilo o alcoxialquilo, R^{39} es H, halógeno, oxo, alquilo o hidroxialquilo, y R^{40} es H.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{38} es H, alquilo alquilcarbonilo o alquilsulfonilo, y R^{39} y R^{40} son H.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{38} es H o alquilo, y R^{39} y R^{40} son H.

Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{41} es H, halógeno, alquilo o haloalquilo, y R^{42} y R^{43} son H.

Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{41} es alquilo, y R^{42} y R^{43} son H.

Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{50}, R^{51} y R^{52} se eligen con independencia entre H, halógeno, hidroxi o alquilo, R^{51} es H o halógeno, y R^{52} es H.

Una forma de ejecución especial de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{35}, R^{36}, R^{37}, R^{38}, R^{39}, R^{40}, R^{41}, R^{42} y R^{43} se eligen con independencia entre H y alquilo.

Una forma de ejecución especial de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que p es cero.

Una forma de ejecución más especial de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que q es cero.

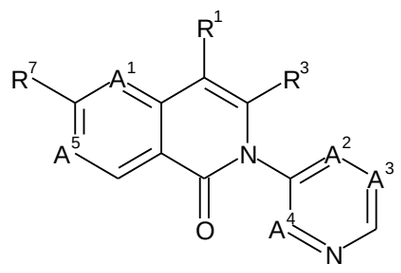
Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que r es cero ó 1.

Otra forma especial de ejecución de la presente invención son compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que m es cero.

Una forma de ejecución especial de la presente invención son compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que n es cero.

Otra forma de ejecución de la presente invención son compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que n es el número 1.

Una forma de ejecución especial de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^2 y R^4 juntos forman un doble enlace, R^5 es H, n es el número 1 y los de la fórmula (Ia).



(Ia)

Los ejemplos particulares de compuestos de la fórmula (I) aquí descrita se eligen entre:

6-cloro-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-nicotino-nitrilo;

6-cloro-2-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-iso-quinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-cloro-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-fluor-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(4-cloro-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridina-3-carbaldehído;

6-cloro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-isopropoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-iso-quinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-((R)-1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-((S)-1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(1-metoxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

2-(5-amino-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2,2,2-trifluor-1-metoxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

6-cloro-2-[5-(ciclopropil-hidroxi-metil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(ciclopropil-metoxi-metil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(4-trifluormetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-iso-quinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(1-metoxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;

6-cloro-2-[5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-8'-hidroxi-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-[2,4']biiso-quinolinil-1-ona;

N-(6-cloro-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-1H-[2,4']biiso-quinolinil-8'-il)-propionamida;

6-cloro-2-{5-[hidroxi-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-{5-[(3,4-difluor-fenil)-hidroxi-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-{5-[(3,5-difluor-fenil)-hidroxi-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-{5-[(4-etil-fenil)-hidroxi-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(hidroxi-fenil-metil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(1-hidroxi-1-fenil-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-{5-[1-(3,4-difluor-fenil)-1-hidroxi-etil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-{5-[1-(3,5-difluor-fenil)-1-hidroxi-etil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(6-metil-pirazin-2-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N,N-dimetil-nicotinamida;

6-cloro-2-[5-(pirrolidina-1-carbonil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-metil-nicotinamida;

5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-ciclo-propil-nicotinamida;

5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-(4-fluor-fenil)-nicotinamida;

5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-fenil-nicotinamida;

6-cloro-2-[5-(4,4-difluor-piperidina-1-carbonil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-((S)-2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-pirimidin-5-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-piridazin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-piridin-3-il-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-fluor-piridin-3-il)-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[4-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-(4-hidroximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
2-[5-(1-amino-ciclopropil)-piridin-3-il]-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-(5-metilsulfanil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-(5-difluormetoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-(4-dimetoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-fluor-4-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-{4-[(4-fluor-fenil)-hidroxi-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[4-(1-metoxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-(1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-(5-ciclopropil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-iso-quinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-(5-ciclopropoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-(4-metoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-fluor-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(5-metil-pirazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-3,4-dihidro-[2,4']biisoquinolinil-1-ona;
3-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-isonicotino-nitrilo;
6-cloro-2-(5-fluor-4-metoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-fluor-4-(1-metoxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-(4-isopropoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[4-(ciclopropil-metoxi-metil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(3,5-dimetil-3H-imidazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(1,1-dioxo-1λ6-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidin-2-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-((S)-2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

(S)-1-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo;

6-cloro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2-isopropil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-3-metil-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-fluor-piridin-3-il)-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-3-metil-2-pirimidin-5-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

(R)-6-cloro-3-metil-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

(S)-6-cloro-3-metil-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

8-cloro-3-metil-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-metoxi-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

5,6-dicloro-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

2-cloro-6-(5-metoxi-piridin-3-il)-7,8-dihidro-6H-[1,6]naftiridin-5-ona;

2-metoxi-6-(5-metoxi-piridin-3-il)-7,8-dihidro-6H-[1,6]-naftiridin-5-ona;

2-metoxi-6-piridin-3-il-7,8-dihidro-6H-[1,6]naftiridin-5-ona;

6-cloro-5-fluor-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-7-fluor-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-7-fluor-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-4,4-dimetil-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-fluor-piridin-3-il)-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-4-metil-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-fluor-piridin-3-il)-4-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-4-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

5-cloro-2-piridin-3-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-(2-isopropil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-(5-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
5-cloro-2-[5-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
5-cloro-2-[5-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
5-cloro-2-[5-(2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
[5-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-il-metil]-amida del ácido etanosulfónico;
5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
5-cloro-2-(8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
5-cloro-3-metil-2-piridin-3-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
6-cloro-3-metil-2-piridin-3-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
5-cloro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-2,3-dihidro-iso-indol-1-ona;
5-cloro-3-metil-2-(4-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
5-cloro-2-[5-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
5-cloro-2-(5-fluor-piridin-3-il)-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
3-bencil-5-cloro-2-piridin-3-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
5-cloro-3-etil-2-piridin-3-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
5-cloro-3-etil-2-(5-fluor-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
5-cloro-3-etil-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
5-cloro-3,3-dimetil-2-piridin-3-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
5-cloro-2-(5-fluor-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
5-cloro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
5-cloro-2-(5-difluormetoxi-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
5-cloro-2-[5-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
5-cloro-2-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
6-cloro-2-[5-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
5-cloro-2-[5-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
6-cloro-2-[5-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

5-cloro-2-[5-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
2-Hidroxi-6-(5-metoxi-piridin-3-il)-7,8-dihidro-6H-[1,6]-naftiridin-5-ona;
6-cloro-2-(5-imidazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(2-isopropil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(2-etil-4-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(3-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido propano-2-sulfónico;
6-cloro-2-[5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(3,5-dimetil-pirazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
N-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida;
N-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-acetamida;
6-cloro-2-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(2-oxo-imidazolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-pirazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2-propil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

1-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo;

6-cloro-2-[5-(2-hidroximetil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(oxetan-3-ilaminometil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(4,4-difluor-piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(3,3-difluor-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2-oxa-6-aza-espiro[3.4]oct-6-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(3,3-difluor-piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2-cloro-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(3-metil-[1,2,4]triazol-4-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(5-metil-[1,2,4]triazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(3-metil-[1,2,4]triazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-[1,2,4]triazol-4-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2-metil-benzoimidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-indazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-indazol-2-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(6-fluor-indol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(7-fluor-indol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(4-fluor-indol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2-ciclopropil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2-trifluormetil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(3-metil-pirazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2-etil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

2-(5-aminometil-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-metoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-isopropoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoximetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoximetil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-ciclopentiloximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-ciclopropilmetoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2-fluor-fenoximetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(1-metil-ciclopropilmetoximetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(tetrahidro-furan-2-ilmetoximetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2,2,2-trifluor-etoximetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-ciclobutoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(4-metanosulfonil-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(6-morfolin-4-il-piridin-3-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2,3-difluor-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(3,5-difluor-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2,5-difluor-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2-trifluormetil-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2,6-dicloro-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2-cloro-6-fluor-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(3,4-dicloro-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2,5-dicloro-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido etanosulfónico;

N-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida;

N-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-metanosulfonamida;

[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico;

6-cloro-2-[5-(4-fluor-bencilamino)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2,2,2-trifluor-etilamino)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

N-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-propionamida;
6-cloro-2-{5-[(2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
ácido 2-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-ilamino]-2-metil-propiónico;
6-cloro-2-{5-[(1-metil-1H-imidazol-4-ilmetil)-amino]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(3-fluor-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(3,4-difluor-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(3,5-difluor-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(3-cloro-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(2,5-difluor-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(3-trifluormetil-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(3-trifluormetoxi-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(4-cloro-3-fluor-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(3,4-dicloro-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(2-trifluormetil-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-(5-isoxazol-4-il-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(2,4-dimetil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
5-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
N-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-isobutiramida;
[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
N-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-4-fluor-benzamida;
1-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-3-ciclohexil-urea;

1-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-3-(3-trifluormetil-fenil)-urea;

6-cloro-2-(5-hidroxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

2-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-iloxi]-acetamida;

2-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-iloxi]-N-metil-acetamida;

[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-iloxi]-acetato de metilo;

2-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-iloxi]-N,N-dimetil-acetamida;

6-cloro-2-(5-fenilaminometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-{5-[(4-fluor-fenilamino)-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-{5-[(3-fluor-fenilamino)-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-{5-[(4-cloro-fenilamino)-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-{5-[(3-cloro-fenilamino)-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-{5-[(1H-pirazol-3-ilamino)-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

2-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida;

6-cloro-2-[5-(1-metilamino-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(1-dimetilamino-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(1-metil-1H-imidazol-2-carbonil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(1-[1,2,3]triazol-2-il-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(1-imidazol-1-il-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(1-pirazol-1-il-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-{5-[1-(oxazol-2-ilamino)-etil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(1-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-{5-[1-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-{5-[1-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-etil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

N-{1-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-etil}-metanosulfonamida;

6-cloro-2-{5-[1-(3-fluor-fenilamino)-etil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(1-fenilamino-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-metanosulfinil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros ejemplos particulares de compuestos de la fórmula (I) aquí descrita se eligen entre:

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-(5-difluormetoxi-piridin-3-il)-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-3-etil-2-[5-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-(4-cloro-piridin-3-il)-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-(4-cloro-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

6-cloro-5'-nitro-3,4-dihidro-[2,4']biisoquinolinil-1-ona;

6-cloro-8'-nitro-3,4-dihidro-[2,4']biisoquinolinil-1-ona;

8'-amino-6-cloro-3,4-dihidro-[2,4']biisoquinolinil-1-ona;

(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-[2,4']biisoquinolinil-8'-il)-amida del ácido etanosulfónico;

6'-cloro-2'-(5-fluorpiridin-3-il)espiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-3'(2'H)-ona;

6'-cloro-2'-[5-(difluormetoxi)piridin-3-il]espiro[ciclo-propano-1,1'-isoindol]-3'(2'H)-ona;

2-cloro-6-(5-fluor-piridin-3-il)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;

2-cloro-6-(5-difluormetoxi-piridin-3-il)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;

6-(5-fluor-piridin-3-il)-2-metoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;

6-(5-difluormetoxi-piridin-3-il)-2-metoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;

6'-cloro-2'-(piridin-3-il)espiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-3'(2'H)-ona;

5-cloro-3-ciclopropil-2-(5-fluor-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

2-cloro-7,7-dimetil-6-piridin-3-il-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;

2-etoxi-6-(5-fluor-piridin-3-il)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
2-metoxi-7,7-dimetil-6-piridin-3-il-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
5-cloro-3-ciclopropil-2-piridin-3-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
5-cloro-3-ciclopropil-2-(5-difluormetoxi-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
6-(5-difluormetoxi-piridin-3-il)-2-etoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
5-cloro-2-(5-isopropoxi-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
6'-cloro-2'-(4-cloropiridin-3-il)espiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-3'(2'H)-ona;
5-cloro-2-(5-ciclopropoxi-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
(S o R)-6-cloro-3-etil-2-(5-fluor-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
(R o S)-6-cloro-3-etil-2-(5-fluor-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
(R o S)-5-cloro-3-etil-2-(5-fluor-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
(S o R)-5-cloro-3-etil-2-(5-fluor-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
2-(8-amino-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-1-etil-3-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;
N-[(R o S)-4-((S o R)-5-cloro-1-etil-3-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;
N-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;
[4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico;
[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico;
[(S o R)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico;
N-[(S o R)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-acetamida;
N-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-acetamida;
N-((R o S)-6-cloro-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-1H-[2,4']biisoquinolinil-8'-il)-acetamida;

N-((S o R)-6-cloro-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-1H-[2,4']biisoquinolinil-8'-il)-acetamida;

N-[(S o R)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;

N-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;

N-((S o R)-6-cloro-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-1H-[2,4']biisoquinolinil-8'-il)-metanosulfonamida;

N-((R o S)-6-cloro-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-1H-[2,4']biisoquinolinil-8'-il)-metanosulfonamida;

N-[(S o R)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-metanosulfonamida;

N-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-metanosulfonamida;

N-((R o S)-6-cloro-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-1H-[2,4']biisoquinolinil-8'-il)-propionamida;

N-((S o R)-6-cloro-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-1H-[2,4']biisoquinolinil-8'-il)-propionamida;

N-[(S o R)-4-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-metanosulfonamida;

N-[(R o S)-4-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-metanosulfonamida;

N-[(R o S)-4-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-acetamida;

N-[(S o R)-4-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-acetamida;

N-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-metanosulfonamida;

N-[(S o R)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-metanosulfonamida;

[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-di-hidro-5H-[2]piridin-7-il]-amida del ácido etanosulfónico;

[(S o R)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-amida del ácido etanosulfónico;

N-[(S o R)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-propionamida;

N-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-propionamida;

5-cloro-2-((S o R)-8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-((R o S)-8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

N-[(S o R)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-acetamida;

N-[(R o S)-4-((S o R)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-acetamida;

N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-acetamida;

N-[(S o R)-4-((S o R)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-acetamida;

N-[4-(5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-metanosulfonamida;

N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-metano-sulfonamida;

N-[(S o R)-4-((S o R)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-metano-sulfonamida;

N-[(S o R)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-metano-sulfonamida;

N-[(R o S)-4-((S o R)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-metano-sulfonamida;

N-[(S o R)-4-((S o R)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

N-[(S o R)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

N-[(R o S)-4-((S o R)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

N-[(S o R)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;

N-[(S o R)-4-((S o R)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;

N-[(R o S)-4-((S o R)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;

N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;

N-[(R o S)-4-((S o R)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

N-[(S o R)-4-((R o S)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

N-[(S o R)-4-((S o R)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

N-[(S o R)-4-((R o S)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;

N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;

N-[(S o R)-4-((S o R)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;

N-[(R o S)-4-((S o R)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;

N-[(S o R)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-metano-sulfonamida;

N-[(R o S)-4-((S o R)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-metano-sulfonamida;

N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-metano-sulfonamida;

N-[(S o R)-4-((S o R)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-metano-sulfonamida;

N-[(S o R)-4-((S o R)-5-cloro-3-ciclopropil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;

N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-ciclopropil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;

N-[(S o R)-4-((R o S)-5-cloro-3-ciclopropil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;

N-[(R o S)-4-((S o R)-5-cloro-3-ciclopropil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;

N-[(R o S)-4-((S o R)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-propionamida;

N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-propionamida;

N-[(S o R)-4-((R o S)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-propionamida;

N-[(S o R)-4-((S o R)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-propionamida;

5-cloro-3,3-dimetil-2-(5-pirazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

2-[5-(3-amino-pirazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-{5-[(1H-pirazol-3-ilamino)-metil]-piridin-3-il}-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

2-[5-(3-amino-pirazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
2-cloro-7,7-dimetil-6-{5-[(1H-pirazol-3-ilamino)-metil]-piridin-3-il}-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
2-metoxi-7,7-dimetil-6-{5-[(1H-pirazol-3-ilamino)-metil]-piridin-3-il}-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
2-etoxi-7,7-dimetil-6-{5-[(1H-pirazol-3-ilamino)-metil]-piridin-3-il}-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
6'-cloro-2'-{5-[(1H-pirazol-3-ilamino)metil]piridin-3-il}espiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-3'(2'H)-ona;
[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
[5-(6-fluor-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
[5-(6-ciano-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
[5-((S o R)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida;
N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-N-metil-metanosulfonamida;
N-{[5-(6'-fluor-3'-oxoespiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-2'(3'H)-il)piridin-3-il]metil}etanosulfonamida;
N-{[5-(6'-fluor-3'-oxoespiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-2'(3'H)-il)piridin-3-il]metil}-N-metiletanosulfonamida;
[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metil-amida del ácido etanosulfónico;
N-{[5-(6'-cloro-3'-oxoespiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-2'(3'H)-il)piridin-3-il]metil}propanamida;
N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-propionamida;
N-[5-(6-fluor-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-propionamida;

N-[5-((S o R)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-propionamida;

N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-acetamida;

N-{[5-(5'-fluor-3'-oxoespiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-2'(3'H)-il)piridin-3-il]metil}metanosulfonamida;

N-[5-(6-Ciano-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida;

N-[5-(6-fluor-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida;

N-{[5-(6'-fluor-3'-oxoespiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-2'(3'H)-il)piridin-3-il]metil}metanosulfonamida;

N-[5-((S o R)-5-cloro-1-etil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida;

N-[5-(5-fluor-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida;

N-[5-((R o S)-5-cloro-1-etil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida;

N-[5-(5-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida;

5-cloro-2-[5-(1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidin-2-ilmetil)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(2-oxo-imidazolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-(1,1-dioxo-1λ6-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-(3-isopropil-2-oxo-imidazolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

6-cloro-2-[5-(1,5-dimetil-1H-imidazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

6-cloro-2-[5-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(4-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[4-cloro-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

2-cloro-7,7-dimetil-6-[5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;

2-metoxi-7,7-dimetil-6-[5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;

5-cloro-2-[5-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

(R o S)-5-cloro-3-etil-2-[5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

(S o R)-5-cloro-3-etil-2-[5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-piridina-2-carboxílico;

[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridina-2-carboxílico;

[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico;

2-cloro-N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-nicotinamida;

[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico;

[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico;

N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-6-metil-nicotinamida;

3-cloro-N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-isonicotinamida;

N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-nicotinamida;

N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-2-metil-nicotinamida;

N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-4-metil-nicotinamida;

2-[5-(1-acetil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

2-[5-((R)-1-acetil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

2-[5-((S)-1-acetil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(1-propionil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-(1-metanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-(1-etanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-((R)-1-etanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-((S)-1-etanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

2-[5-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

2-[5-(1-acetil-azetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(1-propionil-azetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-(1-metanosulfonil-azetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-(1-etanosulfonil-azetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

2-[5-(4-acetil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(4-propionil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-(4-etanosulfonil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-{5-[4-(3-cloro-piridina-2-carbonil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

2-[5-(1-acetil-pirrolidin-3-il)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

2-(1'-acetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-5-il)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

2-[6-(1-acetil-piperidin-3-il)-pirazin-2-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[6-(1-propionil-piperidin-3-il)-pirazin-2-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[6-(1-etanosulfonil-piperidin-3-il)-pirazin-2-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[6-(1-metanosulfonil-piperidin-3-il)-pirazin-2-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

N-[(S o R)-4-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;

N-[(R o S)-4-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;

N-[4-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros ejemplos particulares de compuestos de la fórmula (I) aquí descrita se eligen entre:

6-cloro-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(4-cloro-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-isopropoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-iso-quinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-((R)-1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-ciclopropoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-iso-quinolin-1-ona;

2-metoxi-6-(5-metoxi-piridin-3-il)-7,8-dihidro-6H-[1,6]-naftiridin-5-ona;

5-cloro-3-etil-2-(5-fluor-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-(5-fluor-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-iso-indol-1-ona;

5-cloro-2-(5-difluormetoxi-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2-oxa-6-aza-espiro[3.4]oct-6-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-metoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-iso-quinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-{5-[(2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-{5-[(1H-pirazol-3-ilamino)-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros ejemplos particulares de compuestos de la fórmula (I) aquí descrita se eligen entre:

(R o S)-5-cloro-3-etil-2-(5-fluor-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

(S o R)-5-cloro-3-etil-2-(5-fluor-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;

N-[(R o S)-4-((S o R)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

N-[(R o S)-4-((S o R)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;

N-[(R o S)-4-((S o R)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-metano-sulfonamida;

N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-propionamida;

N-[(S o R)-4-((R o S)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-propionamida;

5-cloro-3,3-dimetil-2-{5-[(1H-pirazol-3-ilamino)-metil]-piridin-3-il}-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

6'-cloro-2'-{5-[(1H-pirazol-3-ilamino)metil]piridin-3-il}-espiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-3'(2'H)-ona;

N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida;

[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-piridina-2-carboxílico;

2-[5-((R)-1-acetil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

2-[5-((S)-1-acetil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-(1-metanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-((R)-1-etanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-((S)-1-etanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

2-[5-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-(1-etanosulfonil-azetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

2-[5-(4-acetil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-(4-etanosulfonil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

2-(1'-acetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-5-il)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los procesos de obtención de los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita son objeto de la invención.

La obtención de los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención puede llevarse a cabo por métodos de síntesis sucesivos o convergentes. Las síntesis de la invención se representan en los esquemas generales siguientes. Los expertos ya conocen los procesos necesarios para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes. En caso de que durante la reacción se produzca una mezcla de enantiómeros o de diastereoisómeros, dichos enantiómeros o diastereoisómeros podrán separarse por métodos aquí descritos o por métodos ya conocidos de los expertos, p.ej. cromatografía quiral o cristalización. Los sustituyentes e índices empleados en la siguiente descripción de los procesos tienen los significados aquí definidos.

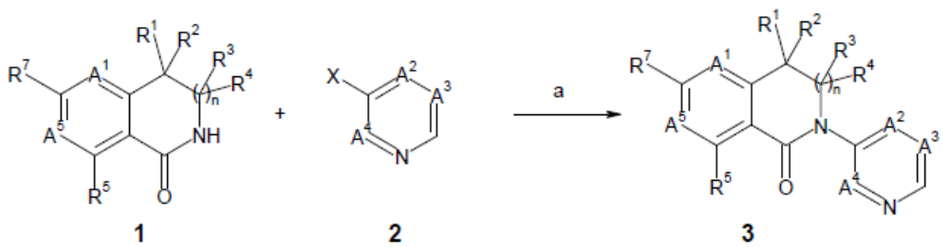
En el texto presente se emplean las abreviaturas siguientes.

AcOH = ácido acético, BOC = t-butiloxicarbonilo, BuLi = butil-litio, CDI= 1,1-carbonildiimidazol, DCM = diclorometano, DBU = 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidro-pirimido[1,2-a]azepina, DCE = 1,2-dicloroetano, DIBALH = hidruro de di-i-butilaluminio, DCC = N,N'-diciclohexilcarbodiimida, DMA = N,N-dimetilacetamida, DMAP = 4-dimetilaminopiridina, DMF = N,N-dimetilformamida, EDCI = clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida, EtOAc = acetato de etilo, EtOH =

etanol, Et_2O = éter de dietilo, Et_3N = trietilamina, eq. = equivalentes, HATU = hexafluorfosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetra-metiluronio, HPLC = cromatografía de líquidos de alta eficacia, HOBT = 1-hidroxibenzo-triazol, base de Huenig = iPr_2NEt = N-etil-diisopropilamina, IPC = control durante el proceso, LAH = hidruro de litio y aluminio, LDA = diisopropil-amida de litio, $LiBH_4$ = borhidruro de litio, MeOH = metanol, $NaBH_3CN$, cianoborhidruro sódico, $NaBH_4$ = borhidruro sódico, NaI = yoduro sódico, Red-Al = hidruro de sodio y bis(2-metoxi-etoxi)aluminio, RT = t.amb. = temperatura ambiente, TBDMSCl = cloruro de t-butildimetilsililo, TFA = ácido trifluoracético, THF = tetrahidrofurano, quant. = rendimiento cuantitativo.

Los compuestos heterocíclicos 2 sustituidos por halógeno o triflato reaccionan con aril-lactamas 1 en disolventes del tipo 1,4-dioxano, en presencia de yoduro de cobre (I), carbonato potásico o de cesio, un compuesto 1,2-diamino quelante, por ejemplo la N,N'-dimetiletilenodiamina o trans-1,2-diamino-hexano, a temperaturas elevadas, con preferencia mediante calentamiento en microondas para formar los compuestos heterocíclicos 3 sustituidos por lactama (paso a), tal como se describe en el esquema 1.

Esquema 1

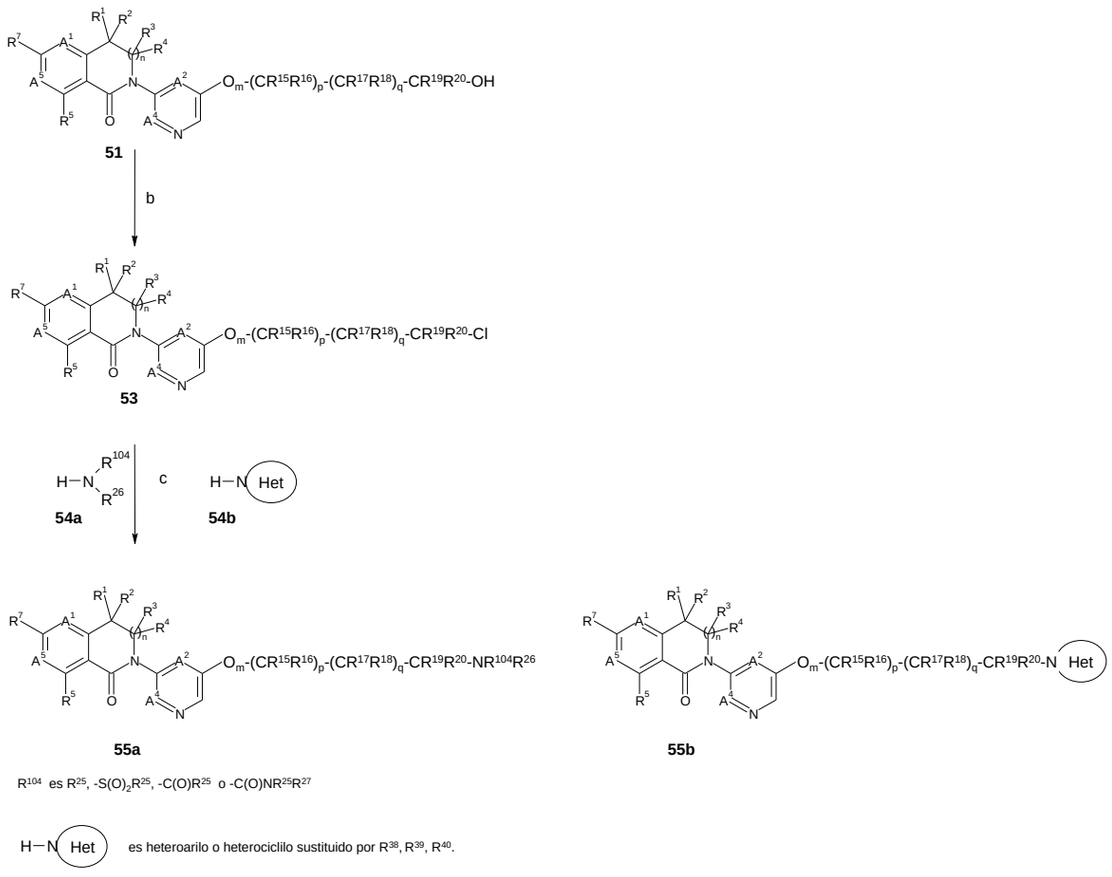


X es halógeno o OSO_2CF_3

Por tratamiento de compuestos alcohol 51 unidos a heteroarilo (esquema 2b) con una base, por ejemplo hidruro sódico, en un disolvente del tipo THF o DMF y después con un agente alquilante adecuado, por ejemplo un haluro, mesilato o tosilato, con preferencia entre t.amb. y la temperatura de reflujo del disolvente, se obtienen los compuestos 52 (paso a). Como alternativa (esquema 2a) pueden convertirse los compuestos alcohol 51 unidos a heteroarilo p.ej. en los cloruros correspondientes por tratamiento con cloruro de tionilo en un disolvente del tipo diclorometano, con prefe-

rencia entre 0ºC y temperatura ambiente (paso b). Dichos compuestos cloruro 53 unidos a heteroarilo reaccionan con restos amino nucleófilos 54a o compuestos arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo 54b de por sí o después de la formación de un anión, p.ej. con hidruro sódico, en disolventes del tipo N,N'-dimetilformamida en un intervalo de temperaturas comprendido entre 0ºC y aprox. 100ºC, formando los aductos 55a o 55b (paso c).

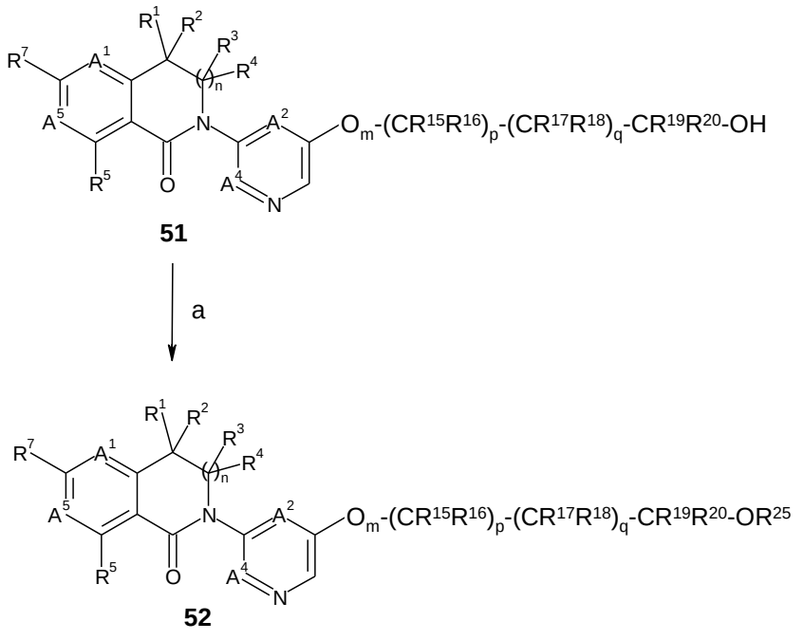
Esquema 2a



R^{104} es R^{25}, $-S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$ o $-C(O)NR^{25}R^{27}$

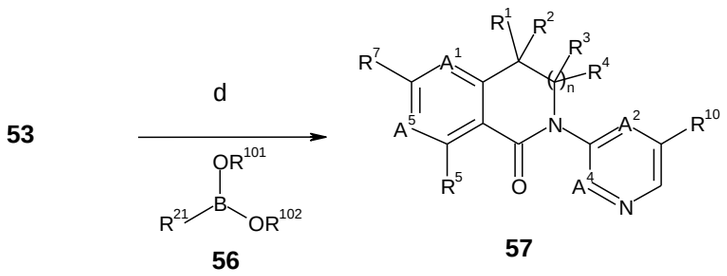
es heteroarilo o heterociclilo sustituido por R^{38}, R^{39}, R^{40}.

Esquema 2b



Como alternativa (esquema 2c), los compuestos cloruro 53 unidos a heteroarilo se hacen reaccionar con ácidos o ésteres borónicos 56 i) aplicando condiciones de reacción de Suzuki, p.ej. en presencia de catalizadores, por ejemplo tri-o-tolilfosfina/acetato de paladio (II), tetrakis-(trifenil-fosfina)-paladio, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) o dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio(II), opcionalmente en forma de complejo (1:1) con diclorometano, y en presencia de una base, por ejemplo fosfato potásico acuoso o no acuoso, carbonato sódico o potásico, en un disolvente, por ejemplo sulfóxido de dimetilo, tolueno, etanol, dioxano, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, y en una atmósfera inerte, por ejemplo de argón o nitrógeno, en un intervalo de temperaturas comprendido con preferencia entre temperatura ambiente y aprox. 130ºC o ii) utilizando un catalizador de níquel (0), p.ej. bis(1,5-ciclooctadieno)níquel (0), en presencia de fosfato potásico, bis(1-metil-1H-imidazol-2-il)metano en N,N-dimetil-acetamida, a una temperatura en torno a 100ºC, formándose los aductos 57 (pasos d).

Esquema 2c



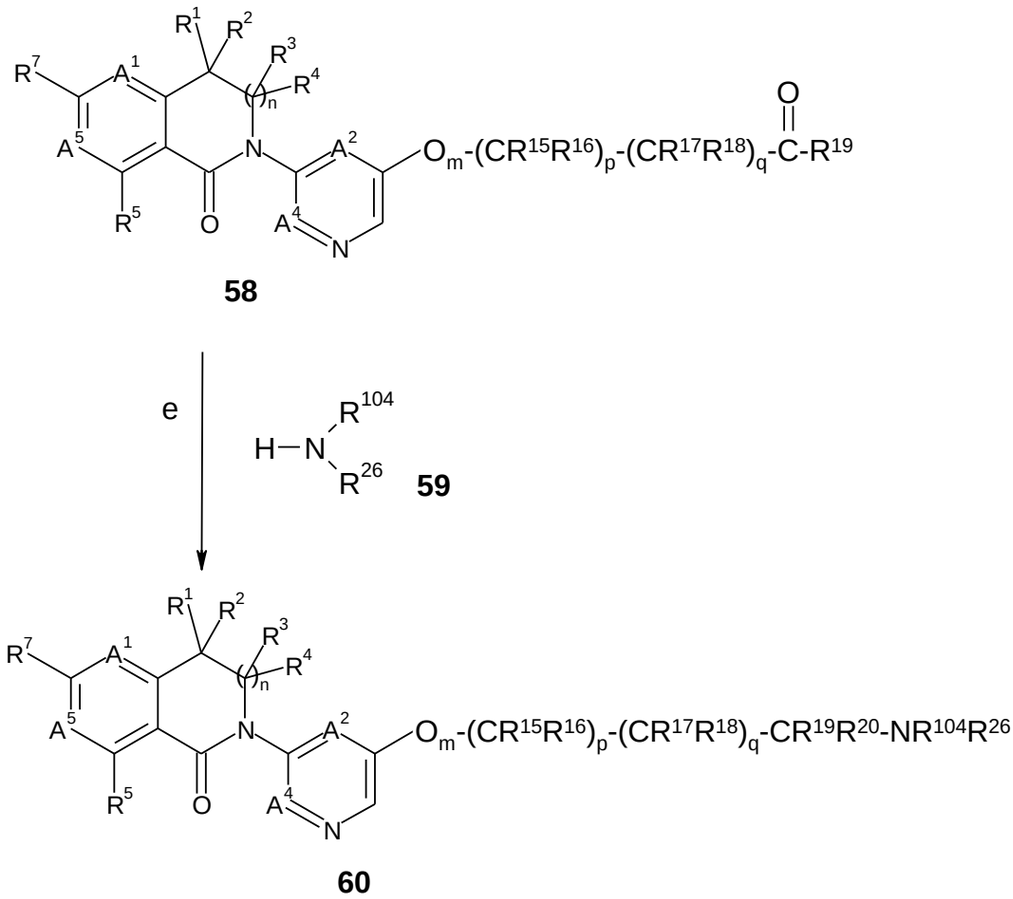
R^{101} y R^{102} son H o alquilo, o R^{101} y R^{102} junto con el átomo de boro al que están unidos forman



R^{21} es arilo sustituido o heteroarilo sustituido

Los aldehídos o cetonas 58 (esquema 2d) pueden tratarse con restos amino apropiados 59 en presencia de $NaBH(OAc)_3$ en un procedimiento de un paso, en un disolvente de tipo metanol, con preferencia en torno a temperatura ambiente o en un procedimiento de dos pasos realizando en primer lugar un tratamiento con isopropóxido de titanio (IV), en disolventes de tipo metanol o tolueno, con preferencia a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente y posterior reacción con $NaBH_4$ con preferencia entre 0ºC y temperatura ambiente, lo cual convierte los aldehídos o cetonas 58 en los compuestos amino 60; como alternativa, las iminas resultantes del tratamiento con isopropóxido de titanio (IV) pueden concentrarse, disolverse de nuevo en un disolvente de tipo THF y tratarse con un reactivo de Grignard $R^{20}MgX$, con preferencia entre -40ºC y 0ºC, obteniéndose los compuestos amino 60 que llevan el sustituyente específico R^{20} (paso e).

Esquema 2d



58

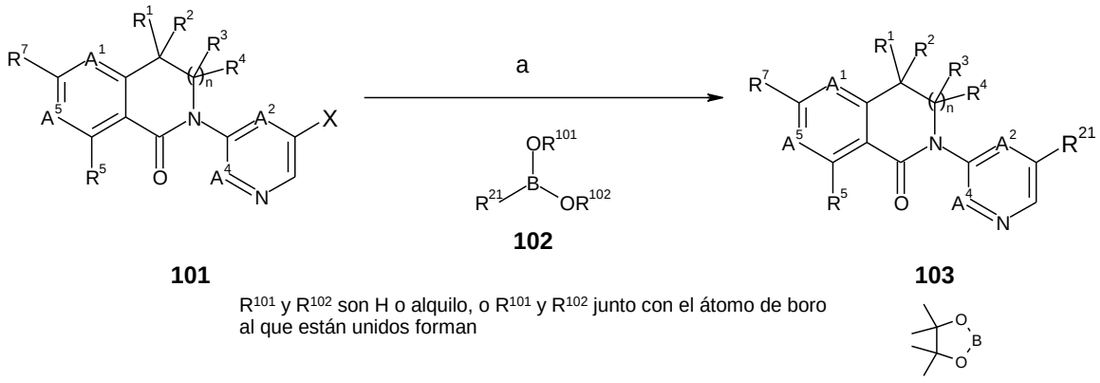
59

60

R^{104} es R^{25}, $-S(O)_2R^{25}$, $-C(O)R^{25}$ o $-C(O)NR^{25}R^{27}$

Se hacen reaccionar los haluros de heteroarilo 101 (esquema 2e) con ácidos o ésteres borónicos 102 aplicando condiciones de reacción de Suzuki descritas previamente para obtener los aductos 103 (paso a). Se hacen reaccionar los fenoles 104 con los alcoholes 105 en condiciones de Mitsunobu, p.ej. empleando como reactivos la trifenilfosfina y el azodicarboxilato de di-tert-butilo, di-isopropilo, dietilo o azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo), en disolventes de tipo tolueno, diclorometano o tetrahidrofurano, con preferencia a temperatura ambiente, formándose los aductos 106 (paso b). Los compuestos 106 pueden someterse a modificaciones estándar adicionales para formar los sintones 107 (paso c).

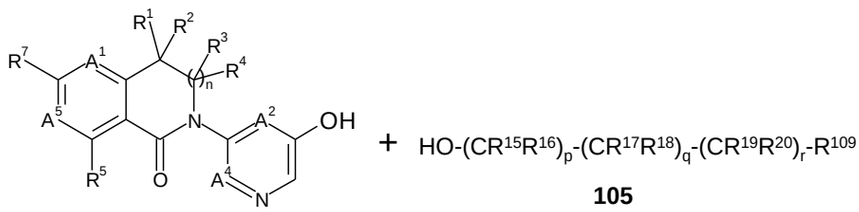
Esquema 2e



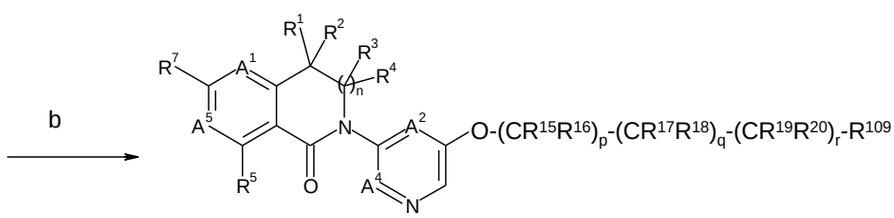
101 **102** **103**

R^{101} y R^{102} son H o alquilo, o R^{101} y R^{102} junto con el átomo de boro al que están unidos forman

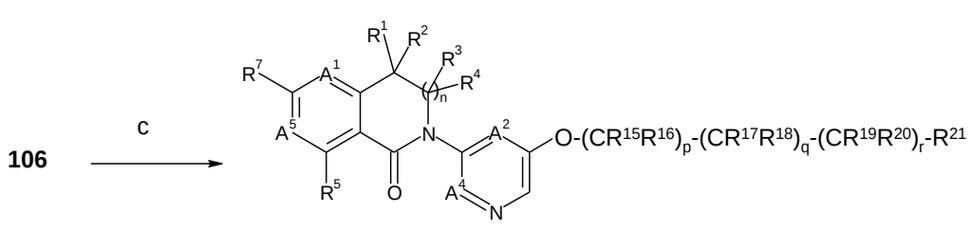
R^{21} es arilo sustituido o heteroarilo sustituido



104 **105**



106



107

X es halógeno o OSO_2CF_3

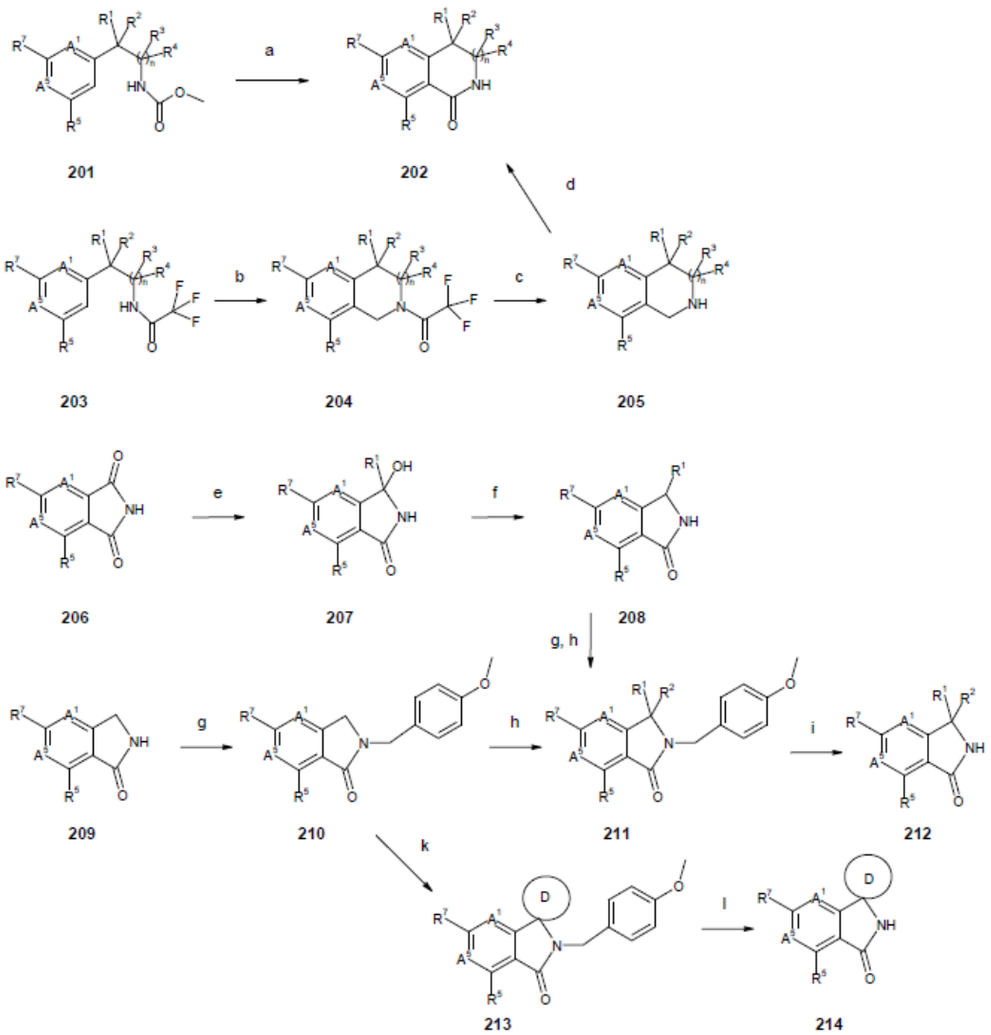
R^{109} indica los sustituyentes definidos para R^{21} o los sustituyentes que pueden transformarse fácilmente en R^{21} (paso c).

Se hacen reaccionar los carbamatos 201 (esquema 3) con ácido polifosfórico a una temperatura elevada (p.ej. 100-180ºC) para formar los derivados 3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona 202 (paso a). Las trifluroacetamidas 203 pueden ciclarse para formar los compuestos 1-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2,2,2-trifluor-etanona 204 por tratamiento con paraformaldehído en una mezcla de ácido sulfúrico concentrado

y ácido acético, con preferencia en torno a temperatura ambiente (paso b). Por eliminación del grupo trifluoracetilo mediante tratamiento p.ej. con hidróxido potásico, en un disolvente de tipo etanol, a una temperatura en torno a temperatura ambiente se obtienen los compuestos tetrahidroisoquinolina 205 (paso c). Por oxidación de los compuestos tetrahidroisoquinolina 205 p.ej. con yodosobenceno y bromuro potásico, con preferencia en agua, se obtienen los compuestos 3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona 202 (paso d). Por reacción de los compuestos isoindol-1,3-diona 206 con un reactivo de Grignard R^1MgX en un disolvente del tipo THF, con preferencia en torno a 0ºC, se obtienen los aductos 207 (paso e). Por un tratamiento posterior con trietilsilano y eterato de trifluorboro, en un disolvente del tipo diclorometano, y en un intervalo de temperaturas comprendido con preferencia entre -25ºC y t.amb. Se obtienen los compuestos isoindolona 208 (paso f). Por introducción de un grupo protector metoxibencilo en los compuestos isoindolona 209 (p.ej. por tratamiento con bis(trimetilsilil)amida sódica y 1-bromometil-4-metoxi-benceno en THF entre 0ºC y t.amb.) se obtienen los compuestos 210 protegidos (paso g); de manera similar puede introducirse un grupo protector metoxibencilo en los compuestos 208. Por tratamiento de los compuestos 208 que llevan un grupo protector metoxibencilo adicional o de los compuestos 210 con una base de tipo hidruro sódico, en un disolvente de tipo THF y después con un haluro, mesilato o tosilato de alquilo, con preferencia entre t.amb. y la temperatura de reflujo del disolvente, se obtienen los compuestos 211 que llevan grupos R^1 y R^2 estructuralmente diferentes o estructuralmente idénticos (paso h). Como alternativa, por tratamiento de los compuestos 208 que llevan un grupo protector metoxibencilo adicional o de los compuestos 210 con una base del tipo NaH, LDA o LiHMDS, en disolventes de tipo DMF, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxi-etano y después con uno o sucesivamente con dos haluros, mesilatos o tosilatos de alquilo diferentes, con preferencia entre -78ºC y la temperatura de reflujo del disolvente, se obtienen los compuestos 211 que llevan grupos R^1 y R^2 estructuralmente diferentes o estructuralmente idénticos (paso h). Por eliminación del grupo protector, p.ej. por tratamiento con ácido trifluoracético a una temperatura elevada se obtienen los compuestos isoindolona 212 (paso i). Por tratamiento de los compuestos 210 con una base, por ejemplo hidruro sódico, en un disolvente del tipo THF y después con un

alfa,omega-dihaloalcano o un di-haloheteroalcano, p.ej. 1,2-dibromoetano, con preferencia entre t.amb. y la temperatura de reflujo del disolvente se obtienen los compuestos espiro 213 (paso k) y, después de eliminar el grupo protector, los compuestos espiro 214 (paso l).

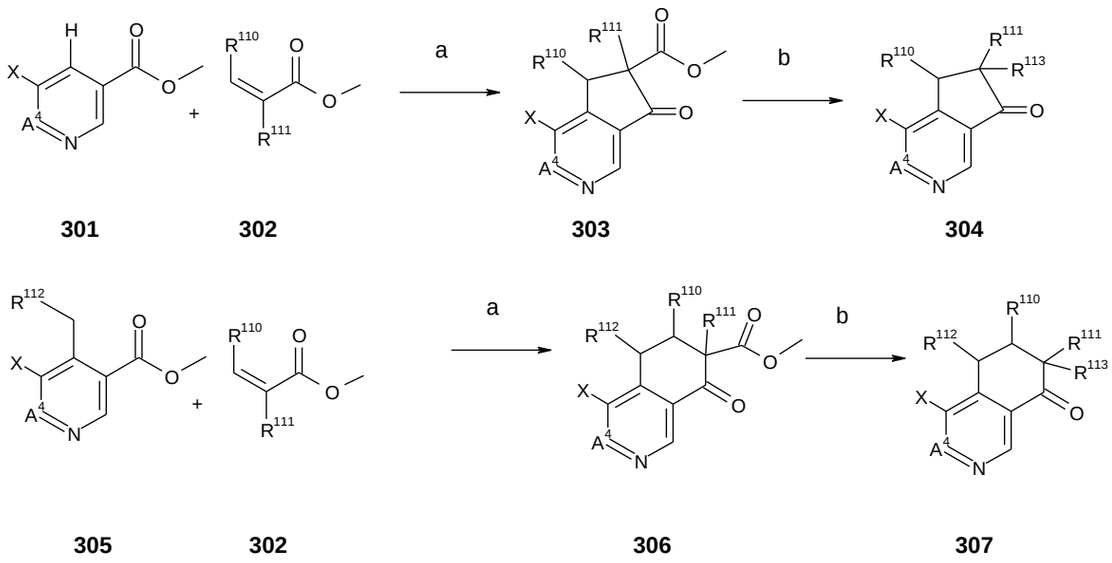
Esquema 3



Se hacen reaccionar los compuestos ácido 5-halo-nicotínico o ácido piridazina-carboxílico 301 ó 305 (esquema 4a) con compuestos acrilato 302 después de la desprotonación con una base del tipo LDA o LiHMDS, en disolventes del tipo THF, con preferencia en torno a -78ºC, formándose compuestos beta-ceto-éster cíclicos 303 y 306 (paso a). Los compuestos 303 ó 306, en los que R^{111} = H, pueden tratarse con una base del tipo NaH, LDA o LiHMDS, en disolventes del tipo DMF, tetrahidrofu-

rano o 1,2-dimetoxietano, y después añadírseles un haluro, mesilato o tosilato de alquilo o cicloalquilo, o p.ej. una N-halobencenosulfonamida, esta reacción se realiza con preferencia entre -78ºC y temperatura ambiente, formándose los compuestos éster 303 ó 306 que llevan un sustituyente R^{111} diferente de H. Por tratamiento de los compuestos beta-ceto-éster 303 ó 306 con un ácido acuoso, con preferencia a reflujo, se induce la hidrólisis del éster y la posterior descarboxilación, formándose las cetonas 304 y 307 (paso b). Las cetonas 304 y 307, en las que R^{111} = H y R^{113} = H, pueden tratarse con una base del tipo NaH, LDA o LiHMDS, en disolventes del tipo DMF, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, y después añadírseles uno o sucesivamente dos haluros, mesilatos o tosilatos de alquilo o cicloalquilo, o p.ej. N-halobenceno-sulfonamidas, esta reacción se realiza con preferencia entre -78ºC y temperatura ambiente, formándose las cetonas 304 y 307 que llevan por lo menos uno de los sustituyentes R^{111} o R^{113} diferentes de H. Opcionalmente, las cetonas 304 y 307 pueden convertirse en las correspondientes iminas (p.ej. con N-butil-amina, empleando un catalizador del tipo ácido tolueno-sulfónico o p-toluenosulfonato de piridinio, en un disolvente de tipo etanol, con preferencia a reflujo); tales iminas, en las que R^{111} = H, pueden hacerse reaccionar p.ej. con la N-fluorbencenosulfonimida empleando como base el K_2CO_3 o la trietiamina, en disolventes del tipo DMF o acetonitrilo o mezclas de los mismos, en presencia de tamices moleculares, con preferencia a temperatura ambiente, formándose las iminas que llevan sustituyentes flúor y después de la hidrólisis de las iminas (p.ej. con ácido clorhídrico en acetonitrilo) se forman las cetonas 304 y 307, en las que R^{111} = F. Las cetonas 304 y 307, pueden actuar como compuestos 2 (esquema 1) o pueden convertirse en diferentes compuestos 2 (esquema 1) mediante una modificación estructural ulterior aplicando métodos bien conocidos de la técnica, p.ej. la reducción del grupo funcional ceto para formar un grupo hidroxi secundario con un reactivo del tipo borhidruro sódico, en metanol, o la reducción del grupo ceto para formar un grupo funcional amino primario o secundario por aminación reductora, p.ej. por reacción con una amina y $NaBH(OAc)_3$ en metanol.

Esquema 4a



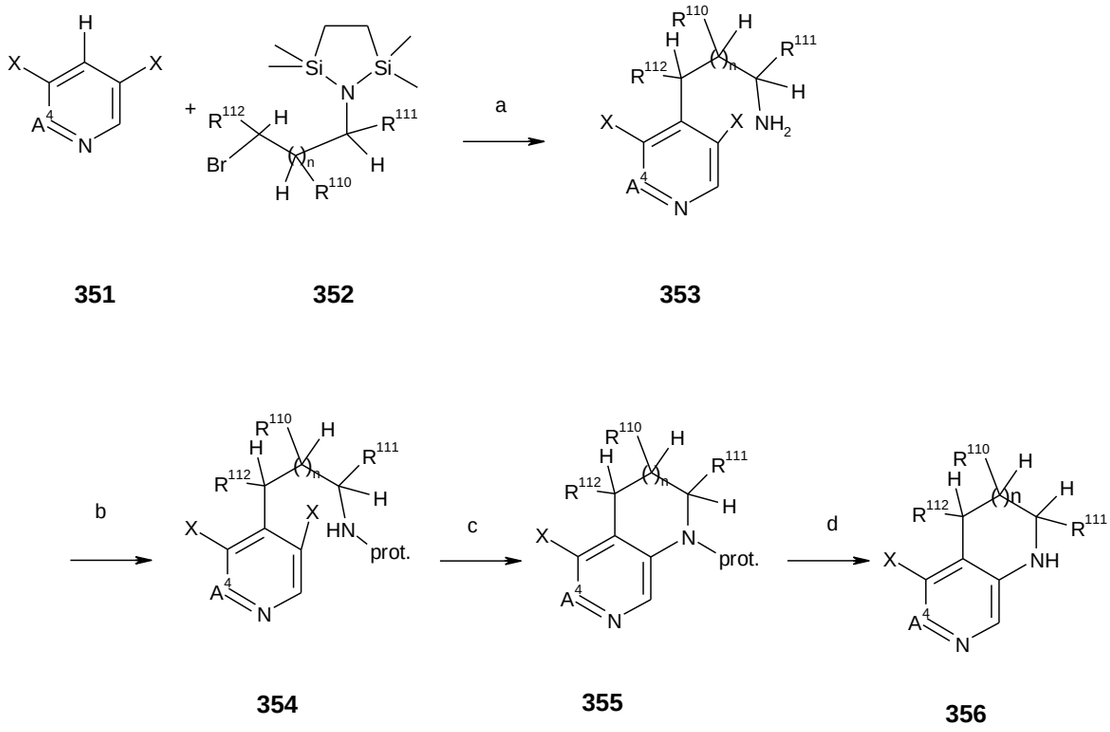
X es halógeno o OSO_2CF_3

tres de R^{110}, R^{111}, R^{112} y R^{113} son R^{35} o R^{36} o R^{37} y el otro es H.

Se hacen reaccionar los compuestos dihalopiridina o piridazina 351 (esquema 4b) con reactivos bromo-tetrametil-aza-disilolidina 352 después de la desprotonación con diisopropil-amida de litio, en disolventes de tipo tetrahidrofurano, entre -78ºC y 0ºC, formándose las piridinas o piridazinas 353 sustituidas por aminoalquilo (paso a). Después de la inserción de un grupo protector sobre los compuestos 353 (p.ej. introduciendo un grupo protector BOC o SES por reacción con BOC_2O o cloruro de 2-trimetilsilanil-etanosulfonilo, trietilamina, DMF, en torno a 0ºC), por tratamiento de los compuestos piridina o piridazina 354 protegidos sobre el grupo amino con una base de tipo carbonato potásico, en un disolvente de tipo tolueno, en presencia de un catalizador de tipo tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio, a una temperatura en torno a 100ºC se obtienen los compuestos bicíclicos 355, que todavía llevan el grupo protector (paso b, c). Por eliminación estándar del grupo BOC o por uso del fluoruro de tetrabutilamonio hidratado, acetonitrilo, con preferencia entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del acetonitrilo se obtienen seguidamente los compuestos bicíclicos 356 (paso d). Los compuestos amino 356 pueden actuarse como compuestos 2 (es-

quema 1) ya sea tal cual, ya sea después de someterse a una modificación estructural adicional por métodos bien conocidos de la técnica.

Esquema 4b



351 **352** **353**

354 **355** **356**

prot. = grupo protector

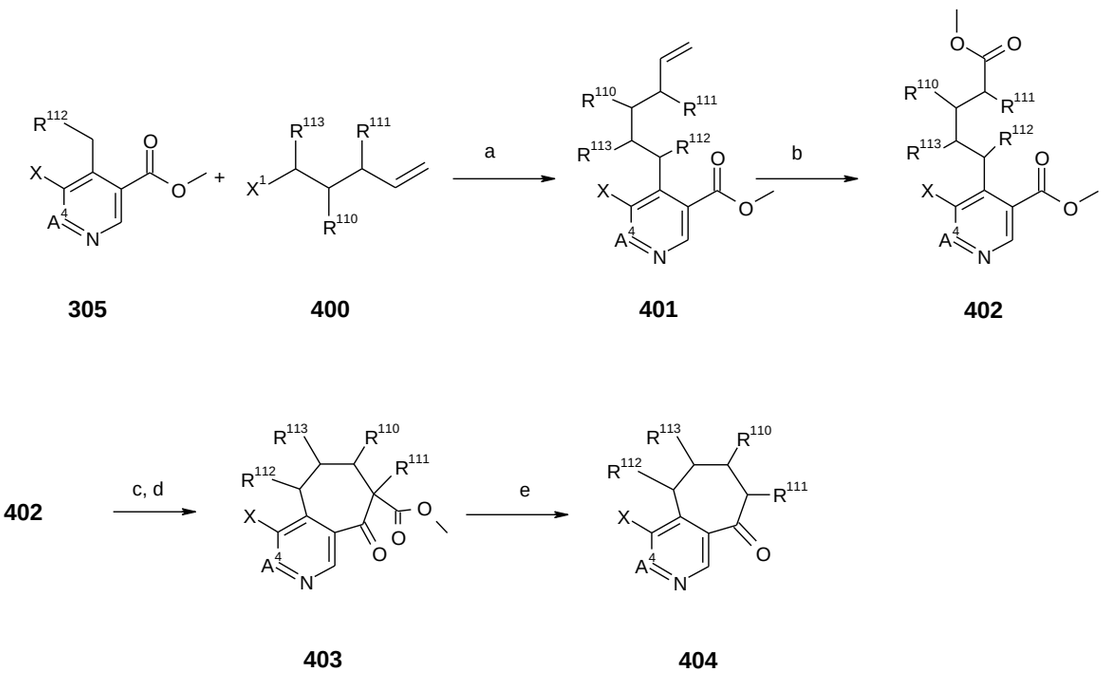
X es halógeno u OSO_2CF_3

R^{110} es R^{35}, R^{36} o R^{37}.
R^{111} es R^{35}, R^{36} o R^{37}.
R^{112} es R^{35}, R^{36} o R^{37}.

Se hacen reaccionar los compuestos ácido 5-halo-nicotínico 305 (esquema 4c) con compuestos alqueno 400 después de la desprotonación con una base del tipo LDA o LiHMDS, en disolventes de tipo THF, con preferencia en torno a -78ºC, formándose los alquenos 401 (paso a). Los compuestos diéster 402 pueden sintetizarse por métodos que los expertos en química orgánica ya conocen, p.ej. por ozonólisis de los alquenos 401 en presencia de NaOH metanólico, generándose los compuestos 402, que pueden ciclarse aplicando las condiciones de condensación de Dieckmann, formándose los compuestos beta-ceto-éster 403 (paso b, c). Por tratamiento de los compuestos beta-ceto-éster 403 con un ácido acuoso, con preferencia a la temperatura de reflujo se induce la hidrólisis del éster y la posterior descarboxilación, formándose las cetonas 404 (paso e). Los compuestos éster 403 (R^{111} es H) pueden tratarse con una base del tipo NaH, LDA o LiHMDS, en disolventes del tipo

DMF, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, y después añadírseles un haluro, mesilato o tosilato de alquilo o cicloalquilo, o p.ej. una N-halobencenosulfonamida, esta reacción se realiza con preferencia entre -78ºC y temperatura ambiente, formándose los compuestos éster 403 que llevan un sustituyente R^{111} diferente de H (paso d). Por hidrólisis y descarboxilación descritas previamente se obtienen las cetonas 404 (paso e). Los compuestos cetona 404 pueden actuar como compuestos 2 (esquema 1) ya sea tal cual, ya sea después de someterse a una modificación estructural adicional por métodos aquí descritos o por métodos ya conocidos de la técnica.

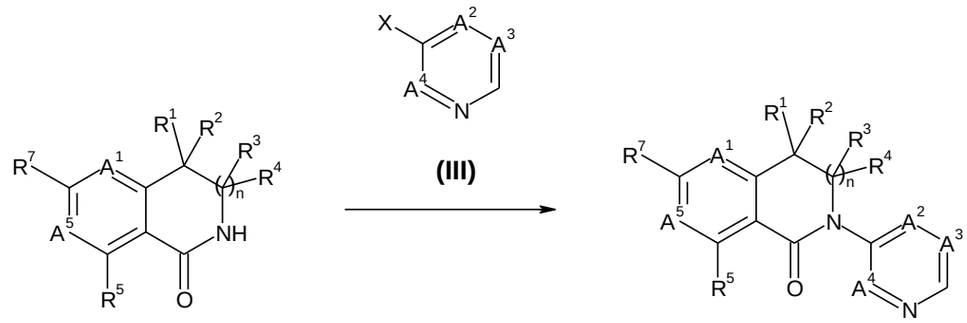
Esquema 4c



X es halógeno u OSO_2CF_3
X^1 es halógeno, mesilato o tosilato

R^{110} es H, R^{35}, R^{36} o R^{37}.
R^{111} es H, R^{35}, R^{36} o R^{37}.
R^{112} es H, R^{35}, R^{36} o R^{37}.
R^{113} es H, R^{35}, R^{36} o R^{37}.

Otra forma de ejecución de la presente invención es un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula (I) definida anteriormente, que consiste en la reacción de un compuesto de la fórmula (II) en presencia de un compuesto de la fórmula (III);



(II) **(I)**

en las que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 y n tienen los significados definidos anteriormente y en las que X es halógeno o triflato.

En particular, en presencia de yoduro de cobre (I), carbonato potásico o de cesio, un compuesto 1,2-diamino quelante del tipo N,N'-dimetiletilenodiamina o trans-1,2-diamino-hexano, a temperaturas elevadas, con preferencia por calentamiento en microondas y en disolventes del tipo 1,4-dioxano.

Es también objeto de la presente invención un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el uso de sustancia terapéuticamente activa.

De igual manera es objeto de la presente invención una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita y un vehículo terapéuticamente inerte.

La presente invención se refiere también al uso de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades renales crónicas, fallo cardíaco congestivo, hipertensión, aldosteronismo primario y el síndrome de Cushing.

La presente invención se refiere también al uso de compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento o la profilaxis de la nefropatía diabética.

La presente invención se refiere también al uso de compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento o la profilaxis de la fibrosis renal o cardíaca.

La presente invención se refiere también al uso de compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento o la profilaxis de las enfermedades renales crónicas.

La presente invención se refiere también al uso de compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento o la profilaxis del fallo cardíaco congestivo.

La presente invención se refiere también al uso de compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento o la profilaxis de la hipertensión.

La presente invención se refiere también al uso de compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento o la profilaxis del aldosteronismo primario.

Una forma de ejecución especial de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades renales crónicas, fallo cardíaco congestivo, hipertensión, aldosteronismo primario y el síndrome de Cushing.

Es también una forma especial de ejecución de la presente invención un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento o la profilaxis de la nefropatía diabética.

Otra forma especial de ejecución de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento o la profilaxis de la fibrosis renal o cardíaca.

Es también una forma especial de ejecución de la presente invención un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento o la profilaxis de las enfermedades renales crónicas.

Es también una forma especial de ejecución de la presente invención un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento o la profilaxis del fallo cardíaco congestivo.

Es también una forma especial de ejecución de la presente invención un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento o la profilaxis de la hipertensión.

Es también una forma especial de ejecución de la presente invención un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento o la profilaxis del aldosteronismo primario.

La presente invención se refiere también al uso de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o la profilaxis de enfermedades renales crónicas, fallo cardíaco congestivo, hipertensión, aldosteronismo primario y el síndrome de Cushing.

La presente invención se refiere también al uso de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o la profilaxis de la nefropatía diabética.

La presente invención se refiere también al uso de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o la profilaxis de la fibrosis renal o cardíaca.

Es también una forma de ejecución de la presente invención el uso de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o la profilaxis de las enfermedades renales crónicas.

Es también una forma de ejecución de la presente invención el uso de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o la profilaxis del fallo cardíaco congestivo.

Es también una forma de ejecución de la presente invención el uso de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o la profilaxis de la hipertensión.

Es también una forma de ejecución de la presente invención el uso de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o la profilaxis del aldosteronismo primario.

Es también objeto de la presente invención un método para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades renales crónicas, fallo cardíaco congestivo, hipertensión, aldosteronismo primario y el síndrome de Cushing, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita.

Es también objeto de la presente invención un método para el tratamiento o la profilaxis de la nefropatía diabética, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita.

Es también objeto de la presente invención un método para el tratamiento o la profilaxis de la fibrosis renal o cardíaca, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita.

Una forma de ejecución de la presente invención es también un método para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades renales crónicas, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita.

Una forma de ejecución de la presente invención es también un método para el tratamiento o la profilaxis de fallo cardíaco congestivo, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita.

Una forma de ejecución de la presente invención es también un método para el tratamiento o la profilaxis de hipertensión, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita.

Una forma de ejecución de la presente invención es también un método para el tratamiento o la profilaxis de aldosteronismo primario, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita.

Una forma de ejecución de la presente invención es también un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita, cuando se obtiene con arreglo a uno cualquiera de los procesos descritos.

Procedimientos de ensayo

En la presente se ha identificado el uso de la línea celular G-402 como células hospedantes para expresar ectópicamente (de modo transitorio o estable) enzimas del grupo CYP11. Se han desarrollado específicamente células G-402 estables que expresan ectópicamente actividad de las enzimas CYP11B1 humana, CYP11B2 humana, CYP11A1 humana, CYP11B1 de cinomolgo o CYP11B2 de cinomolgo. Es importante observar que la línea celular G-402 identificada expresa co-factores (adrenodoxina y adrenodoxina-reductasa) importantes para la actividad del grupo CYP11 y no se detecta actividad enzimática relevante del grupo CYP11 en estas células (en comparación con las células H295R). Por consiguiente, la línea celular G-402 es especialmente indicada como células hospedantes para la expresión ectópica del las enzimas del grupo CYP11.

Las células G-402 pueden obtenerse de la ATCC (CRL-1440) y se derivan originalmente de un leiomioblastoma renal.

Los plásmidos de expresión contienen el ORF de las CYP11B1 o CYP11B2 humanas/de cinomolgo controladas por un promotor adecuado (promotor CMV) y un marcado de resistencia apropiado (neomicina). Aplicando técnicas estándar se transfecta el plásmido de expresión a las células G-402 y seguidamente se seleccionan estas células para que expresen los marcadores de resistencia dados. Se seleccio-

nan los clones de células individuales y se evalúa si despliegan la actividad enzimática deseada empleando como sustrato la 11-desoxi-corticosterona (Cyp11B2) o el 11-desoxicortisol (Cyp11B1).

Se establecen constructos de CYP11 que expresan células G-402 del modo antes descrito y se mantienen en un medio modificado McCoy's 5a, nº de catálogo ATCC 30-2007 que contiene un 10% de FCS y 400 µg/ml de G418 (geneticina) a 37ºC en una atmósfera del 5% de CO2 y un 95% de aire.

Se realizan los ensayos enzimáticos celulares en un medio DMEM/F12 que contiene un 2,5 % de carbón tratado con FCS y una concentración apropiada de sustrato (0,3-10 µM de 11-desoxicorticosterona, 11-desoxicortisol o corticosterona). Para ensayar la actividad enzimática se depositan las células en placas de 96 hoyos y se incuban duran 16 h. Después se transfiere una parte alícuota del líquido sobrenadante y se analiza para determinar la concentración del producto esperado (aldosterona en el caso de la CYP11B2; cortisol en el caso de la CYP11B1). Las concentraciones de estos esteroides pueden determinarse realizando ensayos HTRF de CisBio analizando la aldosterona o el cortisol.

La inhibición de la liberación de los esteroides producidos puede tomarse como medida de la inhibición de la enzima en cuestión, causada por los compuestos ensayados, durante el ensayo enzimático celular. La inhibición de la actividad enzimática dependiente de la dosis causada por un compuesto se calcula representando gráficamente las concentraciones de inhibidor añadido (eje X) frente al nivel de esteroide/producto medido (eje Y). Entonces se calcula la inhibición ajustando la siguiente función sigmoidal de 4 parámetros (modelo Morgan-Mercer-Flodin (MMF)) a los puntos de datos obtenidos aplicando el método de mínimos cuadrados:

$$y = \frac{AB + Cx^D}{B + x^D}$$

en la que, A es el valor máximo de Y, B es el factor EC50 determinado con el programa informático XLFit, C es el valor mínimo de Y y D es el valor de la pendiente.

El valor máximo A corresponde a la cantidad de esteroide producida en ausencia de inhibidor, el valor C corresponde a la cantidad de esteroid detectada cuando la enzima está completamente inhibida.

Los valores EC50 de los compuestos aquí reivindicados se determinan con el sistema de ensayo descrito, basado en la G402. La actividad de la enzima Cyp11B2 se determina en presencia de 1 µM de desoxicorticosterona y cantidades variables de inhibidores; la actividad de la enzima Cyp11B1 se determina en presencia de 1 µM de desxicortisol y cantidades variables de inhibidores.

Ejemplo	EC50 CYP11B2 humana µM	EC50 CYP11B1 humana µM	Ejemplo	EC50 CYP11B2 humana µM	EC50 CYP11B1 humana µM
1	0,0860	4,6072	235	0,0227	0,2211
2	0,4421	7,3919	236	0,1334	4,3865
3	0,0965	3,7211	237	0,2044	3,6068
4	0,0671	1,2377	238	0,1044	5,9872
5	0,0925	4,2705	239	0,0105	0,0900
6	0,0300	1,2079	240	0,1148	3,2729
7	0,0779	0,7042	241	0,5820	
8	0,0449	0,8072	242	0,0256	0,2062
9	0,1170	4,7416	243	0,2678	3,3424
10	0,0260	0,8220	244	1,8627	4,6905
11	0,0127	0,2566	245	0,0011	0,0257
12	0,0357	0,1177	246	0,1023	0,5463
13	0,0543	0,8652	247	4,5758	7,4708
14	0,0550	1,0961	248		2,6463
15	0,0682	0,9130	249	3,2181	7,6048
16	0,0193	0,1262	250	4,4379	12,3402
17	0,5967	14,0208	251	5,8839	15,8337
18	0,0586	0,5071	252	0,2721	9,7643
19	0,0603	0,1984	253	0,5808	10,0383
20	0,0859	1,0495	254	2,1317	32,5224
21	0,0415	0,2632	255	2,8003	7,6090
22	0,0557	0,5168	256	0,7744	
23	0,0640	0,5714	257	0,0113	0,0954
24	0,0056	0,0214	258	0,0037	0,0418
25	0,4010		259	0,0122	0,0738
26	0,3214	8,1518	260	0,4711	0,3450
27	0,0753	0,7309	261	0,0267	0,1052
28	0,1035	0,7566	262	0,0141	0,3002
29	0,3184	12,9186	263	0,4910	4,9268
30	0,7512	2,0686	264	0,8428	4,1868
31	0,0502	0,3283	265	0,4373	5,0201
32	0,0468	0,5139	266	0,0444	0,2756
33	0,2100	0,4847	267	1,6052	11,2653
34	0,0316	0,2873	268	1,6485	14,1758
35	0,0188	0,1462	269	0,0462	0,4253
36	0,0140	0,1881	270	0,0063	0,0279
37	0,0092	0,1494	271	0,0248	0,2512
38	1,0661	8,3906	272	0,0604	0,2099
39	1,0940	10,0398	273	0,0640	0,4487
40	1,6796	10,4624	274	0,1275	1,0511

Ejemplo	EC50 CYP11B2 humana µM	EC50 CYP11B1 humana µM	Ejemplo	EC50 CYP11B2 humana µM	EC50 CYP11B1 humana µM
41	3,7521	6,0795	275	0,7311	7,8164
42	0,3269	7,8639	276	0,2837	2,0297
43	0,3724		277	0,0641	0,1634
44	5,9322	16,9135	278	0,0061	0,0344
45	0,2953		279	0,6004	11,1051
46	0,6978	13,8752	280	1,7985	
47	1,0252	23,2395	281	0,0004	0,003
48	0,1413	1,1052	282	0,0429	0,4748
49	0,0496	0,1880	283	0,0667	0,6328
50	1,5035		284	0,0205	0,2494
51	2,6789		285	0,0076	0,3556
52	0,3822	2,4620	286	0,2655	3,0382
53	0,1204	10,7585	287	0,5546	6,4082
54	0,2121		288	0,539	8,8668
55	0,3429	9,8504	289	0,0706	0,1856
56	0,2968	13,7841	290	0,1012	3,91
57	1,2847	7,9991	291	0,0032	0,1218
58	2,0592		292	0,5152	36,2254
59	0,0081	0,1354	293	0,0164	0,2848
60	0,0707	0,7938	294	0,2042	9,8508
61	2,8309		295	0,0488	0,8488
62	0,9355		296	0,1316	4,4957
63	0,4479	4,4257	297	0,2072	12,784
64	0,1268	6,3126	298	0,1747	13,7042
65	0,0973	2,3468	299	0,7869	48,5358
66	0,0069	0,0697	300	0,2161	14,2793
67	0,1021	1,2006	301	0,1606	32,5099
68	0,0067	0,1566	302	0,0932	5,1857
69	0,1537	7,5432	303	0,0936	12,5809
70	0,4595	0,3919	304	0,0024	0,0781
71	0,0902	1,5795	305	0,0054	0,8598
72	0,5883	16,4938	306	0,0058	0,1138
73	0,0135	0,2514	307	0,3892	15,4452
74	0,4490		308	0,3805	26,3474
75	0,1657	2,7583	309	0,016	2,4468
76	0,4921	13,8461	310	0,0165	3,9684
77	0,6653	12,7918	311	0,8134	6,4778
78	0,7612	1,4503	312	0,0482	4,008
79	0,0051	0,0340	313	0,1184	3,5436
80	0,0047	0,0581	314	0,0282	5,2254
81	0,1781	2,3633	315	1,0508	31,0217
82	0,0789	0,5968	316	0,0402	1,831
83	0,5896	15,7133	317	0,1088	2,6377
84	0,2251	4,8264	318	>30	
85	0,0596	2,8554	319	0,1089	5,1301
86	0,3767	7,7744	320	8,0313	
87	0,2507	9,3698	321	0,0556	3,995
88	0,7614		322	5,1407	39,6231
89	0,2715	16,8487	323	0,0442	2,3486

Ejemplo	EC50 CYP11B2 humana µM	EC50 CYP11B1 humana µM	Ejemplo	EC50 CYP11B2 humana µM	EC50 CYP11B1 humana µM
90	1,2312		324	2,8107	
91	0,3949		325	0,0592	4,4874
92	0,2682	11,3701	326	1,8693	6,6127
93	0,7752	14,0060	327	1,3648	10,6987
94	2,0631		328	0,1731	18,44
95	0,3272	10,2668	329	6,0154	11,9661
96	0,0458	0,5326	330	>30	
97	0,0169	0,2202	331	4,3466	35,0631
98	0,2274	6,8266	332	14,7777	
99	0,9008	7,2722	333	0,0958	5,2386
100	0,0172	0,4853	334	0,3831	34,5562
101	0,1042	3,5415	335	13,8179	
102	1,5376		336	0,9489	29,9696
103	0,5639	10,9865	337	24,2997	
104	2,3394	59,7842	338	>30	
105	0,3817	4,4881	339	0,0545	7,9851
106	0,5158	8,5638	340	0,0883	14,1639
107	0,0635	0,7696	341	0,0321	1,6765
108	0,1626	9,7819	342	0,0151	0,0947
109	0,2288	1,3489	343	0,1338	4,688
110	0,1845	1,2775	344	0,0312	1,5032
111	0,0642	0,9228	345	0,0494	2,003
112	0,6742	11,9975	346	0,0263	2,571
113	0,3419	1,3593	347	0,162	22,9422
114	0,4240	12,7810	348	2,8265	36,9471
115	0,6825	13,5418	349	0,9822	15,1179
116	0,1322	5,1321	350	0,0594	3,6822
117	0,1267	0,8941	351	3,6617	
118	0,1229	1,2484	352	0,0965	39,4185
119	0,7219		353	0,3963	16,1819
120	0,0247	0,2073	354	0,0122	0,3454
121	0,0071	0,0390	355	0,0153	8,1702
122	0,0423	0,1802	356	2,0005	0,7368
123	0,1220	7,7317	357	0,0982	3,224
124	1,0695	0,2249	358	0,005	0,4326
125	0,1213	3,3410	359	0,006	0,4113
126	0,0379	3,5625	360	0,8527	16,1218
127	0,0545	0,2657	361	0,0656	9,4139
128	0,1077	4,2761	362	0,0532	6,0869
129	0,0636	3,1638	363	0,1707	2,3291
130	0,0155	0,2398	364	0,1303	5,5675
131	0,0119	0,2635	365	0,3368	15,9004
132	0,0378	0,5266	366	0,0044	0,082
133	0,0986	1,3716	367	0,0621	5,2403
134	0,0186	0,4243	368	0,0121	0,7227
135	0,0931	0,5232	369	0,0403	12,4126
136	0,1022	2,6575	370	0,1955	
137	0,0101	0,1082	371	4,2585	
138	0,0162	0,1928	372	0,1	22,847

Ejemplo	EC50 CYP11B2 humana µM	EC50 CYP11B1 humana µM	Ejemplo	EC50 CYP11B2 humana µM	EC50 CYP11B1 humana µM
139	0,9532	11,1720	373	>30	
140	0,0118	0,0704	374	0,3541	
141	0,0405	1,3088	375	5,6207	
142	0,0802	0,9809	376	0,026	7,9592
143	0,2579	4,4495	377	0,0034	0,4478
144	0,0237	0,1400	378	0,2125	14,6493
145	1,4972	1,8956	379	0,0258	0,3698
146	0,0398	0,1142	380	0,0366	2,4244
147	0,0367	0,2470	381	0,0034	0,1379
148	0,0451	0,1391	382	0,0339	1,5202
149	0,1262	1,9169	383	0,021	0,7714
150	0,2266	5,3241	384	0,024	3,1595
151	0,1005	3,9244	385	0,8927	
152	0,2946	11,5673	386	0,006	0,4181
153	0,3021	14,9952	387	0,0922	2,8398
154	0,0747	0,1929	388	0,2717	3,9689
155	0,1315	4,0942	389	0,1154	2,9541
156	0,0439	0,3369	390	0,3159	5,4731
157	0,3520	11,1514	391	0,0297	1,452
158	0,1823	6,0298	392	0,0092	0,3266
159	0,2090	4,4617	393	0,2654	8,4296
160	0,0361	0,4182	394	0,0456	2,924
161	0,1014	0,3410	395	0,008	0,679
162	0,1866	2,0029	396	0,2065	5,251
163	0,2155	3,3596	397	0,2819	7,9485
164	0,1409	0,8618	398	0,2809	2,3021
165	0,0035	0,0604	399	0,3133	11,2522
166	0,0141	0,0963	400	0,0589	2,7442
167	0,0479	0,1681	401	0,3602	9,105
168	0,0034	0,0475	402	0,0342	2,2146
169	0,0052	0,0381	403	0,0317	1,9302
170	0,0035	0,0146	404	0,2977	5,4805
171	0,0172	0,0889	405	0,5464	35,1743
172	0,0223	0,1441	406	0,1651	3,1455
173	0,3340	12,2938	407	0,9865	20,6904
174	0,0258	0,2112	408	0,9228	14,2627
175	0,1051	0,6564	409	0,0069	0,4291
176	0,0098	0,0578	410	0,0165	1,7304
177	0,4116	6,3108	411	0,0196	0,772
178	0,0542	0,4797	412	0,0466	1,6678
179	0,6196	7,7205	413	0,0207	0,8128
180	0,1233	0,8017	414	0,0302	2,0382
181	0,2168	1,9663	415	0,0055	0,4838
182	0,0275	0,3060	416	0,006	0,7234
183	0,0299	0,3853	417	0,2243	9,0943
184	0,0177	0,2712	418	0,004	0,062
185	0,0660	0,6732	419	0,0091	0,122
186	0,0232	0,2107	420	0,0274	0,281
187	0,1368	2,2324	421	0,0007	0,0324

Ejemplo	EC50 CYP11B2 humana µM	EC50 CYP11B1 humana µM	Ejemplo	EC50 CYP11B2 humana µM	EC50 CYP11B1 humana µM
188	0,2275	4,1486	422	0,1544	11,0996
189	0,0553	0,7099	423	0,0637	1,0188
190	0,3279	7,3219	424	0,0062	0,1405
191	0,3944	8,5507	425	0,0562	1,2703
192	2,2023	10,3297	426	0,0121	0,5715
193	0,0201	0,2168	427	0,0024	0,0472
194	0,0203	0,2243	428	0,02	0,1054
195	0,0373	0,4865	429	0,0043	0,0577
196	0,1775	1,0297	430	0,0069	0,7375
197	0,0468	0,5554	431	0,0444	0,9117
198	2,4539	0,9902	432	0,0222	1,4548
199	0,1037	0,2818	433	0,0143	1,313
200	0,0325	0,3146	434	0,0066	0,2277
201	0,0304	0,2932	435	0,0088	0,256
202	0,0653	0,4734	436	0,0058	0,1582
203	0,0224	0,2123	437	0,0776	1,6426
204	0,0408	0,9002	438	0,0038	0,202
205	0,0005	0,0006	439	0,1189	6,9015
206	0,0017	0,0068	440	0,0176	1,2703
207	0,0028	0,0182	441	0,0166	0,9878
208	0,0021	0,0189	442	0,0056	0,4274
209	0,0009	0,0147	443	0,009	1,175
210	0,0186	0,1298	444	0,0084	0,5143
211	0,0044	0,0532	445	0,0074	0,9144
212	0,0084	0,0816	446	0,1852	0,2628
213	0,0391	0,2781	447	0,0019	0,2332
214	0,0636	0,3003	448	0,0212	1,9778
215	0,0296	0,1368	449	0,0028	0,2347
216	0,0381	0,3639	450	0,1219	20,1047
217	0,0920	0,8026	451	0,0389	5,3319
218	1,5500	14,2551	452	0,0268	1,7391
219	2,2159	17,5743	453	0,0051	0,8761
220	1,0754		454	0,0066	0,062
221	2,1615	10,1235	455	0,0086	0,7169
222	0,0803	0,3426	456	0,0012	0,1056
223	0,1155	1,4171	457	0,0018	0,2975
224	0,0372	0,2932	458	0,0017	0,3511
225	2,5506		459	0,0056	0,5941
226	0,0534	3,4026	460	0,0123	0,5161
227	4,2089		461	0,004	0,3608
228	0,2634	12,3727	462	0,0326	0,7196
229	0,2038	0,7447	463	0,0471	0,9322
230	0,0070	0,1495	464	0,0028	1,6504
231	0,0233	0,4686	465	0,0669	2,2689
232	0,0266	1,3509	466	0,4666	21,2595
233	0,2705	21,5699	467	0,0288	2,1821
234	0,0445	1,5779	468	0,0528	2,6647

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables aquí descritos tienen valores EC_{50} (CYP11B2) comprendidos entre 0,000001 µM y 1000 µM, los compuestos particulares tienen valores EC_{50} (CYP11B2) comprendidos entre 0,00005 µM y 500 µM, otros compuestos particulares tienen valores EC_{50} (CYP11B2) comprendidos entre 0,0005 µM y 50 µM, los compuestos más particulares tienen valores EC_{50} (CYP11B2) comprendidos entre 0,0005 µM y 5 µM. Estos resultados se han obtenido realizando el ensayo enzimático descrito.

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos (p.ej. en forma de preparados farmacéuticos). Los preparados farmacéuticos pueden administrarse internamente, por ejemplo por vía oral (p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones), por vía nasal (p.ej. en forma de nebulizadores) o rectal (p.ej. en forma de supositorios). Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía parenteral, por ejemplo intramuscular o intravenosa (p.ej. en forma de soluciones inyectables).

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden procesarse con adyuvantes orgánicos o inorgánicos, farmacéuticamente inertes, para la producción de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda. Como adyuvantes para las tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden utilizarse por ejemplo la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, ácido esteárico y sus sales, etc.

Los adyuvantes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, las sustancias semisólidas, los polioles líquidos, etc.

Los adyuvantes idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc.

Los adyuvantes idóneos para las soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerina, aceites vegetales, etc.

Los adyuvantes idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, grasas, polioles semisólidos o líquidos, etc.

Los preparados farmacéuticos pueden contener además conservantes, solubilizantes, sustancias que incrementan la viscosidad, estabilizantes, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes y antioxidantes. Además pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y, evidentemente, deberá ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. En general, para el caso de la administración oral puede ser apropiada una dosis diaria de 0,1 mg a 20 mg por kg de peso corporal, con preferencia de 0,5 mg a 4 mg por kg de peso corporal (p.ej. aprox. 300 mg por persona), dividida con preferencia en 1-3 doses individuales, que pueden contener, por ejemplo, la misma cantidad. Sin embargo queda claro que puede rebasarse el límite superior aquí detallado cuando se considere indicado.

Según la invención, los compuestos de la fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables y pueden utilizarse para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades mediadas por la aldosterona.

Los compuestos de la fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables son inhibidores de la CYP11B2. Los compuestos de la fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables producen también una inhibición variable de la CYP11B1. Estos compuestos pueden utilizarse para inhibir la CYP11B2 en combinación con una inhibición variable de la CYP11B1. Dichos compuestos pueden utilizarse para el tratamiento o profilaxis de estados patológicos que presentan niveles excesivos de producción de cortisol o niveles excesivos de cortisol y aldosterona (por ej. el síndrome de Cushing, pacientes con trauma por quemaduras, depresión, trastornos de estrés post-traumático, estrés crónico, adenomas cortico-tróficos, enfermedad de Cushing).

Según la invención, los compuestos de la fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse para el tratamiento o la profilaxis de estados patológicos cardiovasculares (incluida la hipertensión y fallo cardíaco), estados patológicos vasculares, disfunción endotelial, disfunción barorreceptora, estados patológicos renales, estados patológicos hepáticos, enfermedades fibróticas, estados

patológicos inflamatorios, retinopatía, neuropatía (por ejemplo neuropatía periférica), dolor, insulinopatía, edema, estados patológicos edematosos, depresión y similares.

Los estados patológicos cardiovasculares incluyen el fallo cardíaco congestivo, enfermedad cardíaca coronaria, arritmia, fibrilación arterial, lesiones cardíacas, fracción reducida de eyección, disfunción cardíaca diastólica y sistólica, necrosis fibrinoide de arterias coronarias, fibrosis cardíaca, cardiomiopatía hipertrófica, desequilibrio en la elasticidad arterial, desequilibrio en el llenado diastólico, isquemia, hipertrofia ventricular izquierda, fibrosis de miocardio y vascular, infarto de miocardio, lesiones necróticas de miocardio, arritmias cardíacas, prevención de muerte cardíaca súbita, restenosis, apoplejía, lesión vascular.

Los estados patológicos renales incluyen el fallo renal agudo y crónico, la nefropatía, la enfermedad renal de estadio final, la nefropatía diabética, la disminución de la eliminación de creatinina, la disminución de la velocidad de filtración glomerular, la expansión de la matriz mesangial reticulada con o sin hipercelularidad significativa, la trombosis focal de capilares glomerulares, la necrosis fibrinoide global, la glomerulosclerosis, las lesiones isquémicas, la nefrosclerosis maligna (por ejemplo la retracción isquémica, la microalbuminuria, la proteinuria, la reducción del flujo sanguíneo en los riñones, la arteriopatía renal, el hinchamiento y la proliferación de células intracapilares (endoteliales y mesangiales) y/o extracapilares (semicirculares).

Los estados patológicos renales incluyen también la glomerulonefritis (por ejemplo la glomerulonefritis proliferativa difusa, proliferativa focal, proliferativa mesangial, membranoproliferativa, membranosa de cambio mínimo), lupus nefrítico, las anomalías no inmunes de membranas basales (por ejemplo el síndrome de Alport), la fibrosis renal y la glomerulosclerosis (por ejemplo la glomerulosclerosis nodular o global y segmental focal).

Los estados patológicos hepáticos incluyen, pero no se limitan a: esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis hepática, ascitis hepática, congestión hepática y similares.

Los estados patológicos vasculares incluyen, pero no se limitan a: las enfermedades vasculares trombóticas (por ejemplo la necrosis fibrinoide mural, extravasación y fragmentación de eritrocitos y la trombosis luminal y/o mural), la arteriopatía

proliferativa (por ejemplo las células mioíntimas hinchadas, rodeadas por una matriz excelular mucinosa y espesamiento nodular), aterosclerosis, disminución de la elasticidad vascular (por ejemplo rigidez, menor elasticidad ventricular y menor elasticidad vascular), disfunción endotelial y similares.

Los estados patológicos inflamatorios incluyen, pero no se limitan a: la artritis (por ejemplo, osteoartritis), enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD)) y similares.

El dolor incluye, pero no se limita a: dolor agudo, dolor crónico (por ejemplo, artralgia) y similares.

El edema incluye, pero no se limita a: edema de tejidos periféricos, congestión hepática, ascitis hepática, congestión esplénica, congestión respiratoria o pulmonar y similares.

Las insulinopatías incluyen, pero no se limitan a: resistencia a la insulina, diabetes mellitus de tipo I, diabetes mellitus de tipo II, sensibilidad a la glucosa, estados prediabéticos, prediabetes, síndrome X y similares.

Las enfermedades fibróticas incluyen, pero no se limitan a: fibrosis de miocardio e interrenal, fibrosis intersticial renal y fibrosis hepática.

Además, los compuestos de la fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables aquí descritos pueden utilizarse para el tratamiento o la profilaxis de estados patológicos cardiovasculares elegidos entre el grupo formado por la hipertensión, fallo cardíaco (en particular el fallo cardíaco después de un infarto de miocardio), hipertrofia del ventrículo izquierdo y apoplejía.

En otra forma de ejecución, el estado patológico cardio-vascular es la hipertensión.

En una forma particular de ejecución, el estado patológico cardiovascular es la hipertensión resistente al tratamiento.

En otra forma de ejecución, el estado patológico cardio-vascular es el fallo cardíaco.

En otra forma de ejecución, el estado patológico cardio-vascular es la hipertrofia del ventrículo izquierdo.

En otra forma de ejecución, el estado patológico cardio-vascular es el fallo cardíaco congestivo, más en particular en pacientes que tienen una fracción preservada de eyección del ventrículo izquierdo.

En otra forma de ejecución, el estado patológico cardio-vascular es la apoplejía.

En otra forma de ejecución, los compuestos de la fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse para el tratamiento o profilaxis de estados patológicos renales.

En otra forma de ejecución, el estado patológico renal es la nefropatía.

En otra forma de ejecución, el estado patológico renal es la glomerulonefritis autoinmune.

En otra forma de ejecución, la enfermedad renal crónica es la nefropatía diabética.

En otra forma de ejecución, la enfermedad fibrótica es la fibrosis renal o cardíaca.

En otra forma de ejecución, los compuestos de la fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse para el tratamiento o profilaxis de la diabetes mellitus de tipo II.

En otra forma de ejecución, los compuestos de la fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse para el tratamiento o profilaxis de la diabetes mellitus de tipo I.

En otra forma de ejecución, los compuestos de la fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse para el tratamiento o la profilaxis de la retinopatía diabética.

La invención se ilustra seguidamente con los ejemplos, que tienen carácter no limitante.

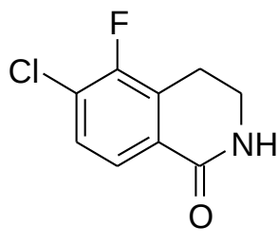
En el caso de que en un ejemplo de síntesis se obtenga una mezcla de enantiómeros, los enantiómeros puros podrán separarse por métodos aquí descritos o por métodos que los expertos en química orgánica ya conocen, p.ej. por cromatografía quiral o por cristalización.

Ejemplos

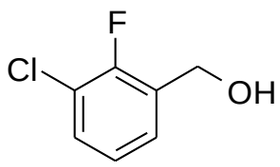
Si no se especifica otra cosa, todos los compuestos de los ejemplos y los compuestos intermedios se obtienen en atmósfera de argón.

Compuesto intermedio A-1

6-cloro-5-fluor-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

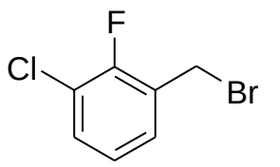


[A] (3-cloro-2-fluor-fenil)-metanol



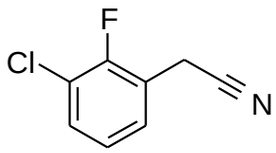
A una solución del 2-fluor-3-cloro-benzaldehído (4,74 g, 30 mmoles) en THF (20 ml) se le añade el $NaBH_4$ (1,48 g, 40 mmoles). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 min y después se diluye con DCM. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el producto deseado sin más purificación (4,8 g, 100%). EM: 161,0 $(M+H)^+$.

[B] 1-bromometil-3-cloro-2-fluor-benceno



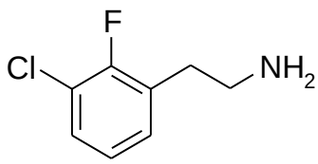
A una solución del (3-cloro-2-fluor-fenil)-metanol (3,2 g, 20 mmoles) en DCM (20 ml) se le añade por goteo a 0ºC el PBr_3 (1 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 hora más y después se trata con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el producto deseado sin más purificación (4,1 g, 92%). EM: 223,2 $(M+H)^+$.

[C] (3-cloro-2-fluor-fenil)-acetonitrilo



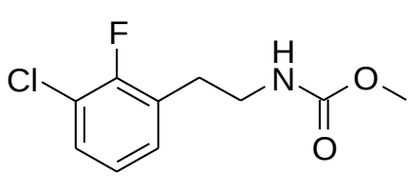
A una solución del 1-cloro-3-bromometil-2-fluor-benceno (2,22 g, 10 mmoles) en CH_3CN (30 ml) se le añade el cianuro de trimetilsililo (1,5 ml) y el TBAF (1 M en THF, 12 mmoles, 12 ml). Se calienta la mezcla reaccionante resultante a temperatura de reflujo durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente se evaporan los componentes volátiles a presión reducida. Se reparte el residuo entre EtOAc y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna flash, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,48 g, 88%). EM: 170,1 $(M+H)^+$.

[D] 2-(3-cloro-2-fluor-fenil)-etilamina



A una solución del (3-cloro-2-fluor-fenil)-acetonitrilo (1,48 g, 8,8 mmoles) en THF anhidro (20 ml) se le añade por goteo una solución de borano (20 ml, 1 M en THF). Se calienta la mezcla reaccionante resultante a temperatura de reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se le añade MeOH y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min más. Después de eliminar los componentes volátiles a presión reducida, se obtiene el producto epigrafiado deseado (1,30 g, 90%) en forma de aceite. EM: 174,0 $(M+H)^+$.

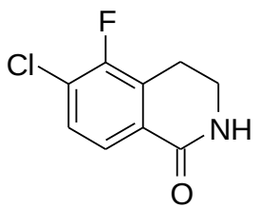
[E] [2-(3-cloro-2-fluor-fenil)-etilamina]-carbamato de metilo



A una solución de la 2-(3-cloro-2-fluor-fenil)-etilamina (1,30 g, 7,9 mmoles) en CH_2Cl_2 (25 ml) se le añade por goteo con agitación vigorosa a 5ºC el cloroformiato de metilo (1,04 g, 11 mmoles) y la Et_3N. Se agita la solución a temperatura ambiente durante 1 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo (50 ml) y se extrae

con CH_2Cl_2 (2 x 25 ml). Se lava la fase orgánica con H_2O (2 x 25 ml), se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra, obteniéndose el producto final sin purificación (1,78 g, 98%). EM: 232,1 $(M+H)^+$.

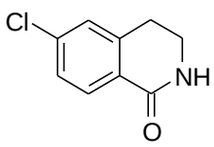
[F] 6-cloro-5-fluor-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona



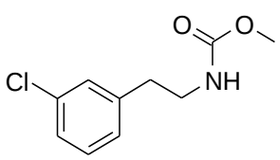
En un matraz de fondo redondo de 1 l, equipado con una barra de agitación magnética y un condensador de reflujo, se introducen el [2-(3-cloro-2-fluor-fenil)-etilamina]-carbamato de metilo (890 mg, 3,85 mmoles) y el ácido polifosfórico (15 ml). Se calienta la mezcla reaccionante en un baño de aceite a 140-160ºC durante 2 horas, manteniendo una agitación vigorosa. Se deja enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se vierte sobre H_2O (100 ml). Después de extraer con EtOAc se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con $MgSO_4$ anhidro, se filtra y se concentra, formándose un aceite amarillento que cristaliza en Et_2O, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (30 mg, 4%). EM: 200,1 $(M+H)^+$.

Compuesto intermedio A-2

6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona



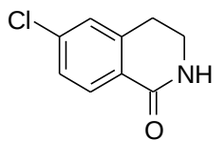
[A] [2-(3-cloro-fenil)-etil]-carbamato de metilo



Se añade por goteo a 0ºC el cloroformiato de metilo (4,6 g, 48 mmoles) a una solución de la 2-(3-cloro-fenil)-etilamina (5,0 g, 32 mmoles) y la Et_3N (6,4 g, 64 mmoles) en DCM (100 ml). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se lava la fase orgánica con agua (3 x 30 ml), HCl 1 N (20 ml) y salmuera (30 ml), se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con

vacío. Después de secar con vacío se obtiene el compuesto epigrafiado (6,49 g, 95%) en forma de sólido blanco. EM: 214,1 ($M+H^+$).

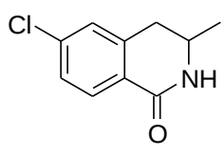
[B] 6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona



En atmósfera de N_2, en un matraz de fondo redondo de 250 ml se agita vigorosamente a 120ºC durante 2 horas una mezcla del [2-(3-cloro-fenil)-etil]-carbamato de metilo (5,0 g, 23,4 mmoles) y el PPA (ácido polifosfórico) (20 g). Después de enfriar a temperatura ambiente se trata la mezcla reaccionante con agua-hielo y una solución acuosa de amoníaco para ajustar el pH a 8. Se extrae la mezcla con EtOAc, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro y se filtra. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, se lava adicionalmente el producto resultante en bruto con éter de etilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,66 g, 39%) en forma de sólido blanco. EM: 182,0 ($M+H^+$).

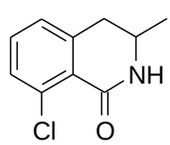
Compuesto intermedio A-3-1

6-cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

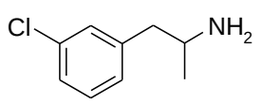


Compuesto intermedio A-3-2

8-cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona



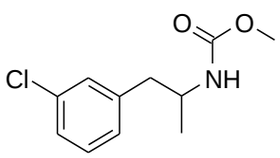
[A] 2-(3-cloro-fenil)-1-metil-etilamina



A una solución del cloruro de 3-clorobencilmagnesio (0,1 moles) (obtenida a partir del cloruro de 3-clorobencilo (16,1 g, 0,1 moles) y virutas de magnesio (2,4 g, 0,1 moles) en éter anhidro (100 ml)) se le añade por goteo a temperatura ambiente el

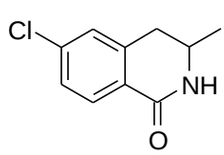
acetonitrilo anhidro (4,1 g, 0,1 moles). Se agita la mezcla reaccionante a 60ºC durante 3 horas, se enfría a 0ºC y se le añade THF (50 ml). Se añade con precaución el hidruro de litio y aluminio (4,2 g, 0,1 moles) a la mezcla reaccionante anterior y se calienta a la temperatura de reflujo durante 3 horas. Se añade agua-hielo a la mezcla reaccionante. Después de repartir la mezcla entre éter y H_2O, se lava la fase orgánica separada con salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío. Por separación mediante cromatografía de columna flash (180 g de gel de sílice, metanol al 5% en DCM) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillento (1,9 g, 11%). EM: 170,1 ($M+H^+$).

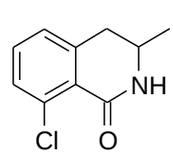
[B] [2-(3-cloro-fenil)-1-metil-etil]-carbamato de metilo



Se añade por goteo a 0ºC el cloroformiato de metilo (0,67 g, 7,1 mmoles) a una mezcla de la 2-(3-cloro-fenil)-1-metil-etilamina (1,0 g, 5,9 mmoles), carbonato potásico (1,63 g, 11,8 mmoles) y THF (20 ml). Una vez finalizada la adición, se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Después de la filtración y la evaporación de los componentes volátiles, se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna flash (12 g de gel de sílice, hexano al 50% en diclorometano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (1,2 g, 90%). EM: 228,1 ($M+H^+$).

[C] 6-cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona y 8-cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona



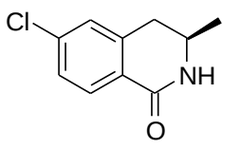


En atmósfera de N_2, en un matraz de fondo redondo de 100 ml se agita a 120ºC durante 2 horas una mezcla del [2-(3-cloro-fenil)-1-metil-etil]-carbamato de metilo (1,2 g, 5,3 mmoles) y el PPA (ácido polifosfórico) (10 g). Después de enfriar a temperatura ambiente, se trata la mezcla reaccionante con agua-hielo y una solución acuosa de amoníaco para ajustar el pH a 8. Se extrae la mezcla con acetato de etilo,

se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío. Se lava adicionalmente el producto resultante en bruto con éter, formándose la 6-cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,27 g, 26%) (compuesto intermedio A-3-1) en forma de sólido blanco. EM: 196,1 ($M+H^+$). Se concentra el líquido filtrado de éter a presión reducida y se purifica por cromatografía flash, obteniéndose la 8-cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-3-2) (54 mg, 5,2%) en forma de sólido blanco. EM: 196,1 ($M+H^+$).

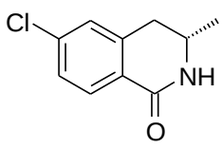
Compuesto intermedio A-3-1a

(R)-6-cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona



Compuesto intermedio A-3-1b

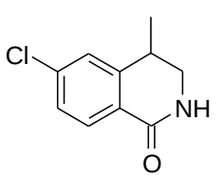
(S)-6-cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona



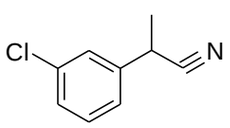
Por separación mediante HPLC quiral de la 6-cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,4 g, 2,05 mmoles, compuesto intermedio A-3-1) se obtienen la (R)-6-cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,15 g, 37,5%) y la (S)-6-cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,12 g, 30%) en forma de sólidos blancos. EM: 196,1 ($M+H^+$).

Compuesto intermedio A-4

6-cloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

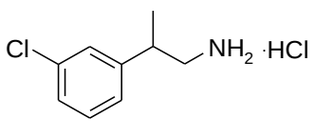


[A] 2-(3-cloro-fenil)-propionitrilo



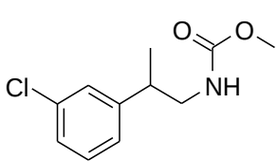
A una solución del 3-clorobencilnitrilo (15,2 g, 0,1 moles) en THF (300 ml) se le añade por goteo a -78ºC la bis-(trimetilsilil)amida de litio (100 ml, 1 M en THF, 0,1 moles). Después de agitar a -78ºC durante 1 hora, se añade por goteo el yodometano (14,2 g, 0,1 moles). Después de agitar adicionalmente a -78ºC durante 1 hora y posterior calentamiento a temperatura ambiente durante 2 horas se trata la mezcla reaccionante con agua y se extrae con éter. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío. Por separación mediante cromatografía de columna flash (180 g de gel de sílice, éter del 1 al 4% en hexano) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite (7,3 g, 44%).

[B] clorhidrato de la 2-(3-cloro-fenil)-propilamina



A una solución del 2-(3-cloro-fenil)-propionitrilo (5,0 g, 30,2 mmoles) en THF (80 ml) se le añade una solución de un complejo de borano-tetrahidrofurano (45 ml, 45,3 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se añade etanol (10 ml) a la mezcla reaccionante; después de agitar a temperatura ambiente durante 20 min se añade una solución de HCl en éter (2 M, 12,5 ml). Después de agitar durante 1 hora más se añade agua para inducir la precipitación del producto. Se recoge un sólido blanco por filtración y se seca con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (3,6 g, 70%). EM (de amina libre): 170,1 ($M+H^+$).

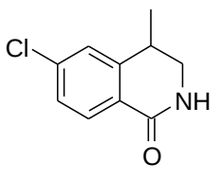
[C] [2-(3-cloro-fenil)-propil]-carbamato de metilo



A una solución del clorhidrato de la 2-(3-cloro-fenil)-etilamina (6,22 g, 30,2 mmoles) y la Et_3N (6,1 g, 60,4 mmoles) en DCM (20 ml) se le añade por goteo a 0ºC el cloroformiato de metilo (4,28 g, 45 mmoles) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se lava la mezcla reaccionante con agua (3 x 10 ml), HCl 1 N (10 ml) y salmuera (10 ml). Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4

anhidro, se filtra y se concentra con vacío. Se seca el residuo formado con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (5,5 g, 80%) en forma de aceite amarillo. EM: 228,1 ($M+H^+$).

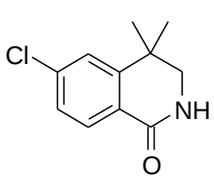
[D] [6-cloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona



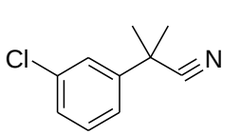
En atmósfera de N_2, en un matraz de 100 ml se agita a 120ºC durante 2 horas una mezcla del [2-(3-cloro-fenil)-propil]-carbamato de metilo (3,0 g, 13,2 mmoles) y el PPA (ácido polifosfórico) (10 g). Después de enfriar a temperatura ambiente se trata la mezcla reaccionante con agua-hielo y una solución acuosa de amoníaco para ajustar el pH a 8. Se extrae la mezcla con EtOAc, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío. Se lava adicionalmente el producto en bruto formado con éter, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,52 g, 20%) en forma de sólido blanco. EM: 196,1 ($M+H^+$).

Compuesto intermedio A-5

6-cloro-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona



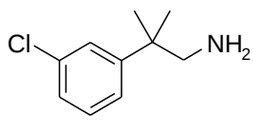
[A] 2-(3-cloro-fenil)-2-metil-propionitrilo



A una solución del 3-clorobencilnitrilo (15,2 g, 0,1 moles) en DMF (100 ml) se le añade en porciones a 0ºC el hidruro sódico (6,0 g, 0,15 moles). Después de agitar a 0ºC durante 0,5 horas, se añade por goteo el yodometano (14,2 g, 0,1 moles). Se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se agita durante 2 horas más y se trata con agua. Se extrae la mezcla con éter y H_2O, se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en

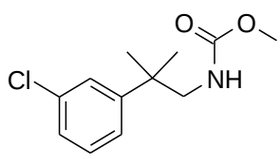
bruto por cromatografía de columna flash (180 g de gel de sílice, éter del 1 al 4% en hexano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite (6,4 g, 36%).

[B] 2-(3-cloro-fenil)-2-metil-propilamina



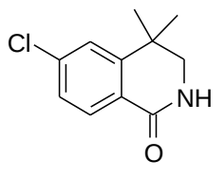
A una solución del 2-(3-cloro-fenil)-2-metil-propio-nitrilo (6,4 g, 35,7 mmoles) en THF (80 ml) se le añade una solución de un complejo de borano-tetrahidrofurano (71,3 ml, 71,3 mmoles) y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar a 0ºC se añade por goteo HCl acuoso (2 M, 10 ml) a la mezcla reaccionante. Se concentra la mezcla con vacío, formándose un residuo sólido, que se trata con una solución acuosa de amoníaco (6 M en H_2O). Después de extraer con acetato de etilo, se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna flash (180 g de gel de sílice, metanol al 5% en diclorometano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite (2,8 g, 43%). EM: 184,1 ($M+H^+$).

[C] [2-(3-cloro-fenil)-2-metil-propil]-carbamato de metilo



A una solución de la 2-(3-cloro-fenil)-2-metil-propil-amina (1,4 g, 7,63 mmoles) y la Et_3N (1,54 g, 15,26 mmoles) en DCM (20 ml) se le añade por goteo a 0ºC el cloroformiato de metilo (1,08 g, 11,4 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se lava la mezcla reaccionante con agua (3 x 10 ml), HCl 1 N (10 ml) y salmuera (10 ml). Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío. Se seca el residuo formado con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,84 g, 100%) en forma de aceite amarillo. EM: 242,1 ($M+H^+$).

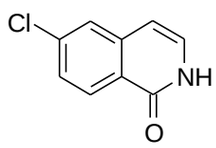
[D] 6-cloro-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona



En atmósfera de N_2, en un matraz de fondo redondo de 100 ml se agita a 120ºC durante 2 horas una mezcla del [2-(3-cloro-fenil)-2-metil-propil]-carbamato de metilo (1,84 g, 7,63 mmoles) y el PPA (ácido polifosfórico) (8 g). Después de enfriar a temperatura ambiente se trata la mezcla con agua-hielo y una solución acuosa de amoníaco para ajustar el pH a 8. Después de extraer con acetato de etilo se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío. Se lava adicionalmente el producto en bruto formado con éter, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,32 g, 20%) en forma de sólido blanco. EM: 210,1 ($M+H^+$).

Compuesto intermedio A-6

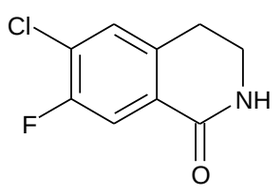
6-cloro-2H-isoquinolin-1-ona



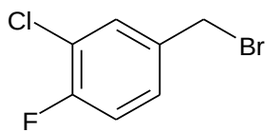
Se mantiene a reflujo durante una noche una mezcla de la 6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (181,5 mg, 1 mmol, compuesto intermedio A-2) y el DDQ (227 mg, 1 mmol) en dioxano (3 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente, se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se secan las fases orgánicas con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran con vacío, formándose un producto en bruto que se purifica por cromatografía flash a través de gel de sílice, obteniéndose el compuesto epigrafiado (108 mg, 60%) en forma de sólido blanco. EM: 180,0 ($M+H^+$).

Compuesto intermedio A-7

6-cloro-7-fluor-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

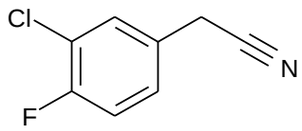


[A] 4-bromometil-2-cloro-1-fluor-benceno



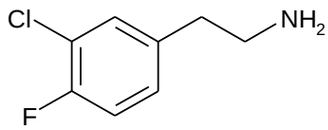
A una solución del (3-cloro-4-fluor-fenil)-metanol (4,3 g, 26,8 mmoles) en DCM (20 ml) se le añade a 0ºC el PBr_3 (1 ml). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora y después se trata con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Se lava la solución orgánica con agua y salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro y se concentra con vacío, obteniéndose el producto deseado (3,7 g, 61,9%). Se emplea este directamente en el paso siguiente, sin más purificación.

[B] (3-cloro-4-fluor-fenil)-acetonitrilo



A una solución del 4-bromometil-2-cloro-1-fluor-benceno (3,7 g, 16,5 mmoles) en CH_3CN (30 ml) se le añade el cianuro de trimetilsililo (2,1 ml) y el TBAF (4,8 g, 18,4 mmoles). Se calienta a reflujo la mezcla resultante durante 30 min. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, formándose un producto en bruto, que se purifica por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,7 g, 60,7%) en forma de aceite.

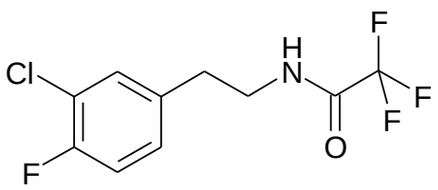
[C] 2-(3-cloro-4-fluor-fenil)-etilamina



A una solución del (3-cloro-4-fluor-fenil)-acetonitrilo (1 g, 5,9 mmoles) en THF (30 ml) se le añade lentamente el BH_3-THF (8,26 ml). Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 3 horas. Se añade MeOH a la mezcla reaccionante y se eliminan los componentes volátiles a presión reducida. En primer lugar se disuelve el producto en bruto en una solución acuosa de HCl (30 ml) y se eliminan las impurezas por extracción con EtOAc (2 x 30 ml). Se ajusta el pH de la solución acuosa a 8 con K_2CO_3 y se extrae la mezcla con DCM (3 x 30 ml). Se reú-

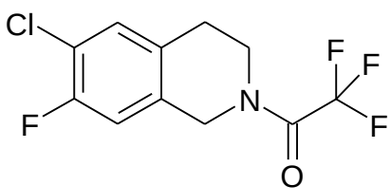
nen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (570 mg, 55,8%) en forma de aceite.

[D] N-[2-(3-cloro-4-fluor-fenil)-etil]-2,2,2-trifluor-acetamida



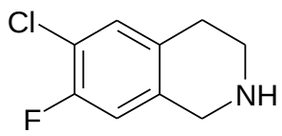
A una solución de la 2-(3-cloro-4-fluor-fenil)-etilamina (570 mg, 3,3 mmoles) y la Et_3N (1 ml) en CH_2Cl_2 (25 ml) se le añade por goteo y con agitación vigorosa a 5ºC el anhídrido trifluoracético (761 mg, 3,6 mmoles). Se mantiene la solución en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas, después se vierte sobre agua-hielo (50 ml) y se extrae con DCM (2 x 25 ml). Se lava la fase orgánica con H_2O (2 x 25 ml), se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (700 mg, 78,6%) en forma de sólido blanco. Se emplea este directamente en el paso siguiente sin más purificación.

[E] 1-(6-cloro-7-fluor-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2,2,2-trifluor-etanona



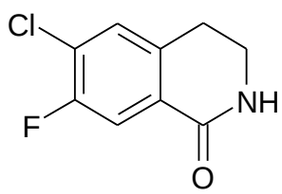
Se añaden sucesivamente a 0ºC la N-[2-(3-cloro-4-fluor-fenil)-etil]-2,2,2-trifluoracetamida (400 mg, 1,48 mmoles) y el paraformaldehído (89 mg, 2,96 mmoles) a una solución de ácido acético (3 ml) en ácido sulfúrico (2 ml). Después de agitar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 horas se vierte la solución incolora transparente sobre agua-hielo (20 ml). Se extrae la mezcla con EtOAc (2 x 30 ml), se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 ml) y H_2O (2 x 25 ml), se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el producto epigrafiado en bruto junto con un regioisómero (400 mg), en forma de sólido blanco.

[F] 6-cloro-7-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina



A una solución de la 1-(6-cloro-7-fluor-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2,2,2-trifluoretanona (400 mg) en MeOH (15 ml) se le añade el K_2CO_3 (572 mg, 4 mmoles) en H_2O (10 ml). Se agita la mezcla reaccionante resultante a temperatura ambiente durante 2 horas y después se acidifica con HCl (1 N) a pH 8. Se extrae con EtOAc, se lava la fase orgánica con H_2O (2 x 25 ml), se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, formándose el producto epigrafiado en bruto junto con un regioisómero (170 mg). Por separación mediante CCF preparativa (EtOAc al 30% en éter de petróleo) se obtiene el compuesto epigrafiado deseado (130 mg) en forma de sólido blanco.

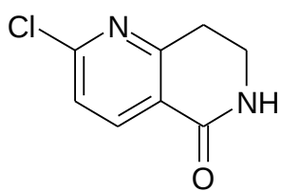
[G] 6-cloro-7-fluor-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona



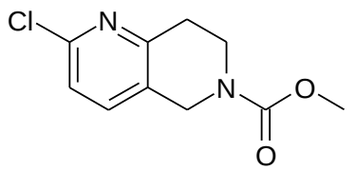
Se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla de la 6-cloro-7-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (130 mg, 0,7 mmoles), el bromuro potásico (83,5 mg, 0,7 mmoles), el yodosobenceno (0,46 g, 2,1 mmoles) y agua (4 ml). Se extrae la mezcla con EtOAc, se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, formándose un producto en bruto. Por separación mediante cromatografía de columna flash (12 g de gel de sílice, EtOAc al 30% en hexano) se obtiene el compuesto epigrafiado (58 mg, 41 %) en forma de sólido blanco.

Compuesto intermedio A-8

2-cloro-7,8-dihidro-6H-[1,6]naftiridin-5-ona

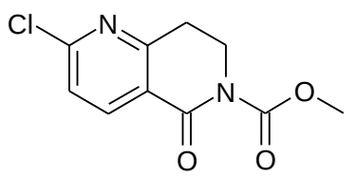


[A] 2-cloro-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridina-6-carboxilato de metilo



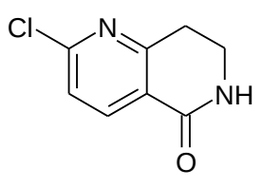
A una solución del clorhidrato de la 2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]naftiridina (1,54 g, 7,5 mmoles) en DCM (25 ml) se le añade la Et_3N (3,1 ml, 22 mmoles). Una vez finalizada la adición y después de agitar a temperatura ambiente durante 5 min, se enfría la solución a 0ºC y se le añade el cloroformiato de metilo (0,85 ml, 11 mmoles). Se mantiene la mezcla reaccionante resultante en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se lava con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, formándose un producto en bruto. Por separación mediante cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, EtOAc al 30% en hexano) se obtiene el compuesto epigrafiado (1,53 g, 90 %) en forma de sólido blanco. EM: 227,3 ($M+H^+$).

[B] 2-cloro-5-oxo-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridina-6-carboxilato de metilo



Se disuelve a temperatura ambiente el 2-cloro-7,8-di-hidro-5H-[1,6]naftiridina-6-carboxilato de metilo (226,7 mg, 1 mmol) en CCl_4 (3,57 ml) y MeCN (0,357 ml) y se le añade el $NaIO_4$ (0,643 g) en 1 ml de H_2O y el $RuCl_3$.hidratado (62,2 mg). Se agita vigorosamente la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de diluir con DCM se filtra a través de Celite y se lava tres veces la torta del filtro con DCM. Se reúne la solución orgánica y se concentra con vacío, formándose un producto en bruto. Por separación mediante cromatografía de columna flash (12 g de gel de sílice, EtOAc del 20% en hexano) se obtiene el compuesto epigrafiado (143 mg, 60 %) en forma de sólido blanco. EM: 241,1 ($M+H^+$).

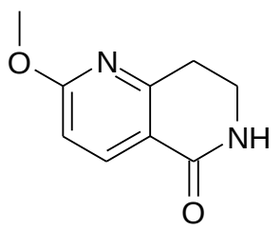
[C] 2-cloro-7,8-dihidro-6H-[1,6]naftiridin-5-ona



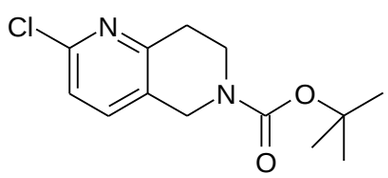
Se somete a reacción con microondas a 110ºC durante 30 min una mezcla del 2-cloro-5-oxo-7,8-dihidro-5H-[1,6]-naftiridina-6-carboxilato de metilo (60 mg, 0,25 mmoles), el metóxido sódico (40 mg, 0,75 mmoles) y 2 ml de 1,4-dioxano. Después de eliminar el 1,4-dioxano se disuelve el residuo en DCM y se lava la solución de DCM con agua y salmuera. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, formándose un producto en bruto. Por separación mediante CCF preparativa (EtOAc al 30% en hexano) se obtiene el compuesto epigrafiado (28 mg, 63 %) en forma de sólido blanco. EM: 183,1 ($M+H^+$).

Compuesto intermedio A-9

2-metoxi-7,8-dihidro-6H-[1,6]naftiridin-5-ona

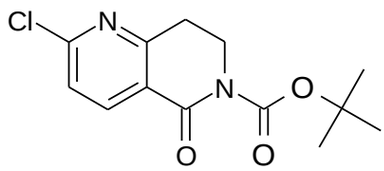


[A] 2-cloro-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridina-6-carboxilato de tert-butilo



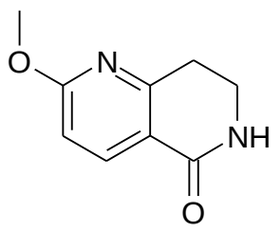
A una solución del clorhidrato de la 2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]naftiridina (1,54 g, 7,5 mmoles) en DCM (25 ml) se le añade la Et_3N (2 ml, 15 mmoles). Una vez finalizada la adición y después de agitar a temperatura ambiente durante 5 min se enfría la solución a 0ºC y se le añade el $(Boc)_2O$ (1,88 g, 8,63 mmoles). Se mantiene la mezcla reaccionante resultante en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se lava con H_2O y salmuera. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,87 g, 93%) en forma de sólido blanco. EM: 269,1 ($M+H^+$), que se emplea directamente en el paso siguiente sin más purificación.

[B] 2-cloro-5-oxo-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridina-6-carboxilato de tert-butilo



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio A-8 [B] se emplea el 2-cloro-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridina-6-carboxilato de tert-butilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM: 283,1 ($M+H^+$).

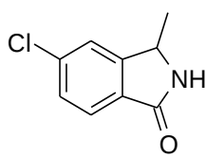
[C] 2-metoxi-7,8-dihidro-6H-[1,6]naftiridin-5-ona



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio A-8 [C] se emplea el 2-cloro-5-oxo-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridina-6-carboxilato de tert-butilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM: 179,2 ($M+H^+$).

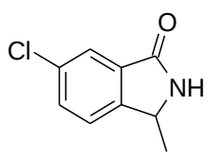
Compuesto intermedio A-10

5-cloro-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

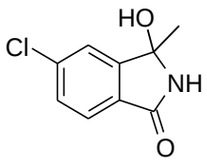


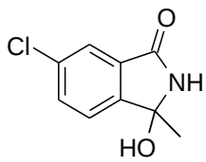
Compuesto intermedio A-11

6-cloro-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



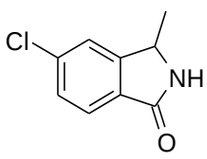
[A] 5-cloro-3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 6-cloro-3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

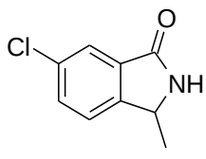




A una solución de la 5-cloro-isoindol-1,3-diona (3,63 g, 20 mmoles) en DCM (150 ml) se le añade por goteo a 0ºC el cloruro de metilmagnesio (3 M en THF, 20 ml). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a 0ºC durante 3 horas y se trata con una solución acuosa saturada de NH_4Cl. Después de extraer con DCM se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, formándose un producto en bruto, que contiene una mezcla de dos regioisómeros (3,95 g, 100%). EM: 198,1 ($M+H^+$).

[B] 5-cloro-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 6-cloro-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

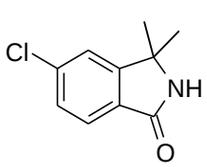




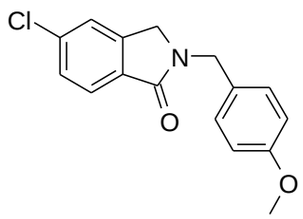
En atmósfera de N_2 se añaden sucesivamente a -15ºC el trietilsilano (23 g, 200 mmoles) y el eterato de trifluorboro (8,51 g, 60 mmoles) a una mezcla de la 5-cloro-3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, la 6-cloro-3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (3,95 g, 20 mmoles) y DCM seco (100 ml). Después se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 horas y se le añade una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (30 ml). Se extrae la mezcla con DCM, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, formándose una mezcla de productos en bruto. Se separan los dos regioisómeros por HPLC preparativa, obteniéndose los compuestos epigrafiados, la 5-cloro-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (0,4 g, 11%) y la 6-cloro-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (0,35 g, 9,6%) en forma de sólidos blancos. EM: 182,0 ($M+H^+$).

Compuesto intermedio A-12

5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

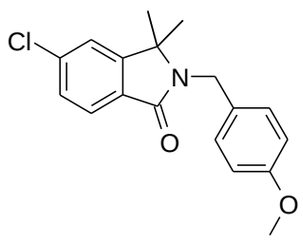


[A] 5-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



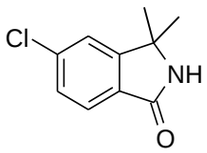
Se añade por goteo a 0ºC la bis(trimetilsililo)amida sódica (2 ml, 2 M en THF, 2 mmoles) a una solución de la 5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (0,34 g, 2 mmoles) en THF (10 ml). Después de agitar durante 10 min se añade por goteo el 1-bromometil-4-metoxi-benceno (0,52 g, 2,6 mmoles). Se mantiene la mezcla reaccionante resultante en agitación a temperatura ambiente durante 48 horas y se trata con una solución acuosa saturada de cloruro amónico. Después de extraer con EtOAc, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el producto en bruto (0,6 g, 100%) en forma de aceite amarillo. EM: 288,0 ($M+H^+$). Se emplea este directamente en el paso siguiente, sin más purificación.

[B] 5-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



A una solución de la 5-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (0,6 g, 2,0 mmoles) en THF (10 ml) se le añade a temperatura ambiente el hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 0,17 g, 4,2 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante resultante durante 30 min y se le añade yodometano (0,60 g, 4,2 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche se trata la mezcla con salmuera y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, formándose el producto en bruto, que se purifica por cromatografía de columna flash (14 g de gel de sílice, acetato de etilo del 5 al 20% en DCM). Se obtiene el compuesto epigrafiado (0,38 g, 57%) en forma de sólido blanco. EM: 316,2 ($M+H^+$).

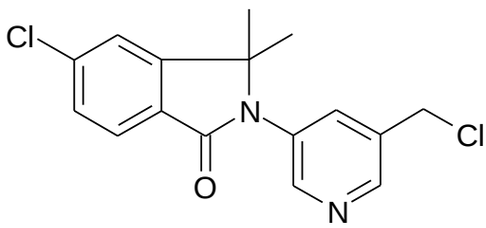
[C] 5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



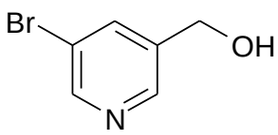
Se calienta a reflujo durante 20 horas una solución de la 5-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-iso-indol-1-ona (0,38 g, 1,2 mmoles) en ácido trifluoracético (5 ml). Después de eliminar el ácido trifluoracético a presión reducida, se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna flash (14 g de gel de sílice, acetato de etilo del 5 al 50% en DCM), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,20 g, 85%) en forma de sólido blanco. EM: 196,1 ($M+H^+$).

Compuesto intermedio A-12-1

5-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

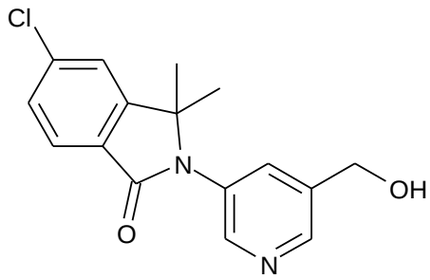


[A] (5-bromo-piridin-3-il)-metanol



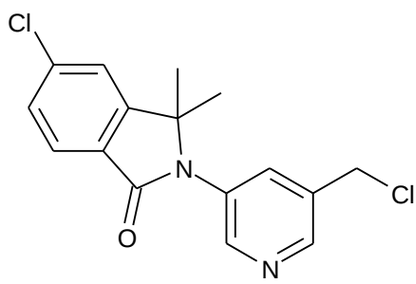
Se añade a 0ºC el borhidruro sódico (2,2 g, 59,1 mmoles) a una suspensión del 5-bromo-piridina-3-carbaldehído (10,0 g, 53,7 mmoles) en MeOH (100 ml). Se agita la mezcla a 0ºC durante 1 hora y se trata con agua (5,0 ml). Por evaporación de los disolventes se obtiene un aceite ligeramente amarillento, que se disuelve de nuevo en EtOAc y se lava con agua. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (9,6 g, 95%) en forma de aceite incoloro. EM: 188,0 y 190,0 ($M+H^+$).

[B] 5-cloro-2-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



En un tubo sellado de 25 ml se disuelven el (5-bromo-piridin-3-il)-metanol (900 mg, 4,8 mmoles), la 5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-12 [C], 858 mg, 4,4 mmoles), el CuI (200 mg, 1,1 mmoles), el Cs_2CO_3 (3,0 g, 9,2 mmoles) y el (+)-(S,S)-1,2-diaminociclo-hexano (0,4 ml, 3,2 mmoles) en dioxano (8,0 ml). Se calienta la mezcla reaccionante resultante a 150ºC durante 3 horas, se vierte sobre H_2O (50 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 125 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, formándose un producto en bruto que se purifica por cromatografía flash a través de gel de sílice (gradiente de EtOAc del 30 al 100% en hexano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,2 g, 90%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: 303,2 ($M+H^+$).

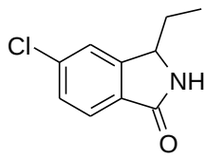
[C] 5-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



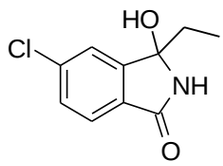
Se añade lentamente a 0ºC el cloruro de tionilo (1,4 ml, 19,0 mmoles) a una solución de la 5-cloro-2-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (1,14 g, 3,8 mmoles) en DCM (50 ml). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla reaccionante a 2-5ºC durante 2 horas, se vierte sobre una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 150 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, generándose un producto en bruto (1,42 g, 92%) en forma de sólido ligeramente amarillento. EM: 322,1 ($M+H^+$).

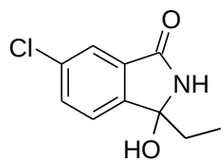
Compuesto intermedio A-13

5-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



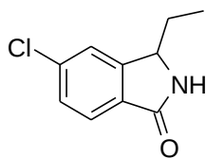
[A] 5-cloro-3-etil-3-hidroxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 6-cloro-3-etil-3-hidroxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona





A una solución de la 5-cloro-isoindol-1,3-diona (5,0 g, 27,5 mmoles) en DCM (200 ml) se le añade por goteo a 0ºC el cloruro de etilmagnesio (2 M en THF, 41,3 ml). Después de la adición se mantiene la mezcla en agitación a 0ºC durante 3 horas y se trata con una solución acuosa saturada de NH_4Cl. Después de extraer con DCM se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, formándose un producto en bruto que contiene una mezcla de dos regioisómeros (5,82 g, 100%). EM: 212,0 ($M+H^+$).

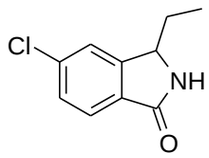
[B] 5-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



En atmósfera de N_2 se añaden sucesivamente el trietilsilano (19,3 g, 166 mmoles) y el TFA (20 ml) a una mezcla de la 5-cloro-3-etil-3-hidroxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y la 6-cloro-3-etil-3-hidroxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (3,52 g, 16,6 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida. Se trata el residuo con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (30 ml) y se extrae con DCM (2 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran con vacío, generándose una mezcla de productos en bruto. Por separación mediante HPLC preparativa se obtiene el regioisómero deseado, la 5-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, en forma de sólido blanco (0,65 g, 20%). EM: 196,1 ($M+H^+$).

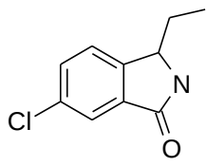
Compuesto intermedio A-13-1

5-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

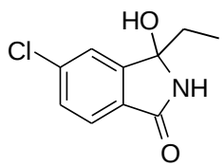


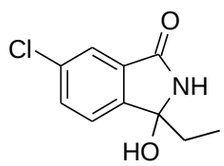
Compuesto intermedio A-13-2

6-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



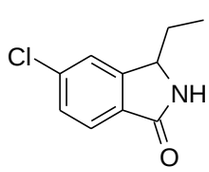
[A] 5-cloro-3-etil-3-hidroxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 6-cloro-3-etil-3-hidroxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



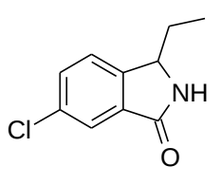


A una solución de la 5-cloro-isoindol-1,3-diona (5,0 g, 27,5 mmoles) en DCM (200 ml) se le añade por goteo a 0ºC el cloruro de etilmagnesio (2 M en THF, 41,3 ml). Después de la adición se mantiene la mezcla en agitación a 0ºC durante 3 horas y se trata con una solución acuosa saturada de NH_4Cl. Después de extraer con DCM se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, formándose un producto en bruto, que contiene una mezcla de dos regioisómeros (5,82 g, 100%). EM: 212,0 ($M+H^+$).

[B] 5-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 6-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



y

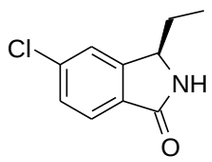


En atmósfera de N_2 se añaden sucesivamente el trietilsilano (19,3 g, 166 mmoles) y el TFA (20 ml) a una mezcla de la 5-cloro-3-etil-3-hidroxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y la 6-cloro-3-etil-3-hidroxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (3,52 g, 16,6

mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida. Se trata el residuo con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (30 ml) y se extrae con DCM (2 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran con vacío, formándose una mezcla de productos en bruto. Por separación mediante HPLC preparativa se obtienen la 5-cloro-3-etil-2,3-dihidro-iso-indol-1-ona (0,65 g, 20%) EM: 196,1 ($M+H^+$) y la 6-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (0,62 g, 19%) EM: 196,1 ($M+H^+$) en forma de sólidos blancos.

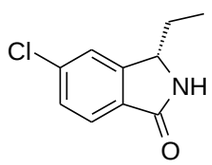
Compuesto intermedio A-13-1a

(R o S)-5-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



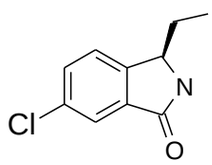
Compuesto intermedio A-13-1b

(S o R)-5-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



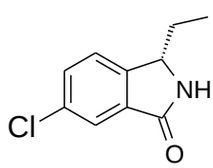
Compuesto intermedio A-13-2a

(R o S)-6-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



Compuesto intermedio A-13-2b

(S o R)-6-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

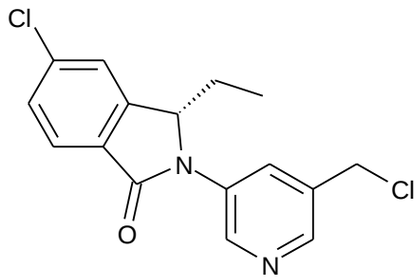


Se somete a separación por SFC (IC 250 mm x 50 mm, 5 µm, fase móvil A: CO2 supercrítico, B: IPA (+ 0,05 % de NH3H2O), A:B = 60:40 a 140 ml/min) la mez-

cla de la 5-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y la 6-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, obteniéndose la (R o S)-5-cloro-3-etil-2,3-di-hidroisoindol-1-ona (compuesto intermedio A-13-1a) y la (S o R)-5-cloro-3-etil-2,3-dihidroisoindol-1-ona como par de enantiómeros y la (R o S)-6-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y la (S o R)-6-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona como otro par de enantiómeros.

Compuesto intermedio A-13-3

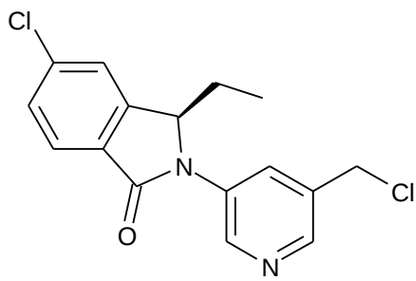
(S o R)-5-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio A-12-1, se emplea la (S o R)-5-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillento. EM: 322,1 ($M+H^+$).

Compuesto intermedio A-13-4

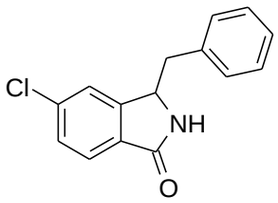
(R o S)-5-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



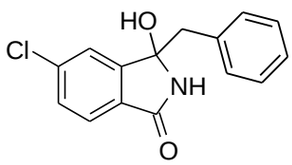
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio A-12-1, se emplea la (R o S)-5-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillento. EM: 322,1 ($M+H^+$).

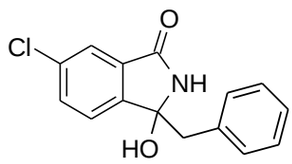
Compuesto intermedio A-14

3-bencil-5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



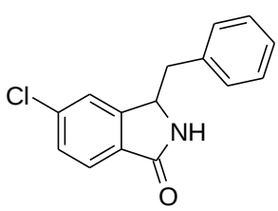
[A] 3-bencil-5-cloro-3-hidroxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 3-bencil-6-cloro-3-hidroxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona





A una solución de la 5-cloro-isoindol-1,3-diona (3,63 g, 20 mmoles) en DCM (150 ml) se le añade por goteo a 0ºC el cloruro de bencilmagnesio (2 M en THF, 30 ml). Después de la adición se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a 0ºC durante 3 horas y se trata con una solución acuosa saturada de NH_4Cl. Después de extraer la mezcla con DCM, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, formándose un producto en bruto que contiene una mezcla de dos regioisómeros (5,47 g, 100%). EM: 274,1 ($M+H^+$).

[B] 3-bencil-5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

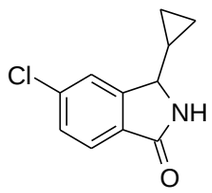


En atmósfera de N_2 se añaden sucesivamente el trietilsilano (23 g, 200 mmoles) y el TFA (10 ml) a una mezcla de la 3-bencil-5-cloro-3-hidroxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y la 3-bencil-6-cloro-3-hidroxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (5,47 g, 20 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida. Se trata el residuo con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (30 ml) y se extrae con DCM (2 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran con vacío, generándose una mezcla de productos en bruto. Por separación mediante HPLC preparativa se obtiene el regioisómero deseado, la 3-bencil-5-cloro-

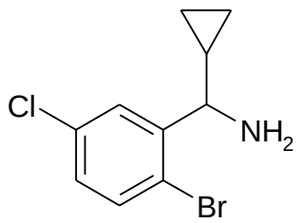
2,3-dihidro-isoindol-1-ona, en forma de sólido blanco (1,03 g, 20%). EM: 258,1 ($M+H^+$).

Compuesto intermedio A-15

5-cloro-3-ciclopropil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

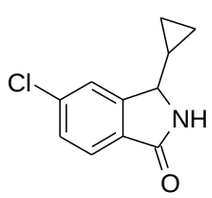


[A] (2-bromo-5-clorofenil)(ciclopropil)metanamina



A una solución del 2-bromo-5-clorobenzonitrilo (20 g, 93 mmoles) en THF (200 ml) se le añade a 0ºC el bromuro de ciclo-propilmagnesio (558 ml, 279 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante resultante a 0-5ºC durante 5 horas, se le añade MeOH (100 ml) y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 15 min. Posteriormente se añade el $NaBH_4$ (7,1 g, 186 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se añade agua y se extrae la mezcla reaccionante con AcOEt (300 ml x 3). Se reúnen las fases orgánicas, se concentran con vacío, formándose un producto en bruto, que se purifica por cromatografía, obteniéndose la (2-bromo-5-clorofenil)(ciclopropil)metanamina (8,2 g, rendimiento = 34%).

[B] 5-cloro-3-ciclopropil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

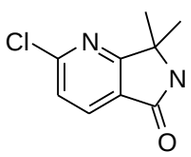


Se calienta en un autoclave a 130ºC con 2 MPa de CO (gaseoso) durante 16 horas una mezcla de la (2-bromo-5-cloro-fenil)(ciclopropil)metanamina (2 g, 7,7 mmoles), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,2 g), la DIPEA (3 g, 23,1 mmoles) y 20 ml de DMF. Una vez fina-

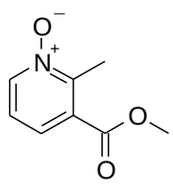
lizada la reacción se diluye la mezcla con AcOEt (150 ml) y se lava con salmuera (30 ml x 3). Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, formándose un producto en bruto, que se purifica por cromatografía, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,1 g, rendimiento = 68,7%) en forma de sólido amarillo. EM: 207,9 ($M+H^+$, 1Cl).

Compuesto intermedio A-16

2-cloro-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona

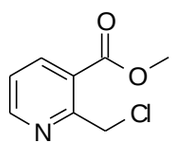


[A] 1-óxido de la 3-(metoxicarbonil)-2-metilpiridina



A una solución agitada del 2-metilnicotinato de metilo (95 g, 629 mmoles) en DCM (1,5 l) se le añade a 0ºC el m-CPBA (119 g, 692 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 horas, se lava con una mezcla de una solución acuosa saturada de Na_2SO_3 y $NaHCO_3$. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, formándose un producto en bruto (60 g, rendimiento = 57%), que se emplea en el paso siguiente de la reacción sin más purificación.

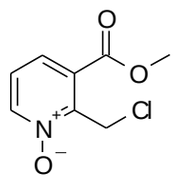
[B] 2-(clorometil)nicotinato de metilo



Se añade a temperatura ambiente el 1-óxido de la 3-(metoxicarbonil)-2-metilpiridina en bruto (35 g, 210 mmoles) en pequeñas porciones al $POCl_3$ (300 g). Después de la adición se mantiene la mezcla reaccionante a reflujo durante 3 horas y se concentra con vacío. Se vierte el residuo sobre agua-hielo, se neutraliza con una solución acuosa de $NaHCO_3$ y se extrae con AcOEt (125 ml x 3). Se reúnen las fases

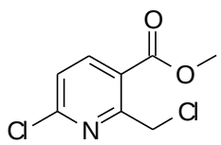
orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran con vacío, formándose un producto en bruto, que se purifica por cromatografía de columna, obteniéndose el compuesto epigrafiado (12 g, rendimiento = 30%).

[C] 1-óxido de la 2-(clorometil)-3-(metoxicarbonil)-piridina



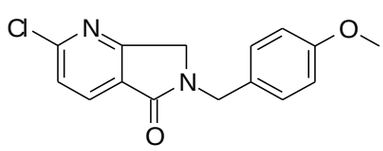
A una solución agitada del 2-(clorometil)nicotinato de metilo (20 g, 108 mmoles) en DCM (300 ml) se le añade a 0ºC el m-CPBA (20,5 g, 119 mmoles). Después se agita a temperatura ambiente durante 16 horas y se lava la mezcla reaccionante con una mezcla de una solución acuosa saturada de Na_2SO_3 y $NaHCO_3$. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el producto epigrafiado en bruto (20 g, rendimiento = 92%), que se emplea en el paso siguiente de reacción sin más purificación.

[D] 6-cloro-2-(clorometil)nicotinato de metilo



Se añade a temperatura ambiente el 1-óxido de la 2-(clorometil)-3-(metoxicarbonil)piridina en bruto en pequeñas porciones (20 g, 99,5 mmoles) al $POCl_3$ (200 g). Se mantiene la mezcla a reflujo durante 3 horas y se concentra con vacío. Se vierte el residuo sobre agua-hielo, se neutraliza con una solución de $NaHCO_3$ y se extrae con AcOEt (125 ml x 3). Se reúnen las fases orgánicas y se concentran, obteniéndose el producto epigrafiado en bruto (17 g, rendimiento = 78%), que se emplea en el paso siguiente de la reacción sin más purificación.

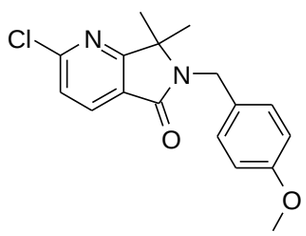
[E] 2-cloro-6-(4-metoxibencil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-b]piridin-5-ona



A una solución agitada del 6-cloro-2-(clorometil)-nicotinato de metilo en bruto (10 g, 45,4 mmoles) en THF (150 ml) se le añade a 0ºC el $PMBNH_2$ (15,5 g, 113,5

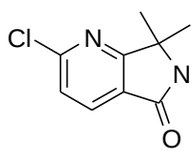
mmoles). Se agita la mezcla reaccionante resultante a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentra a presión reducida, formándose un producto en bruto. Después de lavar con el MTBE (100 ml x 3), se obtiene el compuesto epigrafiado (8,8 g, rendimiento = 67%) en forma de sólido blanco. EM: 288,8 ($M+H^+$, 1Cl).

[F] 2-cloro-6-(4-metoxi-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona



A una solución de la 2-cloro-6-(4-metoxi-bencil)-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (5,8 g, 20,0 mmoles) en THF (50 ml) se le añade a temperatura ambiente el hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 1,7 g, 42,0 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante resultante durante 30 min y después se le añade el yodometano (6,0 g, 42,0 mmoles). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante una noche, se trata con agua y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el producto en bruto, que se purifica por cromatografía de columna flash (20 g de gel de sílice, acetato de etilo del 5 al 20% en DCM). Se obtiene el compuesto epigrafiado (3,8 g, 57%) en forma de sólido blanco. EM: 316,2 ($M+H^+$).

[G] 2-cloro-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]-piridin-5-ona

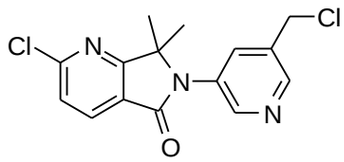


A una solución de la 2-cloro-6-(4-metoxi-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (1,58 g, 5,0 mmoles) en CH_3CN (20 ml) se le añade a temperatura ambiente el nitrato amónico cérico (8,2 g, 15,0 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 horas y se le añaden agua y EtOAc. Se separa la fase orgánica, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, formándose un producto en bruto, que se purifica por cromatografía de colum-

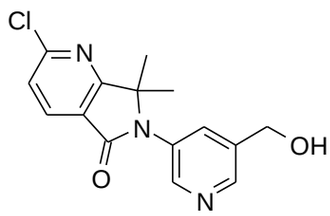
na a través de gel de sílice, obteniéndose el compuesto epigrafiado (617 mg, 63%) en forma de sólido. EM: 197,2 ($M+H^+$).

Compuesto intermedio A-16-1

2-cloro-6-(5-clorometil-piridin-3-il)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona

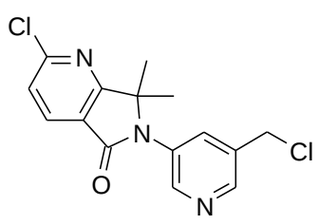


[A] 2-cloro-6-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona



Se disuelven la 2-cloro-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo-[3,4-b]piridin-5-ona (compuesto intermedio A-16 [G], 39,2 mg, 0,2 mmoles), el (5-bromo-piridin-3-il)-metanol (ejemplo 3 [A], 74,8 mg, 0,4 mmoles), el CuI (3,8 mg, 0,02 mmoles), la (1S, 2S)-ciclohexano-1,2-diamina (4,5 mg, 0,04 mmoles) y el Cs_2CO_3 (130 mg, 0,4 mmoles) en dioxano (5 ml). Se calienta la mezcla reaccionante en el microondas a 140ºC durante 1 hora, después se vierte sobre H_2O (50 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 25 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, generándose un producto en bruto (55,7 mg, 92%) en forma de sólido. EM: 304,1 ($M+H^+$).

[B] 2-cloro-6-(5-cloro-metil-piridin-3-il)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona

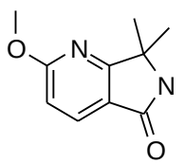


Se añade lentamente a 0ºC el cloruro de tionilo (0,14 ml, 1,9 mmoles) a una solución de la 2-cloro-6-(5-hidroxi-metilpiridin-3-il)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-

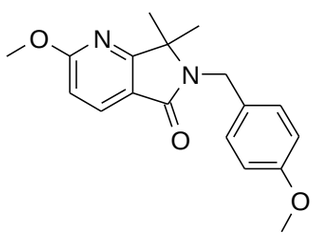
b]-piridin-5-ona (55,7 mg, 0,18 mmoles) en DCM (10 ml). Después de la adición se agita la mezcla reaccionante a 2-5ºC durante 0,5 horas, se vierte sobre una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 ml) y se extrae con DCM (2 x 15 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, generándose un producto en bruto (58 mg 100%) en forma de sólido ligeramente amarillento. EM: 322,1 ($M+H^+$).

Compuesto intermedio A-17

2-metoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona

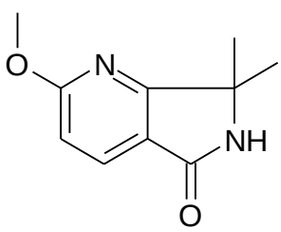


[A] 2-metoxi-6-(4-metoxi-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona



A una solución de la 2-cloro-6-(4-metoxi-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (compuesto intermedio A-16 [F], 3,15 g, 10 mmoles) en DMF (30 ml) se le añade a temperatura ambiente el metanolato sódico (0,813 g, 15 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4 horas, se trata con agua y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (2,8 g, 90%) en forma de sólido. EM: 313,1 ($M+H^+$).

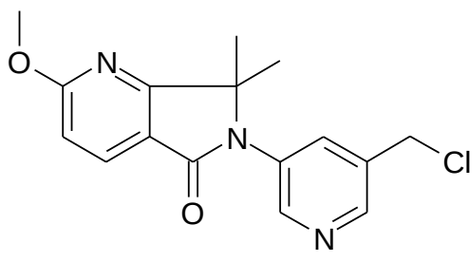
[B] 2-metoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]-piridin-5-ona



A una solución de la 2-metoxi-6-(4-metoxi-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (0,31 g, 1,0 mmoles) en CH_3CN (5 ml) se le añade a temperatura ambiente el nitrato amónico cérico (1,64 g, 3,0 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 horas y se le añaden agua y EtOAc. Se separa la fase orgánica, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, formándose un producto en bruto, que se purifica por cromatografía de columna a través de gel de sílice, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,12 g, 63%) en forma de sólido. EM: 193,1 ($M+H^+$).

Compuesto intermedio A-17-1

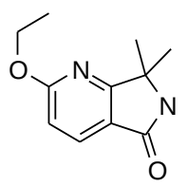
6-(5-clorometil-piridin-3-il)-2-metoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona



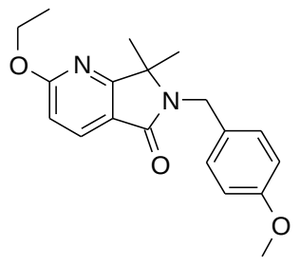
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio A-12-1 se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillento. EM: 318,3 ($M+H^+$).

Compuesto intermedio A-18

2-etoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona

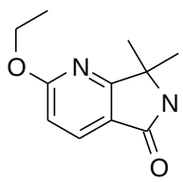


[A] 2-etoxi-6-(4-metoxi-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona



A una solución de la 2-cloro-6-(4-metoxi-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (compuesto intermedio A-16 [F], 3,15 g, 10 mmoles) en DMF (30 ml) se le añade a temperatura ambiente el etóxido sódico (1,02 g, 15 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4 horas, se trata con agua y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el producto epigrafiado (2,9 g, 89%) en forma de sólido. EM: 327,2 ($M+H^+$).

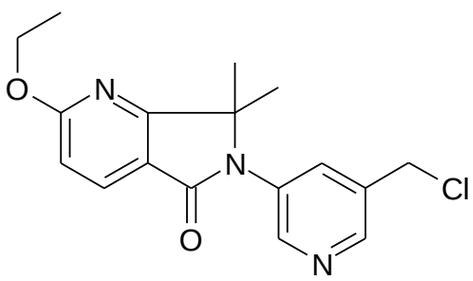
[B] 2-etoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]-piridin-5-ona



A una solución de la 2-metoxi-6-(4-metoxi-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (0,33 g, 1,0 mmoles) en CH_3CN (5 ml) se le añade a temperatura ambiente el nitrato amónico cérico (1,64 g, 3,0 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 horas y se le añaden agua y EtOAc. Se separa la fase orgánica, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, formándose un producto en bruto que se purifica por cromatografía de columna a través de gel de sílice, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,15 g, 72%) en forma de sólido. EM: 207,1 ($M+H^+$).

Compuesto intermedio A-18-1

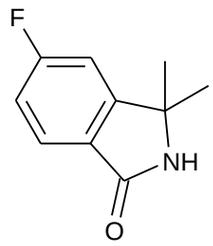
6-(5-clorometil-piridin-3-il)-2-etoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona



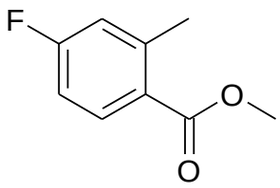
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio A-12-1, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillento. EM: 332,1 ($M+H^+$).

Compuesto intermedio A-19

5-fluor-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

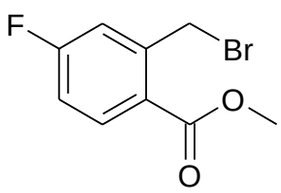


[A] 4-fluor-2-metil-benzoato de metilo



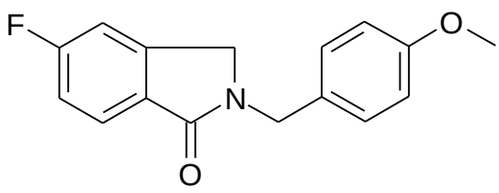
A una solución agitada del ácido 4-fluor-2-metil-benzoico (13 g, 84 mmoles) en MeOH (500 ml) se le añade por goteo a 0ºC el $SOCl_2$ (20 g, 168 mmoles). Después de la adición se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 horas. Cuando el análisis por CCF indica que no queda material de partida se concentra la mezcla a presión reducida, formándose un producto en bruto (12,7 g, rendimiento = 90,7%), que se emplea en el paso siguiente de la reacción sin más purificación.

[B] 2-bromometil-4-fluor-benzoato de metilo



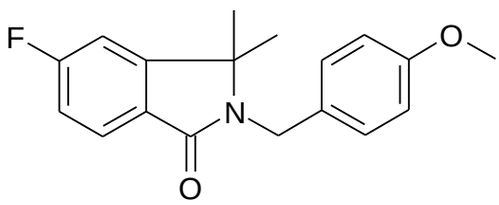
Se calienta a reflujo durante 3 horas una mezcla del 4-fluor-2-metil-benzoato de metilo (12,7 g, 75,5 mmoles), la NBS (13,4 g, 75,5 mmoles) y el peróxido de dibenzoílo (BPO) (0,85 g, 3,5 mmoles) en CCl_4 (200 ml) hasta que se haya consumido todo el material de partida. Después de la filtración con vacío se concentra el líquido filtrado con vacío, formándose un producto en bruto (17 g, rendimiento = 91%), que se emplea en el paso siguiente de la reacción sin más purificación.

[C] 5-fluor-2-(4-metoxi-bencil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



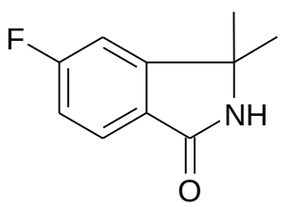
A una solución agitada del 2-bromometil-4-fluor-benzoato de metilo (17 g, 68,8 mmoles) en THF (200 ml) se le añade a 0ºC el $PMBNH_2$ (23,6 g, 172 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas se concentra la mezcla reaccionante con vacío, formándose un producto en bruto que se purifica por cromatografía de columna, obteniéndose el compuesto epigrafiado (13 g, rendimiento = 69%) en forma de sólido.

[D] 5-fluor-2-(4-metoxi-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



A una solución de la 5-fluor-2-(4-metoxi-bencil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (6 g, 22 mmoles) en THF (30 ml) se le añade lentamente a 0ºC el NaH (4,42 g, 110 mmoles). Después de agitar a 0ºC durante 30 min, se añade por goteo el MeI (18,8 g, 132 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante resultante a 70ºC durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa de NH_4Cl y se extrae con EtOAc. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra, formándose un producto en bruto que se purifica por cromatografía de columna, obteniéndose el producto epigrafiado (4,8 g, rendimiento = 72,5%) en forma de sólido.

[E] 5-fluor-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

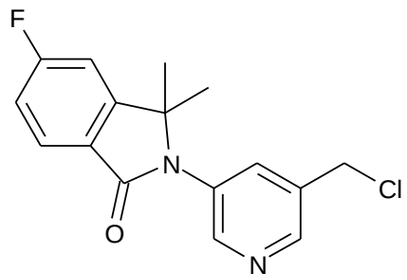


A una solución agitada de la 5-fluor-2-(4-metoxi-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (3,8 g, 12,7 mmoles) en MeCN (80 ml) y H_2O (40 ml) se le añade a 0ºC el CAN (20,9 g, 38,1 mmoles). Después de agitar a 0ºC durante 2 horas,

se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc y se lava con salmuera. Se secan las fases orgánicas con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran con vacío, formándose un producto en bruto, que se purifica por cromatografía de columna, obteniéndose el producto epigrafiado (1,03 g, rendimiento = 45%) en forma de sólido.

Compuesto intermedio A-19-1

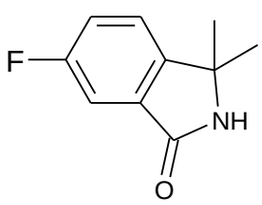
2-(5-clorometil-piridin-3-il)-5-fluor-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



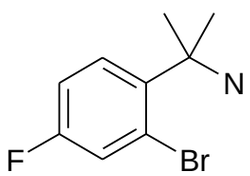
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio A-12-1 se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillento. EM: 305,1 ($M+H^+$).

Compuesto intermedio A-20

6-fluor-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



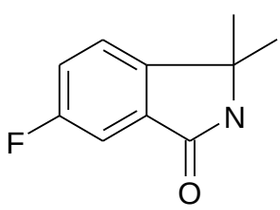
[A] 1-(2-bromo-4-fluor-fenil)-1-metil-etilamina



A una solución agitada del 2-bromo-4-fluorbenzonitrilo (5 g, 25 mmoles) en éter (100 ml) se le añade a temperatura ambiente el MeMgBr (25 ml, 75 mmoles). Se agita la solución a temperatura ambiente durante 0,5 horas, después se añade el $Ti(Oi\text{-}Pr)_4$ (41 ml, 25 mmoles) y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 6 horas. Se añade lentamente a 0ºC una solución acuosa de NaOH (al 10%, 200 ml) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 minutos más. Después de diluir con una solución acuosa de Na_2CO_3 (5%, 400 ml), se extrae con t-

BuOMe (100 ml x 3). Se reúnen las fases orgánicas y se concentran a presión reducida. Se diluye el residuo resultante con una solución acuosa de HCl (5%), se lava la fase acuosa con t-BuOMe (50 ml x 2) y se basifica con una solución acuosa de NaOH al 20% a pH ~ 10. Se extrae adicionalmente la fase acuosa resultante con t-BuOMe (100 ml x 3). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran con vacío, formándose un producto en bruto, que se purifica por cromatografía de columna, obteniéndose el producto epigrafiado (3,0 g, rendimiento = 51,7%) en forma de aceite amarillento. EM: 231,7 ($M+H^+$, 1Br)

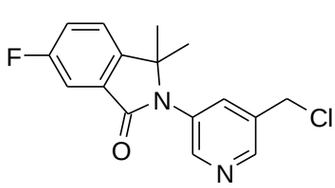
[B] 6-fluor-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



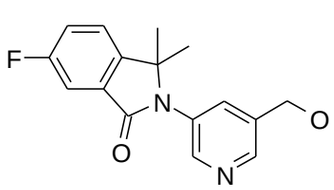
Se agita en un autoclave con 2 MPa de CO (gaseoso) a 130ºC durante 16 horas una mezcla de la 1-(2-bromo-4-fluor-fenil)-1-metil-etilamina (1,5 g, 6,52 mmoles), el $Pd(dppf)Cl_2$ (0,15 g), la DIPEA (2,52 g, 19,6 mmoles) y DMF (20 ml). Después se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se diluye con EtOAc (300 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera, se filtra y se concentra a presión reducida, formándose un producto en bruto, que se purifica por cromatografía, obteniéndose el compuesto epigrafiado (100 mg, rendimiento = 8,6%) en forma de sólido marrón.

Compuesto intermedio A-20-1

2-(5-clorometil-piridin-3-il)-6-fluor-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

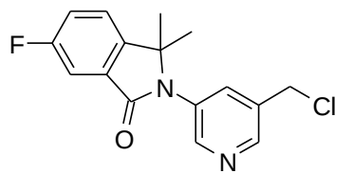


[A] 6-fluor-2-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



Se disuelve una mezcla de la 6-fluor-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-20 [B], 35,8 mg, 0,2 mmoles), el (5-bromo-piridin-3-il)-metanol (74,8 mg, 0,4 mmoles), el CuI (3,8 mg, 0,02 mmoles), la (1S, 2S)-ciclohexano-1,2-diamina (4,5 mg, 0,04 mmoles), el Cs_2CO_3 (130 mg, 0,4 mmoles) y dioxano (5 ml). Se hace reaccionar calentando en un microondas a 140ºC durante 1 hora, después se vierte sobre H_2O (50 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 25 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, generándose un producto en bruto (52 mg, 92%) en forma de sólido. EM: 287,1 ($M+H^+$).

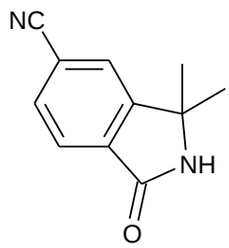
[B] 2-(5-clorometil-piridin-3-il)-6-fluor-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



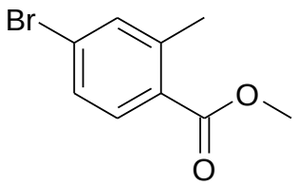
A una solución de la 6-fluor-2-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (52 mg) en DCM (10 ml) se le añade lentamente a 0ºC el cloruro de tionilo (0,14 ml, 1,9 mmoles). Después de la adición se agita la mezcla reaccionante a 2-5ºC durante 0,5 horas, se vierte sobre una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 ml) y se extrae con DCM (2 x 15 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran con vacío, generándose un producto en bruto (58 mg 100%) en forma de sólido ligeramente amarillento. EM: 322,1 ($M+H^+$).

Compuesto intermedio A-21

3,3-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo

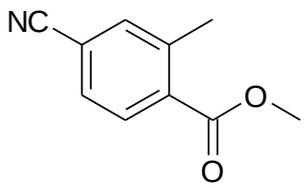


[A] 4-bromo-2-metil-benzoato de metilo



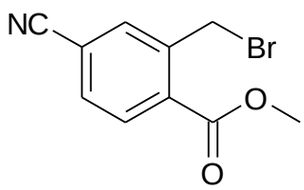
A una solución del ácido 4-bromo-2-metil-benzoico (30,0 g, 0,14 moles) en 115 ml de metanol se le añade lentamente el cloruro de tionilo (20,25 ml, 0,28 moles), se agita la mezcla reaccionante a 70ºC durante 2 horas y después se concentra, formándose un producto en bruto, que se purifica por cromatografía de columna, obteniéndose el compuesto epigrafiado (30,03 g, 93,6%) en forma de sólido.

[B] 4-ciano-2-metil-benzoato de metilo



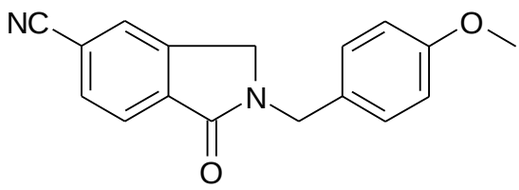
Se calienta a 180ºC durante 5 horas una mezcla del 4-bromo-2-metil-benzoato de metilo (26,0 g, 113,5 mmoles) y el CuCN (12,48 g, 140,7 mmoles) y se vierte sobre agua-hielo. Se recoge el precipitado sólido por filtración con vacío, formándose un producto en bruto, que se purifica por cromatografía de columna, obteniéndose el compuesto epigrafiado (12,53 g, 63%) en forma de sólido.

[C] 2-bromometil-4-ciano-benzoato de metilo



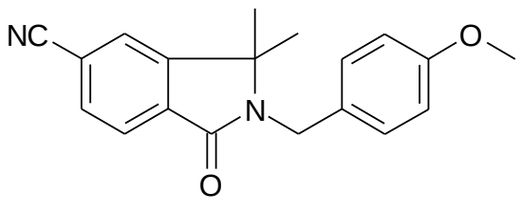
Se calienta a temperatura de reflujo durante 3 horas una mezcla del 4-ciano-2-metil-benzoato de metilo (12,5 g, 71,35 mmoles), la NBS (12,7 g, 71,35 mmoles), el peróxido de di-benzoílo (BPO) (0,8 g, 3,28 mmoles) y CCl_4 (200 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se filtra. Se concentra el líquido filtrado con vacío, formándose un producto en bruto (18,2 g) que se emplea en el siguiente paso de reacción sin más purificación.

[D] 2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo



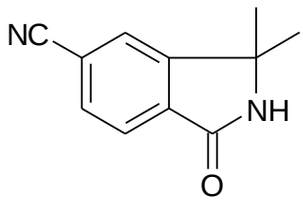
A una solución del 2-bromometil-4-ciano-benzoato de metilo (18,1 g, 71,24 mmoles) en THF (300 ml) se le añade a 0ºC el $PMBNH_2$ (23,4 g, 178,1 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de filtrar con vacío, se concentra el líquido filtrado con vacío. Se disuelve de nuevo el residuo obtenido en EtOAc y se lava con agua y salmuera. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, generándose un producto en bruto, que se purifica por cromatografía de columna (11,69 g, 56,0%) en forma de sólido.

[E] 2-(4-metoxi-bencil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo



A una solución del 2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2,3-di-hidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo (11,6 g, 41,7 mmoles) en THF (300 ml) se le añade el NaH (8,34 g, 208,4 mmoles, al 60% en aceite mineral), se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 hora y se le añade el yodometano (35,5 g, 250,1 mmoles). Después de la adición se agita la mezcla reaccionante a 70ºC durante 2 horas hasta que se haya consumido todo el material de partida. Se enfría a temperatura ambiente, se añade una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae la mezcla con EtOAc (200 ml × 3). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con $MgSO_4$ anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida, formándose un producto en bruto que se purifica por cromatografía de columna, obteniéndose el compuesto epigrafiado (7,22 g, 56,5%) en forma de sólido.

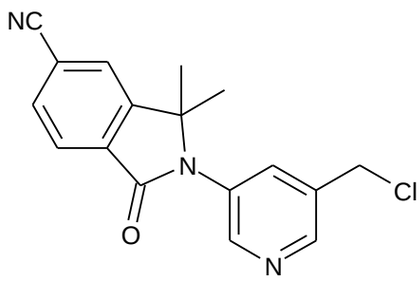
[F] 3,3-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbo-nitrilo



A una solución del 2-(4-metoxi-bencil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo (3,5 g, 11,42 mmoles) en MeCN (70 ml) se le añade a 0ºC el CAN (18,79 g, 34,27 mmoles) en 30 ml de agua. Se agita la mezcla reaccionante resultante a 0ºC durante 1 hora hasta que se haya consumido todo el material de partida. Se extrae la mezcla reaccionante entre agua y EtOAc, se reúnen las fases orgánicas, se secan con $MgSO_4$ anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida, formándose un producto en bruto, que se purifica por cromatografía de columna, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,06 g, 49,8%) en forma de sólido.

Compuesto intermedio A-21-1

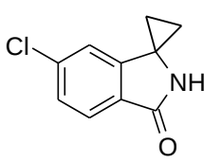
2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo



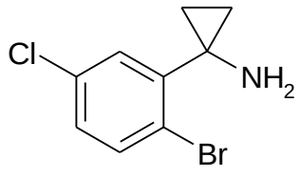
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio A-12-1 se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillento. EM: 312,1 ($M+H^+$).

Compuesto intermedio A-22

6'-cloroespiro[ciclopropano-1,1'-isoindolin]-3'-ona

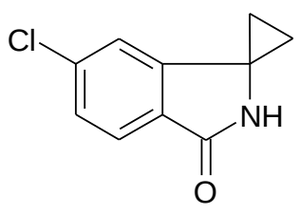


[A] 1-(2-bromo-5-clorofenil)ciclopropanamina



A una solución agitada del 2-bromo-5-clorobenzonitrilo (10 g, 46 mmoles) y el $Ti(Oi\text{-}Pr)_4$ (16,64 ml, 55 mmoles) en THF (200 ml) se le añade por goteo a -78ºC el EtMgBr (138 ml, 138 mmoles). Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 2 horas. Se añade BF_3-Et_2O (17,2 ml), se agita la solución durante 16 horas más, se trata con una solución acuosa de HCl y se lava con EtOAc. Se ajusta el pH de la fase acuosa a ~ 10 con una solución acuosa de NaOH y se extrae con EtOAc (3 x). Se reúnen las fases orgánicas y se concentran, formándose un producto en bruto, que se purifica por cromatografía, obteniéndose el compuesto epigrafiado (2 g, rendimiento = 17,6%). EM: 246,7 ($M+H^+$, 1Cl) en forma de aceite.

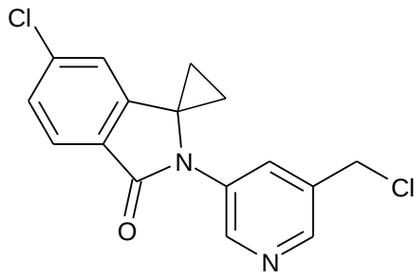
[B] 6'-cloroespiro[ciclopropano-1,1'-isoindolin]-3'-ona



Se agita en un autoclave con 2 MPa de CO (gaseoso) a 130ºC durante 16 horas una mezcla de la 1-(2-bromo-5-clorofenil)-ciclopropanamina (2 g, 8,1 mmoles), el $Pd(dppf)Cl_2$ (0,2 g) y la DIPEA (3,1 g, 24,3 mmoles) en DMF (20 ml). Se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc (300 ml) y se lava con salmuera. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida, formándose un producto en bruto que se purifica por cromatografía, obteniéndose el compuesto epigrafiado (700 mg, rendimiento = 44,6%) en forma de sólido amarillo. EM: 193,8 ($M+H^+$, 1Cl).

Compuesto intermedio A-22-1

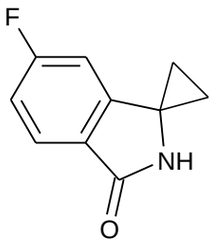
6'-cloro-2'-(5-(clorometil)piridin-3-il)espiro[ciclo-propano-1,1'-isoindolin]-3'-ona



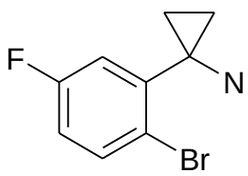
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio A-12-1 se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillento. EM: 320,1 ($M+H^+$).

Compuesto intermedio A-23

6'-fluorespiro[ciclopropano-1,1'-isoindolin]-3'-ona

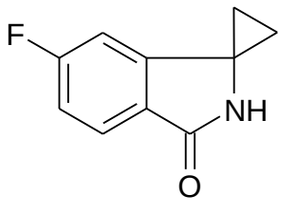


[A] 1-(2-bromo-5-fluor-fenil)-ciclopropilamina



A una solución agitada del 2-bromo-5-fluor-benzonitrilo (1 g, 5 mmoles) y el $Ti(Oi\text{-}Pr)_4$ (1,81 ml, 5,5 mmoles) en éter (20 ml) se le añade a -78ºC el EtMgBr (3,67 ml, 11 mmoles). Después de agitar la solución a -78ºC durante 10 min se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. Se añade el BF_3-Et_2O (1,25 ml) y se agita durante 1 hora más. Después de añadir HCl acuoso 1 N (15 ml) y éter (30 ml), se añade una solución acuosa de NaOH (10%, 45 ml), formándose dos fases transparentes. Se extrae la mezcla con EtOAc (30 ml x 5). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran con vacío, formándose un producto en bruto, que se purifica por cromatografía de columna (éter de petróleo:acetato de etilo (PE:EA) = 5:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (800 mg, 70%) en forma de aceite.

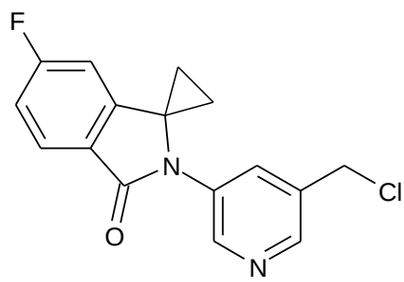
[B] 6'-fluorespiro[ciclopropano-1,1'-isoindolin]-3'-ona



Se calienta a 130ºC con 2 MPa de CO durante 12 horas una solución de la 1-(2-bromo-5-fluor-fenil)-ciclopropilamina (4,2 g, 18,3 mmoles), el $Pd(dppf)Cl_2$ (0,42 g) y la DIPEA (7 g, 54,8 mmoles) en 40 ml de DMF. Se enfría a temperatura ambiente, se añade EtOAc y se lava con salmuera. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,3 g, rendimiento = 65,2%) en forma de sólido, aparte al se recuperan 3,3 g del material de partida.

Compuesto intermedio A-23-1

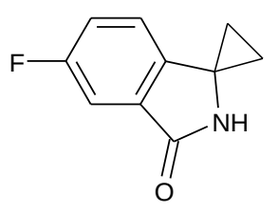
2'-(5-(clorometil)piridin-3-il)-6'-fluorespiro[ciclo-propano-1,1'-isoindolin]-3'-ona



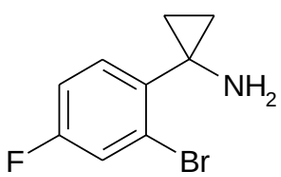
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio A-12-1 se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillento. EM: 303,1 ($M+H^+$).

Compuesto intermedio A-24

5'-fluorespiro[ciclopropano-1,1'-isoindolin]-3'-ona

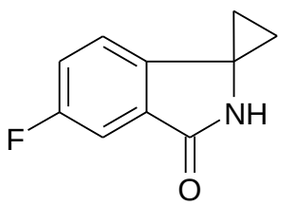


[A] 1-(2-bromo-4-fluorfenil)ciclopropanamina



A una solución agitada del 2-bromo-4-fluorbenzonitrilo (5 g, 25 mmoles) y el $Ti(Oi\text{-}Pr)_4$ (9,05 ml, 27,5 mmoles) en éter (100 ml) se le añade por goteo a -78ºC el EtMgBr (18,3 ml, 55 mmoles). Se deja calentar la solución a temperatura ambiente, se agita durante 1 hora, se le añade el BF_3-Et_2O (6,25 ml) y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 1 hora más. Se trata la solución reaccionante con una solución 1 N de HCl y se lava con EtOAc. Se ajusta el pH de la fase acuosa a ~ 10 con una solución acuosa de NaOH (2 N) y se extrae con EtOAc (3 x). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna, obteniéndose el compuesto epigrafiado (3,0 g, rendimiento = 52,2%) en forma de aceite amarillento.

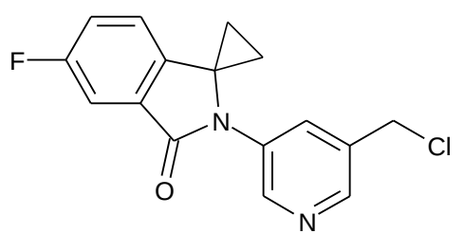
[B] 5'-fluorespiro[ciclopropano-1,1'-isoindolin]-3'-ona



Se agita en un autoclave con 2 MPa de CO (gaseoso) a 130ºC durante 16 horas una mezcla de la 1-(2-bromo-4-fluor-fenil)-ciclopropanamina (3,0 g, 17,4 mmoles), el $Pd(dppf)Cl_2$ (0,4 g), la DIPEA (5,05 g, 39,1 mmoles) y DMF (40 ml). Se enfría a temperatura ambiente, se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc (300 ml) y se lava con salmuera. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida, formándose un producto en bruto, que se purifica por cromatografía, obteniéndose el compuesto epigrafiado (600 mg, rendimiento = 26%) en forma de sólido marrón.

Compuesto intermedio A-24-1

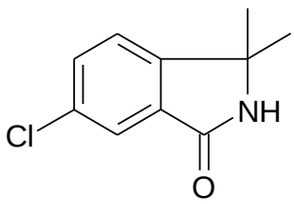
2'-(5-(clorometil)piridin-3-il)-6'-fluorespiro[ciclo-propano-1,1'-isoindolin]-3'-ona



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio A-12-1 se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillento. EM: 303,1 ($M+H^+$).

Compuesto intermedio A-25

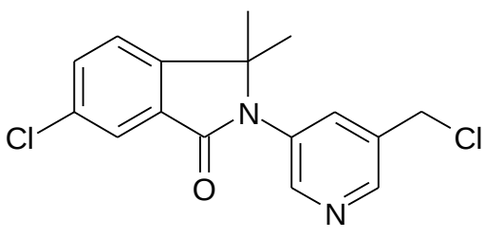
6-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio A-20 se emplean el 2-bromo-4-cloro-benzonitrilo (paso A) y la 1-(2-bromo-4-cloro-fenil)-1-metil-etilamina (paso B), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido (rendimiento = 40%). EM: 196,1 ($M+H^+$).

Compuesto intermedio A-25-1

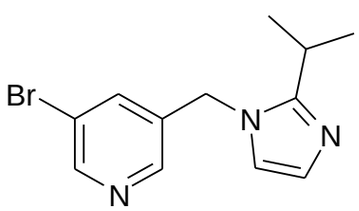
6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



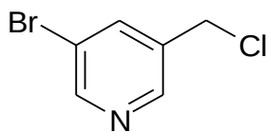
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio A-12-1 se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillento. EM: 322,1 ($M+H^+$).

Compuesto intermedio B-1

3-bromo-5-(2-isopropil-imidazol-1-ilmetil)-piridina

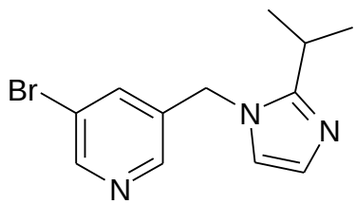


[A] 3-bromo-5-clorometil-piridina



A una solución del (5-bromopiridin-3-il)metanol (3 g, 16,0 mmoles) en DCM (15 ml) enfriada a 0ºC se le añade por goteo el cloruro de tionilo (7,59 g, 63,8 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla sobre agua-hielo (20 ml), se basifica con NaOH concentrado (8 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc del 0 al 40% en heptano, obteniéndose el compuesto epigrafiado (3,08 g, 93 %) en forma de sólido blanco. EM: 206,0, 207,9 ($M+H^+$).

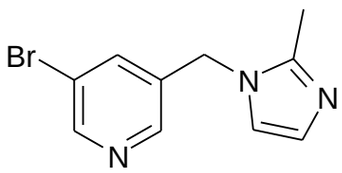
[B] 3-bromo-5-(2-isopropil-imidazol-1-ilmetil)-piridina



A una suspensión de hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 0,073 g, 1,82 mmoles) en DMF (3 ml) se le añade el 2-isopropil-1H-imidazol (0,173 g, 1,57 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 20 min. Se añade la 3-bromo-5-clorometil-piridina (0,25 g, 1,21 mmoles) y se calienta la suspensión resultante a 60ºC durante una noche. Se trata la mezcla con agua (2 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 10 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH del 0 al 5% en DCM, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,275 g, 81 %) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM: 280,0, 282,0 ($M+H^+$).

Compuesto intermedio B-2

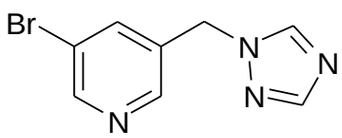
3-bromo-5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio B-1 [B] se condensa el 2-metil-imidazol con la 3-bromo-5-clorometil-piridina (compuesto intermedio B-1 [A]), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón. EM: 251,9, 254,0 ($M+H^+$).

Compuesto intermedio B-3

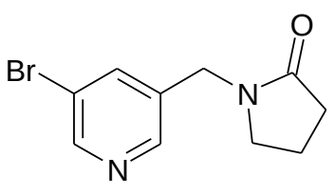
3-bromo-5-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piridina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio B-1 [B] se condensa el 1H-1,2,4-triazol con la 3-bromo-5-clorometil-piridina (compuesto intermedio B-1 [A]), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM: 238,9, 241,3 ($M+H^+$).

Compuesto intermedio B-4

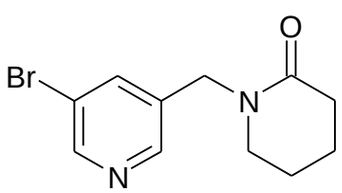
1-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-pirrolidin-2-ona



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio B-1 [B] se condensa la pirrolidin-2-ona con la 3-bromo-5-clorometil-piridina (compuesto intermedio B-1 [A]), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM: 251,1, 257,1 ($M+H^+$).

Compuesto intermedio B-5

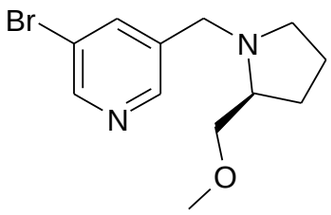
1-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-piperidin-2-ona



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio B-1 [B] se condensa la piperidin-2-ona con la 3-bromo-5-clorometil-piridina (compuesto intermedio B-1 [A]), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM: 269,2, 271,2 ($M+H^+$).

Compuesto intermedio B-6

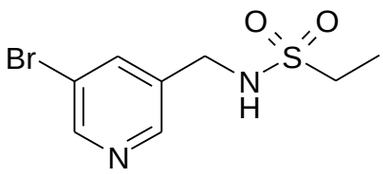
3-bromo-5-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio B-1 [B] se condensa la (S)-2-(metoximetil)pirrolidina con la 3-bromo-5-clorometil-piridina (compuesto intermedio B-1 [A]), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM: 285,0, 286,9 ($M+H^+$).

Compuesto intermedio B-7

(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido etanosulfónico

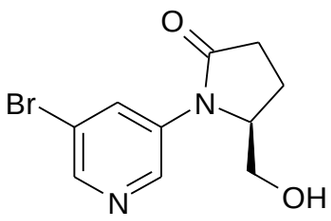


En un matraz se introducen el 5-bromonicotinaldehído (2,55 g, 13,7 mmoles), la etanosulfonamida (2,99 g, 27,4 mmoles) y el tolueno (250 ml) y se les añade por goteo el isopropóxido de titanio (5,84 g, 20,6 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 115ºC durante una noche y se concentra con vacío. Se recoge el residuo en DCM (200 ml) y MeOH (200 ml) y se le añade en porciones a 0ºC el $NaBH_4$ (1,04 g, 27,4 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0ºC durante 30 min, se vierte sobre agua (100 ml) y se filtra la suspensión resultante a través de un lecho de Dicalite. Se lava la fase de Dicalite con DCM (3 x 100 ml). Se separa la fase acuosa resultante y se extrae con DCM (500 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se preadsorben sobre gel de sílice. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH del 0 al 5% en

DCM, obteniéndose el compuesto epigrafiado (3,01 g, 79%) en forma de sólido anaranjado. EM: 279,0, 281,0 ($M+H^+$).

Compuesto intermedio B-8

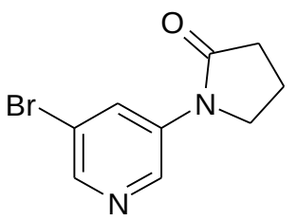
(S)-1-(5-bromo-piridin-3-il)-5-hidroximetil-pirrolidin-2-ona



En un tubo sellado se introducen la 3,5-dibromopiridina (0,5 g, 2,11 mmoles), la (S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (0,243 g, 2,11 mmoles), el yoduro de cobre (I) (0,040 g, 0,021 mmoles), el carbonato potásico (0,583 g, 4,22 mmoles), la N,N'-dimetiletilenodiamina (0,037 g, 0,042 mmoles) y 1,4-dioxano (20 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 110ºC durante una noche. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se filtra a través de Dicalite y se lava con DCM. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH del 0 al 10% en DCM, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,140 g, 25 %) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM: 271,1, 273,1 ($M+H^+$).

Compuesto intermedio B-9

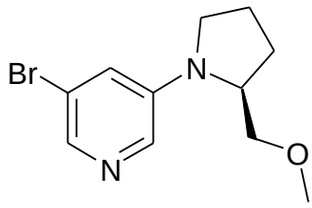
1-(5-bromo-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio B-8 se condensa la pirrolidin-2-ona con la 3,5-dibromopiridina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: 241,0, 243,0 ($M+H^+$).

Compuesto intermedio B-10

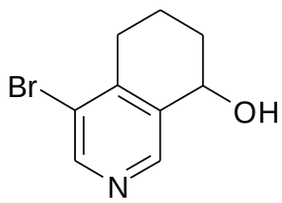
3-bromo-5-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-piridina



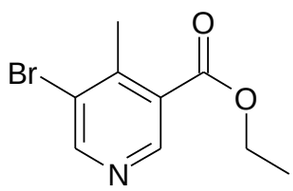
De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 135 [B] se hace reaccionar la (S)-2-metoximetil-pirrolidina con la 3,5-dibromopiridina en presencia de $Pd_2(dba)_3$, el rac-BINAP y el tert-butóxido sódico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM: 271,1, 273,1 ($M+H^+$).

Compuesto intermedio B-11

4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-ol

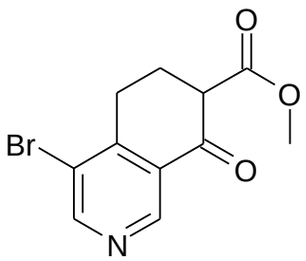


[A] 5-bromo-4-metilnicotinato de etilo



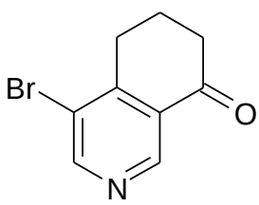
En atmósfera de argón, a una suspensión agitada ligeramente marrón del ácido 5-bromo-4-metilnicotínico (10,00 g, 46,3 mmoles) y etanol (2,97 ml) en DCM (231 ml) se le añade a 0ºC el EDCI (10,9 g, 55,5 mmoles) y la DMAP (566 mg, 4,63 mmoles); se continúa la agitación durante una noche y se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa de KH_2PO_4 al 10% y después se extrae con AcOEt (3 x). Se lavan las fases orgánicas una vez con una solución acuosa de KH_2PO_4 al 10%, con una solución saturada de $NaHCO_3$ y con una solución acuosa saturada de NaCl. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (9,49 g, 84%) en forma de sólido marrón. EM: 244,0 ($M+H^+$, 1Br).

[B] 4-bromo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina-7-carboxilato de metilo



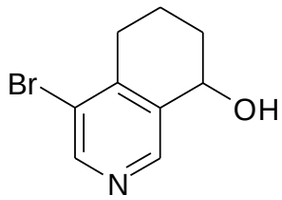
Se añade a -78ºC durante un período de 20 min el 5-bromo-4-metilnicotinato de etilo (7,04 g, 28,8 mmoles) en THF (28,8 ml) a una solución de la LDA (31,7 mmoles) [obtenida a partir de la N,N-diisopropilamina (4,52 ml, 31,7 mmoles) y el n-butillitio (19,8 ml, 31,7 mmoles, 1,6 M en hexano) en 144 ml de THF]. Se agita la solución roja oscura resultante durante 20 min y se le añade el acrilato de metilo (6,21 g, 72,1 mmoles) en THF (28,8 ml) durante 15 min. Se agita la mezcla reaccionante durante 1,5 h más, se le añade una solución acuosa de AcOH al 10% (pH resultante = 4-5) y se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Después de la concentración se vierte el residuo sobre una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con EtOAc (3 x). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na_2SO_4) y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (7,80 g, rendimiento = 95%, pureza del 70%, queda un 30% del material de partida) en forma de sólido marrón. EM: 284,0 ($M+H^+$, 1Br).

[C] 4-bromo-6,7-dihidroisoquinolin-8(5H)-ona



Se disuelve el 4-bromo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidroiso-quinolina-7-carboxilato de metilo en bruto (7,79 g, 27,4 mmoles) (pequeñas cantidades de material no disuelto) en HCl acuoso 6 M (84,1 ml, 505 mmoles) y se calienta a reflujo durante 2,5 h. Se concentra la solución ácida con vacío, se suspende en agua (aprox. 25 ml), se enfría con hielo y se basifica con KOH 6,0 M. Se extrae la solución acuosa con éter (2 x) y CH_2Cl_2 (3 x), se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (4,30 g, 69%) en forma de sólido marrón. EM: 226,0 ($M+H^+$, 1Br).

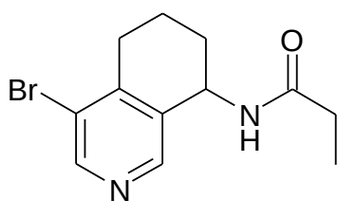
[D] 4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-ol



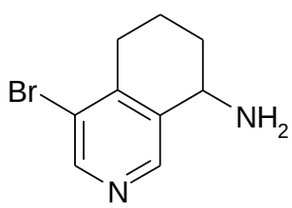
Se suspende la 4-bromo-6,7-dihidroisoquinolin-8(5H)-ona (2,135 g, 9,44 mmoles) en MeOH (18,9 ml), se enfría a 0ºC y se trata con $NaBH_4$ (357 mg, 9,44 mmoles) en 5 porciones durante 30 min; se agita la mezcla reaccionante a 0ºC durante 3/4 h (el análisis por CCF indica que no queda material de partida después de 30 min). Se añade por goteo AcOH hasta un pH ~ 5-6 y se concentra la mezcla reaccionante. Se diluye el residuo con agua, se vierte sobre una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y después se extrae con EtOAc (3 x). Se lavan las fases orgánicas una vez con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y una solución acuosa de NaCl al 10%, se secan con Na_2SO_4 y se concentran con vacío. Se disuelve el residuo de nuevo en CH_2Cl_2, se concentra cada vez con n-pentano (3 x) hasta unos 20 ml, con lo cual el producto precipita; se decanta el disolvente, se lava el residuo con n-pentano y se seca con alto vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,98 g, 92%) en forma de aceite viscoso de color marrón oscuro. EM: 227 (M^+, 1Br).

Compuesto intermedio B-12

N-(4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)-propionamida



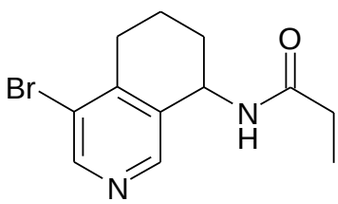
[A] 4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-amina



Se agitan a temperatura ambiente durante 5 h la 4-bromo-6,7-dihidroisoquinolin-8(5H)-ona (compuesto intermedio B-11 [C]) (4,81 g, 21,3 mmoles), el isopropóxido de titanio (IV) (12,1 g, 42,6 mmoles) y amoníaco, solución 2,0 M en

MeOH (53,2 ml, 106 mmoles). Se enfría la mezcla reaccionante a 0ºC y se le añade en porciones el $NaBH_4$ (1,21 g, 31,9 mmoles) durante 10 min; se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 h más. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa de hidróxido amónico al 25%, se filtra el precipitado y se lava con EtOAc (3 x, se suspende cada vez en AcOEt y se agita durante 5 min). Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa restante con EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos y se extraen con HCl 1 M. Se lavan los extractos acuosos ácidos con acetato de etilo (1 x) y se tratan con hidróxido sódico acuoso (2 M), generándose un pH de 10-12 y se extrae con EtOAc (3 x). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4) y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (4,11 g, 85%) en forma de sólido marrón. EM: 225 (M^+, 1Br).

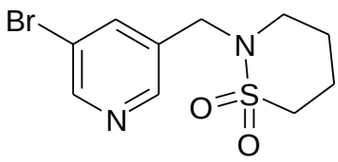
[B] N-(4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)-propionamida



En atmósfera de argón, a una solución marrón agitada de la 4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-amina (318 mg, 1,4 mmoles) y el ácido propiónico (114 mg, 1,54 mmoles) en CH_2Cl_2 (7,0 ml) se le añade a 0ºC el EDCI (63,3 mg, 0,330 µmoles). Se continúa la agitación durante una noche y se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa de KH_2PO_4 al 10% y después se extrae con AcOEt (3 x). Se lavan las fases orgánicas una vez con una solución acuosa de KH_2PO_4 al 10%, una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y con una solución acuosa saturada de NaCl; se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se disuelve el residuo en CH_2Cl_2, se concentra cada vez con n-pentano (3 x) hasta aprox. 10 ml, mientras el producto precipita; se decanta el disolvente y se lava el residuo dos veces con n-pentano, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,365 g, 92%) en forma de sólido ligeramente marrón. EM: 283,0 ($M+H^+$, 1Br).

Compuesto intermedio B-13

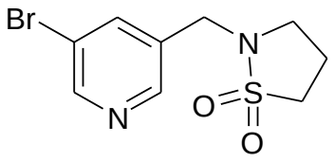
1,1-dióxido del 2-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-[1,2]-tiazinano



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio B-1 [B] se condensa el 1,1-dióxido del [1,2]tiazinano con la 3-bromo-5-clorometil-piridina (compuesto intermedio B-1 [A]), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM: 305,1, 307,1 ($M+H^+$).

Compuesto intermedio B-14

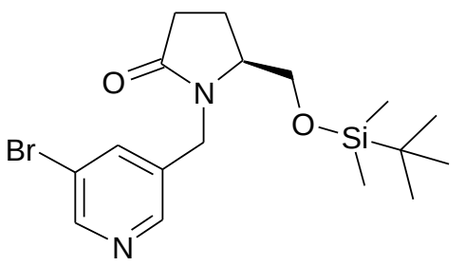
3-bromo-5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-ilmetil)-piridina



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio B-1 [B] se condensa el 1,1-dióxido de la isotiazolidina con la 3-bromo-5-clorometil-piridina (compuesto intermedio B-1 [A]), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM: 290,9, 292,8 ($M+H^+$).

Compuesto intermedio B-15

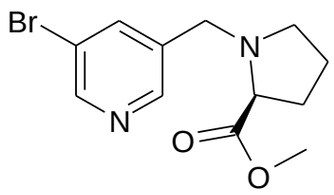
(S)-1-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-2-ona



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio B-1 [B] se condensa la (S)-5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-2-ona con la 3-bromo-5-clorometil-piridina (compuesto intermedio B-1 [A]), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM: 399,2, 401,2 ($M+H^+$).

Compuesto intermedio B-16

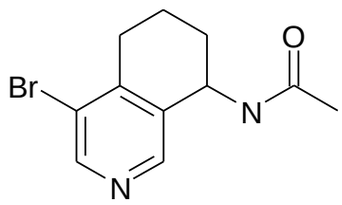
(S)-1-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio B-1 [B] se condensa el (S)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo con la 3-bromo-5-clorometil-piridina (compuesto intermedio B-1 [A]), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM: 299,2, 301,1 ($M+H^+$).

Compuesto intermedio B-17

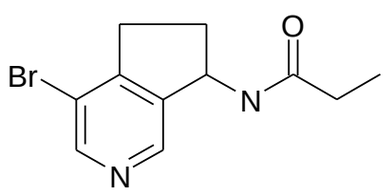
N-(4-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-acetamida



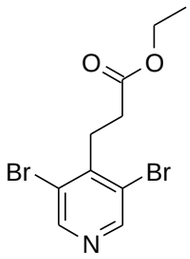
A una solución agitada de la 4-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolina-8-amina (compuesto intermedio B-12 [A], 318 mg, 1,4 mmoles) y la Et_3N (3,0 ml) en DCM (10 ml) se le añade a 0ºC el cloruro de acetilo (0,106 ml, 1,4 mmoles) y se continúa la agitación a 0ºC durante 1 hora. Se extrae la mezcla resultante con EtOAc (2 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran con vacío, formándose un producto en bruto que se purifica por cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc del 0 al 50 % en heptano, obteniéndose el compuesto epigrafiado (346 mg, 92 %) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: 269,1 y 271,1 ($M+H^+$).

Compuesto intermedio B-18

N-(4-bromo-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il)-propionamida

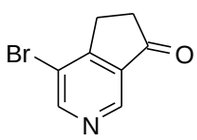


[A] 3-(3,5-dibromopiridin-4-il)propanoato de etilo



Se añade a -78ºC durante un período de 1 hora una solución de la 3,5-dibromo-4-metilpiridina (20 g, 0,08 moles) en THF (50 ml) a una solución de la LDA (0,088 moles) [obtenida a partir de la N,N-diisopropilamina (8,9 g, 0,088 moles) y el n-butil-litio (35 ml, 0,088 moles, 2,5 M en hexano) en 400 ml de THF]. Se agita la solución roja oscura resultante a -78ºC durante 30 min y se le añade durante un período de 30 min el bromoacetato de etilo (33,4 g, 0,2 moles) en THF (50 ml). Se agita la mezcla reaccionante a -78ºC durante 2,5 horas más y después se le añade el AcOH al 10% (pH resultante = 4-5). Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Después de la evaporación de los disolventes se vierte el residuo sobre una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con EtOAc (100 ml x 3). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna, obteniéndose el compuesto epigrafiado (9 g, 33,5 %) en forma de sólido amarillo. EM: 337,7($M+H^+$, 2Br).

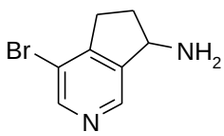
[B] 4-bromo-5H-ciclopenta[c]piridin-7(6H)-ona



A una solución del 3-(3,5-dibromopiridin-4-il)propanoato de etilo (4 g, 11,9 mmoles) en THF (60 ml) se le añade lentamente el n-BuLi (9,52 ml, 23,8 mmoles, 2,5 M en hexano) manteniendo la temperatura interna por debajo de -70ºC. Después de la adición se agita la mezcla reaccionante por debajo de -65ºC durante 2 horas más. Se trata la mezcla reaccionante con agua y se extrae con EtOAc (100 ml x 3). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna, obteniéndose el

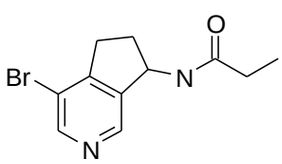
compuesto epigrafiado (1,2 g, 47,6%) en forma de sólido. EM: EM: 213,7 ($M+H^+$, 1Br).

[C] 4-bromo-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-ilamina



En un vial sellado para microondas se introducen el CH_3COONH_4 (4,8 g, 62 mmoles), el $NaCNBH_3$ (315 mg, 5 mmoles) y la 4-bromo-5H-ciclopenta[c]piridin-7(6H)-ona (1,0 g, 4,15 mmoles) en EtOH (10 ml). Se somete la mezcla a radiación de microondas a 130ºC durante 4 min. Una vez evaporada la mayor parte del EtOH a presión reducida, se trata el residuo con una solución acuosa de NaOH 2 N hasta un pH >10 y se extrae con EtOAc (50 ml x 2). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose el producto epigrafiado en bruto (800 mg) que se emplea en el paso siguiente de la reacción sin más purificación. EM: 212,9 ($M+H^+$, 1Br).

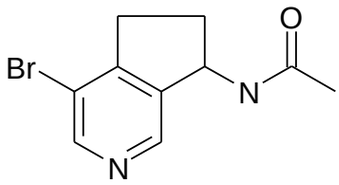
[D] N-(4-bromo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida



A una solución de la 4-bromo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[c]piridina-7-amina (650 mg, 3,05 mmoles, pureza = 65%) y la Et_3N (400 mg, 3,97 mmoles) en THF (20 ml) se le añade a 0ºC el cloruro de propionilo (219 mg, 2,38 mmoles) y se continúa la agitación durante 2 horas. Se añaden agua (10 ml) y EtOAc (10 ml) y se extrae la fase acuosa con EtOAc (10 ml x 3). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran con vacío, formándose un producto en bruto que se purifica por cromatografía de columna, obteniéndose el compuesto epigrafiado (200 mg, 37,6%) en forma de sólido blanco. EM: 270,9 ($M+H^+$, 1Br).

Compuesto intermedio B-19

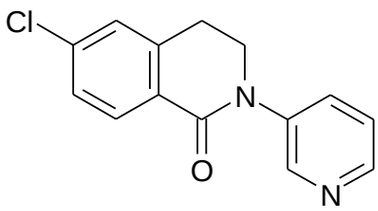
N-(4-bromo-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il)-acetamida



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio B-18 (paso D) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco empleando como material de partida el cloruro de acetilo. EM: 256,9 ($M+H^+$, 1Br).

Ejemplo 1

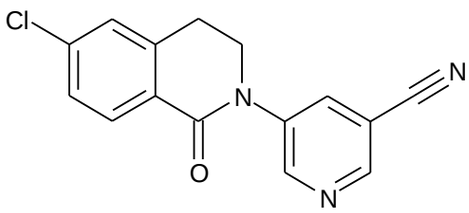
6-cloro-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona



En un tubo sellado se introducen la 3-bromopiridina (0,1 g, 0,633 mmoles), la 6-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (compuesto intermedio A-2) (0,115 g, 633 mmoles), el yoduro de cobre (I) (0,012 g, 0,063 mmoles), el carbonato potásico (0,175 g, 1,27 mmoles), la N,N'-dimetiletilenodiamina (0,013 g, 0,127 mmoles) y el 1,4-dioxano (2 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 110ºC durante una noche. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se filtra a través de Dicalite y se lava con DCM. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc del 5 al 100% en heptano, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,107 g, 65 %) en forma de sólido blanco. EM: 259,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 2

5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-nicotinonitrilo

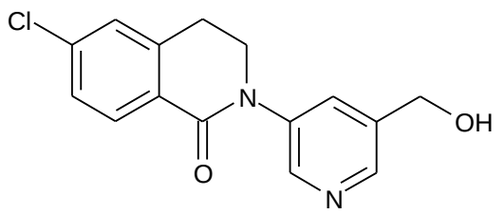


Se disuelven la 6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) (36 mg, 0,2 mmoles), el 5-bromo-nicotinonitrilo (73 mg, 0,4 mmoles), el CuI (3,8 mg, 0,02 mmoles), la (1S,2S)-ciclohexano-1,2-diamina (4,5 mg, 0,04 mmoles) y el Cs_2CO_3 (130 mg, 0,4 mmoles) en dioxano (5 ml). Se hace reaccionar la mezcla

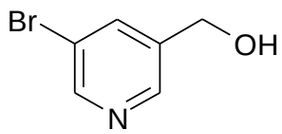
calentando en el microondas a 150ºC durante 2,5 horas, después se vierte sobre H_2O (50 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 25 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, formándose un producto en bruto que se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (15 mg, 26%) en forma de sólido blanco. EM: 284,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 3

6-cloro-2-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

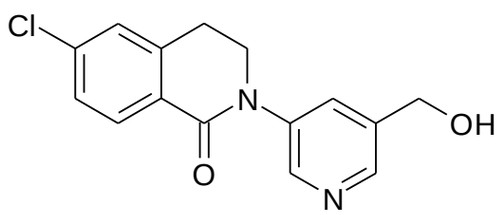


[A] (5-bromo-piridin-3-il)-metanol



Se añade a 0ºC el borhidruro sódico (2,2 g, 59,1 mmoles) a una suspensión del 5-bromo-piridina-3-carbaldehído (10,0 g, 53,7 mmoles) en MeOH (100 ml). Se agita la mezcla a 0ºC durante 1 hora y se trata con agua (5,0 ml). Por evaporación de los disolventes se obtiene un aceite ligeramente amarillento que se disuelve de nuevo en EtOAc y se lava con agua. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (9,6 g, 95%) en forma de aceite incoloro. EM: 188,0 y 190,0 ($M+H^+$).

[B] 6-cloro-2-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

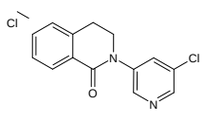
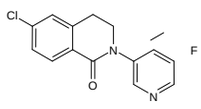
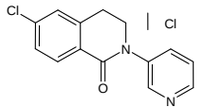


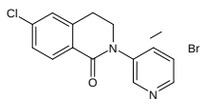
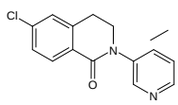
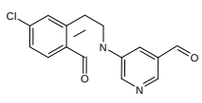
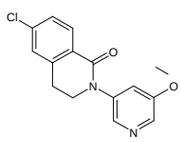
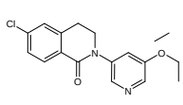
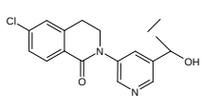
En un tubo sellado de 25 ml se disuelven el (5-bromo-piridin-3-il)-metanol (900 mg, 4,8 mmoles), la 6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) (800 mg, 4,4 mmoles), el CuI (200 mg, 1,1 mmoles), el Cs_2CO_3 (3,0 g, 9,2 mmoles) y el (+)-(S,S)-1,2-diaminociclohexano (0,4 ml, 3,2 mmoles) en dioxano (8,0

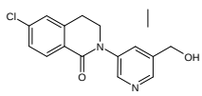
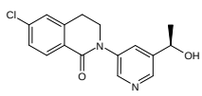
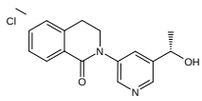
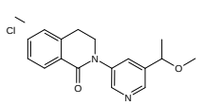
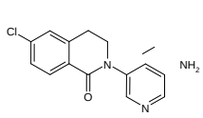
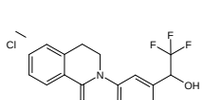
ml). Se calienta la mezcla reaccionante resultante a 150ºC durante 3 horas, se vierte sobre H_2O (50 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 125 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, formándose un producto en bruto que se purifica por cromatografía flash a través de gel de sílice (gradiente de EtOAc del 30 al 100% en hexano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,1 g, 90%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: 289,2 ($M+H^+$).

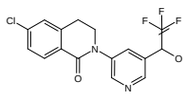
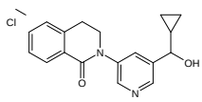
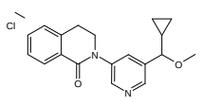
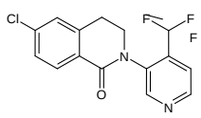
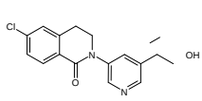
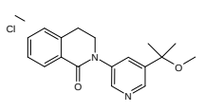
Los compuestos que figuran en la siguiente tabla 1 se obtienen de modo similar a los procedimientos descritos para la obtención de los compuestos de los ejemplos 1, 2 ó 3[B] empleando materiales de partida apropiados.

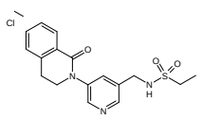
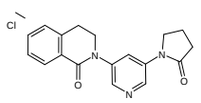
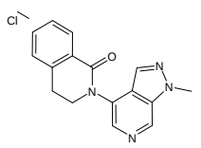
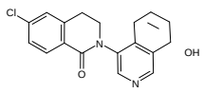
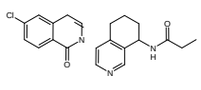
Tabla 1

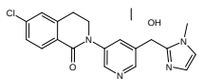
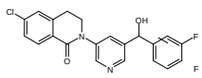
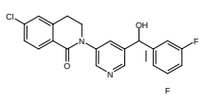
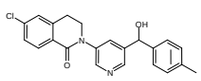
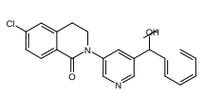
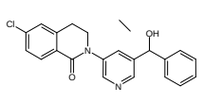
ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	Obtención similar al ejemplo	EM $(M+H)^+$
4	6-cloro-2-(5-cloropiridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 1-bromo-3-clorobenceno	2	293,1
5	6-cloro-2-(5-fluorpiridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 3-bromo-5-fluorpiridina	3[B]	277,1
6	6-cloro-2-(4-cloropiridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 3-bromo-4-cloropiridina	2	293,1

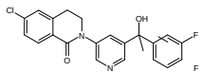
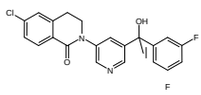
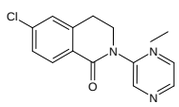
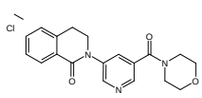
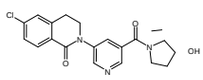
ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	Obtención similar al ejemplo	EM $(M+H)^+$
7	2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 3-bromo-5-yodo-piridina	2	337,1
8	6-cloro-2-(5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 3-bromo-5-metil-piridina	3[B]	273,1
9	5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridina-3-carbaldehído		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 5-bromo-piridina-3-carbaldehído	2	287,1
10	6-cloro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 3-bromo-5-metoxi-piridina	1	
11	6-cloro-2-(5-isopropoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 3-bromo-5-isopropoxi-piridina	2	317,2
12	6-cloro-2-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 2-(5-bromo-piridin-3-il)-propan-2-ol	2	317,2

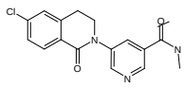
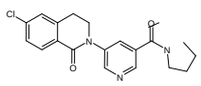
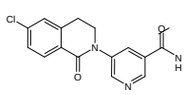
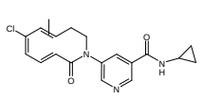
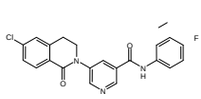
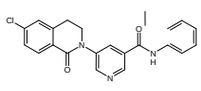
ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	Obtención similar al ejemplo	EM $(M+H)^+$
13	6-cloro-2-[5-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 1-(5-bromo-piridin-3-il)-etanol	2	303,1
14	6-cloro-2-[5-((R)-1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y (R)-1-1-(5-bromo-piridin-3-il)-etanol	2	303,1
15	6-cloro-2-[5-((S)-1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y (S)-1-1-(5-bromo-piridin-3-il)-etanol	2	303,1
16	6-cloro-2-[5-(1-metoxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 3-bromo-5-(1-metoxi-etil)-piridina	2	317,2
17	2-(5-aminopiridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 5-bromo-piridin-3-ilamina	2	274,1
18	6-cloro-2-[5-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 1-(5-bromo-piridin-3-il)-2,2,2-trifluor-etanol	2	357,2

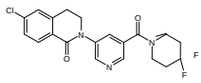
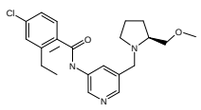
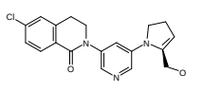
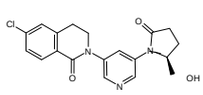
ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	Obtención similar al ejemplo	EM $(M+H)^+$
19	6-cloro-2-[5-(2,2,2-trifluor-1-metoxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 3-bromo-5-(2,2,2-trifluor-1-metoxi-etil)-piridina	2	371,2
20	6-cloro-2-[5-(ciclopropil-hidroxi-metil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y (5-bromo-piridin-3-il)-ciclopropil-metanol	2	329,2
21	6-cloro-2-[5-(ciclopropil-metoxi-metil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 3-bromo-5-(ciclopropil-metoxi-metil)-piridina	2	343,2
22	6-cloro-2-(4-trifluormetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 3-bromo-4-trifluor-metil-piridina	3[B]	327,1
23	6-cloro-2-[5-(2-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 2-(5-bromo-piridin-3-il)-etanol	2	303,1
24	6-cloro-2-[5-(1-metoxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 3-bromo-5-(1-metoxi-1-metil-etil)-piridina	2	331,2

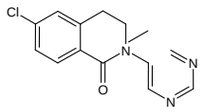
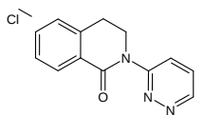
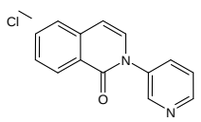
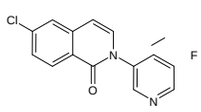
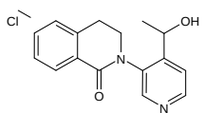
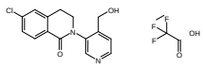
ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	Obtención similar al ejemplo	EM $(M+H)^+$
25	[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico		6-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (compuesto intermedio A-2) y (5-bromo-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido etanosulfónico (compuesto intermedio B-7)	1	380,1
26	6-cloro-2-[5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (compuesto intermedio A-2) y 1-(5-bromo-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona (compuesto intermedio B-9)	1	342,0
27	6-cloro-2-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (compuesto intermedio A-2) y 4-bromo-1-metil-1H-pirazolo-[3,4-c]piridina	1	313,2
28	6-cloro-8'-hidroxi-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-[2,4']biisoquinolinil-1-ona		6-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (compuesto intermedio A-2) y 4-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-ol (compuesto intermedio B-11)	1	329,1
29	N-(6-cloro-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-1H-[2,4']biisoquinolinil-8'-il)-propionamida		6-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (compuesto intermedio A-2) y N-(4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)-propionamida (compuesto intermedio B-12)	1	384,1

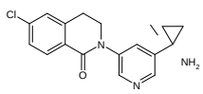
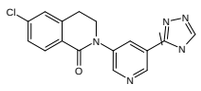
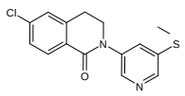
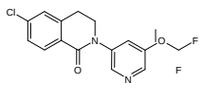
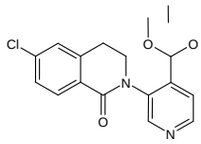
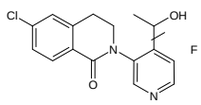
ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	Obtención similar al ejemplo	EM $(M+H)^+$
30	6-cloro-2-{5-[hidroxi-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y (5-bromo-piridin-3-il)-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-metanol	3[B]	369,1
31	6-cloro-2-{5-[(3,4-difluor-fenil)-hidroxi-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y (5-bromo-piridin-3-il)-(3,4-difluor-fenil)-metanol	3[B]	401,1
32	6-cloro-2-{5-[(3,5-difluor-fenil)-hidroxi-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y (5-bromo-piridin-3-il)-(3,5-difluor-fenil)-metanol	3[B]	401,1
33	6-cloro-2-{5-[(4-etil-fenil)-hidroxi-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y (5-bromo-piridin-3-il)-(4-etil-fenil)-metanol	3[B]	393,2
34	6-cloro-2-[5-(hidroxi-fenil-metil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y (5-bromo-piridin-3-il)-fenil-metanol	3[B]	365,1
35	6-cloro-2-[5-(1-hidroxi-1-fenil-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 1-(5-bromo-piridin-3-il)-1-fenil-etanol	3[B]	379,2

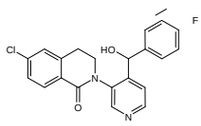
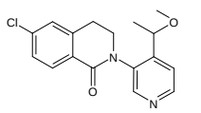
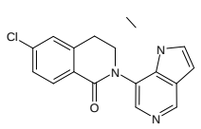
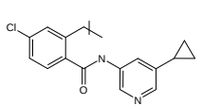
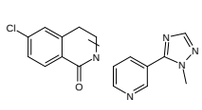
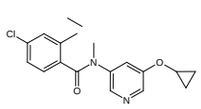
ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	Obtención similar al ejemplo	EM $(M+H)^+$
36	6-cloro-2-{5-[1-(3,4-difluor-fenil)-1-hidroxi-etil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 1-(5-bromo-piridin-3-il)-1-(3,4-difluor-fenil)-etanol	3[B]	415,1
37	6-cloro-2-{5-[1-(3,5-difluor-fenil)-1-hidroxi-etil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 1-(5-bromo-piridin-3-il)-1-(3,5-difluor-fenil)-etanol	3[B]	415,1
38	6-cloro-2-(6-metil-pirazin-2-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 2-bromo-6-metil-pirazina	3[B]	274,1
39	6-cloro-2-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y (5-bromo-piridin-3-il)-morfolin-4-il-metanona	2	372,1
40	6-cloro-2-[5-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y (5-bromo-piridin-3-il)-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona	2	372,1

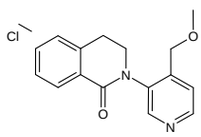
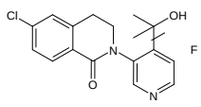
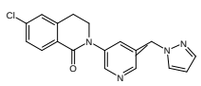
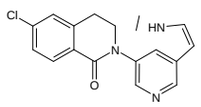
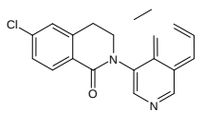
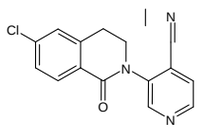
ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	Obtención similar al ejemplo	EM $(M+H)^+$
41	5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N,N-dimetil-nicotinamida		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 5-bromo-N,N-dimetil-nicotinamida	2	330,1
42	6-cloro-2-[5-(pirrolidina-1-carbonil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y (5-bromo-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il-metanona	2	356,2
43	5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-metil-nicotinamida		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 5-bromo-N-metil-nicotinamida	2	316,1
44	5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-ciclopropil-nicotinamida		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 5-bromo-N-ciclopropil-nicotinamida	2	342,2
45	5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-(4-fluor-fenil)-nicotinamida		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 5-bromo-N-(4-fluor-fenil)-nicotinamida	2	396,0
46	5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-fenil-nicotinamida		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 5-bromo-N-fenil-nicotinamida	2	378,2

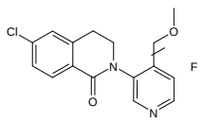
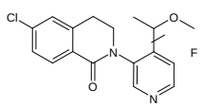
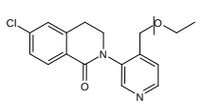
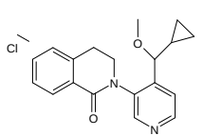
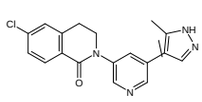
ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	Obtención similar al ejemplo	EM $(M+H)^+$
47	6-cloro-2-[5-(4,4-difluor-piperidina-1-carbonil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y (3-bromo-fenil)-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona	2	406,2
48	6-cloro-2-[5-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il-metil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 3-bromo-5-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il-metil)-piridina (compuesto intermedio B-6)	1	386,3
49	6-cloro-2-[5-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 3-bromo-5-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-piridina (compuesto intermedio B-10)	1	372,0
50	6-cloro-2-[5-((S)-2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y (S)-1-(5-bromo-piridin-3-il)-5-hidroximetil-pirrolidin-2-ona (compuesto intermedio B-8)	1	372,0

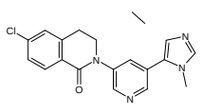
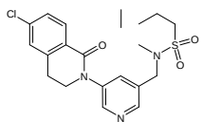
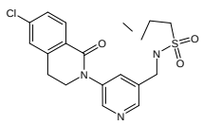
ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	Obtención similar al ejemplo	EM $(M+H)^+$
51	6-cloro-2-pirimidin-5-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 5-bromo-pirimidina	3[B]	260,1
52	6-cloro-2-piridazin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 3-bromo-piridazina	2	260,1
53	6-cloro-2-piridin-3-il-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-6) y 3-bromo-piridina	3[B]	257,1
54	6-cloro-2-(5-fluor-piridin-3-il)-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-6) y 3-bromo-5-fluor-piridina	3[B]	275,1
55	6-cloro-2-[4-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 1-(3-bromo-piridin-4-il)-etanol	2	303,1
56	6-cloro-2-(4-hidroximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona; sal del ácido trifluor-acético		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y (3-bromo-4-piridin-4-il)-metanol	2	289,1

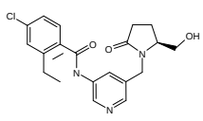
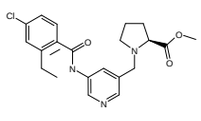
ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	Obtención similar al ejemplo	EM $(M+H)^+$
57	2-[5-(1-amino-ciclopropil)-piridin-3-il]-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 1-(5-bromo-piridin-3-il)-ciclopropil-amina	2	314,1
58	6-cloro-2-[5-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 3-bromo-5-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina	2	339,2
59	6-cloro-2-(5-metil-sulfanil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 3-bromo-5-metil-sulfanil-piridina	2	305,1
60	6-cloro-2-(5-difluormetoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 3-bromo-5-difluor-metoxi-piridina	2	325,1
61	6-cloro-2-(4-dimetoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 3-bromo-4-dimetoxi-metil-piridina	2	333,1
62	6-cloro-2-[5-fluor-4-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 1-(3-bromo-5-fluor-piridin-4-il)-etanol	2	321,1

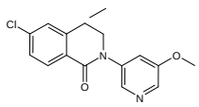
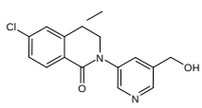
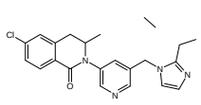
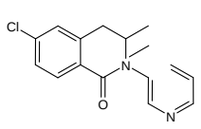
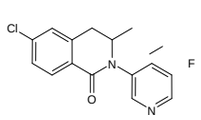
ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	Obtención similar al ejemplo	EM $(M+H)^+$
63	6-cloro-2-{4-[(4-fluor-fenil)-hidroxi-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y (3-bromo-piridin-4-il)-(4-fluor-fenil)-metanol	2	383,1
64	6-cloro-2-[4-(1-metoxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 3-bromo-4-(1-metoxi-etil)-piridina	2	317,1
65	6-cloro-2-(1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]-piridin-7-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 7-bromo-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]-piridina	2	312,1
66	6-cloro-2-(5-ciclopropil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 3-bromo-5-ciclopropil-piridina	2	299,1
67	6-cloro-2-[5-(2-metil-2H-[1,2,4]-triazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 3-bromo-5-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina	3[B]	340,1
68	6-cloro-2-(5-ciclopropoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 3-bromo-5-ciclopropoxi-piridina	2	315,1

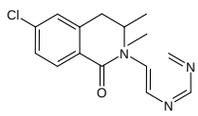
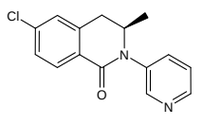
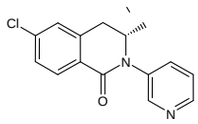
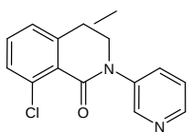
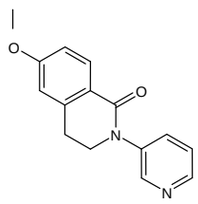
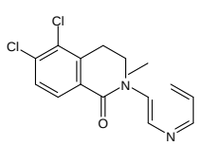
ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	Obtención similar al ejemplo	EM $(M+H)^+$
69	6-cloro-2-(4-metoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 3-bromo-4-metoxi-metil-piridina	2	303,1
70	6-cloro-2-[5-fluor-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 2-(3-bromo-5-fluor-piridin-4-il)-propan-2-ol	2	335,1
71	6-cloro-2-[5-(5-metil-pirazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 3-bromo-5-(5-metil-pirazol-1-ilmetil)-piridina	3[B]	353,1
72	6-cloro-2-(1H-pirrolo[3,2-c]-piridin-7-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 7-bromo-1H-pirrolo[3,2-c]-piridina	2	298,1
73	6-cloro-3,4-dihidro-[2,4']biisoquinolinil-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 4-bromo-isoquinolina	3[B]	309,1
74	3-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-isonicotinonitrilo		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 3-bromo-isonicotinonitrilo	2	284,1

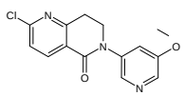
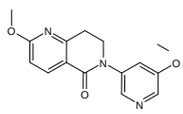
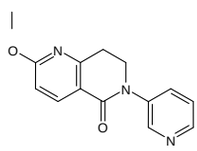
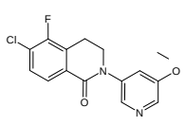
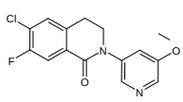
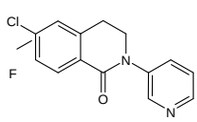
ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	Obtención similar al ejemplo	EM $(M+H)^+$
75	6-cloro-2-(5-fluor-4-metoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 3-bromo-5-fluor-4-metoximetil-piridina	2	321,1
76	6-cloro-2-[5-fluor-4-(1-metoxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 3-bromo-5-fluor-4-(1-metoxi-etil)-piridina	2	335,1
77	6-cloro-2-(4-isopropoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 3-bromo-4-isopropoximetil-piridina	2	333,1
78	6-cloro-2-[4-(ciclopropil-metoxi-metil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 3-bromo-4-(ciclopropil-metoxi-metil)-piridina	2	343,1
79	6-cloro-2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 3-bromo-5-(3,5-di-metil-1H-pirazol-4-il)-piridina	3[B]	353,1

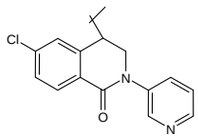
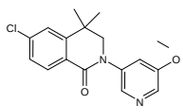
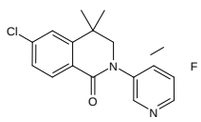
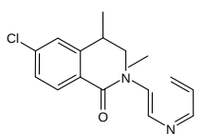
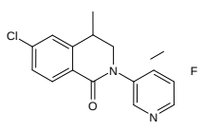
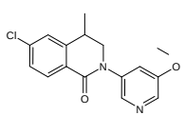
ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	Obtención similar al ejemplo	EM $(M+H)^+$
80	6-cloro-2-[5-(3,5-dimetil-3H-imidazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 3-bromo-5-(3,5-di-metil-3H-imidazol-4-il)-piridina	3[B]	353,1
81	6-cloro-2-[5-(1,1-dioxo-1λ^6-[1,2]-tiazinan-2-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 1,1-dióxido de 2-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-[1,2]-tiazinano (compuesto intermedio B-13)	1	406,3
82	6-cloro-2-[5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il-metil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 3-bromo-5-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il-metil)-piridina (compuesto intermedio B-14)	1	392,1

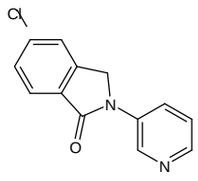
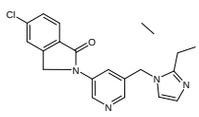
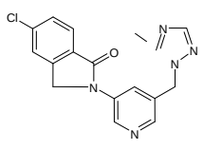
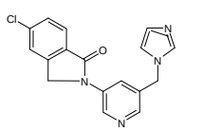
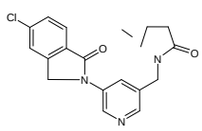
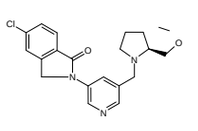
ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	Obtención similar al ejemplo	EM $(M+H)^+$
83	6-cloro-2-[5-((S)-2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y (S)-1-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-5-(tert-butil-dimetil-silaniloxi-metil)-pirrolidin-2-ona (compuesto intermedio B-15) para obtener 2-{5-[(S)-2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi-metil)-5-oxo-pirrolidin-1-ilmetil]-piridin-3-il}-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (sólido amorfo ligeramente marrón, EM: 500,3, 502,3 $(M+H^+)$) y posterior eliminación del grupo protector (HCl 4M en dioxano, MeOH 2h, t.amb.).	1	386,0
84	(S)-1-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y (S)-1-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (compuesto intermedio B-16)	1	400,0

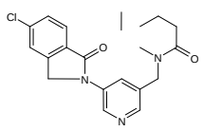
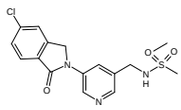
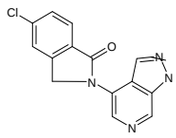
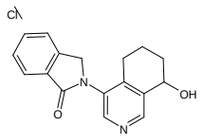
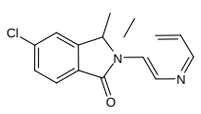
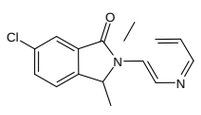
ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	Obtención similar al ejemplo	EM $(M+H)^+$
85	6-cloro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-3-1) y 3-bromo-5-metoxi-piridina	3[B]	303,1
86	6-cloro-2-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-3-1) y (5-bromo-piridin-3-il)-metanol	3[B]	303,1
87	6-cloro-2-[5-(2-isopropil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-3-1) y 3-bromo-5-(2-isopropil-imidazol-1-ilmetil)-piridina (compuesto intermedio B-1)	3[B]	395,3
88	6-cloro-3-metil-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-3-1) y 3-bromo-piridina	3[B]	273,1
89	6-cloro-2-(5-fluor-piridin-3-il)-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-3-1) y 3-bromo-5-fluor-piridina	3[B]	291,1

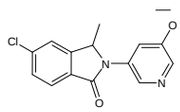
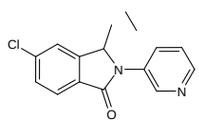
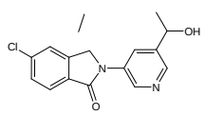
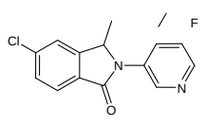
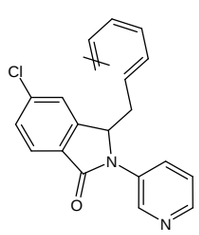
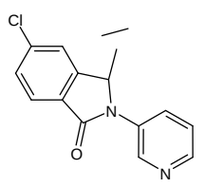
ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	Obtención similar al ejemplo	EM $(M+H)^+$
90	6-cloro-3-metil-2-pirimidin-5-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-3-1) y 5-bromo-pirimidina	3[B]	274,1
91	(R)-6-cloro-3-metil-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		(R)-6-cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-3-1a) y 3-bromo-piridina	3[B]	273,1
92	(S)-6-cloro-3-metil-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		(S)-6-cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-3-1b) y 3-bromo-piridina	3[B]	273,1
93	8-cloro-3-metil-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		8-cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-3-2) y 3-bromo-piridina	3[B]	273,1
94	6-metoxi-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona y 3-bromopiridina	1	255,2
95	5,6-dicloro-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		5,6-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona y 3-yodopiridina	1	293,0

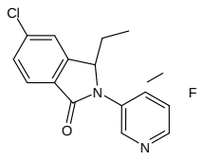
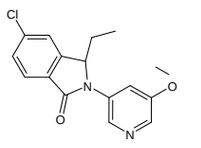
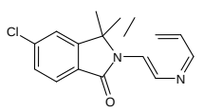
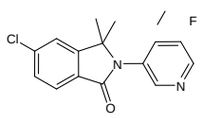
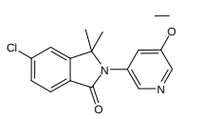
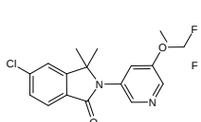
ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	Obtención similar al ejemplo	EM $(M+H)^+$
96	2-cloro-6-(5-metoxi-piridin-3-il)-7,8-dihidro-6H-[1,6]naftiridin-5-ona		2-cloro-7,8-dihidro-6H-[1,6]-naftiridin-5-ona (compuesto intermedio A-8) y 3-bromo-5-metoxi-piridina	2	290,2
97	2-metoxi-6-(5-metoxi-piridin-3-il)-7,8-dihidro-6H-[1,6]naftiridin-5-ona		2-metoxi-7,8-dihidro-6H-[1,6]-naftiridin-5-ona (compuesto intermedio A-9) y 3-bromo-5-metoxi-piridina	2	286,2
98	2-metoxi-6-piridin-3-il-7,8-dihidro-6H-[1,6]naftiridin-5-ona		2-metoxi-7,8-dihidro-6H-[1,6]-naftiridin-5-ona (compuesto intermedio A-9) y 3-bromo-piridina	3[B]	256,1
99	6-cloro-5-fluor-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-5-fluor-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-1) y 3-bromo-5-metoxi-piridina	2	307,1
100	6-cloro-7-fluor-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-7-fluor-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-7) y 3-bromo-5-metoxi-piridina	2	307,1
101	6-cloro-7-fluor-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-7-fluor-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-7) y 3-bromo-piridina	2	277,1

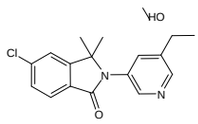
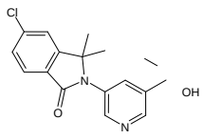
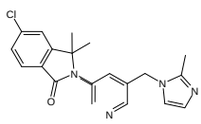
ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	Obtención similar al ejemplo	EM $(M+H)^+$
102	6-cloro-4,4-dimetil-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-iso-quinolin-1-ona		6-cloro-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-5) y 3-bromo-piridina	3[B]	287,2
103	6-cloro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-iso-quinolin-1-ona		6-cloro-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-5) y 3-bromo-5-metoxi-piridina	3[B]	317,2
104	6-cloro-2-(5-fluor-piridin-3-il)-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-5) y 3-bromo-5-fluor-piridina	3[B]	305,2
105	6-cloro-4-metil-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-iso-quinolin-1-ona		6-cloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-4) y 3-bromopiridina	3[B]	273,1
106	6-cloro-2-(5-fluor-piridin-3-il)-4-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-4) y 3-bromo-5-fluor-piridina	3[B]	291,1
107	6-cloro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-4-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-4) y 3-bromo-5-metoxi-piridina	3[B]	303,2

ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	Obtención similar al ejemplo	EM $(M+H)^+$
108	5-cloro-2-piridin-3-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 3-yodopiridina	1	245,1
109	5-cloro-2-[5-(2-isopropil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 3-bromo-5-(2-isopropil-imidazol-1-il-metil)-piridina (compuesto intermedio B-1)	1	367,0
110	5-cloro-2-(5-[1,2,4]-triazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 3-bromo-5-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piridina (compuesto intermedio B-3)	1	326,2
111	5-cloro-2-[5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 3-bromo-5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridina (compuesto intermedio B-2)	1	339,1
112	5-cloro-2-[5-(2-oxo-pirrolidin-1-il-metil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 1-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-pirrolidin-2-ona (compuesto intermedio B-4)	1	342,1
113	5-cloro-2-[5-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il-metil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 3-bromo-5-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridina (compuesto intermedio B-6)	1	372,2

ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	Obtención similar al ejemplo	EM $(M+H)^+$
114	5-cloro-2-[5-(2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 1-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-piperidin-2-ona (compuesto intermedio B-5)	1	356,3
115	[5-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico		5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y (5-bromo-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido etanosulfónico (compuesto intermedio B-7)	1	366,0
116	5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-c]-piridin-4-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 4-bromo-1-metil-1H-pirazolo-[3,4-c]piridina	1	299,2
117	5-cloro-2-(8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 4-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-ol (compuesto intermedio B-11)	1	315,0
118	5-cloro-3-metil-2-piridin-3-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-10) y 3-bromo-piridina	3[B]	259,1
119	6-cloro-3-metil-2-piridin-3-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		6-cloro-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-11) y 3-bromo-piridina	3[B]	259,1

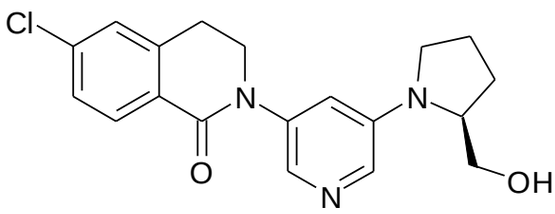
ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	Obtención similar al ejemplo	EM $(M+H)^+$
120	5-cloro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-10) y 3-bromo-5-metoxi-piridina	2	289,1
121	5-cloro-3-metil-2-(4-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-10) y 3-bromo-5-metil-piridina	2	273,1
122	5-cloro-2-[5-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-10) y 1-(5-bromo-piridin-3-il)-etanol	2	303,1
123	5-cloro-2-(5-fluor-piridin-3-il)-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-10) y 3-bromo-5-fluor-piridina	2	277,1
124	3-bencil-5-cloro-2-piridin-3-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		3-bencil-5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-14) y 3-bromo-piridina	2	335,1
125	5-cloro-3-etil-2-piridin-3-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-13) y 3-bromo-piridina	2	273,2

ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	Obtención similar al ejemplo	EM $(M+H)^+$
126	5-cloro-3-etil-2-(5-fluor-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-13) y 3-bromo-5-fluor-piridina	2	291,2
127	5-cloro-3-etil-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-13) y 3-bromo-5-metoxi-piridina	2	303,2
128	5-cloro-3,3-dimetil-2-piridin-3-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-12) y 3-bromopiridina	3[B]	273,1
129	5-cloro-2-(5-fluor-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-12) y 3-bromo-5-fluor-piridina	3[B]	291,1
130	5-cloro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-12) y 3-bromo-5-metoxi-piridina	3[B]	303,1
131	5-cloro-2-(5-difluor-metoxi-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-12) y 3-bromo-5-difluor-metoxi-piridina	2	339,2

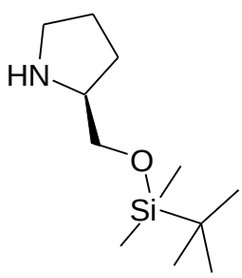
ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	Obtención similar al ejemplo	EM $(M+H)^+$
132	5-cloro-2-[5-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-12) y 1-(5-bromo-piridin-3-il)-etanol	2	317,2
133	5-cloro-2-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-12) y (5-bromo-piridin-3-il)-metanol	2	303,2
134	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-12) y 3-bromo-5-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-piridina (compuesto intermedio B-2)	3[B]	367,1

Ejemplo 135

6-cloro-2-[5-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

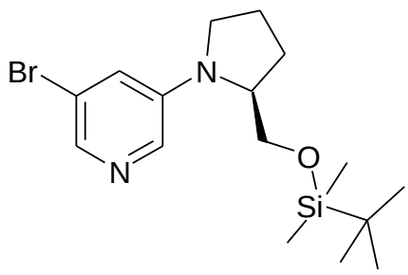


[A] (S)-2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidina



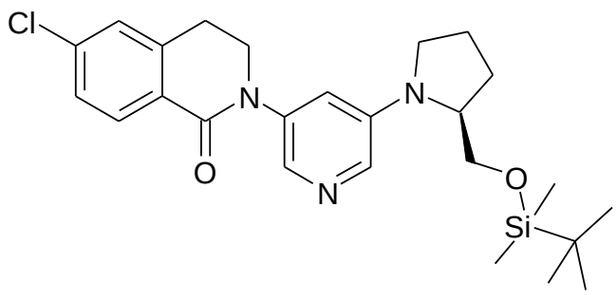
A una solución del (S)-pirrolidin-2-ilmetanol (0,69 g, 6,82 mmoles) en DCM (3 ml) enfriada a 0ºC se le añade la TEA (1,38 g, 13,6 mmoles) y después el TBDMS-Cl (1,03 g, 6,82 mmoles) en DCM (3 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche y se vierte sobre NH_4Cl (20 ml). Se extrae la fase acuosa con DCM (2 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,11 g, 76%) en forma de aceite amarillo. EM: 216,2 ($M+H^+$).

[B] 3-bromo-5-[(S)-2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi-metil)-pirrolidin-1-il]-piridina



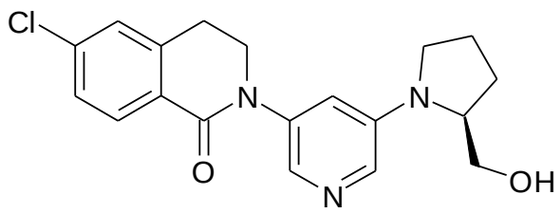
A una solución de la (S)-2-((tert-butildimetil-silil-oxi)metil)pirrolidina en bruto (0,455 g, 2,11 mmoles) en tolueno (20 ml) se le añaden el $Pd_2(dba)_3$ (0,039 g, 0,042 mmoles) y el rac-BINAP (0,066 g, 0,106 mmoles). Se purga la solución con argón y se calienta a 85ºC durante 10 min. Después de enfriar a temperatura ambiente se añaden el tert-butóxido sódico (0,406 g, 4,22 mmoles) y la 3,5-dibromopiridina (0,5 g, 2,11 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a 85ºC durante una noche. Se vierte la mezcla sobre una solución saturada de NH_4Cl (20 ml) y se extrae la fase acuosa con DCM (2 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH del 0 al 5% en DCM, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,412 g, 53 %) en forma de aceite amarillo. EM: 371,0, 372,9 ($M+H^+$).

[C] 2-{5-[(S)-2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-1-il]-piridin-3-il}-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio B-8 se condensa la 6-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (compuesto intermedio A-2) con la 3-bromo-5-[(S)-2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-1-il]-piridina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM: 472,2 ($M+H^+$).

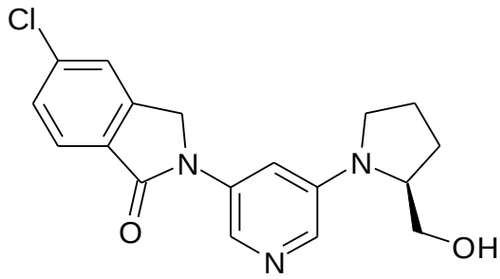
[D] 6-cloro-2-[5-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona



A una solución de la 2-{5-[(S)-2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-1-il]-piridin-3-il}-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,110 g, 0,233 mmoles) en MeOH (2 ml) se le añade HCl 4 M en dioxano (0,233 ml, 0,932 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentra la mezcla a sequedad, se diluye el residuo con DCM (20 ml) y se lava con $NaHCO_3$ (10 ml). Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4, se filtra y se concentra a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH (+1% de NH_4OH) del 0 al 5% en DCM, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,06 g, 72 %) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: 358,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 136

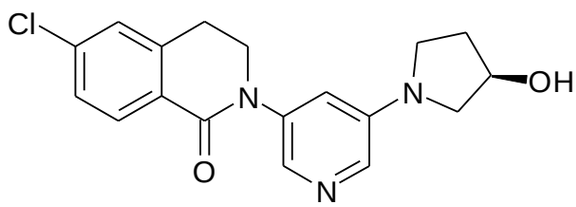
5-cloro-2-[5-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



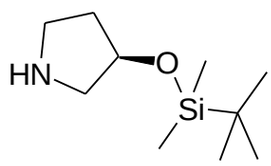
De modo similar a los procedimientos descritos para la obtención del ejemplo 135 se hace reaccionar la 3-bromo-5-[(S)-2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-1-il]-piridina (ejemplo 135[B]) con la 5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, formándose la 2-{5-[(S)-2-(tert-butil-dimetil-silanil-oximetil)-pirrolidin-1-il]-piridin-3-il}-5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, que se desprotege con HCl 4 M en dioxano, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM: 344,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 137

6-cloro-2-[5-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

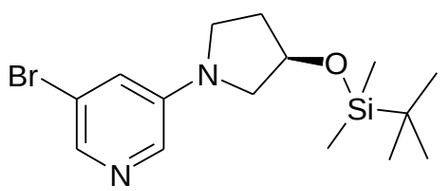


[A] (R)-3-bromo-5-(3-(tert-butildimetilsililoxi)-pirrolidin-1-il)piridina



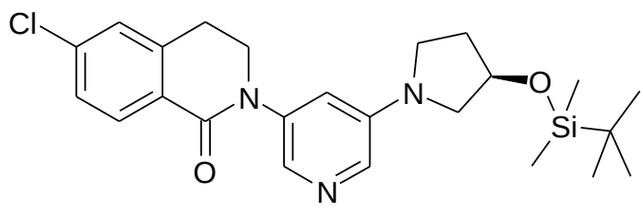
De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 135 [A] se hace reaccionar el (R)-pirrolidin-3-ol con el TBDMS-Cl en presencia de la TEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM: 202,2 ($M+H^+$).

[B] 3-bromo-5-[(R)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-pirrolidin-1-il]-piridina



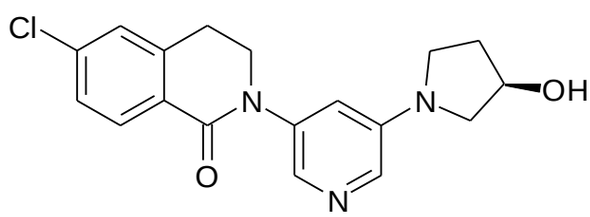
De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto 135 [B] se hace reaccionar la (R)-3-bromo-5-(3-(tert-butildimetilsililoxi)pirrolidin-1-il)piridina con la 3,5-dibromopiridina en presencia de $Pd_2(dba)_3$, el rac-BINAP y el tert-butóxido sódico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM: 357,1, 359,0 ($M+H^+$).

[C] 2-{5-[(R)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-pirrolidin-1-il]-piridin-3-il}-6-cloro-3,4-dihidro-2H-iso-quinolin-1-ona



De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto intermedio B-8 se condensa la 6-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (compuesto intermedio A-2) con la 3-bromo-5-[(R)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-pirrolidin-1-il]-piridina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM: 458,2 ($M+H^+$).

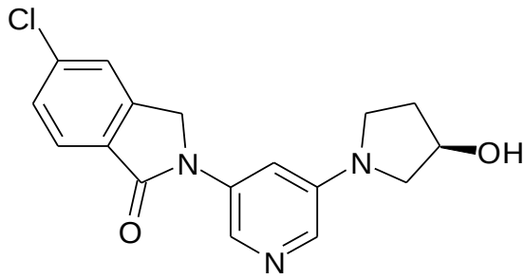
[D] 6-cloro-2-[5-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona



De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 135 [D] se desprotege la 2-{5-[(R)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-pirrolidin-1-il]-piridin-3-il}-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona con HCl 4 M en dioxano, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca. EM: 344,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 138

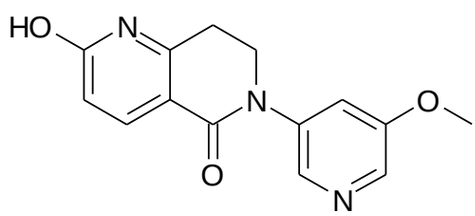
5-cloro-2-[5-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



De modo similar a los procedimientos descritos para la obtención del ejemplo 137 se hace reaccionar la 3-bromo-5-[(R)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-pirrolidin-1-il]-piridina (ejemplo 137 [B]) con la 5-cloro-2,3-dihidro-iso-indol-1-ona, formándose la 2-{5-[(R)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-pirrolidin-1-il]-piridin-3-il}-5-cloro-2,3-di-hidro-isoindol-1-ona, que se desprotege con HCl 4 M en dioxano, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: 330,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 139

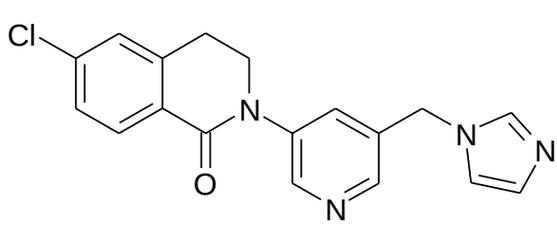
2-Hidroxi-6-(5-metoxi-piridin-3-il)-7,8-dihidro-6H-[1,6]naftiridin-5-ona



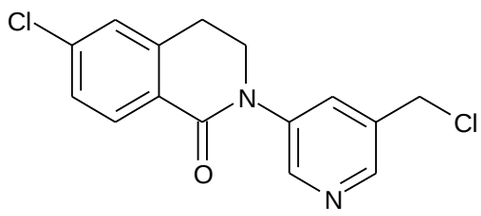
Se suspende la 2-metoxi-6-(5-metoxi-piridin-3-il)-7,8-dihidro-6H-[1,6]naftiridin-5-ona (445 mg, 1,56 mmoles) (ejemplo 97) en 2 ml de HCl concentrado acuoso en 1,4-dioxano (2:1), se calienta a 80ºC durante 3 horas y después se elimina el disolvente con vacío. Se extrae la mezcla entre EtOAc y H_2O, se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, formándose un producto en bruto que se purifica mediante HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (4,9 mg) en forma de sólido blanco. EM: 270,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 140

6-cloro-2-(5-imidazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona

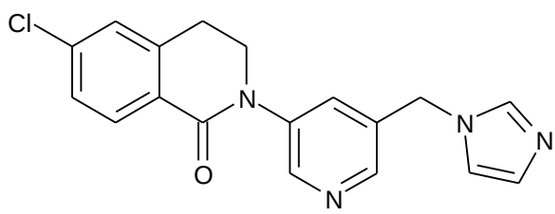


[A] 6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona



Se añade lentamente a 0ºC el cloruro de tionilo (1,4 ml, 19,0 mmoles) a una solución de la 6-cloro-2-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 3 [B]) (1,1 g, 3,8 mmoles) en DCM (50 ml). Después de la adición se agita la mezcla reaccionante a 2-5ºC durante 2 horas, se vierte sobre una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 150 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, formándose un producto en bruto (1,42 g, 92%) en forma de sólido ligeramente amarillento. EM: 307,0 y 309,0 ($M+H^+$).

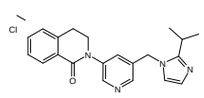
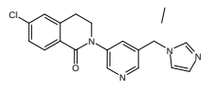
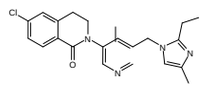
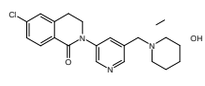
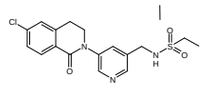
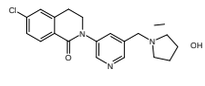
[B] 6-cloro-2-(5-imidazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

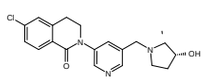
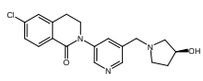
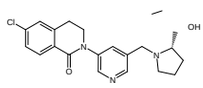
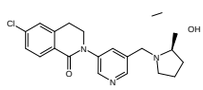
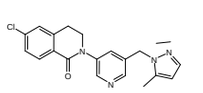
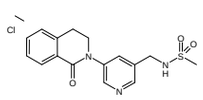


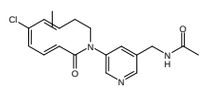
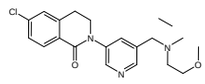
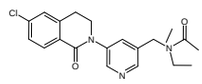
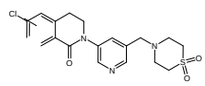
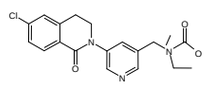
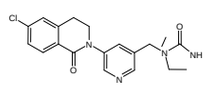
A una solución del 1H-imidazol (50 mg, 0,73 mmoles) en DMF (5,0 ml) se le añade a 0ºC el NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 25 mg, 0,63 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 2-5ºC durante 0,5 h y después se le añade la 6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-iso-quinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) (85 mg, 0,28 mmoles). Se agita la mezcla a 2-5ºC durante 2 horas más, se calienta a temperatura ambiente y se vierte sobre agua (5,0 ml). Después de extraer con EtOAc (2 x 50 ml), se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, formándose un producto en bruto que se purifica mediante HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (30 mg, 31%) en forma de espuma blanca. EM: 339,2 ($M+H^+$).

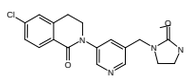
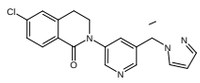
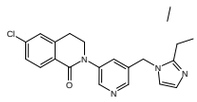
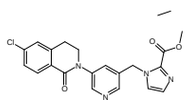
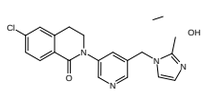
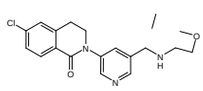
Los compuestos que figuran en la siguiente tabla 2 se obtienen de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 140, empleando materiales de partida apropiados.

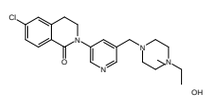
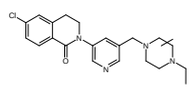
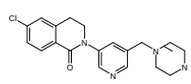
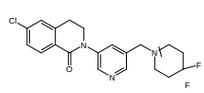
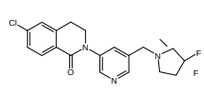
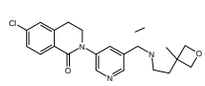
Tabla 2

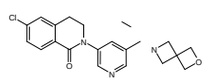
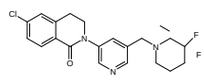
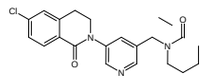
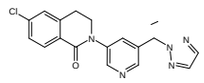
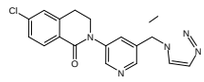
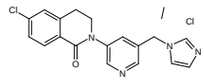
Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	EM $(M+H)^+$
141	6-cloro-2-[5-(2-isopropil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y 2-isopropil-1H-imidazol	381,1
142	6-cloro-2-[5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y 2-metil-1H-imidazol	353,1
143	6-cloro-2-[5-(2-etil-4-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y 2-etil-4-metil-1H-imidazol	381,2
144	6-cloro-2-[5-(3-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y piperidin-3-ol	372,2
145	[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido propano-2-sulfónico		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y amida del ácido propano-2-sulfónico	394,2
146	6-cloro-2-[5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y pirrolidin-3-ol	358,2

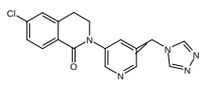
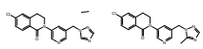
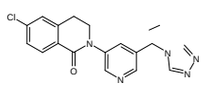
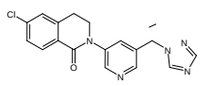
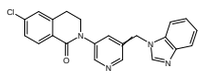
Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	EM $(M+H)^+$
147	6-cloro-2-[5-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y (R)-pirrolidin-3-ol	358,2
148	6-cloro-2-[5-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y (S)-pirrolidin-3-ol	358,2
149	6-cloro-2-[5-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il-metil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y (S)-1-pirrolidin-2-il-metanol	372,2
150	6-cloro-2-[5-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il-metil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y (R)-1-pirrolidin-2-il-metanol	372,2
151	6-cloro-2-[5-(3,5-dimetil-pirazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y 3,5-dimetil-1H-pirazol	367,1
152	N-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y metanosulfonamida	366,1

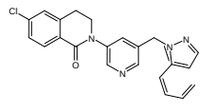
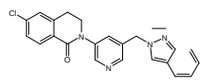
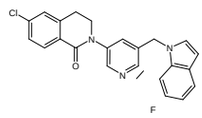
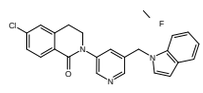
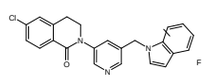
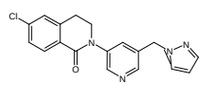
Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	EM $(M+H)^+$
153	N-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-acetamida		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y acetamida	330,2
154	6-cloro-2-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y morfolina	358,3
155	6-cloro-2-[5-(2-oxo-pirrolidin-1-il-metil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y pirrolidin-2-ona	356,2
156	6-cloro-2-[5-(1,1-dioxo-1λ^6-tiomorfolin-4-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y 1,1-dióxido de tiomorfolina	406,1
157	6-cloro-2-[5-(2-oxo-oxazolidin-3-il-metil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y oxazolidin-2-ona	358,1
158	6-cloro-2-[5-(2-oxo-imidazolidin-1-il-metil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y imidazolidin-2-ona	357,1

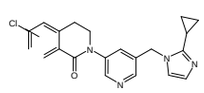
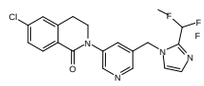
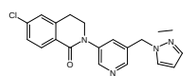
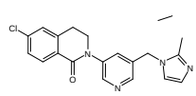
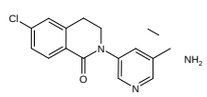
Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	EM $(M+H)^+$
159	6-cloro-2-[5-(3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-il-metil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y 1-metil-imidazolidin-2-ona	371,2
160	6-cloro-2-(5-pirazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y 1H-pirazol	339,1
161	6-cloro-2-[5-(2-propil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y 2-propil-1H-imidazol	381,2
162	1-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y 1H-imidazol-2-carboxilato de etilo	411,2
163	6-cloro-2-[5-(2-hidroximetil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y (1H-imidazol-2-il)-metanol	369,1
164	6-cloro-2-[5-(oxetan-3-ilamino-metil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y oxetan-3-ilamina	344,1

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	EM $(M+H)^+$
165	6-cloro-2-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y 2-piperazin-1-il-etanol	401,2
166	6-cloro-2-[5-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y 1-isopropil-piperazina	399,2
167	6-cloro-2-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y 1-metil-piperazina	371,2
168	6-cloro-2-[5-(4,4-difluor-piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y 4,4-difluor-piperidina	392,1
169	6-cloro-2-[5-(3,3-difluor-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y 3,3-difluor-pirrolidina	378,2
170	6-cloro-2-[5-(2-oxa-6-aza-espiro[3.4]-oct-6-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y 2-oxa-6-aza-espiro[3.4]octano	384,2

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	EM $(M+H)^+$
171	6-cloro-2-[5-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]-hept-6-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano	370,2
172	6-cloro-2-[5-(3,3-difluor-piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y 3,3-difluor-piperidina	392,2
173	6-cloro-2-[5-(2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y piperidin-2-ona	370,2
174	6-cloro-2-(5-[1,2,3]-triazol-2-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y 2H-[1,2,3]triazol	340,2
175	6-cloro-2-(5-[1,2,3]-triazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y 1H-[1,2,3]triazol	340,2
176	6-cloro-2-[5-(2-cloro-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y 2-cloro-1H-imidazol	373,1

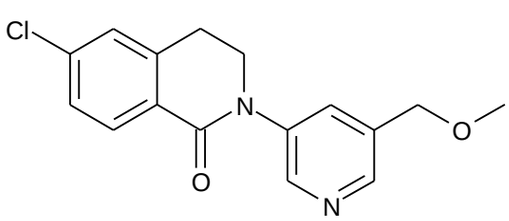
Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	EM $(M+H)^+$
177	6-cloro-2-[5-(3-metil-[1,2,4]triazol-4-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y 3-metil-4H-[1,2,4]triazol	354,1
178	6-cloro-2-[5-(5-metil-[1,2,4]triazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona; compuesto con 6-cloro-2-[5-(3-metil-[1,2,4]triazol-1-il-metil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y 5-metil-1H-[1,2,4]triazol	354,1
179	6-cloro-2-(5-[1,2,4]-triazol-4-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y 4H-[1,2,4]triazol	340,1
180	6-cloro-2-(5-[1,2,4]-triazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y 1H-[1,2,4]triazol	340,1
181	6-cloro-2-[5-(2-metil-benzo-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y 2-metil-1H-benzoimidazol	403,1

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	EM $(M+H)^+$
182	6-cloro-2-(5-indazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y 1H-indazol	389,2
183	6-cloro-2-(5-indazol-2-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y 2H-indazol	389,1
184	6-cloro-2-[5-(6-fluor-indol-1-il-metil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y 6-fluor-1H-indol	406,2
185	6-cloro-2-[5-(7-fluor-indol-1-il-metil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y 7-fluor-1H-indol	406,1
186	6-cloro-2-[5-(4-fluor-indol-1-il-metil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y 4-fluor-1H-indol	406,2
187	6-cloro-2-[5-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y 4-metil-1H-pirazol	353,1

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	EM $(M+H)^+$
188	6-cloro-2-[5-(2-ciclopropil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y 2-ciclopropil-1H-imidazol	379,3
189	6-cloro-2-[5-(2-trifluormetil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y 2-trifluormetil-1H-imidazol	407,2
190	6-cloro-2-[5-(3-metil-pirazol-1-il-metil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y 3-metil-1H-pirazol	353,2
191	6-cloro-2-[5-(2-etil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y 2-etil-1H-imidazol	367,1
192	2-(5-aminometil-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y amoníaco 1,6 M en dioxano	288,2

Ejemplo 193

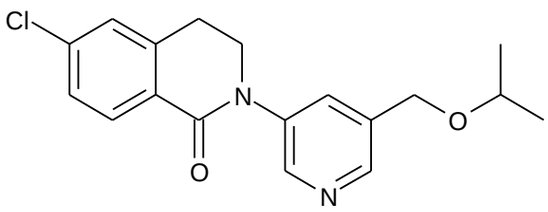
6-cloro-2-(5-metoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona



A una solución de la 6-cloro-2-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 3) (28,8 mg, 0,1 mmoles) en THF (5 ml) se le añade a temperatura ambiente el NaH (8 mg, 0,2 mmoles, dispersión al 60% en aceite mineral). Una vez ha cesado el desprendimiento de hidrógeno, se añade por goteo una solución del yoduro de metilo (0,2 mmoles) en THF (5 ml) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se trata la mezcla con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae tres veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con Na_2SO_4 anhidro y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (4,5 mg, 14,8%) en forma de sólido blanco. EM: $(M+H)^+$ 303,1

Ejemplo 194

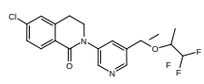
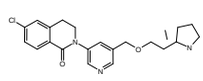
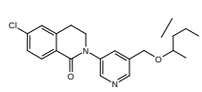
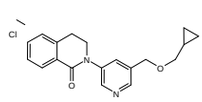
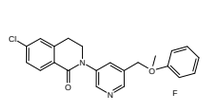
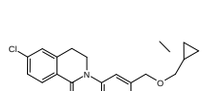
6-cloro-2-(5-isopropoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

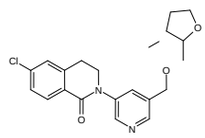
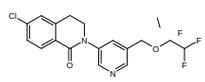
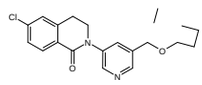


A una solución del propan-2-ol (3,6 mg, 0,06 mmoles) en DMF seca (1 ml) se le añade a 0ºC el NaH (1,5 mg, 0,06 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 5 min y se le añade la 6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (15 mg, 0,05 mmoles, ejemplo 140 [A]). Se agita la mezcla reaccionante resultante a temperatura ambiente durante 1 hora, se vierte sobre agua-hielo y se extrae con EtOAc (2 x 5 ml). Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, formándose un producto en bruto que se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (8 mg, 48%) en forma de sólido blanco. EM: 331,1 $(M+H^+)$.

Los compuestos que figuran en la siguiente tabla 3 se obtienen de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 194 empleando materiales de partida apropiados.

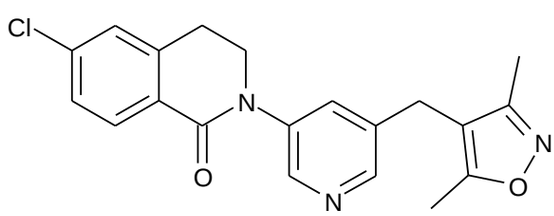
Tabla 3

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	EM $(M+H)^+$
195	6-cloro-2-[5-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi-metil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-cloro-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y 1,1,1-trifluor-propan-2-ol	385,1
196	6-cloro-2-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoximetil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-cloro-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etanol	400,2
197	6-cloro-2-(5-ciclo-pentiloximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-cloro-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y ciclopentanol	357,2
198	6-cloro-2-(5-ciclo-propilmetoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-cloro-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y ciclopropil-metanol	343,2
199	6-cloro-2-[5-(2-fluor-fenoximetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-cloro-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y 2-fluor-fenol	383,1
200	6-cloro-2-[5-(1-metil-ciclopropilmetoximetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-cloro-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y (1-metil-ciclopropil)-metanol	357,2

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	EM $(M+H)^+$
201	6-cloro-2-[5-(tetra-hidro-furan-2-ilmetoxi-metil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-cloro-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y (tetrahidro-furan-2-il)-metanol	373,1
202	6-cloro-2-[5-(2,2,2-tri-fluor-etoximetil)-piridin-3-il]-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-cloro-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y 2,2,2-trifluor-etanol	371,1
203	6-cloro-2-(5-ciclo-butoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-cloro-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y ciclobutanol	343,2

Ejemplo 204

6-cloro-2-[5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

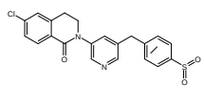
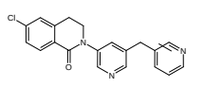
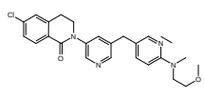
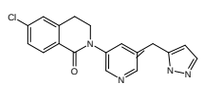


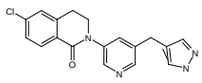
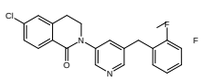
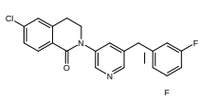
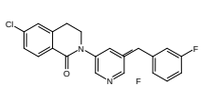
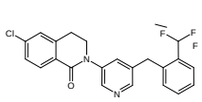
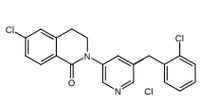
Se disuelven la 6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) (75 mg, 0,25 mmoles), el $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (18 mg, 0,025 mmoles), el Na_2CO_3 (80 mg, 0,75 mmoles) y el ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (45 mg, 0,32 mmoles) en dioxano (4,0 ml). Se calienta la mezcla reaccionante resultante a 120ºC durante 3 horas, se vierte sobre H_2O (50 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 125 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran con vacío, formándose un producto en bruto que

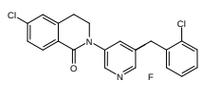
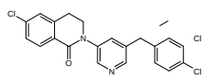
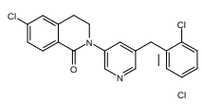
se purifica mediante HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (10 mg, 10,9%) en forma de sólido ligeramente amarillento. EM: 368,2 ($M+H^+$).

Los compuestos que figuran en la siguiente tabla 4 se obtienen de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 204 empleando materiales de partida apropiados.

Tabla 4

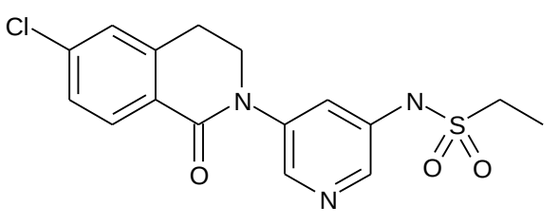
Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	EM $(M+H)^+$
205	6-cloro-2-[5-(4-metanosulfonil-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-iso-quinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y ácido 4-(metil-sulfonil)fenilborónico	427,2
206	6-cloro-2-[5-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-iso-quinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y ácido 2-metil-5-piridinilborónico	364,1
207	6-cloro-2-[5-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il-metil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-iso-quinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y 2-(morfolin-4-il)-piridina-5-boronato de pinacol	435,1
208	6-cloro-2-[5-(2-metil-2H-pirazol-3-il-metil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-iso-quinolin-1-ona (ejemplo 140[A])]) y 1-metil-1H-pirazol-5-boronato de pinacol	353,1

209	6-cloro-2-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il-metil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-iso-quinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y 1-metilpirazol-4-boronato de pinacol	353,1
210	6-cloro-2-[5-(2,3-difluor-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-iso-quinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y ácido 2,3-difluor-fenilborónico	385,1
211	6-cloro-2-[5-(3,5-difluor-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-iso-quinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y ácido 3,5-difluor-fenilborónico	385,1
212	6-cloro-2-[5-(2,5-difluor-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-iso-quinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y ácido 2,5-difluor-fenilborónico	385,1
213	6-cloro-2-[5-(2-trifluormetil-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-iso-quinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y ácido 2-trifluor-metilfenilborónico	417,1
214	6-cloro-2-[5-(2,6-dicloro-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-iso-quinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y ácido 2,6-dicloro-fenilborónico	417,1

215	6-cloro-2-[5-(2-cloro-6-fluor-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-iso-quinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y ácido 2,6-dicloro-fenilborónico	401,1
216	6-cloro-2-[5-(3,4-dicloro-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-iso-quinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y ácido 3,4-dicloro-fenilborónico	417,1
217	6-cloro-2-[5-(2,5-dicloro-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-iso-quinolin-1-ona (ejemplo 140[A]) y ácido 2,5-dicloro-fenilborónico	417,1

Ejemplo 218

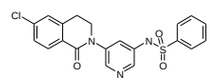
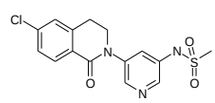
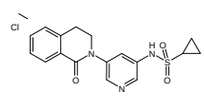
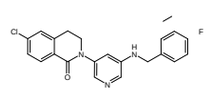
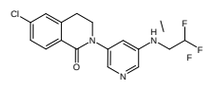
[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido etanosulfónico

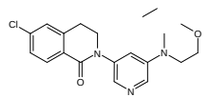
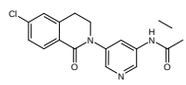
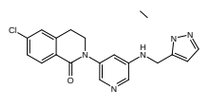
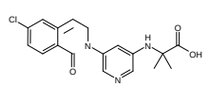
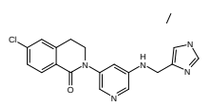


Se añaden el CuI (1,9 mg, 0,01 mmoles), la L-prolina (2,3 mg, 0,02 mmoles) y el Cs_2CO_3 (65 mg, 0,2 mmoles) a una solución de la 2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) (33,7 mg, 0,1 mmoles) y la amida del ácido etanosulfónico (10,9 mg, 0,1 mmoles) en dioxano (3 ml). Se hace reaccionar la mezcla resultante por calentamiento en microondas a 150ºC durante 2,5 horas. Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra con vacío, formándose un producto en bruto que se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (7,3 mg, 20%) en forma de sólido blanco. EM: 366,1 ($M+H^+$).

Los compuestos que figuran en la siguiente tabla 5 se obtienen de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 218 empleando materiales de partida apropiados.

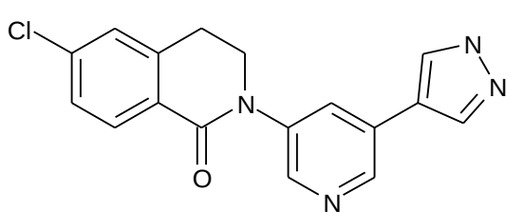
Tabla 5

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	EM $(M+H)^+$
219	N-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida		2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y bencenosulfonamida	414,1
220	N-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-metanosulfonamida		2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y metanosulfonamida	352,1
221	[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico		2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y amida del ácido ciclopropanosulfónico	378,1
222	6-cloro-2-[5-(4-fluor-bencilamino)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y 4-fluor-bencilamina	382,1
223	6-cloro-2-[5-(2,2,2-trifluor-etilamino)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y 2,2,2-trifluor-etilamina	356,1

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	EM $(M+H)^+$
224	6-cloro-2-(5-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y morfolina	344,2
225	N-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-propionamida		2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y propionamida	330,1
226	6-cloro-2-{5-[(2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y 1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-metanamina	368,1
227	ácido 2-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-ilamino]-2-metil-propiónico		2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y ácido 2-amino-2-metil-propiónico	360,1
228	6-cloro-2-{5-[(1-metil-1H-imidazol-4-ilmetil)-amino]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y 4-(amino-metil)-1-metil-1H-imidazol	368,1

Ejemplo 229

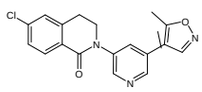
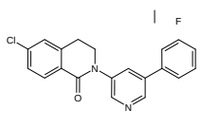
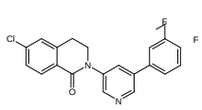
6-cloro-2-[5-(1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona

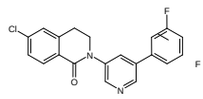
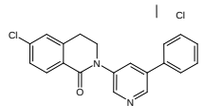
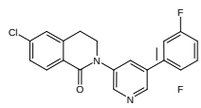
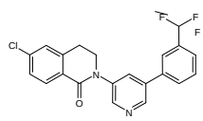
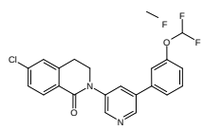
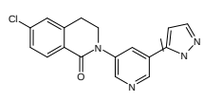


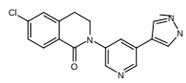
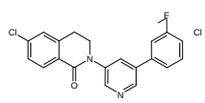
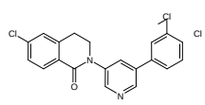
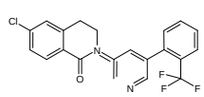
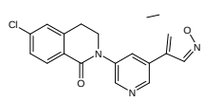
Se disuelven la 2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) (34 mg, 0,1 mmoles), el $Pd(PPh_3)_4$ (5,8 mg, 0,005 mmoles), el K_2CO_3 (27,6 mg, 0,2 mmoles) y el 1H-pirazol-4-boronato de pinacol (29,1 mg, 0,15 mmoles) en dioxano (1 ml). Se hace reaccionar la mezcla resultante por calentamiento en microondas a 150ºC durante 45 min, se vierte sobre H_2O (25 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran con vacío, formándose un producto en bruto que se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (9 mg, 28%) en forma de sólido blanco. EM: 325,1 $(M+H^+)$.

Los compuestos que figuran en la siguiente tabla 6 se obtienen de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 229 empleando materiales de partida apropiados.

Tabla 6

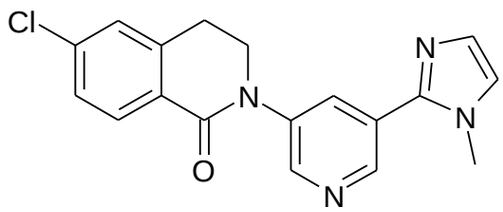
Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	EM $(M+H)^+$
230	6-cloro-2-[5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-iso-quinolin-1-ona		2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico	354,1
231	6-cloro-2-[5-(3-fluor-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-iso-quinolin-1-ona (ejemplo 7) y ácido 3-fluorfenilborónico	353,1
232	6-cloro-2-[5-(3,4-difluor-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-iso-quinolin-1-ona		2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-iso-quinolin-1-ona (ejemplo 7) y ácido 3,4-difluorfenil-borónico	371,1

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	EM $(M+H)^+$
233	6-cloro-2-[5-(3,5-difluor-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y ácido 3,5-difluorfenilborónico	371,1
234	6-cloro-2-[5-(3-cloro-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y ácido 3-clorofenilborónico	369,1
235	6-cloro-2-[5-(2,5-difluor-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y ácido 2,5-difluorfenilborónico	371,1
236	6-cloro-2-[5-(3-trifluormetil-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y ácido 3-trifluormetilfenilborónico	403,2
237	6-cloro-2-[5-(3-trifluormetoxi-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y ácido 3-trifluormetoxifenil-borónico	419,2
238	6-cloro-2-[5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y 1-metil-1H-pirazol-5-boronato de pinacol	339,2

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	EM $(M+H)^+$
239	6-cloro-2-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y ácido (1-metil-1H-pirazol-4-il)borónico	339,1
240	6-cloro-2-[5-(4-cloro-3-fluor-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y ácido 4-cloro-3-fluorfenil-borónico	387,1
241	6-cloro-2-[5-(3,4-dicloro-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y ácido 3,4-diclorofenil-borónico	403,1
242	6-cloro-2-[5-(2-trifluormetil-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y ácido 2-trifluormetilfenil-borónico	403,1
243	6-cloro-2-(5-isoxazol-4-il-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y 4-isoxazolboronato de pinacol	326,1

Ejemplo 244

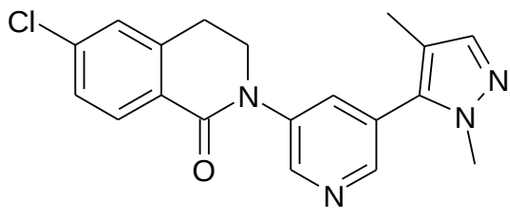
6-cloro-2-[5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona



A una suspensión agitada de polvo de cinc (130 mg, 1,98 mmoles) en THF (2,0 ml) se le añade el 1,2-dibromoetano (0,02 ml). Se calienta la mezcla con un secador de pelo hasta que finaliza el desprendimiento de gas etileno. Se añaden el TMS-Cl (0,02 ml) y el 2-bromo-1-metil-1H-imidazol (0,07 ml, 0,66 mmoles) a la suspensión anterior, se mantiene en agitación a t.amb. durante 30 minutos y después se le añaden la 2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (74 mg, 0,22 mmoles, ejemplo 7) y el $Pd(PPh_3)_4$ (14 mg, 0,011 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante resultante a 90ºC durante 6 horas, se vierte sobre H_2O (50 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 80 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran con vacío, formándose un producto en bruto que se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (12,0 mg, 16,2%) en forma de espuma blanca. EM: 339,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 245

6-cloro-2-[5-(2,4-dimetil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

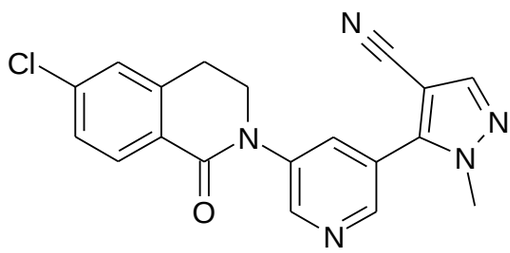


A una solución agitada de la 2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) (80 mg, 0,25 mmoles) y el 1,4-dimetil-1H-pirazol (23 mg, 0,25 mmoles) en la NMP (2,0 ml) se le añaden el $Pd(OAc)_2$ (2,0 mg, 0,008 mmoles), el 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)-bifenilo (DavePhos) (6,3 mg, 0,016 mmoles), el Bu_4NOAc (153 mg, 0,5 mmoles) y el ácido isobutírico (0,085 ml, 0,08 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante resultante a 100ºC durante 6 horas, se vierte sobre H_2O (25 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 90 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se con-

centran con vacío, formándose un producto en bruto que se purifica mediante HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (8,7 mg, 9,9%) en forma de sólido amarillo. EM: 353,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 246

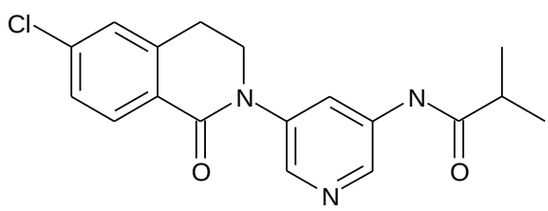
5-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 245 empleando el 1-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo como material de partida.

Ejemplo 247

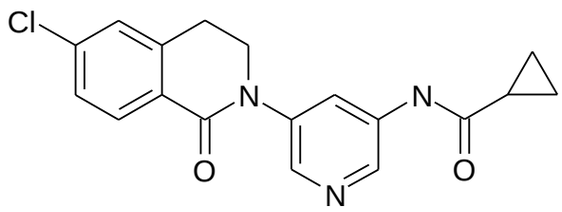
N-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-isobutiramida



A una solución de la 2-(5-amino-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (27,3 mg, 0,1 mmoles, ejemplo 15) en DMF seca (2 ml) se le añade a 0ºC el NaH (3,0 mg, 0,12 mmoles). Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a temperatura ambiente durante 5 min y después se le añade el cloruro de isobutirilo (12,7 mg, 0,12 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 1 hora más, se vierte sobre agua-hielo y se extrae con EtOAc (2 x 5 ml). Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, formándose un producto en bruto que se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (8,1 mg, 24%) en forma de sólido blanco. EM: 344,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 248

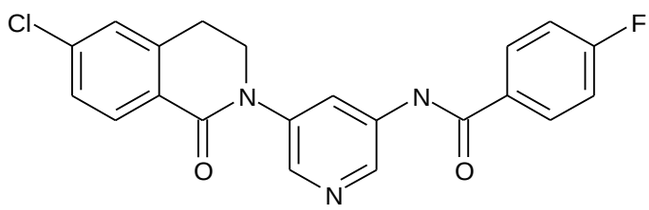
[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 247 se obtiene el compuesto epigrafiado empleando el cloruro del ácido ciclopropanocarboxílico como el material de partida correspondiente. EM: 342,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 249

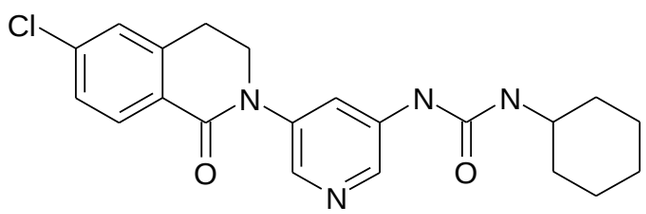
N-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-4-fluor-benzamida



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 247 se obtiene el compuesto epigrafiado empleando el cloruro de 4-fluor-benzoílo como el material de partida correspondiente. EM: 396,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 250

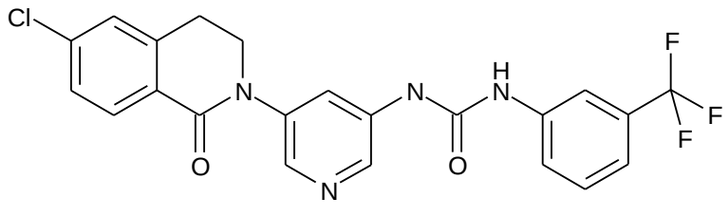
1-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-3-ciclohexil-urea



Se añade la 2-(5-amino-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona (27,3 mg, 0,1 mmoles, ejemplo 17) a una solución de isocianato-ciclohexano (12,5 mg, 0,1 mmoles) en DCM (2 ml). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 2 horas. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida se forma un producto en bruto, que se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (8,0 mg, 20%). EM: 399,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 251

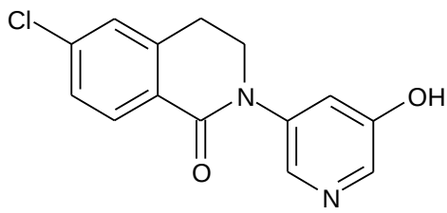
1-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-3-(3-trifluormetil-fenil)-urea



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 250 se obtiene el compuesto epigrafiado empleando el 1-isocianato-3-trifluormetil-benceno como el material de partida correspondiente. EM: 461,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 252

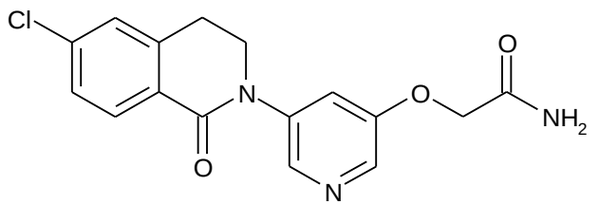
6-cloro-2-(5-hidroxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-iso-quinolin-1-ona



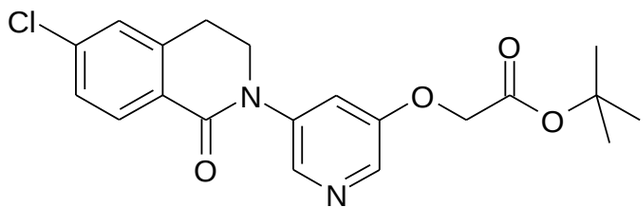
Se disuelve la 6-cloro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (1,44 g, 5 mmoles, ejemplo 10) en HBr acuoso (del 48%, 20 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a temperatura de reflujo y se agita durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se neutraliza con cuidado con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con EtOAc (2 x 25 ml). Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, generándose un producto en bruto (1,02 g, 74%) en forma de aceite marrón. EM: 275,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 253

2-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-iloxi]-acetamida

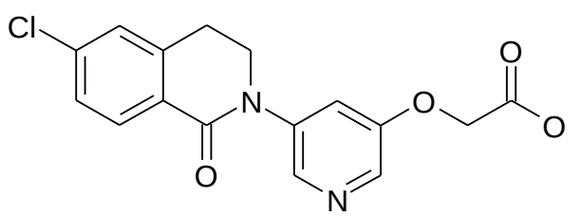


[A] [5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-iloxi]-acetato de tert-butilo



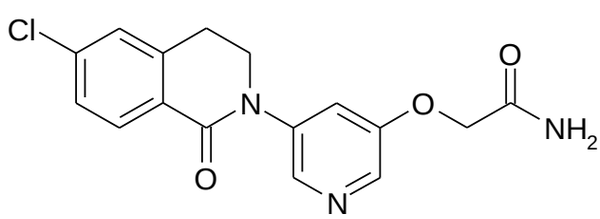
Se añade a 0ºC el NaH (38 mg, 1,5 mmoles) a una solución de la 6-cloro-2-(5-hidroxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-iso-quinolin-1-ona (288 mg, 1,0 mmoles, ejemplo 252) en DMF seca (5 ml). Después de agitar la mezcla reaccionante a t.amb. durante 10 minutos se le añade el bromo-acetato de tert-butilo (234 mg, 1,2 mmoles), se agita a t.amb. durante 1 hora, se vierte sobre agua-hielo y se extrae con EtOAc (2 x 10 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran con vacío, formándose un producto en bruto (320 mg, 82%) en forma de sólido EM: 389,8 ($M+H^+$).

[B] ácido [5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-iloxi]-acético



Se añade el ácido trifluoracético (3 ml) a una solución del 5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-iloxi]-acetato de tert-butilo (388 mg, 1 mmol) en DCM (5 ml), se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 2 horas, se vierte sobre agua y se extrae con EtOAc (2 x 10 ml). Se secan las fases orgánicas con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran con vacío, generándose un producto en bruto (320 mg, 96%) en forma de sólido. EM: 333,1 ($M+H^+$).

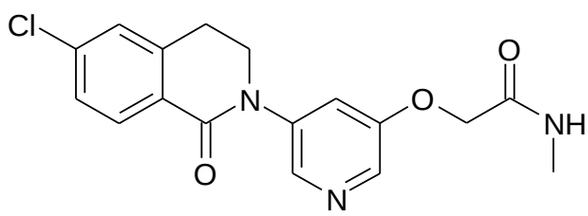
[C] 2-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-iloxi]-acetamida



Se añaden el HATU (38 mg, 0,1 mmoles), la Et_3N (10,1 mg, 0,1 mmoles) y amoníaco (1,6 M en 1,4-dioxano, 125 µl, 0,2 mmoles) a una solución del ácido [5-(6-cloro-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-iloxi]-acético (33,2 mg, 0,1 mmoles) en DMF (2 ml). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche, se vierte sobre agua y se extrae con EtOAc (2 x 5 ml). Se secan las fases orgánicas con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran con vacío, formándose un producto en bruto que se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (5,4 mg, 16%) en forma de sólido blanco. EM: 332,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 254

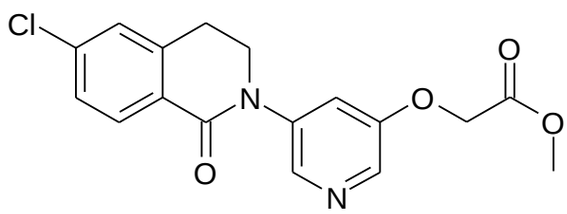
2-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-iloxi]-N-metil-acetamida



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 253 [C] se obtiene el compuesto epigrafiado empleando la metilamina como material de partida correspondiente. EM: 346,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 255

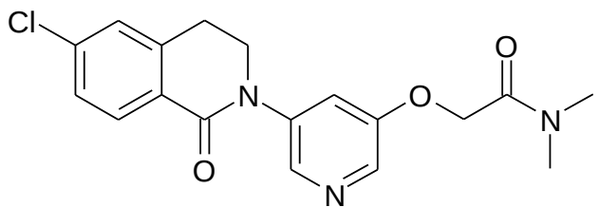
[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-iloxi]-acetato de metilo



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 253 [A] se obtiene el compuesto epigrafiado empleando el bromo-acetato de metilo como material de partida correspondiente. EM: 347,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 256

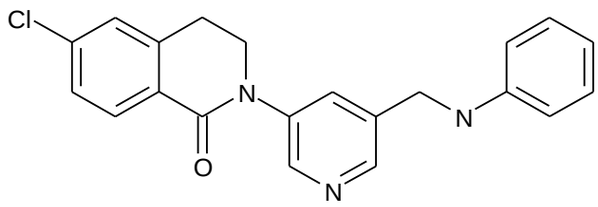
2-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-iloxi]-N,N-dimetil-acetamida



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 253 [C] se obtiene el compuesto epigrafiado empleando la dimetilamina como material de partida correspondiente. EM: 360,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 257

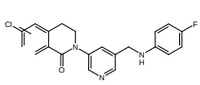
6-cloro-2-(5-fenilaminometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

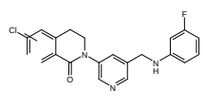
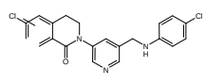
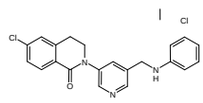
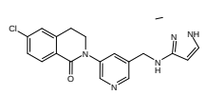


Se añade el $NaBH(OAc)_3$ (84 mg, 0,4 mmoles) a una solución del 5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridina-3-carbaldehído (28,6 mg, 0,1 mmoles, ejemplo 9) y la anilina (9,3 mg 0,1 mmoles) en MeOH (3 ml), se agita la mezcla reaccionante resultante a t.amb. durante una noche, se vierte sobre agua-hielo y se extrae con EtOAc (2 x 10 ml). Se secan las fases orgánicas con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran con vacío, formándose un producto en bruto que se purifica mediante HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (7,2 mg, 20%) en forma de sólido blanco. EM: 364,2 ($M+H^+$).

Los compuestos que figuran en la siguiente tabla 7 se obtienen de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 257 empleando materiales de partida apropiados.

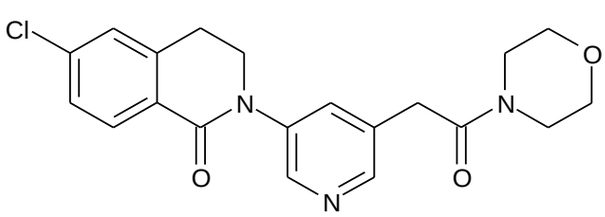
Tabla 7

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	EM $(M+H)^+$
258	6-cloro-2-{5-[(4-fluor-fenilamino)-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridina-3-carbaldehído (ejemplo 9) y 4-fluor-fenilamina	382,2

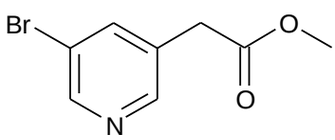
Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	EM $(M+H)^+$
259	6-cloro-2-{5-[(3-fluor-fenilamino)-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridina-3-carbaldehído (ejemplo 9) y 3-fluor-fenilamina	382,2
260	6-cloro-2-{5-[(4-cloro-fenilamino)-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridina-3-carbaldehído (ejemplo 9) y 4-cloro-fenilamina	398,2
261	6-cloro-2-{5-[(3-cloro-fenilamino)-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridina-3-carbaldehído (ejemplo 9) y 3-cloro-fenilamina	398,2
262	6-cloro-2-{5-[(1H-pirazol-3-ilamino)-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridina-3-carbaldehído (ejemplo 9) y 1H-pirazol-3-ilamina	354,2

Ejemplo 263

6-cloro-2-[5-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

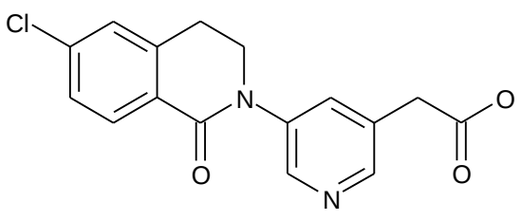


[A] (5-bromo-piridin-3-il)-acetato de metilo



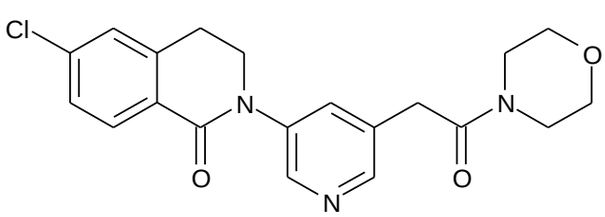
A una solución del ácido (5-bromo-piridin-3-il)-acético (4,2 g, 20 mmoles) en metanol (50 ml) se le añade lentamente a 0ºC el cloruro de tionilo (4,4 ml, 60 mmoles). Después de la adición se calienta la mezcla reaccionante a la temperatura de reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se concentra la mezcla reaccionante con vacío, se disuelve el residuo de nuevo en EtOAc (250 ml) y se lava con una solución acuosa de $NaHCO_3$ y salmuera. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose un producto en bruto (4,6 g, rendimiento cuantitativo) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: 230,1 y 232,0 ($M+H^+$).

[B] ácido [5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-acético



Se disuelven el (5-bromo-piridin-3-il)-acetato de metilo (230 mg, 1,0 mmoles), la 6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) (182 mg, 1,0 mmoles), el CuI (40 mg, 0,21 mmoles), el Cs_2CO_3 (650 mg, 2,0 mmoles) y el (+)-(1S,1S)-1,2-diaminociclohexano (0,1 ml, 0,8 mmoles) en dioxano (4,0 ml), se calienta la mezcla reaccionante resultante a 150ºC durante 2 horas, se vierte sobre H_2O (20 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un producto en bruto (230 mg, 72,5%) en forma de aceite ligeramente marrón. EM: 317,1 ($M+H^+$).

[C] 6-cloro-2-[5-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

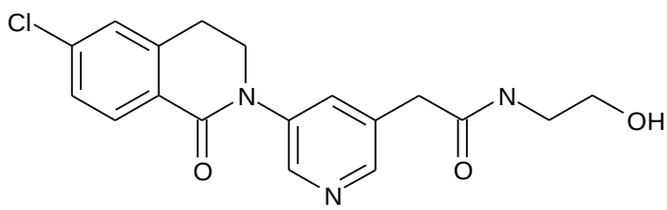


Se disuelven el ácido [5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-acético (50 mg, 0,16 mmoles), el HATU (122 mg, 0,32 mmoles), la Et_3N (64 mg,

0,64 mmoles) y la morfolina (56 mg, 0,64 mmoles) en DCM (4,0 ml) y se agita la mezcla reaccionante resultante a temperatura ambiente durante una noche. Después de la evaporación del DCM se disuelve el residuo de nuevo en EtOAc y se lava con salmuera. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, formándose un producto en bruto que se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (8,5 mg, 13,9%) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM: 386,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 264

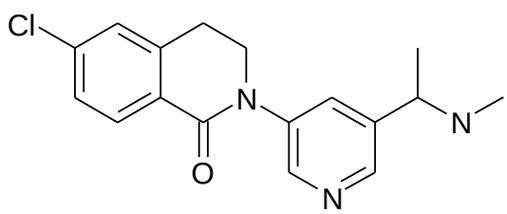
2-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida



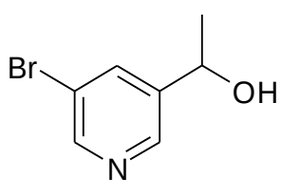
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 263 [C] empleando el ácido [5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-iso-quinolin-2-il)-piridin-3-il]-acético y el 2-amino-etanol como materiales de partida. EM: 360,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 265

6-cloro-2-[5-(1-metilamino-etil)-piridin-3-il]-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona



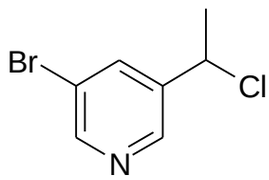
[A] 1-(5-bromo-piridin-3-il)-etanol



Se añade por goteo a -78ºC el bromuro de metilmagnesio (1 M en THF, 12 ml, 12 mmoles) a una solución del 5-bromo-piridina-3-carbaldehído (1,85, 10 mmoles) en THF seco (20 ml). Se calienta la mezcla resultante lentamente a 0ºC durante

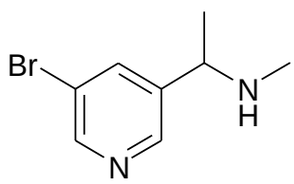
un período de 2 horas y se trata con una solución acuosa saturada de NH_4Cl. Después de extraer con DCM, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado como producto en bruto (1,9 g, 98%).

[B] 3-bromo-5-(1-cloro-etil)-piridina



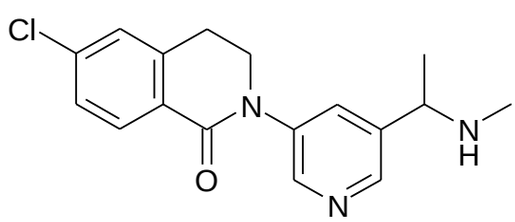
A una solución del 1-(5-bromo-piridina-3-il)-etanol (201 mg, 1 mmol) en DCM (10 ml) se le añade por goteo el cloruro de tionilo (200 µl). Se calienta la mezcla reaccionante resultante a reflujo durante 3 horas y después se elimina el disolvente con vacío, formándose un producto en bruto en forma de sólido blanco. Se emplea este directamente en el paso siguiente sin más purificación.

[C] [1-(5-bromo-piridin-3-il)-etil]-metil-amina



A una solución de la 3-bromo-5-(1-cloro-etil)-piridina (221 mg, 1 mmol) en DMF (10 ml) se le añade el clorhidrato de la metilamina (134 mg, 2 mmoles) y el K_2CO_3 (572 mg, 4 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante resultante a reflujo durante 3 horas y se trata con H_2O. Después de extraer con DCM, se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de producto en bruto que se emplea directamente en el paso siguiente sin más purificación.

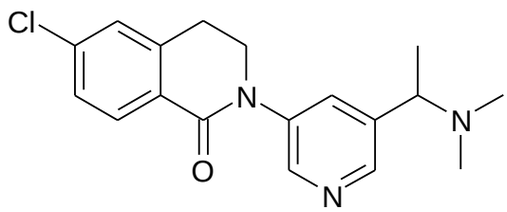
[D] 6-cloro-2-[5-(1-metilamino-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona



Se disuelven la 6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) (36 mg, 0,2 mmoles), la [1-(5-bromo-piridin-3-il)-etil]-metil-amina (85,6 mg, 0,4 mmoles), el CuI (3,8 mg, 0,02 mmoles), la (1S, 2S)-ciclohexano-1,2-diamina (4,5 mg, 0,04 mmoles) y el Cs_2CO_3 (130 mg, 0,4 mmoles) en 1,4-dioxano (5 ml). Se hace reaccionar la mezcla por calentamiento con microondas a 150ºC durante 2,5 horas, se vierte sobre H_2O (15 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 10 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, formándose un producto en bruto que se purifica mediante HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (15 mg, 26%) en forma de sólido blanco. EM: 316,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 266

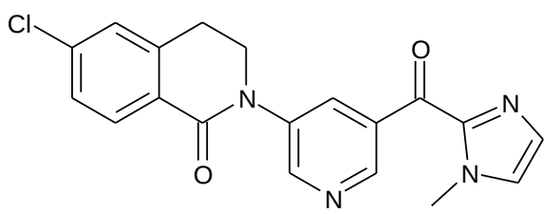
6-cloro-2-[5-(1-dimetilamino-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona



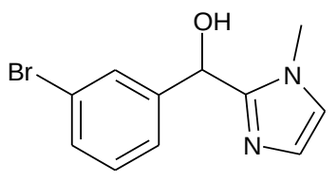
De modo similar a los procedimientos descritos para la obtención del ejemplo 265 se obtiene el compuesto epigrafiado empleando la dimetilamina (paso C) y la [1-(5-bromo-piridin-3-il)-etil]-dimetil-amina (paso D) como materiales de partida correspondientes. EM: 330,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 267

6-cloro-2-[5-(1-metil-1H-imidazol-2-carbonil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

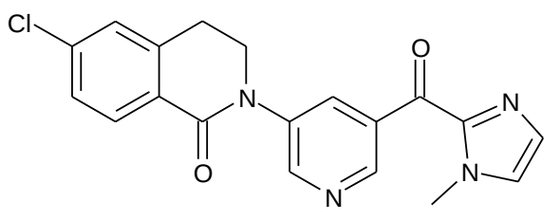


[A] (5-bromo-piridin-3-il)-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-metanol



En atmósfera de N_2 se añade a -78ºC el n-BuLi (0,16 ml, 1,6 M, 1,0 mmoles) a una solución del 1-metil-1H-imidazol (82 mg, 1,0 mmoles) en THF (10 ml) y se agita la mezcla reaccionante a -78ºC durante 0,5 horas; se añade el 5-bromo-piridina-3-carbaldehído (186 mg, 1,0 mmoles) a la solución anterior y se continúa la agitación a -78ºC durante 2 horas más. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua (5,0 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 50 ml). Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, formándose un producto en bruto (210 mg, 78,4%) en forma de sólido blanco. EM: 268,1 y 270,1 ($M+H^+$).

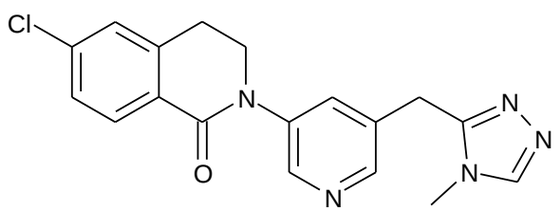
[B] 6-cloro-2-[5-(1-metil-1H-imidazol-2-carbonil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona



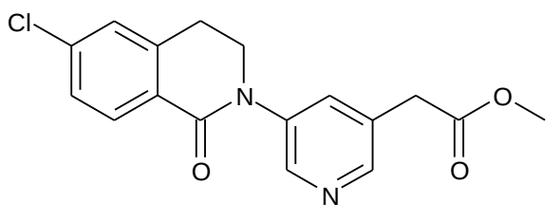
Se disuelven el (5-bromo-piridin-3-il)-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-metanol (150 mg, 0,56 mmoles), la 6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (90 mg, 0,49 mmoles) (compuesto intermedio A-2), el CuI (30 mg, 0,16 mmoles), el Cs_2CO_3 (330 mg, 1,0 mmoles) y el (+)-(1S,1S)-1,2-diaminociclohexano (0,08 ml, 0,64 mmoles) en dioxano (4,0 ml). Se calienta la mezcla resultante a 150ºC durante 2 horas, se vierte sobre H_2O (50 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 75 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, formándose un producto en bruto que se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (4,5 mg, 2,5%) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM: 367,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 268

6-cloro-2-[5-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

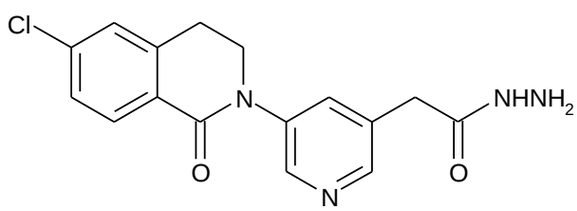


[A] [5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-acetato de metilo



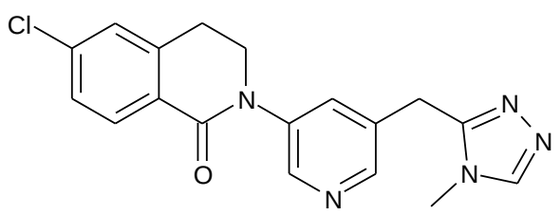
A una solución del ácido [5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-acético (ejemplo 263 [B]) (217 mg, 0,68 mmoles) en metanol (25 ml) se le añade lentamente a 0ºC el cloruro de tionilo (0,44 ml, 6,0 mmoles). Después de la adición se calienta la mezcla reaccionante a 80ºC durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentra con vacío, se disuelve el residuo en EtOAc (150 ml) y se lava con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose un producto en bruto (224 mg, rendimiento cuantitativo) en forma de aceite ligeramente marrón. EM: 331,1 ($M+H^+$).

[B] hidrazida del ácido [5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-acético



Se disuelven el [5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-iso-quinolin-2-il)-piridin-3-il]-acetato de metilo (100 mg, 0,30 mmoles) y la hidrazina monohidratada (0,75 ml) en etanol (8,0 ml), se calienta la mezcla reaccionante a 90ºC durante 3 h, se enfría y se concentra con vacío, obteniéndose un producto en bruto (100 mg, rendimiento cuantitativo) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM: 331,1 ($M+H^+$).

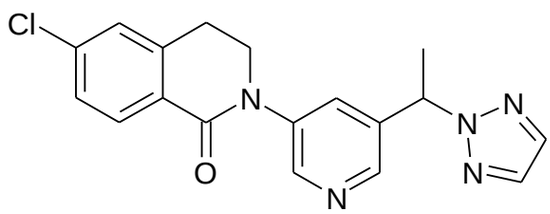
[C] 6-cloro-2-[5-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona



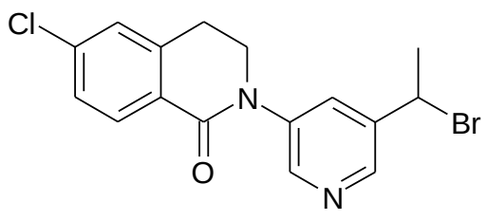
En un tubo sellado de 5 ml se disuelven la hidrazida del ácido [5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-acético (100 mg, 0,30 mmoles) y el ortoformiato de trimetilo (0,07 ml) en dioxano (0,8 ml) y se calienta a 100ºC durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se añaden la metilamina (1,0 ml, 2,0 M en THF), el ácido acético (0,03 ml) y dioxano (2,0 ml). Se sella de nuevo el vial y se calienta a 130ºC durante 2 horas. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, formándose un producto en bruto que se purifica mediante HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (8,3 mg, 7,8%) en forma de aceite ligeramente amarillento. EM: 354,1 $(M+H^+)$.

Ejemplo 269

6-cloro-2-[5-(1-[1,2,3]triazol-2-il-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

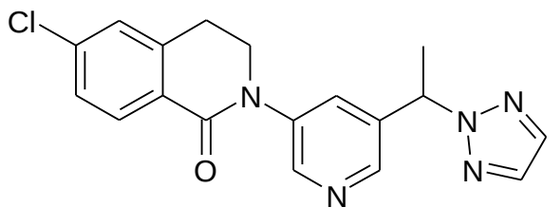


[A] 2-[5-(1-bromo-etil)-piridin-3-il]-6-cloro-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona



Se añade por goteo a 0ºC el PBr_3 (541 mg, 2 mmoles) a una solución de la 6-cloro-2-[5-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 13) (302 mg, 1 mmol) en 5 ml de DCM. Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 2 horas, después se neutraliza con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con DCM (10 ml, 2 x). Se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un producto en bruto en forma de aceite que se emplea en el paso siguiente sin más purificación (380 mg, 100%). EM: 365,2 $(M+H)^+$.

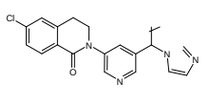
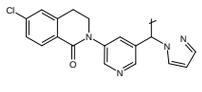
[B] 6-cloro-2-[5-(1-[1,2,3]triazol-2-il-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

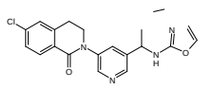
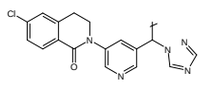
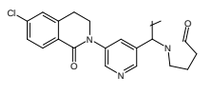
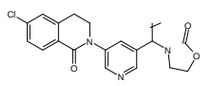
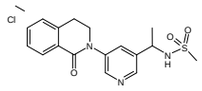
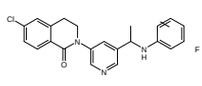


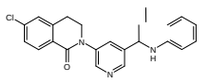
Se añade a 0ºC el NaH (30 mg, 0,12 mmoles) a una solución de 2H-[1,2,3]triazol (8,3 mg, 0,12 mmoles) en DMF (5 ml), se agita la mezcla reaccionante resultante durante 10 min y se le añade la 2-[5-(1-bromo-etil)-piridin-3-il]-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (36,5 mg, 0,1 mmoles). Después de agitar la mezcla a t.amb. durante 1 hora más, se vierte sobre agua-hielo (5 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 10 ml). Se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran con vacío, formándose un producto en bruto que se purifica mediante HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (7,5 mg, 21%) en forma de sólido blanco. EM: 354,2 ($M+H^+$).

Los compuestos que figuran en la siguiente tabla 8 se obtienen de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 269 empleando materiales de partida apropiados.

Tabla 8

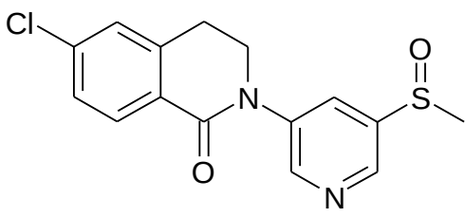
Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	EM $(M+H)^+$
270	6-cloro-2-[5-(1-imidazol-1-il-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		2-[5-(1-bromo-etil)-piridin-3-il]-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 269[A]) y 1H-imidazol	353,1
271	6-cloro-2-[5-(1-pirazol-1-il-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		2-[5-(1-bromo-etil)-piridin-3-il]-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 269[A]) y 1H-pirazol	353,1

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	EM $(M+H)^+$
272	6-cloro-2-{5-[1-(oxazol-2-ilamino)-etil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		2-[5-(1-bromo-etil)-piridin-3-il]-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 269[A]) y oxazol-2-ilamina	369,1
273	6-cloro-2-[5-(1-[1,2,4]-triazol-1-il-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		2-[5-(1-bromo-etil)-piridin-3-il]-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 269[A]) y 1H-[1,2,4]triazol	354,2
274	6-cloro-2-{5-[1-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		2-[5-(1-bromo-etil)-piridin-3-il]-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 269[A]) y pirrolidin-2-ona	370,2
275	6-cloro-2-{5-[1-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-etil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		2-[5-(1-bromo-etil)-piridin-3-il]-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 269[A]) y oxazolidin-2-ona	372,1
276	N-{1-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-etil}-metanosulfonamida		2-[5-(1-bromo-etil)-piridin-3-il]-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 269[A]) y metanosulfonamida	380,2
277	6-cloro-2-{5-[1-(3-fluor-fenilamino)-etil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		2-[5-(1-bromo-etil)-piridin-3-il]-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 269[A]) y 3-fluor-fenilamina	396,2

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	EM $(M+H)^+$
278	6-cloro-2-[5-(1-fenil-amino-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		2-[5-(1-bromo-etil)-piridin-3-il]-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 269[A]) y fenilamina	378,2

Ejemplo 279

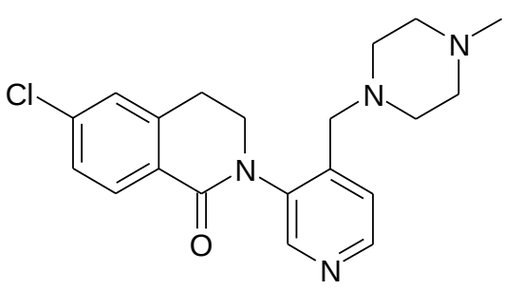
6-cloro-2-(5-metanosulfinil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona



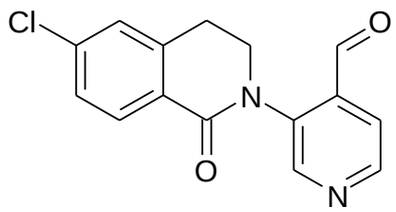
Se añade el MCPBA (17,3 mg, 0,1 mmoles) a una solución de la 6-cloro-2-(5-metilsulfanil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 59) (30,5 mg, 0,1 mmoles) en DCM (2 ml). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 2 horas, se neutraliza con una solución acuosa de NaOH al 5% y se extrae con DCM (5 ml, 2 x). Se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran con vacío, formándose un producto en bruto que se purifica mediante HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (6 mg, 19%) en forma de sólido blanco. EM: 321,1 $(M+H^+)$.

Ejemplo 280

6-cloro-2-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

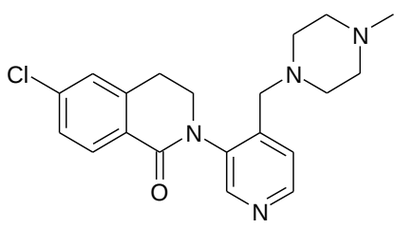


[A] 5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridina-3-carbaldehído



Se añaden el CuI (190 mg, 1 mmol), la (1S,2S)-ciclohexano-1,2-diamina (228 mg, 2 mmoles) y el Cs_2CO_3 (6,5 g, 20 mmoles) a una solución de la 6-cloro-3,4-dihidro-2H-iso-quinolin-1-ona (1,82 g, 10 mmoles, compuesto intermedio A-2) y el 5-bromo-piridina-4-carbaldehído (3,72 g, 20 mmoles) en dioxano (15 ml). Se calienta la mezcla reaccionante con microondas a 150ºC durante 2,5 horas, se vierte sobre H_2O (50 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 20 ml). Se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran con vacío, formándose un producto en bruto (2,0 g, 70%) en forma de aceite marrón. EM: 287,0 ($M+H^+$).

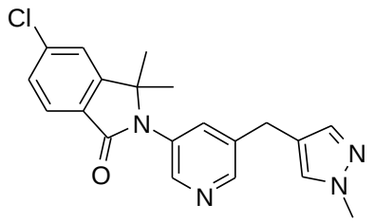
[B] 6-cloro-2-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona



Se añade el $NaBH(OAc)_3$ (84 mg, 0,4 mmoles) a una solución del 5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridina-4-carbaldehído (28,6 mg, 0,1 mmoles) y la 1-metil-piperazina (10 mg 0,1 mmoles) en DCM y MeOH (10 ml, 1:1). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche, se vierte sobre agua-hielo (10 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 10 ml). Se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con $MgSO_4$ anhidro, se filtran y se concentran con vacío, formándose un producto en bruto que se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (7,2 mg, 16%) en forma de sólido blanco. EM: 371,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 281

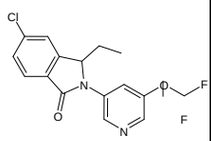
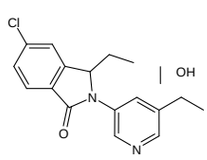
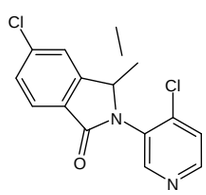
5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

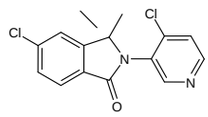
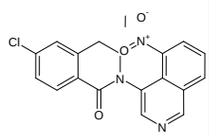
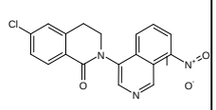
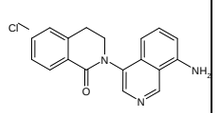
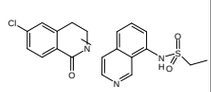
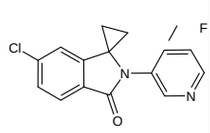
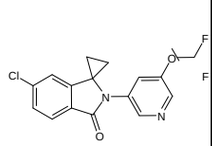
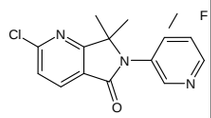


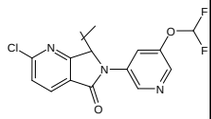
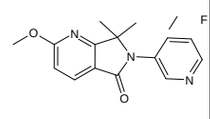
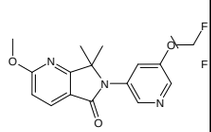
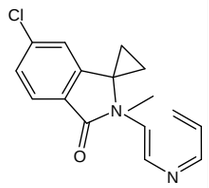
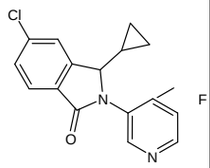
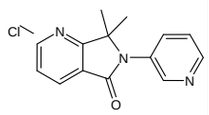
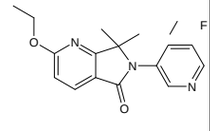
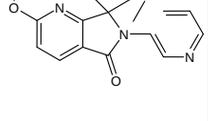
De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 204 se emplean la 5-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-12-1) y el 1-metilpirazol-4-boronato de pinacol, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillento (rendimiento = 15%). EM: 367,2 ($M+H^+$).

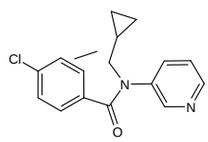
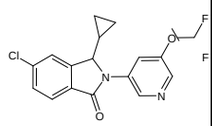
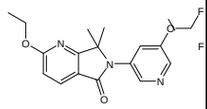
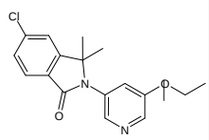
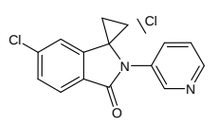
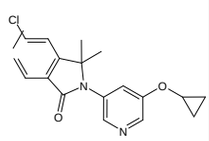
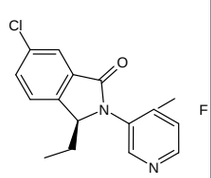
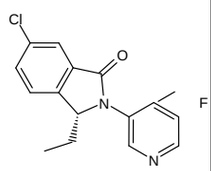
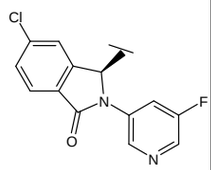
Los compuestos que figuran en la siguiente tabla 9 se obtienen de modo similar a los procedimientos descritos para la obtención de los compuestos de los ejemplos 1, 2 ó 3[B] empleando materiales de partida apropiados y realizando después la separación por HPLC quiral prep., si procede.

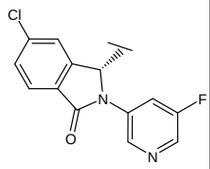
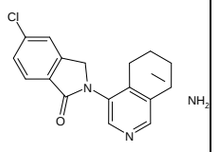
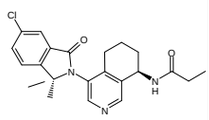
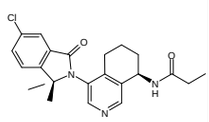
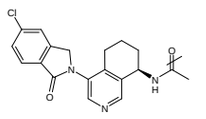
Tabla 9

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	Obtención similar al ejemplo	EM $(M+H)^+$
282	5-cloro-2-(5-difluormetoxi-piridin-3-il)-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-13-1) y 3-bromo-5-difluormetoxi-piridina	2	339,2
283	5-cloro-3-etil-2-[5-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-13-1) y 1-(5-bromo-piridin-3-il)-etanol	2	317,3
284	5-cloro-2-(4-cloro-piridin-3-il)-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-13-1) y 3-bromo-4-cloro-piridina	2	307,2

285	5-cloro-2-(4-cloro-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-di-hidro-isoindol-1-ona		5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-12) y 3-bromo-4-cloro-piridina	2	307,2
286	6-cloro-5'-nitro-3,4-dihidro-[2,4']-biisoquinolinil-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 4-bromo-5-nitro-isoquinolina	2	354,1
287	6-cloro-8'-nitro-3,4-dihidro-[2,4']-biisoquinolinil-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 4-bromo-8-nitro-isoquinolina	2	354,2
288	8'-amino-6-cloro-3,4-dihidro-[2,4']-biisoquinolinil-1-ona		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 4-bromo-iso-quinolin-8-ilamina	2	324,1
289	(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-[2,4']-biisoquinolinil-8'-il)-amida del ácido etanosulfónico		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y (4-bromo-iso-quinolin-8-il)-amida del ácido etanosulfónico	2	416,0
290	6'-cloro-2'-(5-fluorpiridin-3-il)-espiro[ciclo-propano-1,1'-iso-indol]-3'(2'H)-ona		6'-cloroespiro[ciclo-propano-1,1'-iso-indolin]-3'-ona (compuesto intermedio A-22) y 3-bromo-5-fluor-piridina	2	289,1
291	6'-cloro-2'-[5-(difluormetoxi)-piridin-3-il]espiro-[ciclopropano-1,1'-isoindol]-3'(2'H)-ona		6'-cloroespiro[ciclo-propano-1,1'-iso-indolin]-3'-ona (compuesto intermedio A-22) y 3-bromo-5-difluormetoxi-piridina	3[B]	337,2
292	2-cloro-6-(5-fluor-piridin-3-il)-7,7-dimetil-6,7-di-hidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona		2-cloro-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (compuesto intermedio A-16) y 3-bromo-5-fluor-piridina	2	292,1

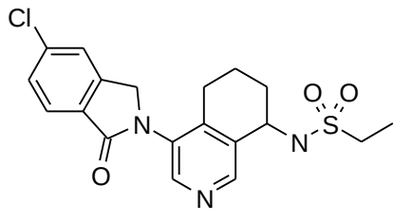
293	2-cloro-6-(5-difluormetoxi-piridin-3-il)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona		2-cloro-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (compuesto intermedio A-16) y 3-bromo-5-difluormetoxi-piridina	2	340,1
294	6-(5-fluor-piridin-3-il)-2-metoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona		2-metoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (compuesto intermedio A-17) y 3-bromo-5-fluor-piridina	2	288,2
295	6-(5-difluormetoxi-piridin-3-il)-2-metoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo-[3,4-b]piridin-5-ona		2-metoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (compuesto intermedio A-17) y 3-bromo-5-difluormetoxi-piridina	2	336,2
296	6'-cloro-2'-(piridin-3-il)espiro-[ciclopropano-1,1'-isoindol]-3'(2'H)-ona		6'-cloroespiro[ciclo-propano-1,1'-iso-indolin]-3'-ona (compuesto intermedio A-22) y 3-bromo-piridina	2	271,1
297	5-cloro-3-ciclo-propil-2-(5-fluor-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-3-ciclopropil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-15) y 3-bromo-piridina	2	303,2
298	2-cloro-7,7-dimetil-6-piridin-3-il-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]-piridin-5-ona		2-cloro-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (compuesto intermedio A-16) y 3-bromo-piridina	2	274,1
299	2-etoxi-6-(5-fluor-piridin-3-il)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona		2-etoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]-piridin-5-ona (compuesto intermedio A-18) y 3-bromo-5-fluor-piridina	2	302,2
300	2-metoxi-7,7-dimetil-6-piridin-3-il-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]-piridin-5-ona		2-metoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (compuesto intermedio A-17) y 3-bromo-piridina	2	N.D.

301	5-cloro-3-ciclo-propil-2-piridin-3-il-2,3-dihidro-iso-indol-1-ona		5-cloro-3-ciclopropil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-15) y 3-bromo-piridina	2	285,1
302	5-cloro-3-ciclo-propil-2-(5-difluor-metoxi-piridin-3-il)-2,3-dihidro-iso-indol-1-ona		5-cloro-3-ciclopropil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-15) y 3-bromo-5-difluor-metoxi-piridina	2	351,1
303	6-(5-difluormetoxi-piridin-3-il)-2-etoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo-[3,4-b]piridin-5-ona		2-etoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]-piridin-5-ona (compuesto intermedio A-18) y 3-bromo-5-di-fluormetoxi-piridina	2	350,1
304	5-cloro-2-(5-iso-propoxi-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-12) y 3-bromo-5-isopropoxi-piridina	3[B]	331,1
305	6'-cloro-2'-(4-cloropiridin-3-il)-espiro[ciclo-propano-1,1'-iso-indol]-3'(2'H)-ona		6'-cloroespiro[ciclo-propano-1,1'-iso-indolin]-3'-ona (com-puesto intermedio A-22) y 3-bromo-4-cloro-piridina	2	305,0
306	5-cloro-2-(5-ciclo-propoxi-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-12) y 3-bromo-5-ciclopropoxi-piridina	3[B]	329,1
307	(S o R)-6-cloro-3-etil-2-(5-fluor-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		(S o R)-6-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-13-2b) y 3-bromo-piridina	2	291,2
308	(R o S)-6-cloro-3-etil-2-(5-fluor-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		(R o S)-6-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-13-2a) y 3-bromo-piridina	2	291,2
309	(R o S)-5-cloro-3-etil-2-(5-fluor-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		(R o S)-5-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-13-1a) y 3-bromo-piridina	2	291,2

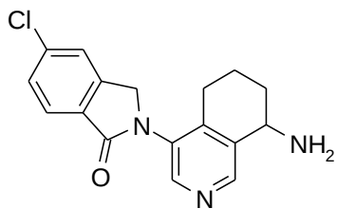
310	(S o R)-5-cloro-3-etil-2-(5-fluor-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		(S o R)-5-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-13-1b) y 3-bromo-piridina	2	291,2
311	2-(8-amino-5,6,7,8-tetrahidro-iso-quinolin-4-il)-5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 4-bromo-5,6,7,8-tetra-hidro-isoquinolin-8-ilamina (compuesto intermedio B-12 [A])	3[B]	314,2
312	N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-1-etil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida		(R o S)-5-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-13-2a) y (+)-(R)-N-(4-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-iso-quinolin-8-il)-propionamida (obt. por separación del compuesto interme-dio B-12 por HPLC prep. quiral)	3[B]	398,1
313	N-[(R o S)-4-((S o R)-5-cloro-1-etil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida		(S o R)-5-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-13-2b) y (+)-(R)-N-(4-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-iso-quinolin-8-il)-propionamida (obt. por separación del compuesto interme-dio B-12 por HPLC prep. quiral)	3[B]	398,1
314	N-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetra-hidro-isoquinolin-8-il]-propionamida		5-cloro-2,3-dihidro-iso-indol-1-ona y N-(4-bromo-5,6,7,8-tetra-hidro-isoquinolin-8-il)-propionamida (com-puesto intermedio B-12)	3[B]	370,1

Ejemplo 315

[4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico

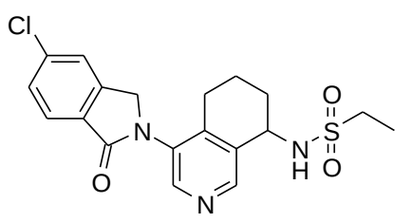


[A] 2-(8-amino-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



En un tubo sellado de 25 ml se disuelven la 5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (801 mg, 4,8 mmoles), la 4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-ilamina (compuesto intermedio B-12 [A], 999 mg, 4,4 mmoles), el CuI (200 mg, 1,1 mmoles), el Cs_2CO_3 (3,0 g, 9,2 mmoles) y el (+)-(S,S)-1,2-diaminociclo-hexano (0,4 ml, 3,2 mmoles) en dioxano (16 ml). Se calienta la mezcla reaccionante resultante a 150ºC durante 3 horas, se vierte sobre H_2O (50 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 125 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, formándose un producto en bruto, que se purifica por cromatografía flash a través de gel de sílice (gradiente de EtOAc del 30 al 100% en hexano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,2 g, 80%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: 314,2 ($M+H^+$).

[B] [4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etano-sulfónico

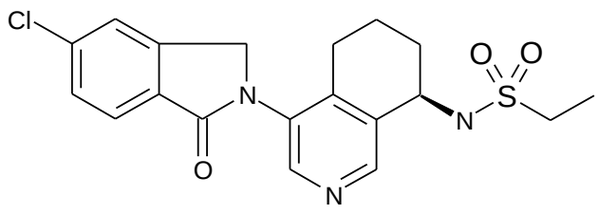


A una solución agitada de la 2-(8-amino-5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolin-4-il)-5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (156 mg, 0,5 mmoles) y la Et_3N (210 µl) en DCM (10 ml) se le añade a 0ºC el cloruro de etanosulfonilo (48 µl mg, 0,5 mmoles) y se continúa la agitación a 0ºC durante 1 h. Se extrae la mezcla resultante con EtOAc (2 x 50

ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran, formándose el compuesto epigrafiado. Se separa el residuo mediante HPLC preparativa, obteniéndose una mezcla racémica del compuesto epigrafiado (170 mg, 84 %) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: 406,1 ($M+H^+$).

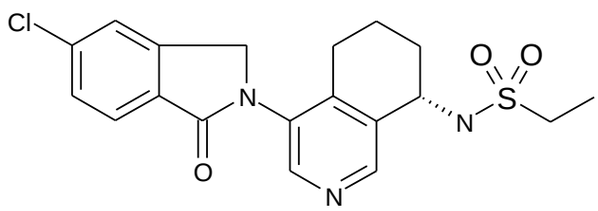
Ejemplo 316

(+)-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico



Ejemplo 317

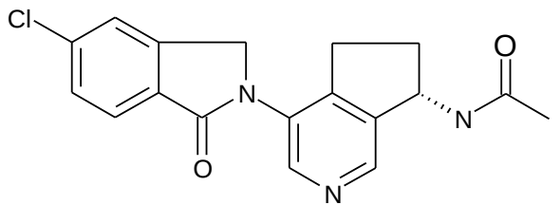
(-)-[(S o R)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico



Se separa por HPLC quiral la mezcla racémica de la [4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico (170 mg, ejemplo 315), obteniéndose la (+)-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico (47 mg, ejemplo 316), EM: 406,2 ($M+H^+$) y la (-)-[(S o R)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico (39 mg, ejemplo 317). EM: 406,2 $(M+H)^+$.

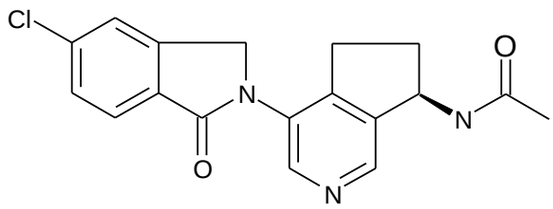
Ejemplo 318

(-)-N-[(S o R)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-acetamida

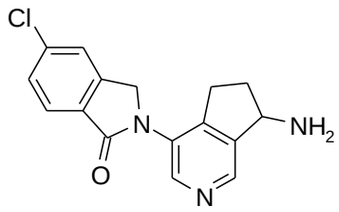


Ejemplo 319

(+)-N-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-acetamida

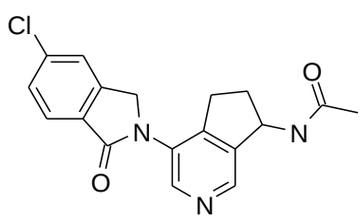


[A] 2-(7-amino-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-4-il)-5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



En un tubo sellado de 25 ml se disuelven la 5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (801 mg, 4,8 mmoles), la 4-bromo-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-ilamina (compuesto intermedio B-18 [C], 937 mg, 4,4 mmoles), el CuI (200 mg, 1,1 mmoles), el Cs_2CO_3 (3,0 g, 9,2 mmoles) y el (+)-(S,S)-1,2-diaminociclo-hexano (0,4 ml, 3,2 mmoles) en dioxano (16 ml). Se calienta la mezcla reaccionante resultante a 150ºC durante 3 horas, se vierte sobre H_2O (50 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 125 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, formándose un producto en bruto que se purifica por cromatografía flash a través de gel de sílice (gradiente de EtOAc del 30 al 100% en hexano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,02 g, 80%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: 300,2 ($M+H^+$).

[B] N-[4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-acetamida

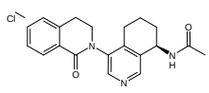
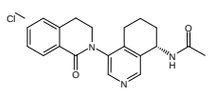


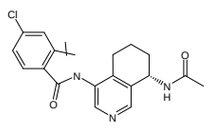
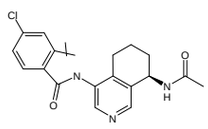
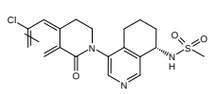
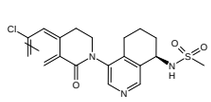
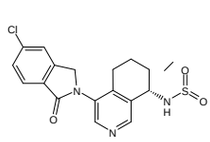
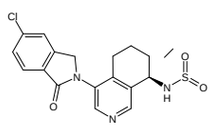
A una solución agitada de la 2-(7-amino-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-4-il)-5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (126 mg, 0,42 mmoles) y la Et_3N (1,0 ml) en DCM (10 ml)

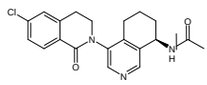
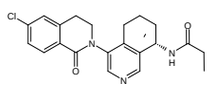
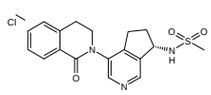
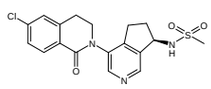
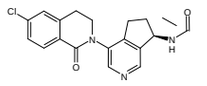
se le añade a 0ºC el cloruro de acetilo (0,032 ml, 0,44 mmoles) y se agita a 0ºC durante 1 hora. Se extrae la mezcla resultante con EtOAc (2 x 100 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc del 0 al 50% en heptano, generándose una mezcla racémica del compuesto epigrafiado (121 mg, 85 %) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: 342,1 $(M+H^+)$. Se separa esta mezcla racémica por HPLC quiral, obteniéndose la (-)-N-[(S o R)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]-piridin-7-il]-acetamida (33 mg, ejemplo 318), EM: 342,1 $(M+H^+)$ y la (+)-N-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-acetamida (27 mg, ejemplo 319). EM: 342,1 $(M+H)^+$.

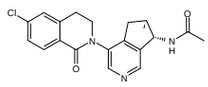
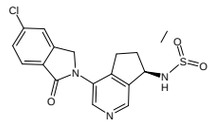
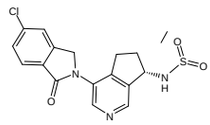
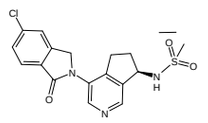
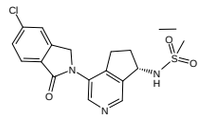
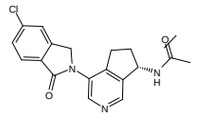
Los compuestos que figuran en la siguiente tabla 10 se obtienen de modo similar a los procedimientos descritos para la obtención de los compuestos de los ejemplos 316 y 317 ó 318 y 319, empleando materiales de partida apropiados.

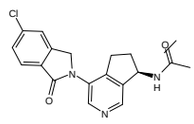
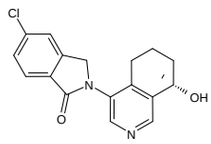
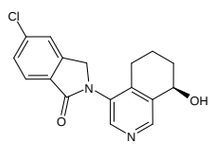
Tabla 10

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	Signo de rotación óptica	EM $(M+S)^+$
320	N-((R o S)-6-cloro-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-1H-[2,4']biisoquinolinil-8'-il)-acetamida		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il-amina (compuesto intermedio B-12[A])	(+)	370,0
321	N-((S o R)-6-cloro-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-1H-[2,4']biisoquinolinil-8'-il)-acetamida		igual que el ejemplo 320	(-)	370,0

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	Signo de rotación óptica	EM $(M+S)^+$
322	N-[(S o R)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetra-hidro-isoquinolin-8-il]-acetamida		5-cloro-2,3-di-hidro-isoindol-1-ona y 4-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-iso-quinolin-8-il-amina (com-puesto inter-medio B-12[A])	(-)	356,1
323	N-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetra-hidro-isoquinolin-8-il]-acetamida		igual que el ejemplo 322	(+)	356,1
324	N-((S o R)-6-cloro-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-1H-[2,4']biiso-quinolinil-8'-il)-metanosulfonamida		6-cloro-3,4-di-hidro-2H-iso-quinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 4-bromo-5,6,7,8-tetra-hidro-iso-quinolin-8-il-amina (com-puesto inter-medio B-12[A])	(-)	406,0
325	N-((R o S)-6-cloro-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-1H-[2,4']biiso-quinolinil-8'-il)-metanosulfonamida		igual que el ejemplo 324	(+)	406,0
326	N-[(S o R)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetra-hidro-isoquinolin-8-il]-metano-sulfonamida		5-cloro-2,3-di-hidro-isoindol-1-ona y 4-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-iso-quinolin-8-il-amina (com-puesto inter-medio B-12[A])	(-)	392,1
327	N-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetra-hidro-isoquinolin-8-il]-metano-sulfonamida		igual que el ejemplo 326	(+)	392,1

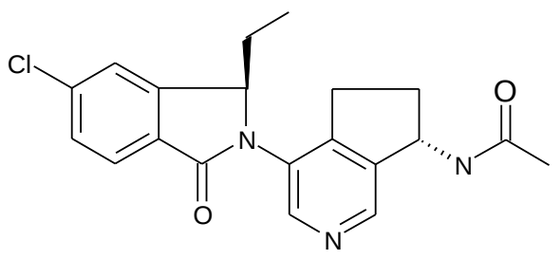
Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	Signo de rotación óptica	EM $(M+S)^+$
328	N-((R o S)-6-cloro-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-1H-[2,4']biisoquinolinil-8'-il)-propionamida		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 4-bromo-5,6,7,8-tetra-hidro-isoquinolin-8-il-amina (compuesto intermedio B-12[A])	(+)	384,1
329	N-((S o R)-6-cloro-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-1H-[2,4']biisoquinolinil-8'-il)-propionamida		igual que el ejemplo 328	(-)	384,1
330	N-[(S o R)-4-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]-piridin-7-il]-metanosulfonamida		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 4-bromo-6,7-dihidro-5H-[2]-piridin-7-il-amina (compuesto intermedio B-18[C])	(-)	392,1
331	N-[(R o S)-4-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]-piridin-7-il]-metanosulfonamida		igual que el ejemplo 330	(+)	392,1
332	N-[(R o S)-4-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]-piridin-7-il]-acetamida		6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto intermedio A-2) y 4-bromo-6,7-dihidro-5H-[2]-piridin-7-il-amina (compuesto intermedio B-18[C])	(+)	356,1

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	Signo de rotación óptica	EM $(M+S)^+$
333	N-[(S o R)-4-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]-piridin-7-il]-acetamida		igual que el ejemplo 332	(-)	356,1
334	N-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-metanosulfonamida		5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 4-bromo-6,7-dihidro-5H-[2]-piridin-7-il-amina (compuesto intermedio B-18[C])	(+)	378,1
335	N-[(S o R)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-metanosulfonamida		igual que el ejemplo 334	(-)	378,1
336	[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]-piridin-7-il]-amida del ácido etanosulfónico		5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 4-bromo-6,7-dihidro-5H-[2]-piridin-7-il-amina (compuesto intermedio B-18[C])	(+)	392,1
337	[(S o R)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]-piridin-7-il]-amida del ácido etanosulfónico		igual que el ejemplo 336	(-)	392,1
338	N-[(S o R)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-propionamida		5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 4-bromo-6,7-dihidro-5H-[2]-piridin-7-il-amina (compuesto intermedio B-18[C])	(-)	356,2

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	Signo de rotación óptica	EM $(M+S)^+$
339	N-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-propionamida		igual que el ejemplo 338	(+)	356,2
340	5-cloro-2-((S)-8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 4-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-ol (compuesto intermedio B-11)	(-)	315,1
341	5-cloro-2-((R)-8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroiso-quinolin-8-ol (compuesto intermedio B-11)	(+)	315,1

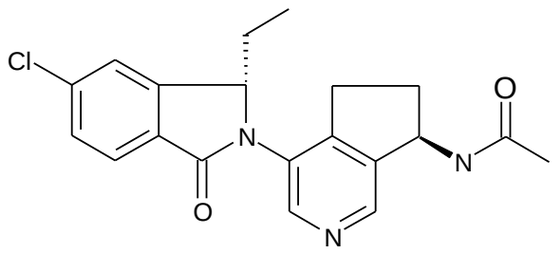
Ejemplo 342

(+)-N-[(S o R)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-di-hidroisoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-acetamida



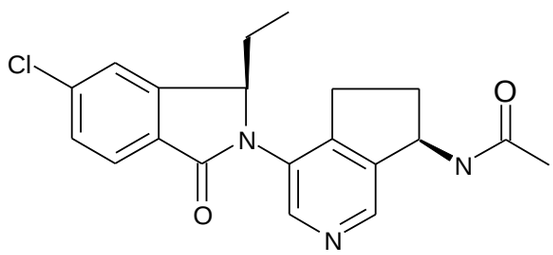
Ejemplo 343

(-)-N-[(R o S)-4-((S o R)-5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-acetamida



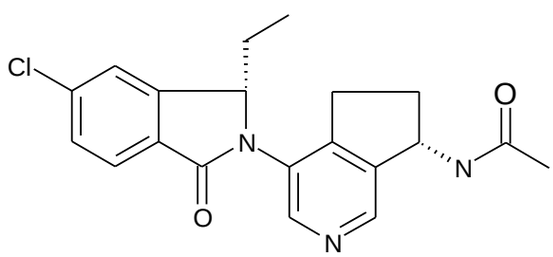
Ejemplo 344

(+)-N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-di-hidroisoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-acetamida

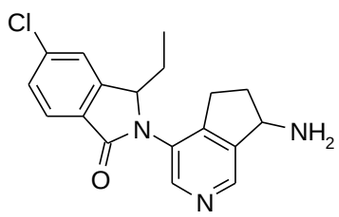


Ejemplo 345

(-)-N-[(S o R)-4-((S o R)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-di-hidroisoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-acetamida



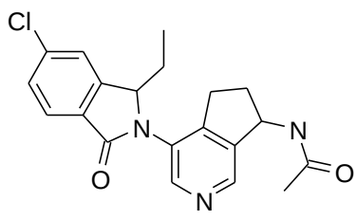
[A] 2-(7-amino-6,7-dihidro-5H[2]piridin-4-il)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



Se disuelve una mezcla de la 5-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-13-1, 390 mg, 2 mmoles), la 4-bromo-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-ilamina (compuesto intermedio B-18[C], 318 mg, 1,5 mmoles), el CuI (38 mg, 0,2 mmoles), la (1S, 2S)-ciclohexano-1,2-diamina (45 mg, 0,4 mmoles) y el $CsCO_3$ (750 mg, 4 mmoles) en dioxano (10 ml). Se calienta la mezcla reaccionante resultante a

140ºC durante 12 horas, se enfría a temperatura ambiente, se filtra a través de un lecho de gel de sílice (0,5 - 1 cm) y se lava con éter de dietilo. Se reúnen los líquidos filtrados y se concentran con vacío, formándose un producto en bruto que se emplea en el paso siguiente de la reacción sin purificación. EM: 328,1 ($M+H^+$).

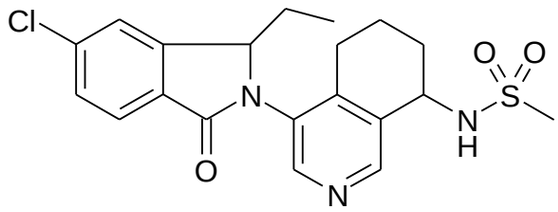
[B] N-[4-(5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il-acetamida



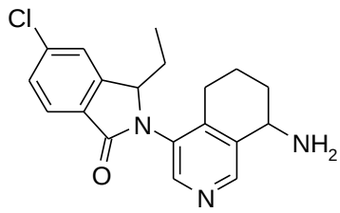
A una solución de la 2-(7-amino-6,7-dihidro-5H[2]-piridin-4-il)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (490 mg, 1,5 mmoles) en DCM (15 ml) se le añaden a 0ºC la Et_3N (3 mmoles) y el cloruro de acetilo (156 mg, 2 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante resultante a temperatura ambiente durante 1 hora, se vierte sobre HCl 1 N en dioxano (15 ml) y se lava con EtOAc (15 ml x 2). Después se decanta la fase orgánica, se ajusta la fase acuosa a pH > 8 con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se extrae con EtOAc (20 ml x 2), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran con vacío, formándose el producto deseado (228 mg, 62%) como mezcla de cuatro diastereómeros, que se somete a separación mediante SFC (IC 250 mm x 50 mm, 5 µm, fase móvil A: CO_2 supercrítico, B: IPA (+ 0,05% de NH_3-H_2O), A:B = 60:40 a 140 ml/min), formándose la (+)-N-[(S o R)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]-piridin-7-il]-acetamida (31 mg, ejemplo 342), EM: 370,1 ($M+H^+$), la (-)-N-[(R o S)-4-((S o R)-5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-acetamida (35 mg, ejemplo 343), EM: 370,1 ($M+H^+$), la (+)-N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-di-hidro-5H-[2]piridin-7-il]-acetamida (39 mg, ejemplo 344), EM: 370,1 ($M+H^+$) y la (-)-N-[(S o R)-4-((S o R)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-acetamida (34 mg, ejemplo 345), EM: 370,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 346

N-[4-(5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-metanosulfonamida

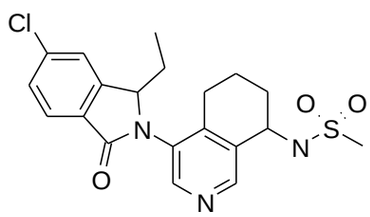


[A] 2-(8-amino-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-5-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



Se disuelve una mezcla de la 5-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-13-1, 390 mg, 2 mmoles), la 4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina-8-amina (compuesto intermedio B-12[A], 339 mg, 1,5 mmoles), el CuI (38 mg, 0,2 mmoles), la (1S, 2S)-ciclohexano-1,2-diamina (45 mg, 0,4 mmoles) y el $CsCO_3$ (750 mg, 4 mmoles) en dioxano (10 ml) y se calienta a 140ºC durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de gel de sílice (0,5 - 1 cm) y se enjuaga con éter de dietilo. Se reúne el líquido filtrado y se concentra con vacío, formándose un producto en bruto que se emplea en el paso siguiente de la reacción sin más purificación. EM: 342,1 ($M+H^+$)

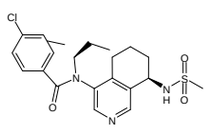
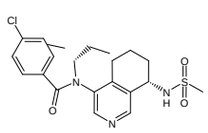
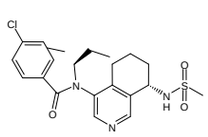
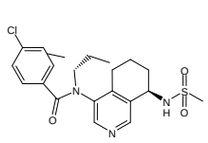
[B] N-[4-(5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-metanosulfonamida



A una solución de la 2-(8-amino-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-5-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (511,5 mg, 1,5 mmoles) en DCM (15 ml) se le añaden a 0ºC la Et_3N (3 mmoles) y el cloruro de metanosulfonilo (228 mg, 2 mmoles). Se agita

la mezcla reaccionante resultante a temperatura ambiente durante 1 hora, se vierte sobre HCl 1 N en dioxano (15 ml) y se lava con EtOAc (15 ml x 2). Después se decanta la fase orgánica y se basifica la fase acuosa a un pH > 8 con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Después de extraer con EtOAc (20 ml x 2), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (228 mg, 62%) como mezcla de cuatro diastereómeros. EM: 420,1 ($M+H^+$).

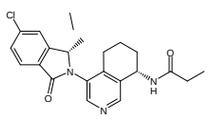
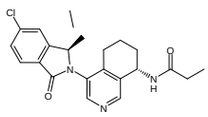
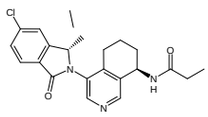
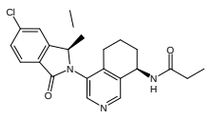
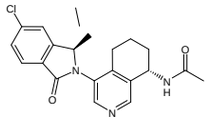
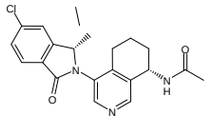
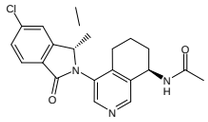
Se somete esta mezcla de diastereómeros a separación por SFC (IC 250 mm x 50 mm, 5 µm, fase móvil A: CO_2 supercrítico, B: IPA (+ 0,05% de NH_3-H_2O), A:B = 60:40 a 140 ml/min), obteniéndose cuatro diastereómeros individuales (ejemplos 347, 348, 349 y 350). EM: 420,1 ($M+H^+$).

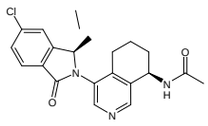
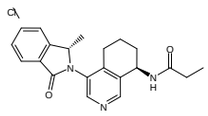
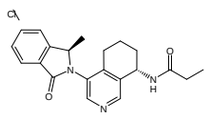
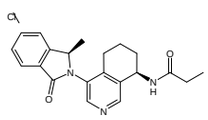
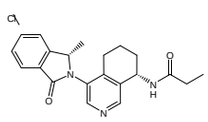
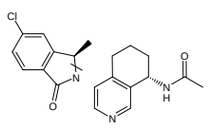
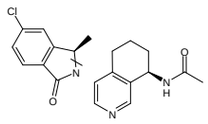
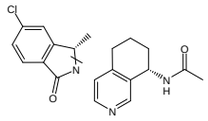
Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Signo de rotación óptica	EM $(M+S)^+$
347	N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-iso-quinolin-8-il]-metano-sulfonamida		(+)	420,1
348	N-[(S o R)-4-((S o R)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-iso-quinolin-8-il]-metano-sulfonamida		(-)	420,1
349	N-[(S o R)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-iso-quinolin-8-il]-metano-sulfonamida		(+)	420,1
350	N-[(R o S)-4-((S o R)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-iso-quinolin-8-il]-metano-sulfonamida		(-)	420,1

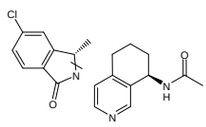
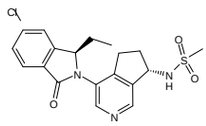
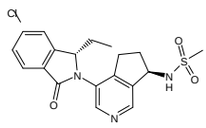
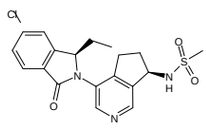
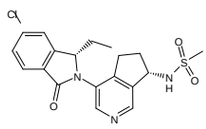
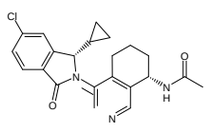
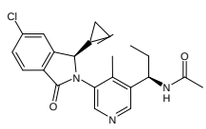
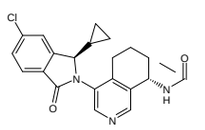
Los compuestos que figuran en la siguiente tabla 11 se obtienen de modo similar a los procedimientos descritos para la obtención de los compuestos de los

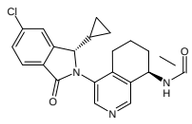
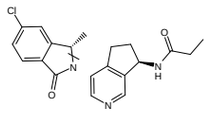
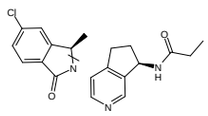
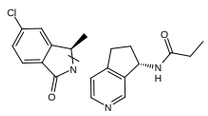
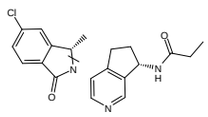
ejemplos 342, 343, 344 y 345 o de los ejemplos 347, 348, 349 y 350, empleando materiales de partida apropiados.

Tabla 11

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Signo de rotación óptica	ES $(M+S)^+$
351	N-[(S o R)-4-((S o R)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida		ND	398,1
352	N-[(S o R)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida		ND	398,1
353	N-[(R o S)-4-((S o R)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida		ND	398,1
354	N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida		ND	398,1
355	N-[(S o R)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida		(-)	384,1
356	N-[(S o R)-4-((S o R)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida		(-)	384,1
357	N-[(R o S)-4-((S o R)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida		(+)	384,1

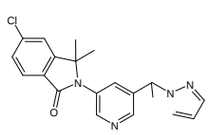
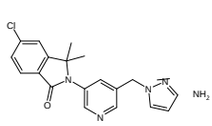
Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Signo de rotación óptica	ES $(M+S)^+$
358	N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida		(+)	384,1
359	N-[(R o S)-4-((S o R)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida		(+)	384,3
360	N-[(S o R)-4-((R o S)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida		(-)	384,3
361	N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida		(+)	384,3
362	N-[(S o R)-4-((S o R)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida		(-)	384,3
363	N-[(S o R)-4-((R o S)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida		(-)	370,2
364	N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida		(+)	370,2
365	N-[(S o R)-4-((S o R)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida		(-)	370,2

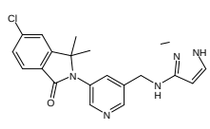
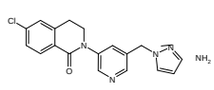
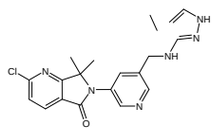
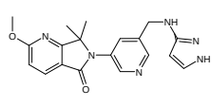
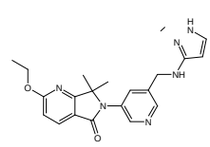
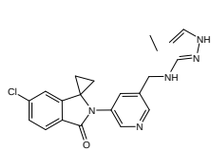
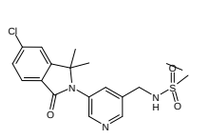
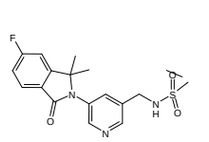
Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Signo de rotación óptica	ES $(M+S)^+$
366	N-[(R o S)-4-((S o R)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida		(+)	370,2
367	N-[(S o R)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-metano-sulfonamida		(+)	406,1
368	N-[(R o S)-4-((S o R)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-metano-sulfonamida		(-)	406,1
369	N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-metano-sulfonamida		(+)	406,1
370	N-[(S o R)-4-((S o R)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-metano-sulfonamida		(-)	406,1
371	N-[(S o R)-4-((S o R)-5-cloro-3-ciclopropil-1-oxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida		(-)	396,1
372	N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-ciclopropil-1-oxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida		(+)	396,1
373	N-[(S o R)-4-((R o S)-5-cloro-3-ciclopropil-1-oxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida		(+)	396,1

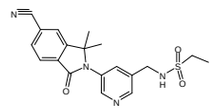
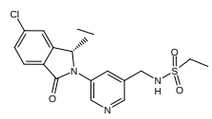
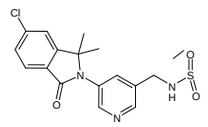
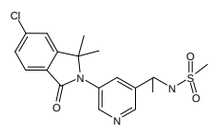
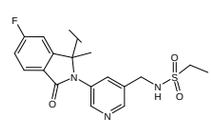
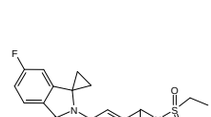
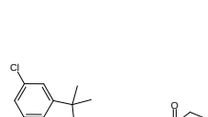
Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Signo de rotación óptica	ES $(M+S)^+$
374	N-[(R o S)-4-((S o R)-5-cloro-3-ciclopropil-1-oxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida		(-)	396,1
375	N-[(R o S)-4-((S o R)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]-piridin-7-il]-propionamida		(-)	370,1
376	N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-propionamida		(+)	370,1
377	N-[(S o R)-4-((R o S)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]-piridin-7-il]-propionamida		(+)	370,1
378	N-[(S o R)-4-((S o R)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]-piridin-7-il]-propionamida		(-)	370,1

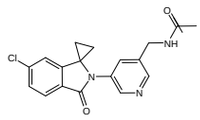
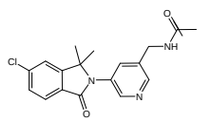
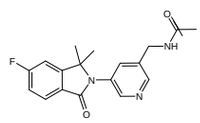
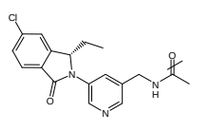
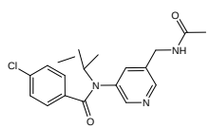
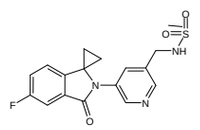
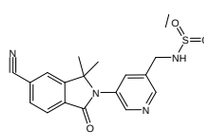
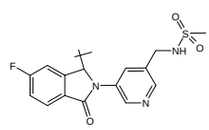
Los compuestos que figuran en la siguiente tabla 12 se obtienen de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 140 empleando materiales de partida apropiados.

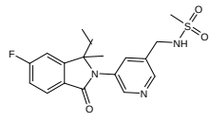
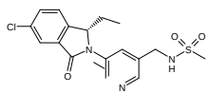
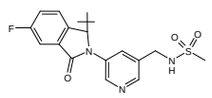
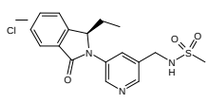
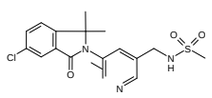
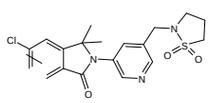
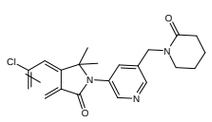
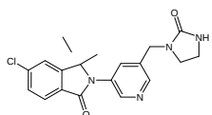
Tabla 12

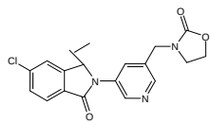
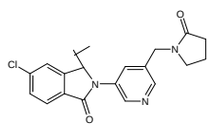
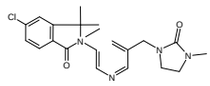
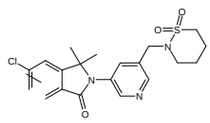
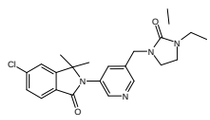
Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	EM $(M+H)^+$
379	5-cloro-3,3-dimetil-2-(5-pirazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (comp. interm. A-12-1) y 1H-pirazol	353,1
380	2-[5-(3-amino-pirazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (comp. interm. A-12-1) y 3-aminopirazol	368,2

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	EM $(M+H)^+$
381	5-cloro-3,3-dimetil-2-{5-[(1H-pirazol-3-ilamino)-metil]-piridin-3-il}-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (comp. interm. A-12-1) y 3-aminopirazol	368,2
382	2-[5-(3-amino-pirazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo140 [A]) y 3-aminopirazol	354,0
383	2-cloro-7,7-dimetil-6-{5-[(1H-pirazol-3-ilamino)-metil]-piridin-3-il}-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]-piridin-5-ona		2-cloro-6-(5-clorometil-piridin-3-il)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (compuesto intermedio A-16-1) y 3-aminopirazol	369,1
384	2-metoxi-7,7-dimetil-6-{5-[(1H-pirazol-3-il-amino)-metil]-piridin-3-il}-6,7-dihidro-pirrolo-[3,4-b]piridin-5-ona		6-(5-clorometil-piridin-3-il)-2-metoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (comp. interm. A-17-1) y 3-amino-pirazol	365,2
385	2-etoxi-7,7-dimetil-6-{5-[(1H-pirazol-3-ilamino)-metil]-piridin-3-il}-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]-piridin-5-ona		6-(5-clorometil-piridin-3-il)-2-etoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (comp. interm. A-18-1) y 3-aminopirazol	379,2
386	6'-cloro-2'-{5-[(1H-pirazol-3-ilamino)metil]-piridin-3-il}espiro[ciclo-propano-1,1'-isoindol]-3'(2'H)-ona		6'-cloro-2'-(5-(cloro-metil)piridin-3-il)espiro-[ciclopropano-1,1'-isoindolin]-3'-ona (comp. interm. A-22-1) y 3-aminopirazol	366,2
387	[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etano-sulfónico		5-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto inter-medio A-12-1) y amida del ácido etanosulfóni-co	394,1
388	[5-(6-fluor-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etano-sulfónico		2-(5-clorometil-piridin-3-il)-5-fluor-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto inter-medio A-19-1) y amida del ácido etanosulfóni-co	378,1

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	EM $(M+H)^+$
389	[5-(6-ciano-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico		2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo (compuesto intermedio A- 21-1) y amida del ácido etanosulfónico	385,1
390	[5-((S o R)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico		(S o R)-5-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3-etil-2,3dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-13-3) y amida del ácido etanosulfónico	394,1
391	N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-piridin-3-il-me-til]metanosulfonamida		5-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-12-1) y metanosulfonamida	380,1
392	N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-piridin-3-il-metil]-N-metil-metano-sulfonamida		5-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-12-1) y amida del ácido N-metil-metanosulfónico	394,1
393	N-{[5-(6'-fluor-3'-oxo-espiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-2'(3'H)-il)-piridin-3-il]metil}-etanosulfonamida		2'-(5-(clorometil)piridin-3-il)-6'-fluorespiro-[ciclopropano-1,1'-iso-indolin]-3'-ona (compuesto intermedio A-23-1) y etanosulfona-mida	376,1
394	N-{[5-(6'-fluor-3'-oxo-espiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-2'(3'H)-il)-piridin-3-il]metil}-N-metiletanosulfonamida		2'-(5-(clorometil)piridin-3-il)-6'-fluorespiro-[ciclopropano-1,1'-iso-indolin]-3'-ona (compuesto intermedio A-23-1) y metilamida del ácido etanosulfónico	390,1
395	[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metil-amida del ácido etanosulfónico		5-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-12-1) y metil-amida del ácido eta-nosulfónico	408,1

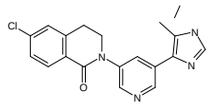
Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	EM $(M+H)^+$
396	N-{[5-(6'-cloro-3'-oxo-espiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-2'(3'H)-il)-piridin-3-il]metil}-propanamida		6'-cloro-2'-(5-(cloro-metil)piridin-3-il)-espiro[ciclopropano-1,1'-isoindolin]-3'-ona (compuesto intermedio A-22-1) y propionamida	356,1
397	N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-piridin-3-il-metil]-propionamida		5-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-12-1) y propionamida	358,1
398	N-[5-(6-fluor-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-piridin-3-il-metil]-propionamida		2-(5-clorometil-piridin-3-il)-5-fluor-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-19-1) y propionamida	342,1
399	N-[5-((S o R)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-propionamida		(S o R)-5-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3-etil-2,3-dihidro-iso-indol-1-ona (compuesto intermedio A-13-3) y propionamida	358,1
400	N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-piridin-3-il-metil]-acetamida		5-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-12-1) y acetamida	344,1
401	N-{[5-(5'-fluor-3'-oxo-espiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-2'(3'H)-il)-piridin-3-il]metil}-metanosulfonamida		2'-(5-(clorometil)piridin-3-il)-6'-fluorespiro-[ciclopropano-1,1'-iso-indolin]-3'-ona (compuesto intermedio A-24-1) y metanosulfonamida	362,1
402	N-[5-(6-ciano-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metano-sulfonamida		2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo (compuesto intermedio A-21-1) y metanosulfonamida	371,1
403	N-[5-(6-fluor-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metano-sulfonamida		2-(5-clorometil-piridin-3-il)-5-fluor-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-19-1) y metanosulfonamida	364,4

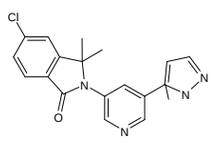
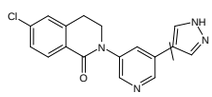
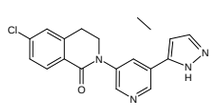
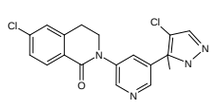
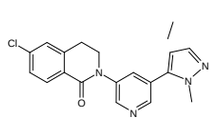
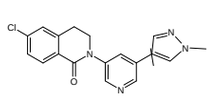
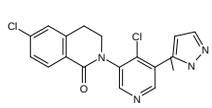
Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	EM $(M+H)^+$
404	N-{[5-(6'-fluor-3'-oxo-espiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-2'(3'H)-il)-piridin-3-il]metil}metano-sulfonamida		2'-(5-(clorometil)piridin-3-il)-6'-fluorespiro-[ciclopropano-1,1'-iso-indolin]-3'-ona (compuesto intermedio A-23-1) y metanosulfo-namida	362,0
405	N-[5-((S o R)-5-cloro-1-etil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metano-sulfonamida		(S o R)-5-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-13-3) y metanosulfo-namida	380,1
406	N-[5-(5-fluor-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-piridin-3-il-me-til]metanosulfonamida		2-(5-clorometil-piridin-3-il)-6-fluor-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto inter-medio A-20-1) y meta-nosulfonamida	364,4
407	N-[5-((R o S)-5-cloro-1-etil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metano-sulfonamida		(R o S)-5-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3-etil-2,3-dihidro-iso-indol-1-ona (compues-to intermedio A-13-4) y metanosulfonamida	380,1
408	N-[5-(5-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metano-sulfonamida		6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto inter-medio A-25-1) y meta-nosulfonamida	380,1
409	5-cloro-2-[5-(1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidin-2-il-metil)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto inter-medio A-12-1) y 1,1-dióxido de isotiazolidi-na	406,1
410	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(2-oxo-piperidin-1-il-metil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto inter-medio A-12-1) y pipe-ridin-2-ona	384,0
411	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(2-oxo-imidazolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto inter-medio A-12-1) y imi-dazolidin-2-ona	371,2

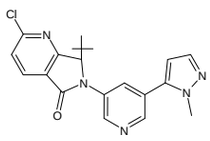
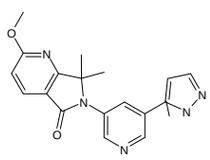
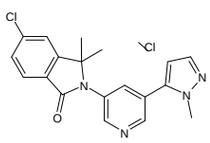
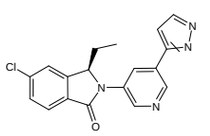
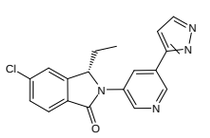
Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	EM $(M+H)^+$
412	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(2-oxo-oxazolidin-3-il-metil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-12-1) y oxazolidin-2-ona	372,2
413	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(2-oxo-pirrolidin-1-il-metil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-12-1) y oxazolidin-2-ona	370,1
414	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-12-1) y 1-metil-imidazolidin-2-ona	385,1
415	5-cloro-2-[5-(1,1-dioxo-1λ6-[1,2]tiazinan-2-il-metil)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-12-1) y 1,1-dióxido de [1,2]tiazinano	420,2
416	5-cloro-2-[5-(3-isopropil-2-oxo-imidazolidin-1-il-metil)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		5-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-12-1)) y 1-iso-propil-imidazolidin-2-ona	385,1

Los compuestos que figuran en la siguiente tabla 13 se obtienen de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 229 empleando materiales de partida apropiados, que se han obtenido del modo indicado o muy similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 7.

Tabla 13

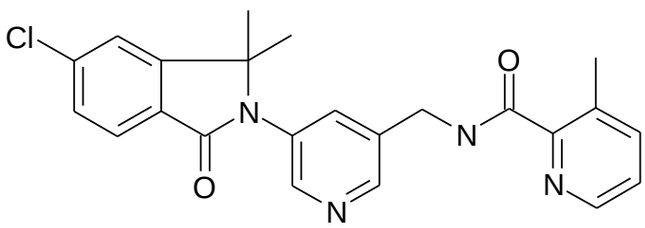
Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	EM $(M+H)^+$
417	6-cloro-2-[5-(1,5-di-metil-1H-imidazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y 1,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-imidazol	353,1

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	EM $(M+H)^+$
418	5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		2-(5-bromo-piridin-3-il)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol	353,1
419	6-cloro-2-[5-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y 3-metil-4-(4,4,5,5-tetra-metil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol	339,1
420	6-cloro-2-[5-(4-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol	339,2
421	6-cloro-2-[5-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y 4-cloro-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol	373,1
422	6-cloro-2-[5-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol	353,1
423	6-cloro-2-[5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y 1,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxa-borolan-2-il)-1H-pirazol	353,1
424	6-cloro-2-[4-cloro-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		2-(5-bromo-4-cloro-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol	373,1

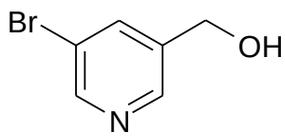
Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	EM $(M+H)^+$
425	2-cloro-7,7-dimetil-6-[5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona		6-(5-bromo-piridin-3-il)-2-cloro-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]-piridin-5-ona y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol	354,1
426	2-metoxi-7,7-dimetil-6-[5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]-piridin-5-ona		6-(5-bromo-piridin-3-il)-2-metoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]-piridin-5-ona y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol	350,1
427	5-cloro-2-[5-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		2-(5-bromo-piridin-3-il)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 4-cloro-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol	387,1
428	(R o S)-5-cloro-3-etil-2-[5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		(R o S)-2-(5-bromo-piridin-3-il)-5-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol	353,2
429	(S o R)-5-cloro-3-etil-2-[5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona		(S o R)-2-(5-bromo-piridin-3-il)-5-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol	353,2

Ejemplo 430

[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-piridina-2-carboxílico

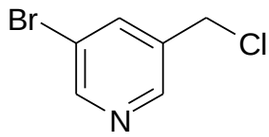


[A] (5-bromo-piridin-3-il)-metanol



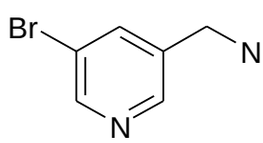
A una suspensión del 5-bromo-piridina-3-carbaldehído (10,0 g, 53,7 mmoles) en MeOH (100 ml) se le añade a 0ºC el borhidruro sódico (2,2 g, 59,1 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0ºC durante 1 hora y se trata con agua (5,0 ml). Por evaporación de los disolventes se obtiene un aceite ligeramente amarillento, que se disuelve de nuevo en EtOAc y se lava con salmuera. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (9,6 g, 95%) en forma de aceite incoloro. EM: 188,0 y 190,0 ($M+H^+$).

[B] 3-bromo-5-clorometil-piridina



A una solución del (5-bromopiridin-3-il)metanol (3 g, 16,0 mmoles) en DCM (15 ml) se le añade por goteo a 0ºC el cloruro de tionilo (7,59 g, 63,8 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla sobre agua-hielo (20 ml) y se basifica con una solución de NaOH concentrado (8 ml). Se extrae la mezcla con EtOAc (2 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc del 0 al 40% en heptano, obteniéndose el compuesto epigrafiado (3,08 g, 93 %) en forma de sólido blanco. EM: 206,0, 207,9 ($M+H^+$).

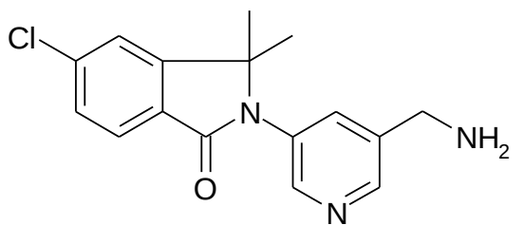
[C] (5-bromo-piridin-3-il)-metilamina



Se disuelve la 3-bromo-5-clorometil-piridina (10,3 g, 50 mmoles) en una solución de amoníaco en metanol (7 N, 250 ml) y se calienta a 60ºC durante una noche. Después se añade una solución de NaOH acuoso (1 N) para ajustar el pH a >12 y se extrae la mezcla con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto

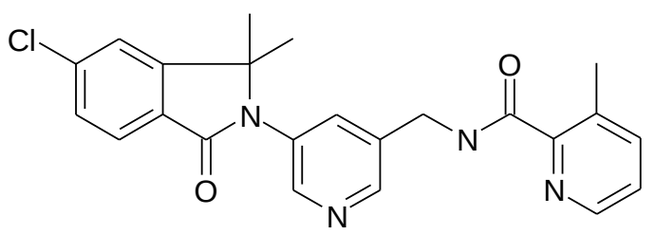
por recristalización, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido (2,5 g, 27%). EM: 187,1 ($M+H^+$).

[D] 2-(5-aminometil-piridin-3-il)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



En un tubo sellado de 25 ml se disuelve una mezcla de la (5-bromo-piridin-3-il)-metilamina (281 mg, 1,5 mmoles), la 5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-12, 196 mg, 1,0 mmoles), el CuI (38 mg, 0,2 mmoles), el Cs_2CO_3 (652 mg, 2,0 mmoles) y el (+)-(S,S)-1,2-diaminociclohexano (68,4 ml, 0,6 mmoles) en dioxano (3 ml). Se calienta la mezcla reaccionante resultante a 150ºC durante 7 horas, se vierte sobre agua (10 ml) y se extrae con EtOAc (20 ml x 2). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran con vacío, formándose un producto en bruto (320 mg, 100%). Se emplea este directamente en el paso siguiente sin más purificación. EM: 302,1 ($M+H^+$).

[E] [5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-piridina-2-carboxílico

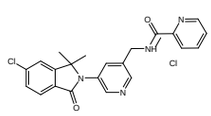
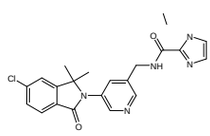
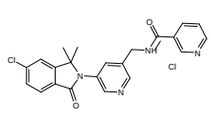
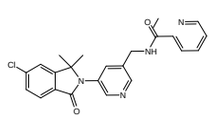
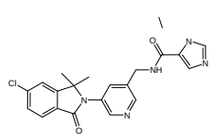
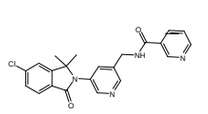
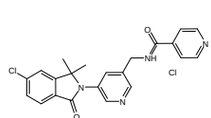


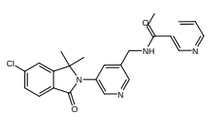
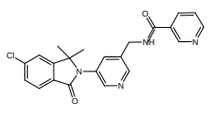
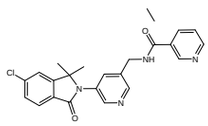
A una solución de la 2-(5-aminometil-piridin-3-il)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (30 mg, 0,1 mmoles), la Et_3N (15,3 mg, 0,15 mmoles) y el ácido 3-metil-piridina-2-carboxílico (13,7 mg, 0,1 mmoles) en DMF (3 ml) se le añade a temperatura ambiente el HATU (57,0 mg, 0,15 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le añaden agua y EtOAc, se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, formándose

un residuo que se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (10 mg, 24%) en forma de sólido. EM: 421,2 ($M+H^+$).

Los compuestos que figuran en la siguiente tabla 14 se obtienen de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 430 empleando materiales de partida apropiados.

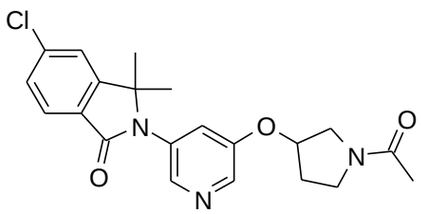
Tabla 14

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	EM $(M+H)^+$
431	[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridina-2-carboxílico		compuesto del ejemplo 430 (paso D) y ácido 3-cloro-piridina-2-carboxílico	441,1
432	[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico		compuesto del ejemplo 430 (paso D) y ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico	410,2
433	2-cloro-N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-nicotinamida		compuesto del ejemplo 430 (paso D) y ácido 2-cloro-nicotínico	441,2
434	[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico		compuesto del ejemplo 430 (paso D) y ácido piridina-2-carboxílico	407,1
435	[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico		compuesto del ejemplo 430 (paso D) y ácido 3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico	410,1
436	N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-6-metil-nicotinamida		compuesto del ejemplo 430 (paso D) y ácido 6-metil-nicotínico	421,3
437	3-cloro-N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-isonicotinamida		compuesto del ejemplo 430 (paso D) y ácido 3-cloro-iso-nicotínico	441,2

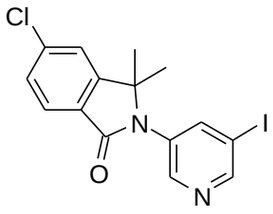
Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	EM $(M+H)^+$
438	N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-nicotinamida		compuesto del ejemplo 430 (paso D) y ácido nicotínico	407,2
439	N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-2-metil-nicotinamida		compuesto del ejemplo 430 (paso D) y ácido 2-metil-nicotínico	421,3
440	N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-4-metil-nicotinamida		compuesto del ejemplo 430 (paso D) y ácido 4-metil-nicotínico	421,3

Ejemplo 441

2-[5-(1-acetil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



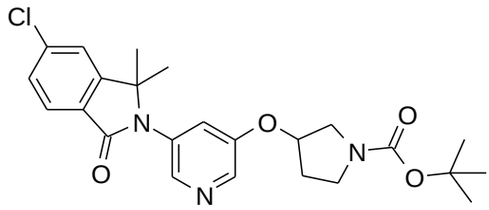
[A] 5-cloro-2-(5-yodo-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-di-hidro-isoindol-1-ona



Se disuelve una mezcla de la 5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-12) (390 mg, 2 mmoles), la 3,5-diyodo-piridina (662 mg, 2 mmoles), el CuI (38 mg, 0,2 mmoles), la (1S, 2S)-ciclohexano-1,2-diamina (45 mg, 0,4 mmoles) y el K_3PO_4 (888 mg, 4 mmoles) en dioxano (10 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 110ºC durante 3 horas, se vierte sobre H_2O (50 ml) y se extrae con EtOAc (25 ml x 2). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran con vacío, formándose un pro-

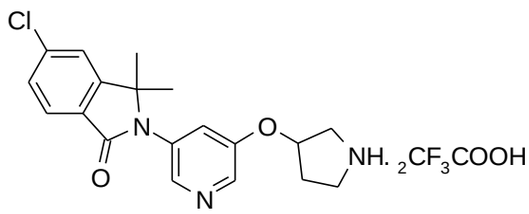
ducto en bruto que se purifica por cromatografía flash a través de gel de sílice (gradiente de EtOAc del 30 al 100% en hexano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (495 mg, 62%) en forma de sólido blanco. EM: 399,0 ($M+H^+$).

[B] 3-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-3-dihidro-isoindol-2il)-piridin-3-iloxi]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



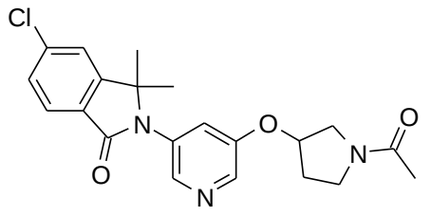
En un tubo sellado para microondas se introducen el CuI (19,1 mg, 0,1 mmoles), la 1,10-fenantrolina (36 mg, 0,2 mmoles), el Cs_2CO_3 (750 mg, 2,0 mmoles), la 5-cloro-2-(5-yodo-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (399 mg, 1,0 mmoles), el 3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (374 mg, 2 mmoles) y tolueno (5 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 110ºC durante 24 horas. Se enfría la suspensión resultante a temperatura ambiente, se filtra a través de un lecho de gel de sílice (0,5 - 1 cm) y se enjuaga con éter de dietilo. Se concentra el líquido filtrado con vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice, obteniéndose el compuesto epigrafiado (310 mg, 68%). EM: 458 ($M+H^+$).

[C] sal trifluoracetato de la 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



A una solución del 3-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-3-dihidro-isoindol-2il)-piridin-3-iloxi]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (310 mg, 0,67 mmoles) en DCM se le añade el TFA (1 ml) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. Después se elimina el disolvente con vacío, se obtiene el producto en bruto en forma de aceite amarillento y se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

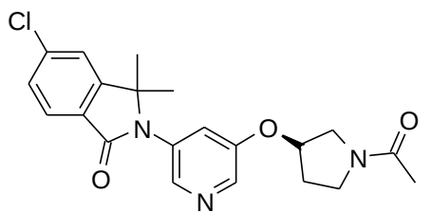
[D] 2-[5-(1-acetil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



A una solución de la sal trifluoracetato de la 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-2,3-di-hidro-isoindol-1-ona (94,2 mg, 0,2 mmoles) se le añade a 0ºC la Et_3N (1 mmoles) y el cloruro de acetilo (23,4 mg, 0,3 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante resultante a temperatura ambiente durante 1 hora, se vierte sobre H_2O (1 ml) y se extrae con EtOAc (15 ml x 2). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran con vacío, formándose un producto en bruto que se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (25,5 mg, 35%) en forma de sólido blanco. EM: 400,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 442

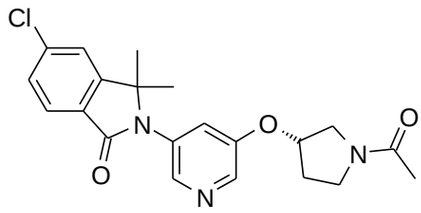
2-[5-((R)-1-acetil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 441 se emplea el (R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (paso B), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM: 400,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 443

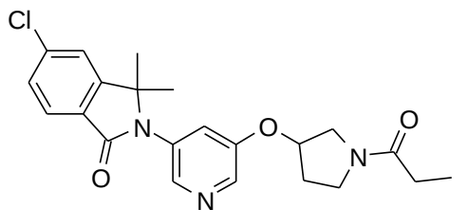
2-[5-((S)-1-acetil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 441 se emplea el (S)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (paso B), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM: 400,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 444

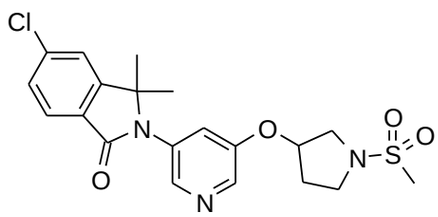
5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(1-propionil-pirrolidin-3-il-oxi)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 441 se emplea el cloruro de propionilo (paso D), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM: 414,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 445

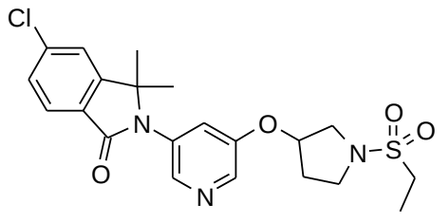
5-cloro-2-[5-(1-metanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 441 se emplea el cloruro de metanosulfonilo (paso D), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM: 436,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 446

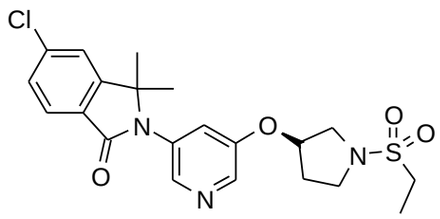
5-cloro-2-[5-(1-etanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 441 se emplea el cloruro de etanosulfonilo (paso D), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM: 450,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 447

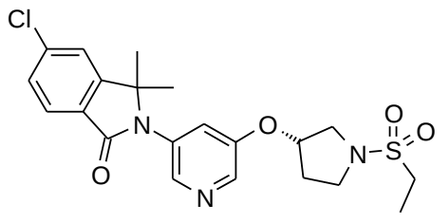
5-cloro-2-[5-((R)-1-etanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 441 se emplean el (R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (paso B) y el cloruro de etanosulfonilo (paso D), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM: 450,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 448

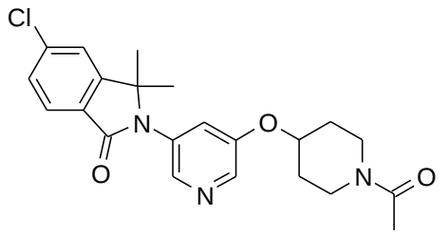
5-cloro-2-[5-((S)-1-etanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 441 se emplean el (S)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (paso B) y el cloruro de etanosulfonilo (paso D), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM: 450,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 449

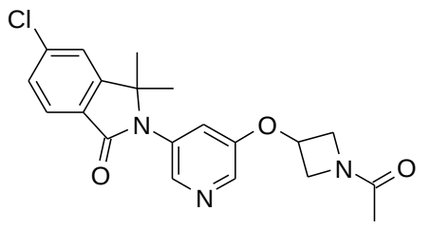
2-[5-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 441 se emplea el 4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (paso B), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM: 414,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 450

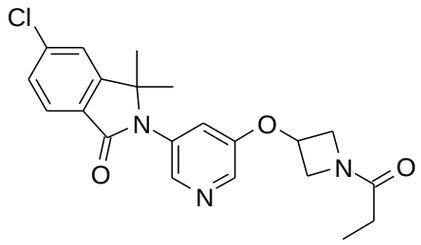
2-[5-(1-acetil-azetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 441 se emplea el 3-hidroxi-ciclobutano-carboxilato de tert-butilo (paso B), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM: 386,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 451

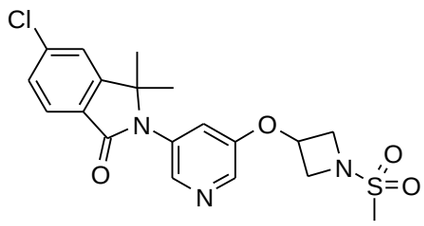
5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(1-propionil-azetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 441 se emplean el 3-hidroxi-ciclobutano-carboxilato de tert-butilo (paso B) y el cloruro de propionilo (paso D), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM: 400,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 452

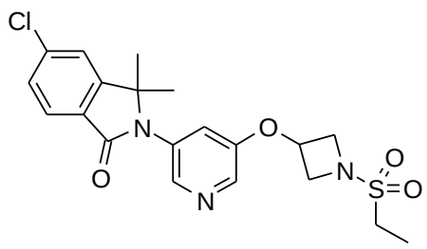
5-cloro-2-[5-(1-metanosulfonil-azetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 441 se emplean el 3-hidroxi-ciclobutano-carboxilato de tert-butilo (paso B) y el cloruro de metanosulfonilo (paso D), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM: 422,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 453

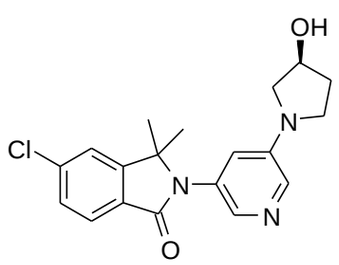
5-cloro-2-[5-(1-etanosulfonil-azetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 441 se emplean el 3-hidroxi-ciclobutano-carboxilato de tert-butilo (paso B) y el cloruro de etanosulfonilo (paso D), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM: 436,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 454

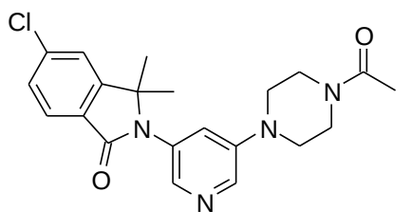
5-cloro-2-[5-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



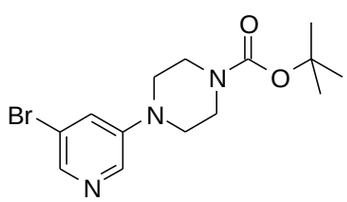
De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 137 se emplean la 5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-12) y la 3-bromo-5-[(S)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-pirrolidin-1-il]-piridina (paso C), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM: 358,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 455

2-[5-(4-acetil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

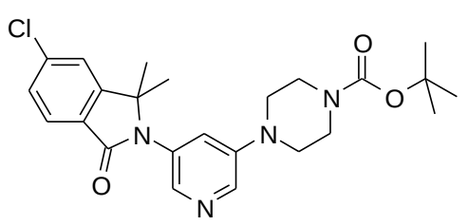


[A] 4-(5-bromo-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo



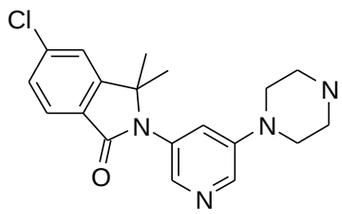
En un reactor de microondas se calienta a 130ºC durante 2 horas una mezcla del piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (1,86 g, 10 mmoles), la 3,5-dibromopiridina (2,37 g, 10 mmoles), el acetato de paladio (II) (0,11 g, 0,5 mmoles), el anphos (0,35 g, 0,6 mmoles), el tert-butóxido sódico (1,68 g, 15 mmoles) y dioxano (10 ml). Se diluye la mezcla con agua y se extrae con EtOAc. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía flash (eluyendo con acetato de etilo:hexano = 1:5), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (1,84 g, 54%). EM: 342,2 (M^+).

[B] 4-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo



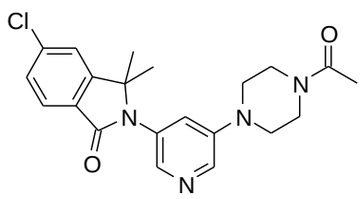
Se disuelven la 5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-iso-indol-1-ona (compuesto intermedio A-12, 690 mg, 3,51 mmoles), el 4-(5-bromo-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (1,0 g, 2,92 mmoles), el CuI (166,8 mg, 0,88 mmoles), la (1S, 2S)-ciclohexano-1,2-diamina (120 mg, 1,75 mmoles) y el Cs_2CO_3 (1,90 g, 5,84 mmoles) en dioxano (10 ml). Se calienta la mezcla reaccionante en el microondas a 150ºC durante 2,5 horas, se vierte sobre H_2O (50 ml) y se extrae con EtOAc (50 ml x 2). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran con vacío, formándose un producto en bruto que se purifica por cromatografía flash (eluyendo con acetato de etilo:hexano = 1:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillento (340 mg, 25,6%). EM: 457,3 ($M+H^+$).

[C] 5-cloro-3,3-dimetil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



Se agita a temperatura ambiente durante 1 hora una mezcla del 4-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (0,34 g, 0,74 mmoles) y el ácido trifluoracético (2 ml) en DCM (5 ml). Después de eliminar el disolvente se trata el residuo con una solución acuosa de amoníaco para ajustar el pH a ~ 9 y se extrae con DCM. Se lava la fase orgánica con agua y se seca con Na_2SO_4 anhidro. Después de eliminar el disolvente, se obtiene el producto en bruto en forma de aceite amarillento (266 mg, 100%). EM: 357,2 ($M+H^+$).

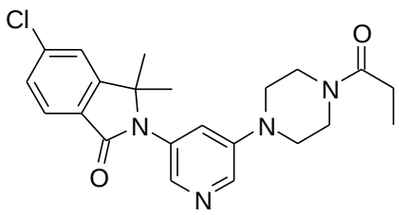
[D] 2-[5-(4-acetil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



A una solución de la 5-cloro-3,3-dimetil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (52 mg, 0,146 mmoles) y la TEA (29,5 mg, 0,292 mmoles) en DCM (5 ml) se le añade por goteo a 0ºC el cloruro de acetilo (17,2 mg, 0,219 mmoles). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora se trata con agua y se extrae con DCM. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro. Después de eliminar el disolvente se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (23 mg, 40%). EM: 399,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 456

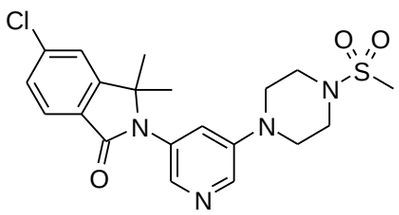
5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(4-propionil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 455 se emplea el cloruro de propionilo (paso D), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (rendimiento = 41%). EM: 413,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 457

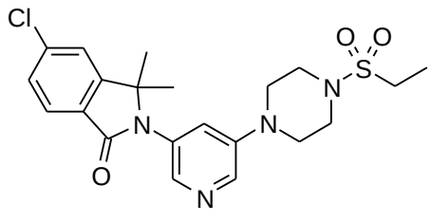
5-cloro-2-[5-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidroisoindol-1-ona



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 455 se emplea el cloruro de metanosulfonilo (paso D), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (rendimiento = 35%). EM: 435,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 458

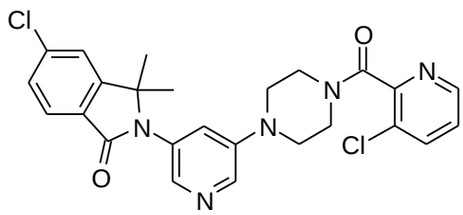
5-cloro-2-[5-(4-etanosulfonil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidroisoindol-1-ona



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 455 se emplea el cloruro de etanosulfonilo (paso D), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (rendimiento = 40%). EM: 449,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 459

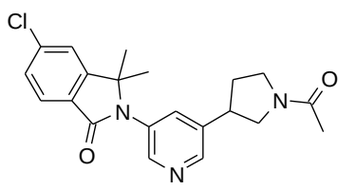
5-cloro-2-{5-[4-(3-cloro-piridina-2-carbonil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



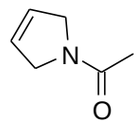
Se agita a temperatura ambiente durante 2 horas una mezcla de la 5-cloro-3,3-dimetil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (ejemplo 455 [C]) (52 mg, 0,146 mmoles), el ácido 3-cloro-piridina-2-carboxílico (25,3 mg, 0,161 mmoles), el HATU (83,3 mg, 0,219 mmoles), la Et_3N (29,5 mg, 0,292 mmoles) y DCM (5 ml). Se trata la mezcla con agua y se extrae con DCM. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se elimina el disolvente y se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (33 mg, 45%) en forma de sólido blanco. EM: 496,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 460

2-[5-(1-acetil-pirrolidin-3-il)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

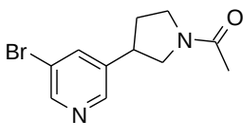


[A] 1-(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-etanona



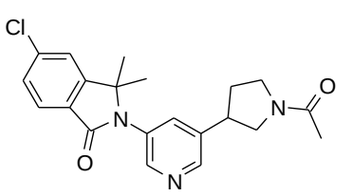
A una solución del 2,5-dihidro-1H-pirrol (1,0 g, 14,5 mmoles) y la trietilamina (2,93 g, 29 mmoles) en DCM (20 ml) se le añade por goteo el anhídrido acético (2,2 g, 21,7 mmoles). Después de la adición se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos y se le añade agua. Se lava la fase orgánica sucesivamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera y se seca con Na_2SO_4 anhidro. Después de eliminar los disolventes, se obtiene el producto en bruto en forma de sólido blanco (2,89 g) y se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM: 112,2 ($M+H^+$).

[B] 1-[3-(5-bromo-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-etanona



En atmósfera de nitrógeno se agita a 90ºC durante 24 horas una mezcla de la 1-(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-etanona (70 mg, 0,63 mmoles), la 3-bromo-5-yodo-piridina (283 mg, 1 mmol), la trietilamina (130 mg, 1,26 mmoles), el ácido fórmico (41 mg, 0,88 mmoles), el tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (72,8 mg, 0,063 mmoles) y la DMF (3 ml). Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente se trata con agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico. Después de eliminar los disolventes, se purifica el residuo por cromatografía flash, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillento (25 mg, 15%). EM: 269,1 ($M+H^+$).

[C] 2-[5-(1-acetil-pirrolidin-3-il)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

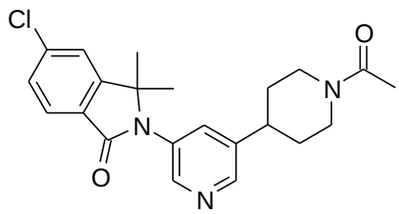


Se disuelve una mezcla de la 5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-12, 160 mg, 0,82 mmoles), la 1-[3-(5-bromo-piridin-3-il)-

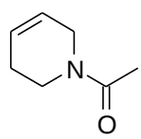
pirrolidin-1-il]-etanona (160 mg, 0,6 mmoles), el CuI (34 mg, 0,8 mmoles), la (1S, 2S)-ciclohexano-1,2-diamina (41 mg, 0,36 mmoles), el Cs_2CO_3 (390 mg, 1,2 mmoles) y dioxano (5 ml). Se calienta la mezcla reaccionante en el microondas a 150ºC durante 2,5 horas, se vierte sobre H_2O (50 ml) y se extrae con EtOAc (25 ml x 2). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran con vacío, formándose un producto en bruto que se purifica mediante HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (23 mg, 10%) en forma de sólido blanco. EM: 384,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 461

2-(1'-acetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bi-piridinil-5-il)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

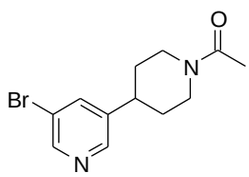


[A] 1-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-etanona



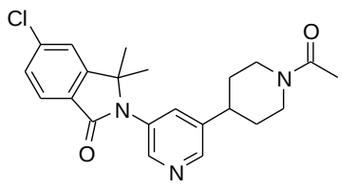
De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 460 [A] se emplea la 1,2,3,6-tetrahidro-piridina, generándose un producto en bruto en forma de sólido blanco (rendimiento = 90%). EM: 126,0 ($M+H^+$).

[B] 1-(5-bromo-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bi-piridinil-1'-il)-etanona



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 460 [B] se emplea la 1-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-etanona, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillento (rendimiento = 15%). EM: 283,2 ($M+H^+$).

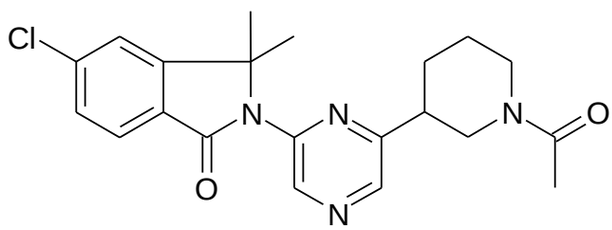
[C] 2-(1'-acetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bi-piridinil-5-il)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



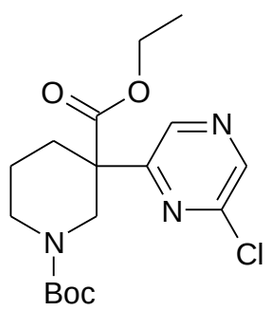
De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 460 [C] se emplea la 1-(5-bromo-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-etanona, obteniéndose el compuesto epigrafiado (28 mg, 10%) en forma de sólido blanco. EM: 398,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 462

2-[6-(1-acetil-piperidin-3-il)-pirazin-2-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

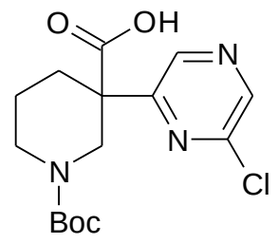


[A] 3-(6-cloro-pirazin-2-il)-piperidina-1,3-di-carboxilato de 1-tert-butilo y 3-etilo



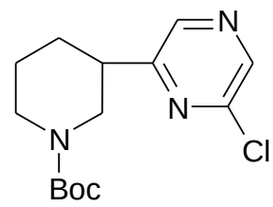
A una solución del piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 3-etilo (90 g, 350,1 mmoles) en THF seco (180 ml) se le añade lentamente a 0ºC la bis-(trimetilsilil)-amida sódica (1 M en THF, 450 ml, 450 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a la misma temperatura durante 0,5 h y después, en atmósfera de argón, se vierte lentamente sobre una solución de la 2,6-dicloropirazina (60 g, 401,6 mmoles) en THF seco (180 ml). Se agita la mezcla reaccionante resultante a 0ºC durante 1 h, se deja calentar a temperatura ambiente y se trata con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (360 ml). Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el producto epigrafiado en bruto. Se emplea esta directamente en el paso siguiente sin más purificación.

[B] 3-(6-cloro-pirazin-2-il)-piperidina-1,3-di-carboxilato de 1-tert-butilo



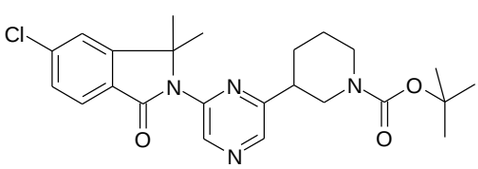
Se calienta a 80ºC durante 5 h una solución del 3-(6-cloro-pirazin-2-il)-piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 3-etilo (350,1 mmoles) en THF (360 ml) y NaOH acuoso 1,5 N (360 ml). Se enfría a temperatura ambiente, se separa la fase acuosa y se acidifica con cuidado a pH = 5 por adición de una solución acuosa 1 N de HCl. Se extrae la mezcla resultante con DCM (300 ml × 3), se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (46 g), que se emplea directamente en el paso siguiente sin más purificación.

[C] 3-(6-cloro-pirazin-2-il)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo



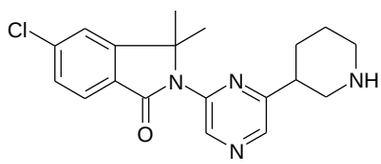
Se calienta a reflujo durante 5 h una solución del 3-(6-cloro-pirazin-2-il)-piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo (46 g) en o-xileno (300 ml) y la DMA (30 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente, se lava con salmuera (200 ml × 2). Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo obtenido a través de una columna de gel de sílice eluyendo con EA:DCM:hexano = 1:1:3, obteniéndose el compuesto epigrafiado (18 g) en forma de sólido blanco. EM: 298,7 ($M+H^+$).

[D] 3-[6-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-pirazin-2-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo



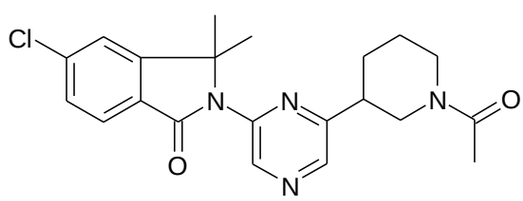
Se disuelven una mezcla del 3-(6-cloro-pirazin-2-il)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (892,5 mg, 3,0 mmoles), la 5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (compuesto intermedio A-12, 586,5 mg, 3,0 mmoles), el CuI (171,4 mg, 0,9 mmoles), la (1S, 2S)-ciclohexano-1,2-diamina (205,2 mg, 1,8 mmoles) y el Cs_2CO_3 (1,956 g, 6,0 mmoles) en dioxano (15 ml). Se calienta la mezcla reaccionante en el microondas a 150ºC durante 2,5 horas, se vierte sobre H_2O (50 ml) y se extrae con EtOAc (50 ml x 2). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran con vacío, formándose un producto en bruto que se purifica por cromatografía flash, obteniéndose el compuesto epigrafiado (450 mg, 33%) en forma de sólido blanco. EM: 457,2 ($M+H^+$).

[E] 5-cloro-3,3-dimetil-2-(6-piperidin-3-il-pirazin-2-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



Se agita a temperatura ambiente durante 1 hora una mezcla del 3-[6-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-pirazin-2-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,45 g, 0,99 mmoles), el ácido trifluoracético (2 ml) y DCM (10 ml). Después de eliminar el disolvente se trata el residuo con agua y se extrae con DCM. Se trata la solución acuosa con una solución acuosa saturada de carbonato sódico y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na_2SO_4 anhidro. Después de eliminar el disolvente se obtiene el producto en bruto en forma de aceite amarillento (352,9 mg, 100%). EM: 357,2 ($M+H^+$).

[F] 2-[6-(1-acetil-piperidin-3-il)-pirazin-2-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

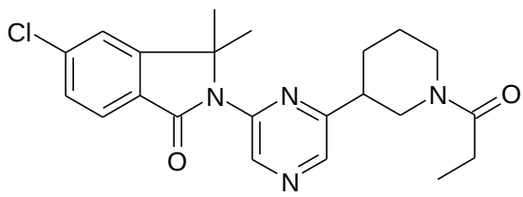


A una mezcla de la 5-cloro-3,3-dimetil-2-(6-piperidin-3-il-pirazin-2-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (80 mg, 0,22 mmoles), la Et_3N (44,4 mg, 0,44 mmoles) y el DCM (2 ml) se le añade a 0ºC el cloruro de acetilo (26,4 mg, 0,34 mmoles). Después

de eliminar el disolvente se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (30,6 mg, 35%) en forma de sólido blanco. EM: 399,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 463

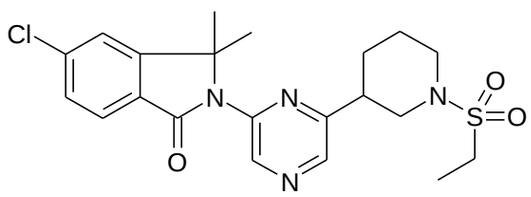
5-cloro-3,3-dimetil-2-[6-(1-propionil-piperidin-3-il)-pirazin-2-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 462 se emplea el cloruro de propionilo (paso F), obteniéndose el compuesto epigrafiado (36,3 mg, 40%) en forma de sólido blanco. EM: 413,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 464

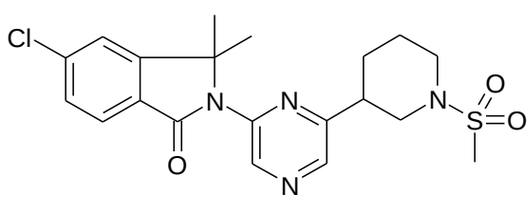
5-cloro-2-[6-(1-etanosulfonil-piperidin-3-il)-pirazin-2-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 462 se emplea el cloruro de etanosulfonilo (paso F), obteniéndose el compuesto epigrafiado (29,6 mg, 30%) en forma de sólido blanco. EM: 449,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 465

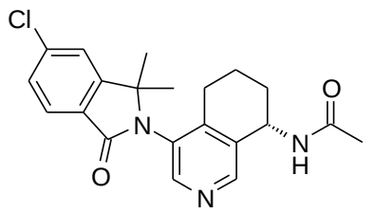
5-cloro-2-[6-(1-metanosulfonil-piperidin-3-il)-pirazin-2-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 462 se emplea el cloruro de metanosulfonilo (paso F), obteniéndose el compuesto epigrafiado (19,1 mg, rendimiento = 20%) en forma de sólido blanco. EM: 435,0 ($M+H^+$).

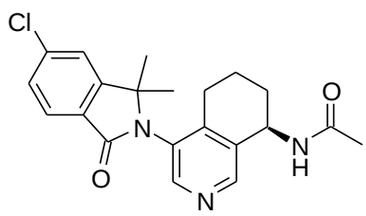
Ejemplo 466

N-[(S o R)-4-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida

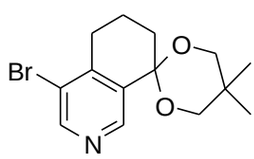


Ejemplo 467

N-[(R o S)-4-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida

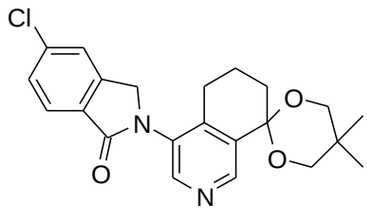


[A] 4'-bromo-5,5-dimetil-6',7'-dihidro-5'H-espiro[1,3-dioxano-2,8'-isoquinolina]



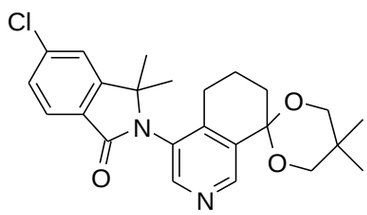
Se calienta a 135ºC durante 12 horas una mezcla reaccionante de la 4-bromo-6,7-dihidro-5H-isoquinolin-8-ona (compuesto intermedio B-11 [C], 5,0 g, 22 mmoles), el 2,2-dimetil-propano-1,3-diol (2,8 g, 26,5 mmoles), el ácido tolueno-4-sulfónico (85 mg, 0,44 mmoles) y tolueno (100 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se concentra a presión reducida, formándose un residuo que se extrae entre EtOAc y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, generándose un producto en bruto (6,1 g, 88,9%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: 312,2 y 314,2 ($M+H^+$).

[B] 5-cloro-2-(5,5-dimetil-6',7'-dihidro-5'H-espiro[1,3-dioxano-2,8'-isoquinolin]-4'-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



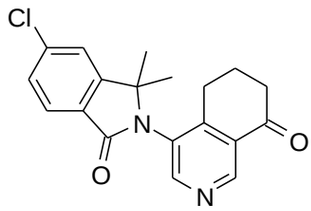
Se calienta a 150ºC durante 4 horas una mezcla de la 4'-bromo-5,5-dimetil-6',7'-dihidro-5'H-espiro[1,3-dioxano-2,8'-isoquinolina] (5,0 g, 16 mmoles), la 5-cloro-2,3-dihidro-iso-indol-1-ona (2,7 g, 16 mmoles), el (+)-(1S,1S)-1,2-diamino-ciclohexano (0,576 ml, 4,8 mmoles), el yoduro de cobre (I) (456 mg, 2,4 mmoles), el Cs_2CO_3 (10,4 g, 32 mmoles) y dioxano (80 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluye con agua (50 ml) y se extrae con EtOAc (200 ml x 2). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran con vacío, formándose un producto en bruto (5,5 g, 86%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: 399,1 ($M+H^+$).

[C] 5-cloro-2-(5,5-dimetil-6',7'-dihidro-5'H-espiro[1,3-dioxano-2,8'-isoquinolin]-4'-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



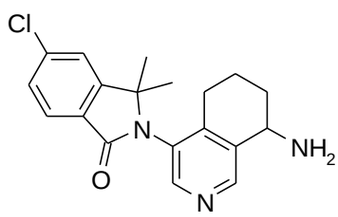
A una solución agitada de la 5-cloro-2-(5,5-dimetil-6',7'-dihidro-5'H-espiro[1,3-dioxano-2,8'-isoquinolin]-4'-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (2,38 g, 6 mmoles) en THF se le añade a 0ºC la LiHMDS (18 ml, 1,0 M en THF, 18 mmoles). Se agita a 0ºC durante 30 min y se le añade el CH_3I (1,5 ml, 24 mmoles). Se agita la mezcla resultante a 0ºC durante otros 30 min, se diluye con agua (10 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran con vacío, formándose un producto en bruto, que se purifica por cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH del 0 al 5% en DCM, obteniéndose el compuesto epigrafiado (664 mg, 26 %) en forma de espuma amarilla. EM: 427,1 ($M+H^+$).

[D] 4-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-isoquinolin-8-ona



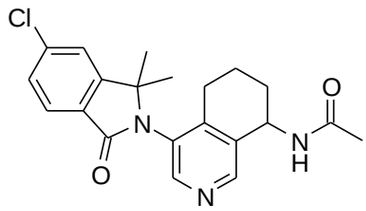
A una solución de la 5-cloro-2-(5,5-dimetil-6',7'-dihidro-5'H-espiro[1,3-dioxano-2,8'-isoquinolin]-4'-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (0,66 g, 1,55 mmoles) en MeOH (2 ml) se le añade HCl 4 N en dioxano (1,5 ml, 6 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la evaporación del disolvente se diluye el residuo con DCM (20 ml) y se lava con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 ml). Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra a sequedad. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 50 % en hexano, obteniéndose el compuesto epigrafiado (421 mg, 80 %) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: 341,1 ($M+H^+$).

[E] 2-(8-amino-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



Se calienta a reflujo durante 3 horas una mezcla de la 4-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-isoquinolin-8-ona (408 mg, 1,2 mmoles), el $NaBH_3CN$ (75 mg, 1,2 mmoles), el CH_3COONH_4 (1,0 g, 12 mmoles) e isopropanol (10 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentra, formándose un aceite amarillento que se extrae entre agua y EtOAc (2 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (327 mg, 80%) en forma de sólido marrón. EM: 342,1 y 325,1 ($M+H^+$).

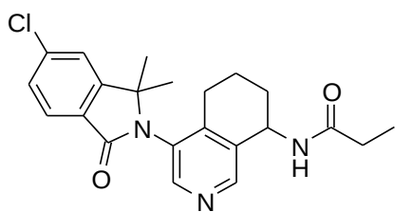
[F] N-[4-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida



A una solución agitada de la 2-(8-amino-5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolin-4-il)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-iso-indol-1-ona (140 mg, 0,42 mmoles) y la Et_3N (1,0 ml) en DCM (10 ml) se le añade a 0ºC el cloruro de acetilo (0,032 ml, 0,44 mmoles) y se continúa la agitación a 0ºC durante 1 hora. Después de la evaporación del disolvente se extrae el residuo entre agua y EtOAc (2 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran con vacío, formándose un producto en bruto, que se purifica por cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc del 0 al 50% en heptano, obteniéndose una mezcla racémica del compuesto epigrafiado (117 mg, 73 %) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: 384,1 ($M+H^+$). Se separa esta mezcla racémica por HPLC quiral, obteniéndose la N-[(S o R)-4-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida (35 mg, ejemplo 466), EM: 384,1 ($M+H^+$) y la N-[(R o S)-4-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida (38 mg, ejemplo 467) EM: 384,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 468

N-[4-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención de los ejemplos 466 y 467, se emplea el cloruro de propionilo (paso E), obteniéndose una mezcla racémica del compuesto epigrafiado (19,1 mg, 20%) en forma de sólido blanco. EM: 398,1 ($M+H^+$).

Ejemplo A

Puede utilizarse un compuesto de la fórmula (I) de una manera de por sí conocida como ingrediente activo para la producción de tabletas de la composición siguiente:

	por tableta
ingrediente activo	200 mg
celulosa microcristalina	155 mg
almidón de maíz	25 mg
talco	25 mg
hidroxipropilmetilcelulosa	20 mg
	425 mg

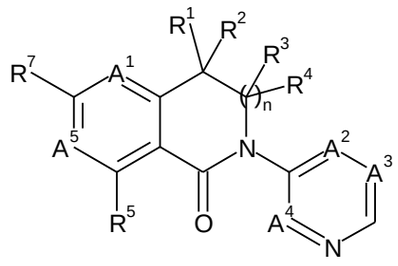
Ejemplo B

Puede utilizarse un compuesto de la fórmula (I) de una manera de por sí conocida como ingrediente activo para la producción de cápsulas de la composición siguiente:

	por cápsula
ingrediente activo	100,0 mg
almidón de maíz	20,0 mg
lactosa	95,0 mg
talco	4,5 mg
estearato magnésico	0,5 mg
	220,0 mg

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula (I)



(I)

en la que:

R^1, R^2, R^3 y R^4 se eligen con independencia entre H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, halocicloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, halocicloalquilalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, arilalquilo sustituido y heteroarilalquilo sustituido, dichos heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, arilalquilo sustituido y heteroarilalquilo sustituido están sustituidos por R^{12}, R^{13} y R^{14};

o R^2 y R^4 juntos forman un doble enlace, pero en el caso de que R^2 y R^4 juntos formen un doble enlace, entonces R^5 es H;

o R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo sustituido o un heterocicloalquilo sustituido, dichos cicloalquilo sustituido y heterocicloalquilo sustituido están sustituidos por R^{22}, R^{23} y R^{24};

o R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo sustituido o un heterocicloalquilo sustituido, dichos cicloalquilo sustituido y heterocicloalquilo sustituido están sustituidos por R^{29}, R^{30} y R^{31};

o R^1 y R^3 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo sustituido o un heterocicloalquilo sustituido, dichos cicloalquilo sustituido y heterocicloalquilo sustituido están sustituidos por R^{44}, R^{45} y R^{46};

A^1 es CR^8 o N;

A^2 es CR^9 o N;

A^3 es CR^{10} o N;

A^4 es CR^{11} o N;

A^5 es CR^6 o N;

uno de R^5, R^6, R^7 y R^8 se elige entre halógeno, ciano, alcoxi, hidroxialcoxi, haloalquilo, haloalcoxi e hidroxi y los demás se eligen con independencia entre sí entre H, halógeno, ciano, alcoxi, hidroxialcoxi, haloalcoxi e hidroxi;

R^9 es H, halógeno, hidroxi, ciano, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilo, halocicloalquilo, alquilcicloalquilalquilo, alcoxicicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo, ciclo-alquilalcoxi, cicloalquilalcoxialquilo, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, halocicloalcoxi, halocicloalcoxialquilo, alquilcicloalcoxi, alquilcicloalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicicloalquilalquilo, dialcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, haloalcoxialcoxi, haloalcoxialcoxialquilo, arilalquilo sustituido, arilhidroxialquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido o heteroarilalquilo sustituido, dichos arilalquilo sustituido, arilhidroxialquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido y heteroarilalquilo sustituido están sustituidos por R^{32}, R^{33} y R^{34};

R^{10} es $-O_m-(CR^{15}R^{16})_p-(CR^{17}R^{18})_q-(CR^{19}R^{20})_r-R^{21}$;

o R^9 y R^{10} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo sustituido, un heterociclo-alquilo sustituido, un arilo sustituido o un heteroarilo sustituido, dichos cicloalquilo sustituido, heterociclo-alquilo sustituido, arilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos por R^{35}, R^{36} y R^{37};

R^{11} es H;

R^{15}, R^{17} y R^{19} se eligen con independencia entre H, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo y halocicloalquilo;

R^{16}, R^{18} y R^{20} se eligen con independencia entre H, hidroxi, halógeno y alquilo;

o R^{15} y R^{16} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo;

o R^{17} y R^{18} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo;

o R^{19} y R^{20} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo;

o R^{15} y R^{17} juntos forman un $-(CH_2)_v-$;

o R^{15} y R^{19} juntos forman un $-(CH_2)_w-$;

o R^{17} y R^{19} juntos forman un $-(CH_2)_x-$;

R^{21} es H, halógeno, ciano, $-OR^{25}$, $-SR^{25}$, $-S(O)R^{25}$, $-S(O)_2R^{25}$, $-NR^{25}R^{26}$, $-NR^{26}SO_2R^{25}$, $-NR^{26}SO_2NR^{25}R^{27}$, $-NR^{26}C(O)R^{25}$, $-NR^{26}C(O)-NR^{25}R^{27}$, $-C(O)R^{28}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, cicloalquilo, heterociclo-alquilo sustituido, heteroarilo sustituido o

arilo sustituido, dichos heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido y arilo sustituido están sustituidos por R^{38}, R^{39} y R^{40};

R^{25} es H, alquilo, hidroxialquilo, carboxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilo, halocicloalquilo, alquilcicloalquilalquilo, alcoxiciclo-alquilalquilo, halocicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi-alquilo, cicloalcoxialquilo, halocicloalcoxialquilo, alquilcicloalcoxialquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxialquilo, haloalcoxialcoxialquilo, heterociclo-alquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido, arilo sustituido o arilalquilo sustituido, dichos hetero-cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido, arilo sustituido y arilalquilo sustituido están sustituidos por R^{41}, R^{42} y R^{43};

R^{26} y R^{27} se eligen con independencia entre H, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo y halocicloalquilo;

o R^{15} y R^{26} junto con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono al que están unidos forman un heterocicloalquilo sustituido o un heteroarilo sustituido, dichos heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos por R^{47}, R^{48} y R^{49};

o R^{17} y R^{26} junto con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono al que están unidos forman un heterocicloalquilo sustituido o un heteroarilo sustituido, dichos heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos por R^{47}, R^{48} y R^{49};

o R^{19} y R^{26} junto con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono al que están unidos forman un heterocicloalquilo sustituido o un heteroarilo sustituido, dichos heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos por R^{47}, R^{48} y R^{49};

R^{28} es H, hidroxi, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilo, halocicloalquilo, alquilcicloalquilalquilo, alcoxicicloalquil-alquilo, halocicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, ciclo-alquilalcoxialquilo, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, halocicloalcoxi, halocicloalcoxialquilo, alquilciclo-alcoxi, alquilcicloalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxi-alquilo, haloalcoxialcoxi, haloalcoxialcoxialquilo, heterocicloalquilo

sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido, arilo sustituido o arilalquilo sustituido, dichos heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido, arilo sustituido y arilalquilo sustituido están sustituidos por R^{50}, R^{51} y R^{52};

R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37}, R^{38}, R^{39}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46}, R^{47}, R^{48}, R^{49}, R^{50}, R^{51} y R^{52} se eligen con independencia entre H, halógeno, hidroxi, amino, nitro, ciano, oxo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilo, halocicloalquilo, alquilcicloalquilalquilo, alquilcarbonil-amino, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, alcoxiciclo-alquilalquilo, halocicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalquilalcoxialquilo, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, halocicloalcoxi, halocicloalcoxialquilo, alquilciclo-alcoxi, alquilcicloalcoxialquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, haloalcoxialcoxi, halo-alcoxialcoxialquilo, cloropiridinilcarbonilo y hetero-cicloalquilo;

n es el número cero ó 1;

m es el número cero ó 1;

p, q y r se eligen con independencia entre cero y 1;

v y x se eligen con independencia entre 1, 2, 3 y 4;

w es el número cero, 1, 2 ó 3;

con la condición de que no más de dos de A^2, A^3 y A^4 sean N;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1, R^2, R^3 y R^4 se eligen con independencia entre H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, halocicloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, halo-cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, arilalquilo sustituido y heteroarilalquilo sustituido, dichos heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, arilalquilo sustituido y heteroarilalquilo sustituido están sustituidos por R^{12}, R^{13} y R^{14}.

3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que R^1 es H, alquilo o arilalquilo sustituido por R^{12}, R^{13} y R^{14}.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en el que R^2 es H o alquilo.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo sustituido o un heterocicloalquilo sustituido, dichos cicloalquilo sustituido y heterocicloalquilo sustituido están sustituidos por R^{22}, R^{23} y R^{24}.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo sustituido por R^{22}, R^{23} y R^{24}.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en el que R^3 es H o alquilo.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en el que R^4 es H.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en el que A^1 es CR^8.

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en el que A^2 es CR^9.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, en el que A^3 es CR^{10}.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, en el que A^4 es CR^{11}.

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, en el que A^5 es CR^6.

14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, en el que uno de R^5, R^6, R^7 y R^8 se elige entre halógeno, alcoxi e hidroxi y los demás se eligen con independencia entre sí entre H y halógeno.

15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14, en el que R^9 es H, halógeno, ciano, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, alcoxicicloalquilalquilo, dialcoxialquilo, arilhidroxialquilo sustituido o heterocicloalquilal-

quilo sustituido, dichos arilhidroxialquilo sustituido y heterocicloalquilalquilo sustituido están sustituidos por R^{32}, R^{33} y R^{34}.

16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15, en el que R^9 y R^{10} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo sustituido, un arilo sustituido o un heteroarilo sustituido, dichos cicloalquilo sustituido, arilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos por R^{35}, R^{36} y R^{37}.

17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16, en el que R^{15}, R^{17} y R^{19} se eligen con independencia entre H, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo y halocicloalquilo.

18. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17, en el que R^{16}, R^{18} y R^{20} se eligen con independencia entre H, hidroxi, halógeno y alquilo.

19. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 18, en el que R^{21} es H, halógeno, ciano, $-OR^{25}$, $-SR^{25}$, $-S(O)R^{25}$, $-NR^{25}R^{26}$, $-NR^{26}SO_2R^{25}$, $-NR^{26}C(O)R^{25}$, $-NR^{26}C(O)-NR^{25}R^{27}$, $-C(O)R^{28}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, cicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo sustituido o arilo sustituido, dichos heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo sustituido y arilo sustituido están sustituidos por R^{38}, R^{39} y R^{40}.

20. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 19, en el que R^{25} es H, alquilo, hidroxialquilo, carboxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido, arilo sustituido o arilalquilo sustituido, dichos heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido, arilo sustituido y arilalquilo sustituido están sustituidos por R^{41}, R^{42} y R^{43}.

21. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 20, en el que R^{26} y R^{27} se eligen con independencia entre H, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo y halocicloalquilo.

22. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 21, en el que R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37}, R^{38}, R^{39}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46}, R^{47}, R^{48}, R^{49}, R^{50}, R^{51} y R^{52} se eligen con independencia entre H, halógeno, hidroxi, amino, nitro, ciano, oxo, alquilo, alquilcarbonilo,

alquilsulfonilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquilcarbonilamino, alcoxicarbonilo, alcoxialquilo, haloalcoxi, cloropiridinilcarbonilo y heterocicloalquilo.

23. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 22, elegido entre:

6-cloro-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-nicotino-nitrilo;

6-cloro-2-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-iso-quinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-cloro-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-fluor-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(4-cloro-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridina-3-carbaldehído;

6-cloro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-isopropoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-iso-quinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-((R)-1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-((S)-1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(1-metoxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

2-(5-amino-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2,2,2-trifluor-1-metoxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

6-cloro-2-[5-(ciclopropil-hidroxi-metil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(ciclopropil-metoxi-metil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(4-trifluormetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-iso-quinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(1-metoxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;

6-cloro-2-[5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-8'-hidroxi-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-[2,4']biiso-quinolinil-1-ona;
N-(6-cloro-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-1H-[2,4']biiso-quinolinil-8'-il)-propionamida;
6-cloro-2-{5-[hidroxi-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-{5-[(3,4-difluor-fenil)-hidroxi-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-{5-[(3,5-difluor-fenil)-hidroxi-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-{5-[(4-etil-fenil)-hidroxi-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(hidroxi-fenil-metil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(1-hidroxi-1-fenil-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-{5-[1-(3,4-difluor-fenil)-1-hidroxi-etil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-{5-[1-(3,5-difluor-fenil)-1-hidroxi-etil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-(6-metil-pirazin-2-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N,N-dimetil-nicotinamida;
6-cloro-2-[5-(pirrolidina-1-carbonil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-metil-nicotinamida;
5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-ciclo-propil-nicotinamida;
5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-(4-fluor-fenil)-nicotinamida;
5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-fenil-nicotinamida;
6-cloro-2-[5-(4,4-difluor-piperidina-1-carbonil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-((S)-2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-pirimidin-5-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-piridazin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-piridin-3-il-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-fluor-piridin-3-il)-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[4-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(4-hidroximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

2-[5-(1-amino-ciclopropil)-piridin-3-il]-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-metilsulfanil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-difluormetoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(4-dimetoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-fluor-4-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-{4-[(4-fluor-fenil)-hidroxi-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[4-(1-metoxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-ciclopropil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-iso-quinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-ciclopropoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(4-metoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-fluor-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(5-metil-pirazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-3,4-dihidro-[2,4']biisoquinolinil-1-ona;

3-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-isonicotino-nitrilo;

6-cloro-2-(5-fluor-4-metoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-fluor-4-(1-metoxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(4-isopropoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[4-(ciclopropil-metoxi-metil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(3,5-dimetil-3H-imidazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(1,1-dioxo-1λ6-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidin-2-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-((S)-2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
(S)-1-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo;
6-cloro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(2-isopropil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-3-metil-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-(5-fluor-piridin-3-il)-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-3-metil-2-pirimidin-5-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
(R)-6-cloro-3-metil-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
(S)-6-cloro-3-metil-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
8-cloro-3-metil-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-metoxi-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
5,6-dicloro-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
2-cloro-6-(5-metoxi-piridin-3-il)-7,8-dihidro-6H-[1,6]naftiridin-5-ona;
2-metoxi-6-(5-metoxi-piridin-3-il)-7,8-dihidro-6H-[1,6]-naftiridin-5-ona;
2-metoxi-6-piridin-3-il-7,8-dihidro-6H-[1,6]naftiridin-5-ona;
6-cloro-5-fluor-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-7-fluor-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-7-fluor-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-4,4-dimetil-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-fluor-piridin-3-il)-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-4-metil-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-fluor-piridin-3-il)-4-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-4-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

5-cloro-2-piridin-3-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-(2-isopropil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-(5-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-(2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

[5-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-il-metil]-amida del ácido etanosulfónico;

5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-(8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-3-metil-2-piridin-3-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

6-cloro-3-metil-2-piridin-3-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-2,3-dihidro-iso-indol-1-ona;

5-cloro-3-metil-2-(4-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-(5-fluor-piridin-3-il)-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

3-bencil-5-cloro-2-piridin-3-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-3-etil-2-piridin-3-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-3-etil-2-(5-fluor-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-3-etil-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-piridin-3-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-(5-fluor-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-(5-difluormetoxi-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
6-cloro-2-[5-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
5-cloro-2-[5-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
6-cloro-2-[5-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
5-cloro-2-[5-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
2-Hidroxi-6-(5-metoxi-piridin-3-il)-7,8-dihidro-6H-[1,6]-naftiridin-5-ona;
6-cloro-2-(5-imidazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(2-isopropil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(2-etil-4-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(3-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido propano-2-sulfónico;
6-cloro-2-[5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(3,5-dimetil-pirazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
N-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida;
N-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-acetamida;

6-cloro-2-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(2-oxo-imidazolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-(5-pirazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(2-propil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
1-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo;
6-cloro-2-[5-(2-hidroximetil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(oxetan-3-ilaminometil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(4,4-difluor-piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(3,3-difluor-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(2-oxa-6-aza-espiro[3.4]oct-6-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(3,3-difluor-piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-(5-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(2-cloro-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(3-metil-[1,2,4]triazol-4-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(5-metil-[1,2,4]triazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(3-metil-[1,2,4]triazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-(5-[1,2,4]triazol-4-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-(5-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(2-metil-benzoimidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-(5-indazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-(5-indazol-2-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(6-fluor-indol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(7-fluor-indol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(4-fluor-indol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(2-ciclopropil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(2-trifluormetil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(3-metil-pirazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(2-etil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
2-(5-aminometil-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-(5-metoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-(5-isopropoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoximetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoximetil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-ciclopentiloximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-ciclopropilmetoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2-fluor-fenoximetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(1-metil-ciclopropilmetoximetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(tetrahidro-furan-2-ilmetoximetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2,2,2-trifluor-etoximetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-ciclobutoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(4-metanosulfonil-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(6-morfolin-4-il-piridin-3-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2,3-difluor-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(3,5-difluor-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2,5-difluor-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2-trifluormetil-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2,6-dicloro-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2-cloro-6-fluor-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(3,4-dicloro-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2,5-dicloro-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido etanosulfónico;

N-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida;

N-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-metanosulfonamida;

[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico;

6-cloro-2-[5-(4-fluor-bencilamino)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2,2,2-trifluor-etilamino)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

N-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-propionamida;

6-cloro-2-{5-[(2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

ácido 2-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-ilamino]-2-metil-propiónico;

6-cloro-2-{5-[(1-metil-1H-imidazol-4-ilmetil)-amino]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(3-fluor-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(3,4-difluor-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(3,5-difluor-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(3-cloro-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2,5-difluor-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(3-trifluormetil-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(3-trifluormetoxi-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(4-cloro-3-fluor-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(3,4-dicloro-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2-trifluormetil-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-isoxazol-4-il-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2,4-dimetil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

5-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;

N-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-isobutiramida;

[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;

N-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-4-fluor-benzamida;

1-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-3-ciclohexil-urea;

1-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-3-(3-trifluormetil-fenil)-urea;

6-cloro-2-(5-hidroxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

2-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-iloxi]-acetamida;

2-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-iloxi]-N-metil-acetamida;

[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-iloxi]-acetato de metilo;

2-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-iloxi]-N,N-dimetil-acetamida;

6-cloro-2-(5-fenilaminometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-{5-[(4-fluor-fenilamino)-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-{5-[(3-fluor-fenilamino)-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-{5-[(4-cloro-fenilamino)-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-{5-[(3-cloro-fenilamino)-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-{5-[(1H-pirazol-3-ilamino)-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

2-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida;

6-cloro-2-[5-(1-metilamino-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(1-dimetilamino-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(1-metil-1H-imidazol-2-carbonil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(1-[1,2,3]triazol-2-il-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(1-imidazol-1-il-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(1-pirazol-1-il-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-{5-[1-(oxazol-2-ilamino)-etil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(1-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-{5-[1-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-{5-[1-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-etil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
N-{1-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-etil}-metanosulfonamida;
6-cloro-2-{5-[1-(3-fluor-fenilamino)-etil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(1-fenilamino-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-(5-metanosulfinil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

24. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 22, elegido entre:
5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
5-cloro-2-(5-difluormetoxi-piridin-3-il)-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
5-cloro-3-etil-2-[5-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
5-cloro-2-(4-cloro-piridin-3-il)-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
5-cloro-2-(4-cloro-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
6-cloro-5'-nitro-3,4-dihidro-[2,4']biisoquinolinil-1-ona;
6-cloro-8'-nitro-3,4-dihidro-[2,4']biisoquinolinil-1-ona;
8'-amino-6-cloro-3,4-dihidro-[2,4']biisoquinolinil-1-ona;
(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-[2,4']biisoquinolinil-8'-il)-amida del ácido etanosulfónico;
6'-cloro-2'-(5-fluorpiridin-3-il)espiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-3'(2'H)-ona;
6'-cloro-2'-[5-(difluormetoxi)piridin-3-il]espiro[ciclo-propano-1,1'-isoindol]-3'(2'H)-ona;
2-cloro-6-(5-fluor-piridin-3-il)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
2-cloro-6-(5-difluormetoxi-piridin-3-il)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
6-(5-fluor-piridin-3-il)-2-metoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;

6-(5-difluormetoxi-piridin-3-il)-2-metoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;

6'-cloro-2'-(piridin-3-il)espiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-3'(2'H)-ona;

5-cloro-3-ciclopropil-2-(5-fluor-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

2-cloro-7,7-dimetil-6-piridin-3-il-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;

2-etoxi-6-(5-fluor-piridin-3-il)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;

2-metoxi-7,7-dimetil-6-piridin-3-il-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;

5-cloro-3-ciclopropil-2-piridin-3-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-3-ciclopropil-2-(5-difluormetoxi-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

6-(5-difluormetoxi-piridin-3-il)-2-etoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;

5-cloro-2-(5-isopropoxi-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

6'-cloro-2'-(4-cloropiridin-3-il)espiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-3'(2'H)-ona;

5-cloro-2-(5-ciclopropoxi-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

(S o R)-6-cloro-3-etil-2-(5-fluor-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

(R o S)-6-cloro-3-etil-2-(5-fluor-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

(R o S)-5-cloro-3-etil-2-(5-fluor-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

(S o R)-5-cloro-3-etil-2-(5-fluor-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

2-(8-amino-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-1-etil-3-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

N-[(R o S)-4-((S o R)-5-cloro-1-etil-3-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

N-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

[4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico;

[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico;

[(S o R)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico;

N-[(S o R)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-acetamida;

N-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-acetamida;

N-((R o S)-6-cloro-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-1H-[2,4']biisoquinolinil-8'-il)-acetamida;

N-((S o R)-6-cloro-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-1H-[2,4']biisoquinolinil-8'-il)-acetamida;

N-[(S o R)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;

N-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;

N-((S o R)-6-cloro-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-1H-[2,4']biisoquinolinil-8'-il)-metanosulfonamida;

N-((R o S)-6-cloro-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-1H-[2,4']biisoquinolinil-8'-il)-metanosulfonamida;

N-[(S o R)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-metanosulfonamida;

N-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-metanosulfonamida;

N-((R o S)-6-cloro-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-1H-[2,4']biisoquinolinil-8'-il)-propionamida;

N-((S o R)-6-cloro-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-1H-[2,4']biisoquinolinil-8'-il)-propionamida;

N-[(S o R)-4-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-metanosulfonamida;

N-[(R o S)-4-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-metanosulfonamida;

N-[(R o S)-4-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-acetamida;

N-[(S o R)-4-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-acetamida;

N-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-metanosulfonamida;

N-[(S o R)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-metanosulfonamida;

[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-di-hidro-5H-[2]piridin-7-il]-amida del ácido etanosulfónico;

[(S o R)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-amida del ácido etanosulfónico;

N-[(S o R)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-propionamida;

N-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-propionamida;

5-cloro-2-((S o R)-8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-((R o S)-8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

N-[(S o R)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-acetamida;

N-[(R o S)-4-((S o R)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-acetamida;

N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-acetamida;

N-[(S o R)-4-((S o R)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-acetamida;

N-[4-(5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-metanosulfonamida;

N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-metano-sulfonamida;

N-[(S o R)-4-((S o R)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-metano-sulfonamida;

N-[(S o R)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-metano-sulfonamida;

N-[(R o S)-4-((S o R)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-metano-sulfonamida;

N-[(S o R)-4-((S o R)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

N-[(S o R)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

N-[(R o S)-4-((S o R)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

N-[(S o R)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;

N-[(S o R)-4-((S o R)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;

N-[(R o S)-4-((S o R)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;

N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;

N-[(R o S)-4-((S o R)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

N-[(S o R)-4-((R o S)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

N-[(S o R)-4-((S o R)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

N-[(S o R)-4-((R o S)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;

N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;

N-[(S o R)-4-((S o R)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;

N-[(R o S)-4-((S o R)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;

N-[(S o R)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-metano-sulfonamida;

N-[(R o S)-4-((S o R)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-metano-sulfonamida;

N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-metano-sulfonamida;

N-[(S o R)-4-((S o R)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-metano-sulfonamida;

N-[(S o R)-4-((S o R)-5-cloro-3-ciclopropil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;

N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-ciclopropil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;

N-[(S o R)-4-((R o S)-5-cloro-3-ciclopropil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;

N-[(R o S)-4-((S o R)-5-cloro-3-ciclopropil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;

N-[(R o S)-4-((S o R)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-propionamida;

N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-propionamida;

N-[(S o R)-4-((R o S)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-propionamida;

N-[(S o R)-4-((S o R)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-propionamida;

5-cloro-3,3-dimetil-2-(5-pirazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

2-[5-(3-amino-pirazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-{5-[(1H-pirazol-3-ilamino)-metil]-piridin-3-il}-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

2-[5-(3-amino-pirazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

2-cloro-7,7-dimetil-6-{5-[(1H-pirazol-3-ilamino)-metil]-piridin-3-il}-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;

2-metoxi-7,7-dimetil-6-{5-[(1H-pirazol-3-ilamino)-metil]-piridin-3-il}-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;

2-etoxi-7,7-dimetil-6-{5-[(1H-pirazol-3-ilamino)-metil]-piridin-3-il}-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;

6'-cloro-2'-{5-[(1H-pirazol-3-ilamino)metil]piridin-3-il}espiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-3'(2'H)-ona;

[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;

[5-(6-fluor-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;

[5-(6-ciano-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;

[5-((S o R)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;

N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida;

N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-N-metil-metanosulfonamida;

N-{[5-(6'-fluor-3'-oxoespiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-2'(3'H)-il)piridin-3-il]metil}etanosulfonamida;

N-{[5-(6’-fluor-3’-oxoespiro[ciclopropano-1,1’-isoindol]-2’(3’H)-il)piridin-3-il]metil}-N-metiletanosulfonamida;

[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metil-amida del ácido etanosulfónico;

N-{[5-(6’-cloro-3’-oxoespiro[ciclopropano-1,1’-isoindol]-2’(3’H)-il)piridin-3-il]metil}propanamida;

N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-propionamida;

N-[5-(6-fluor-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-propionamida;

N-[5-((S o R)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-propionamida;

N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-acetamida;

N-{[5-(5’-fluor-3’-oxoespiro[ciclopropano-1,1’-isoindol]-2’(3’H)-il)piridin-3-il]metil}metanosulfonamida;

N-[5-(6-Ciano-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida;

N-[5-(6-fluor-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida;

N-{[5-(6’-fluor-3’-oxoespiro[ciclopropano-1,1’-isoindol]-2’(3’H)-il)piridin-3-il]metil}metanosulfonamida;

N-[5-((S o R)-5-cloro-1-etil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida;

N-[5-(5-fluor-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida;

N-[5-((R o S)-5-cloro-1-etil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida;

N-[5-(5-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida;

5-cloro-2-[5-(1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidin-2-ilmetil)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(2-oxo-imidazolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-(1,1-dioxo-1λ6-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-(3-isopropil-2-oxo-imidazolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

6-cloro-2-[5-(1,5-dimetil-1H-imidazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

6-cloro-2-[5-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(4-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[4-cloro-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

2-cloro-7,7-dimetil-6-[5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;

2-metoxi-7,7-dimetil-6-[5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;

5-cloro-2-[5-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

(R o S)-5-cloro-3-etil-2-[5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

(S o R)-5-cloro-3-etil-2-[5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-piridina-2-carboxílico;

[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridina-2-carboxílico;

[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico;

2-cloro-N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-nicotinamida;

[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico;

[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico;

N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-6-metil-nicotinamida;

3-cloro-N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-isonicotinamida;

N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-nicotinamida;

N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-2-metil-nicotinamida;

N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-4-metil-nicotinamida;

2-[5-(1-acetil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

2-[5-((R)-1-acetil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

2-[5-((S)-1-acetil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(1-propionil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-(1-metanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-(1-etanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-((R)-1-etanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-((S)-1-etanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

2-[5-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

2-[5-(1-acetil-azetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(1-propionil-azetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-(1-metanosulfonil-azetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-(1-etanosulfonil-azetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

2-[5-(4-acetil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(4-propionil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-(4-etanosulfonil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-{5-[4-(3-cloro-piridina-2-carbonil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

2-[5-(1-acetil-pirrolidin-3-il)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

2-(1'-acetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-5-il)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

2-[6-(1-acetil-piperidin-3-il)-pirazin-2-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
5-cloro-3,3-dimetil-2-[6-(1-propionil-piperidin-3-il)-pirazin-2-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
5-cloro-2-[6-(1-etanosulfonil-piperidin-3-il)-pirazin-2-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
5-cloro-2-[6-(1-metanosulfonil-piperidin-3-il)-pirazin-2-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
N-[(S o R)-4-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;
N-[(R o S)-4-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;
N-[4-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 23, elegido entre:
6-cloro-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-(4-cloro-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-(5-isopropoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-iso-quinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-((R)-1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-(5-ciclopropoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-iso-quinolin-1-ona;
2-metoxi-6-(5-metoxi-piridin-3-il)-7,8-dihidro-6H-[1,6]-naftiridin-5-ona;
5-cloro-3-etil-2-(5-fluor-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
5-cloro-2-(5-fluor-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-iso-indol-1-ona;
5-cloro-2-(5-difluormetoxi-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
6-cloro-2-[5-(2-oxa-6-aza-espiro[3.4]oct-6-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-(5-metoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-iso-quinolin-1-ona;
6-cloro-2-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-{5-[(2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
6-cloro-2-{5-[(1H-pirazol-3-ilamino)-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

26. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 22 y 24, elegido entre:
(R o S)-5-cloro-3-etil-2-(5-fluor-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
(S o R)-5-cloro-3-etil-2-(5-fluor-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;
N-[(R o S)-4-((S o R)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;
N-[(R o S)-4-((S o R)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;
N-[(R o S)-4-((S o R)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-metano-sulfonamida;
N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-propionamida;
N-[(S o R)-4-((R o S)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-propionamida;
5-cloro-3,3-dimetil-2-{5-[(1H-pirazol-3-ilamino)-metil]-piridin-3-il}-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
6'-cloro-2'-{5-[(1H-pirazol-3-ilamino)metil]piridin-3-il}-espiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-3'(2'H)-ona;
N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida;
[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-piridina-2-carboxílico;
2-[5-((R)-1-acetil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

2-[5-((S)-1-acetil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-(1-metanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-((R)-1-etanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-((S)-1-etanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

2-[5-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-(1-etanosulfonil-azetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

2-[5-(4-acetil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

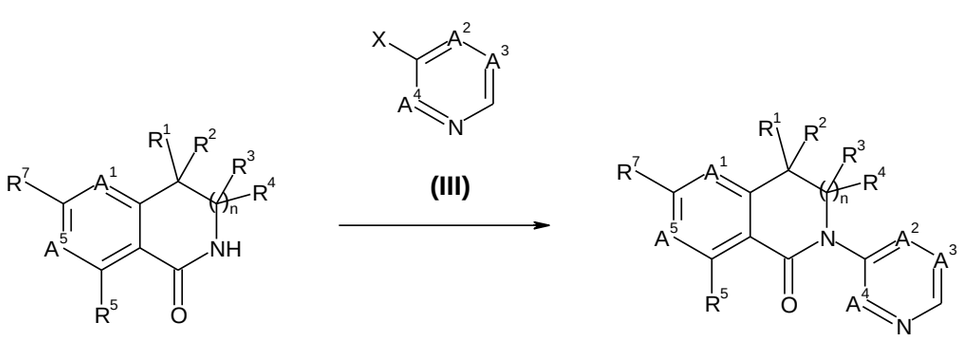
5-cloro-2-[5-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-(4-etanosulfonil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

2-(1'-acetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-5-il)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

27. Un proceso de obtención de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 26, que consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II) en presencia de un compuesto de la fórmula (III);



(II) **(III)** **(I)**

en la que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y en la que X es halógeno o triflato.

28. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 26 para el uso como sustancia terapéuticamente activa.

29. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 26 y un vehículo terapéuticamente inerte.

30. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 26 para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades renales crónicas, fallo cardíaco congestivo, hipertensión, aldosteronismo primario y el síndrome de Cushing.

31. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 26 para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades renales crónicas, fallo cardíaco congestivo, hipertensión, aldosteronismo primario y el síndrome de Cushing.

32. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 26 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o la profilaxis de enfermedades renales crónicas, fallo cardíaco congestivo, hipertensión, aldosteronismo primario y el síndrome de Cushing.

33. Un método para el tratamiento o profilaxis de enfermedades renales crónicas, fallo cardíaco congestivo, hipertensión, aldosteronismo primario y el síndrome de Cushing, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 26.

34. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 26, cuando se obtiene por el procedimiento de la reivindicación 27.

35. La invención tal como se ha descrito.

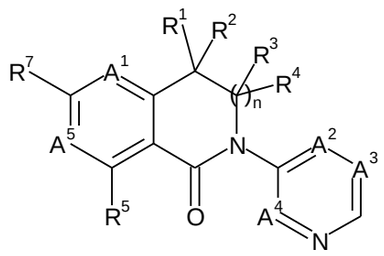
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) No. de solicitud:	(51) Int Cl: **C07D 217/22**
(22) Fecha de solicitud: 31-03-14	(71) Solicitante(s): **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**
(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** PCT/CN2011/083229 (32) ***Fecha*** 30-11-11 (33) ***País*** CN	(72) Inventor(es): AEBI, Johannes; AMREIN, Kurt; CHEN, Wenming; HORNSPERGER, Benoit; KUHN, Bernd; LIU, Yongfu; MAERKI, Hans P.; MAYWEG, Alexander V.; MOHR, Peter; TAN, Xuefei; WANG, Zhanguo y ZHOU, Mingwei.
	(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 30-06-14 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: *27-11-12* No. de solicitud: ***PCT/EP2012/073653***	(87) Publicación internacional Fecha: ***06-06-13*** No. publicación: ***WO 2013/079452 A1***
(54) Titulo: **"NUEVOS DERIVADOS BICÍCLICOS DE DIHIDROISOQUINOLIN-1-ONA"**	

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

La invención proporciona nuevos compuestos, que tienen la fórmula general (I)



(I)

en la que R1, R2, R3, R4, R5, R6, A1, A2, A3, A4, A5 y n tienen los significados aquí definidos, composiciones que incluyen los compuestos y métodos para el uso de los compuestos como inhibidores de la aldosterona-sintasa (CYP11B2 o CYP11B1) para el tratamiento o la profilaxis de las enfermedades renales crónicas, el fallo cardíaco congestivo, la hipertensión, el aldosteronismo primario y el síndrome de Cushing.

Sector: Industria farmacéutica, compuestos biciclicos derivados de dihidroisoquinolin-1-ona como inhibidores de la aldosterona-sintasa (CYP11B2 o CYP11B1) para el tratamiento o la profilaxis de las enfermedades renales crónicas, el fallo cardíaco congestivo, la hipertensión, el aldosteronismo primario y el síndrome de Cushing.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

SALUD, Carlos
Grenzacherstrasse 124
CH-4070 Basel
SUISSE

Date of mailing *(day/month/year)*
27 March 2014 (27.03.2014)

Applicant's or agent's file reference
30707 WO1

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2012/073653

International filing date *(day/month/year)*
27 November 2012 (27.11.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
MAYWEG, Alexander V.
Unit 101, Block 6, 99 Dong Xiu Road
Pudong New District
Shanghai 200127
China

State of Nationality: DE
State of Residence: CN
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
MAYWEG, Alexander V.
Martinsgasse 8
CH-4051 Basel
Switzerland

State of Nationality: DE
State of Residence: CN
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 70

Authorized officer
Suaton Sophie
e-mail pt06.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 06

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

30. 9. 2013 he
lt. GBerüm

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/EP2012/073653	27.11.2012	30.11.2011

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D217/22 C07D401/04 C07D401/14 C07D405/14 C07D413/14 C07D417/14 C07D471/04 C07D491/113 C07D491/107 A61K31/4375 A61K31/4725 A61P9/12

Applicant
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ 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 Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and 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

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Fax: +31 70 340 - 3016	see form PCT/ISA/210	Matés Valdivielso, J Telephone No. +31 70 340-9522

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2012/073653

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ 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 (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:

   a. (means)

      ☐ on paper

      ☐ in electronic form

   b. (time)

      ☐ in the international application as filed

      ☐ together with the international application in electronic form

      ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43*bis*.1 and 64.1) is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43*bis*.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-35
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-35
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-35
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)

see form 210

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Subject-matter under Article 34.4 PCT

Claims 30 and 33 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT.

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

Prior art

Reference is made to the following documents:

D1 US 2011/118241 A1 (HARTMANN ROLF W [DE] ET AL) 19 May 2011 (2011-05-19)

D2 WO 2012/035078 A1 (NOVARTIS AG [CH]; BOCK MARK G [US]; GAUL CHRISTOPH [CH]; GUMMADI VENKA) 22 March 2012 (2012-03-22)

Novelty

The compounds of present formula (I) are not known in the prior art. The subject-matter of claims 1-35 is therefore novel in the sense of Article 33(2) PCT.

Inventive step

D1 is regarded as being the prior art closest to the subject-matter of claim 1, and discloses inhibitors of aldosterone synthase which contain an indolin-2-one or quinolin-2-one group (cf. ex. 1-13 and 46-50).

The compounds of present formula (I) differ therefrom in that they contain an isolindolin-2-one or isoquinolin-2-one group and the nitrogen atom of said group is linked to a nitrogenated aromatic ring.

Pages 91-117 contain experimental data regarding the aldosterone synthase inhibitorial activity of representative compounds of the invention.

The problem to be solved by the present invention may be regarded as the provision of further inhibitors of aldosterone synthase.

The skilled person faced with this technical problem would not find any guidance in the prior art to deviate from the teaching of D1 by introducing the aforementioned structural features. An inventive step can therefore be acknowledged for claim 1. The same reasons apply to claims 2-35, which are either dependent claims or relate to processes, compositions and uses of the same compounds.

Re Item VI

Certain documents cited

D2 was published within the priority period of the present application. If the priority claim is found invalid D2 would become detrimental for the novelty of claims 1-35.

Application No Patent No	Publication date *(day/month/year)*	Filing date *(day/month/year)*	Priority date *(valid claim)* *(day/month/year)*
WO2012/035078	22/03/2012	14/09/2011	16/09/2010

Re Item VIII

Certain observations on the international application

Claim 35 does not meet the requirements of Rule 6 PCT, since it does not define the matter for which protection is sought in terms of the technical features of the invention (Rule 6.3(a) PCT).

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
   Cancillería de Estado
   de la ciudad de Basel (Basilea)
10. Firma
    Fdo.: firma ilegible
    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

María Mercedes Uricoechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258651
María Urcoechea
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET -3 P 12:12
MCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

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 Bogota, 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 2006.

F. Hoffmann-La Roche AG

ppa. Fridolin Klausner
Holder of procuration

i.v. Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Basilea {ss

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel ambos ciudadanos y residentes suizos 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/mandatario de **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de **Suiza**, domiciliada en la ciudad de **Basilea**, **Suiza**, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de **Suiza**; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

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

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Basel {ss

On this 17th day of August , 2004 , personally came Fridolin Klausner and Denise Strebel both Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the **Switzerland**, domiciled at the City of **Basel**, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of **Switzerland**; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at **Suiza**, ciudad de **Basel**, under date of 19th day of June 1997 , and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

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

17.08.2004
2 Fr.
DR. PETER KUSTER

Allg. Prot. 4 Nr. 20

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

OFFICIAL AUTHENTICATION

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by ..... Dr. iur. P. Kuster .....

3. in his/her function as ..... att. notar .....

4. and certified by the seal of the ..... Canton .....

Certified

5. in Basel (Bâle) 6. on 18. Aug. 2004

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt .....

8. 8835 / 10 976

9. Seal/stamp: STATE CHANCERY * BASLE-CITY *

10. Signature: .....

(Ueberl.-Pfl.)

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
6 June 2013 (06.06.2013)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2013/079452 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 217/22 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) *C07D 491/113* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *C07D 491/107* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) *A61K 31/4375* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) *A61K 31/4725* (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) *A61P 9/12* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2012/073653

(22) International Filing Date:
27 November 2012 (27.11.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PCT/CN2011/083229
30 November 2011 (30.11.2011) CN

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

(72) Inventors; and
(71) Applicants *(for US only)*: **AEBI, Johannes** [CH/CH]; Im Kugelfang 27, CH-4102 Binningen (CH). **AMREIN, Kurt** [CH/CH]; Lettenweg 8, CH-4452 Itingen (CH). **CHEN, Wenming** [CN/CN]; Room 102, Building No. 23, Lane 393 Dongjing Road, Pudong, Shanghai 201208 (CN). **HORNSPERGER, Benoit** [FR/FR]; 9, rue des Sources, F-68130 Altkirch (FR). **KUHN, Bernd** [CH/CH]; Hinterlindenweg 26a, CH-4153 Reinach BL (CH). **LIU, Yongfu** [CN/CN]; Room 303, No. 5, Lane 652 Kongjiang Road, Yangpu District, Shanghai 200093 (CN). **MAERKI, Hans P.** [CH/CH]; Seltisbergerstrasse 75, CH-4059 Basel (CH). **MAYWEG, Alexander V.** [DE/CN]; Unit 101, Block 6, 99 Dong Xiu Road, Pudong New District, Shanghai 200127 (CN). **MOHR, Peter** [CH/CH]; Benkenstrasse 26, CH-4054 Basel (CH). **TAN, Xuefei** [US/CN]; Room 101, No. 20, Lane 300 Jinxiu Road, Pudong, Shanghai 200135 (CN). **WANG, Zhanguo** [CN/CN]; Room 1507, No. 860, Qinzhou Road, Xuhui District, Shanghai 200233 (CN). **ZHOU, Mingwei** [CN/CN]; Room 1505, Lane 3046, Chuan Bei Road, Shanghai 101210 (CN).

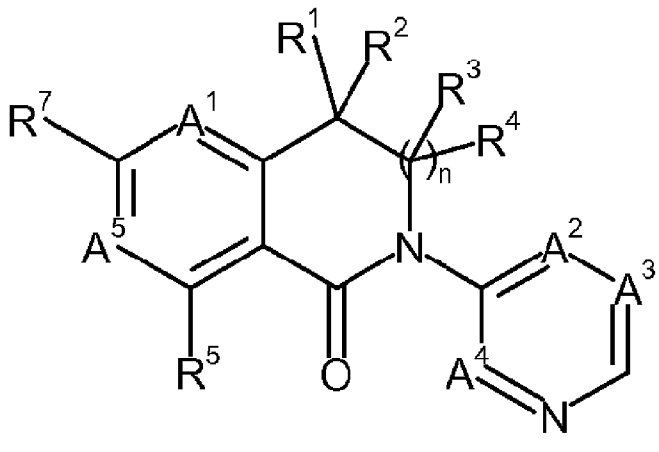
(74) Agent: **SALUD, Carlos**; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

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

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,

[Continued on next page]

(54) Title: NEW BICYCLIC DIHYDROISOQUINOLINE-1-ONE DERIVATIVES



(I)

(57) Abstract: The invention provides novel compounds having the general formula (I) wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 and n are as described herein,compositions including the compounds and methods of using the compounds as aldosterone synthase (CYP11B2 or CYP11B1) inhibitors for the treatment or prophylaxis of chronic kidney disease, congestive heart failure, hypertension, primary aldosteronism and Cushing syndrom.

WO 2013/079452 A1

MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

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

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
30707 WO1		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/EP2012/073653	27/11/2012	30/11/2011
Applicant		
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 04 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] 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 (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

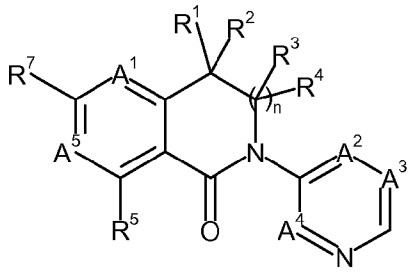
4. With regard to the **title,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant
   [X] the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The invention provides novel compounds having the general formula (I)



(I)

wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 and n are as described herein, compositions including the compounds and methods of using the compounds as aldosterone synthase (CYP11B2 or CYP11B1) inhibitors for the treatment or prophylaxis of chronic kidney disease, congestive heart failure, hypertension, primary aldosteronism and Cushing syndrom.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/073653

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D217/22 C07D401/04 C07D401/14 C07D405/14 C07D413/14
C07D417/14 C07D471/04 C07D491/113 C07D491/107 A61K31/4375
A61K31/4725 A61P9/12

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 A61P 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 practicable, 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.
A	US 2011/118241 A1 (HARTMANN ROLF W [DE] ET AL) 19 May 2011 (2011-05-19) abstract; claim 1; examples 1-79	1-35
X,P	WO 2012/035078 A1 (NOVARTIS AG [CH]; BOCK MARK G [US]; GAUL CHRISTOPH [CH]; GUMMADI VENKA) 22 March 2012 (2012-03-22) claim 1; examples 1-91	1-35

☐ 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 application or patent but published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 January 2013	24/01/2013

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Matés Valdivielso, J

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2012/073653

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2011118241 A1	19-05-2011	AU 2009243736 A1	12-11-2009
		CA 2723545 A1	12-11-2009
		DE 102008022221 A1	12-11-2009
		EP 2280954 A1	09-02-2011
		JP 2011520799 A	21-07-2011
		US 2011118241 A1	19-05-2011
		WO 2009135651 A1	12-11-2009
WO 2012035078 A1	22-03-2012	NONE	

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 31-03-14
(51) Clasificación Internacional: C07D 217/22

(71) Solicitante(s): **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**

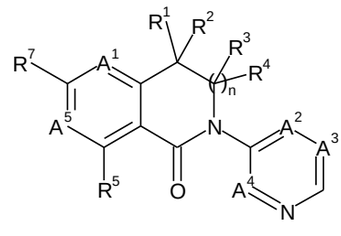
(72) Inventor(es): AEBI, Johannes; AMREIN, Kurt; CHEN, Wenming; HORNSPERGER, Benoit; KUHN, Bernd; LIU, Yongfu; MAERKI, Hans P.; MAYWEG, Alexander V.; MOHR, Peter; TAN, Xuefei; WANG, Zhanguo y ZHOU, Mingwei.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** (32) ***Fecha*** *(33)* ***País***
PCT/CN2011/083229 30-11-11 CN

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 30-06-14
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: *27-11-12*
No. de solicitud: ***PCT/EP2012/073653***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***06-06-13***
No. Publicación: ***WO 2013/079452 A1***

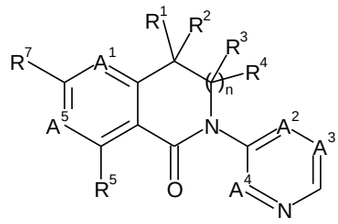

(I)

(54) Titulo: **NUEVOS DERIVADOS BICÍCLICOS DE DIHIDROISOQUINOLIN-1-ONA.**

(57) Resumen:

Resumen.-

La invención proporciona nuevos compuestos, que tienen la fórmula general (I)


(I)

en la que R1, R2, R3, R4, R5, R6, A1, A2, A3, A4, A5 y n tienen los significados aquí definidos, composiciones que incluyen los compuestos y métodos para el uso de los compuestos como inhibidores de la aldosterona-sintasa (CYP11B2 o CYP11B1) para el tratamiento o la profilaxis de las enfermedades renales crónicas, el fallo cardíaco congestivo, la hipertensión, el aldosteronismo primario y el síndrome de Cushing.

Sector: Industria farmacéutica, compuestos biciclicos derivados de dihidroisoquinolin-1-ona como inhibidores de la aldosterona-sintasa (CYP11B2 o CYP11B1) para el tratamiento o la profilaxis de las enfermedades renales crónicas, el fallo cardíaco congestivo, la hipertensión, el aldosteronismo primario y el síndrome de Cushing.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 31-03-14
(51) Clasificación Internacional: C07D 217/22

(71) Solicitante(s): **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**

(72) Inventor(es): AEBI, Johannes; AMREIN, Kurt; CHEN, Wenming; HORNSPERGER, Benoit; KUHN, Bernd; LIU, Yongfu; MAERKI, Hans P.; MAYWEG, Alexander V.; MOHR, Peter; TAN, Xuefei; WANG, Zhanguo y ZHOU, Mingwei.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País***
PCT/CN2011/083229 30-11-11 CN

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 30-06-14
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: *27-11-12*
No. de solicitud: ***PCT/EP2012/073653***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***06-06-13***
No. publicación: ***WO 2013/079452 A1***

(54) Titulo: **NUEVOS DERIVADOS BICÍCLICOS DE DIHIDROISOQUINOLIN-1-ONA.**

TRADUCCION OFICIAL No. 2014-03-27-158
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Caso No. 30707

CONTRATO DE TRASPASO

Yo/Nosotros, el suscrito	
Inventor(es)	Empleado de:
AEBI, Johannes, químico, ciudadano suizo	F. Hoffmann-La Roche AG
Im Kugelfang 27	
CH-4102 Binningen, Suiza	
AMREIN, Kurt, bioquímico, ciudadano suizo	F. Hoffmann-La Roche AG
Lettenweg 8	
CH-4452 Itingen, Suiza	
HORNSPERGER, Benoit, químico, ciudadano francés	F. Hoffmann-La Roche AG
9, rue des Sources	
F-68130 Altkirch, Francia	
KUHN, Bernd, químico, ciudadano suizo	F. Hoffmann-La Roche AG
Hinterlindenweg 26a	
CH-4153 Reinach BL, Suiza	
MAERKI, Hans P., químico, ciudadano suizo	F. Hoffmann-La Roche AG
Seltisbergerstrasse 75	
CH-4059 Basilea, Suiza	
MAYWEG, Alexander V., químico, ciudadano alemán	F. Hoffmann-La Roche AG
Unit 101, Block 6, 99 Dong Xiu Road	
Pudong New District, Shanghai 200127, China	
MOHR, Peter, químico, ciudadano suizo	F. Hoffmann-La Roche AG
Benkenstrasse 26	
CH-4054 Basilea, Suiza	

en adelante CEDENTE(S), por el presente declaro que soy el inventor(es) conjunto junto con

Inventor(es)	Empleado de:
CHEN, Wenming	-
LIU, Yongfu	Roche R&D Center (China) Ltd.
TAN, Xuefei	Roche R&D Center (China) Ltd.
WANG, Zhanguo	Roche R&D Center (China) Ltd.
ZHOU, Mingwei	Roche R&D Center (China) Ltd.

en adelante CO-INVENTOR(ES)
de la invención llamada:

NUEVOS DERIVADOS BICÍCLICOS DE DIHIDROISOQUINOLIN-1-ONA

para la cual se presentó solicitud(es) de prioridad en nombre de

Solicitante		Oficina de Patentes
F. Hoffmann-La Roche AG	ante la	Oficina de Patentes de China

como se describe a continuación:

Caso No.	País	Fecha de presentación	No. Serial
30707	WO	30 de noviembre de 2011	PCT/CN2011/083229

El CEDENTE(S) reconoce el anterior traspaso a
F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4070 Basilea
Suiza

en adelante el CESIONARIO, de todo derecho, título e interés en, a y que se deriven de la invención revelada en la solicitud(es) de prioridad descrita anteriormente por operación de ley, contrato o de lo contrario.

En cuanto al derecho, título e interés del CEDENTE en, a y que se deriven de la invención revelada en la solicitud(es) de prioridad descrita anteriormente no han sido trasferidos al CESIONARIO, el CEDENTE por el presente traspasa al CESIONARIO todo derecho, título e interés en, a y que se deriven de la invención y de la solicitud(es) de prioridad descrita anteriormente, incluyendo el derecho a reivindicar prioridad.

El traspaso de los derechos de los CO-INVENTORES al Solicitante está sujeto a un contrato de traspaso separado. El CEDENTE(S) explícitamente aprueba ese traspaso(s).

El CESIONARIO en virtud de este traspaso tendrá el derecho exclusivo y está enteramente facultado para reivindicar prioridad de la solicitud(es) de prioridad indicada anteriormente, solicitar y obtener y poseer patentes en todo el mundo en su propio nombre y a costo propio que reivindiquen prioridad y con base en todo o en parte en la solicitud(es) de prioridad, mantener una patente otorgada sobre ello y descontinuar cualquier patente o solicitudes de patente según se considere apropiado.

El CESIONARIO y el CEDENTE por el presente reconocen, confirman y acuerdan que el CEDENTE ha sido compensado completa y adecuadamente por todos los derechos otorgados o traspasados al CESIONARIO bajo el presente.

Este contrato se regirá e interpretará de conformidad con las leyes sustantivas de Suiza, con la exclusión de la Convención de Viena sobre la Venta Internacional de Productos fechada el 11 de abril de 1980. Los tribunales competentes de la ciudad de Basilea, Suiza, tendrán jurisdicción exclusiva.

CEDENTE(S)

Basilea, Suiza, 23 de mayo de 2012	(firma: ilegible)
Lugar, Fecha	AEBI, Johannes
Basilea, Suiza, 23 de mayo de 2012	(firma: ilegible)
Lugar, Fecha	AMREIN, Kurt
Basilea, Suiza, 23 de mayo de 2012	(firma: ilegible)
Lugar, Fecha	HORNSPERGER, Benoit
Basilea, Suiza, 23 de mayo de 2012	(firma: ilegible)
Lugar, Fecha	KUHN, Bernd
Basilea, Suiza, 23 de mayo de 2012	(firma: ilegible)
Lugar, Fecha	MAERKI, Hans P.
_____	_____
Lugar, Fecha	MAYWEG, Alexander V.
Basilea, Suiza, 23 de mayo de 2012	(firma: ilegible)
Lugar, Fecha	MOHR, Peter

CESIONARIO

F. Hoffmann-La Roche AG

Basilea, Suiza, 4 de junio de 2012

(firma: ilegible) (firma: ilegible)

Antonio Natoli Susanne Amann

Titular del poder Mandatario

DEBE SER NOTARIZADO

Legalización

El suscrito Notario Público del Cantón de la Ciudad de Basilea (Suiza), Dr. Christoph Nertz, por el presente legaliza la firma sobre el otro lado de la página de

Señor Johannes Aebi, ciudadano de Murten FR (Suiza), residente en Binningen (Suiza),

Señor Kurt Amrein, ciudadano de Lucerna, residente en Itinngen (Suiza),

Señor Benoit Hornsperger, ciudadano francés, residente en Altkirch (Francia),

Señor Bernd Kuhn, ciudadano de Merenschwand AG (Suiza), residente en Reinach BL (Suiza),

Señor Hans P. Maerki, ciudadano de Schlieren ZH, residente en Basilea (Suiza), y

Señor Peter Mohr, ciudadano de Susch GR (Suiza), residente en Basilea (Suiza).

Legalización con base en comparación con firmas auténticas.

Igualmente legaliza la firma en la otra página de

F. Hoffmann-La Roche AG, una sociedad anónima con domicilio legal en Basilea (Suiza), proporcionada por

Señor Antonio Natoli, ciudadano y residente en Basilea (Suiza), y

Señorita Susanne Amann, ciudadana alemana, residente en Heitersheim (Alemania),

ambos facultados para firmar documentos donde se enajena propiedad de la compañía.

A los signatarios y a las firmas los conozco personalmente.

Basilea (Suiza), este día 12 (doce) de julio de 2012 (dos mil doce).

Sello Notarial (firma: ilegible)

BV 536 / 2012

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 27 de marzo de 2014, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Case No. 30707

ASSIGNMENT AGREEMENT

I/We, the undersigned

Inventor(s)	Employed by:
AEBI, Johannes, chemist, a Swiss citizen Im Kugelfang 27 CH-4102 Binningen, Switzerland	F. Hoffmann-La Roche AG
AMREIN, Kurt, biochemist, a Swiss citizen Lettenweg 8 CH-4452 Itingen, Switzerland	F. Hoffmann-La Roche AG
HORNSPERGER, Benoit, chemist, a French citizen 9, rue des Sources F-68130 Altkirch, France	F. Hoffmann-La Roche AG
KUHN, Bernd, chemist, a Swiss citizen Hinterlindenweg 26a CH-4153 Reinach BL, Switzerland	F. Hoffmann-La Roche AG
MAERKI, Hans P., chemist, a Swiss citizen Seltisbergerstrasse 75 CH-4059 Basel, Switzerland	F. Hoffmann-La Roche AG
MAYWEG, Alexander V., chemist, a German citizen Unit 101, Block 6, 99 Dong Xiu Road Pudong New District, Shanghai 200127, China	F. Hoffmann-La Roche AG
MOHR, Peter, chemist, a Swiss citizen Benkenstrasse 26 CH-4054 Basel, Switzerland	F. Hoffmann-La Roche AG

hereinafter ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are joint inventor(s) together with

Inventor(s)	Employed by:
CHEN, Wenming	-
LIU, Yongfu	Roche R&D Center (China) Ltd.
TAN, Xuefei	Roche R&D Center (China) Ltd.
WANG, Zhanguo	Roche R&D Center (China) Ltd.
ZHOU, Mingwei	Roche R&D Center (China) Ltd.

hereinafter CO-INVENTOR(S)

of the invention entitled:

NEW BICYCLIC DIHYDROISOQUINOLINE-1-ONE DERIVATIVES

for which (a) priority application(s) was (were) filed on behalf of

Applicant		Patent Office
F. Hoffmann-La Roche AG	with the	Chinese Patent Office

as outlined below:

Case No.	Country	Filing Date	Serial No.
30707	WO	30 November 2011	PCT/CN2011/083229

Case No. 30707

ASSIGNOR(S) acknowledge(s) the previous transfer to

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel
Switzerland

hereinafter ASSIGNEE, of all right, title, and interest in, to, and deriving from the inventions disclosed in the priority application(s) set forth above by operation of law, contract, or otherwise.

As far as right, title, and interest of the ASSIGNOR(S) in, to, and deriving from the inventions disclosed in the patent application(s) set forth above may not have been transferred to ASSIGNEE, ASSIGNOR(S) herewith assign(s) to ASSIGNEE all right, title, and interest in, to, and deriving from the invention and to the above priority application(s), including the right to claim priority.

The assignment of the rights of the CO-INVENTORS to the Applicant is subject to separate assignment agreement(s). ASSIGNOR(S) explicitly approve(s) that assignment(s).

ASSIGNEE by virtue of this assignment thereof shall have the exclusive right and is fully entitled to claim priority of the priority application(s) set forth above, to apply for, obtain, and own patents worldwide in its own name and at its own costs that claim priority to and are based in whole or in part on the priority application(s), to maintain any patent granted thereupon and to discontinue any patents or patent applications as it deems appropriate.

ASSIGNEE and ASSIGNOR hereby acknowledge, confirm, and agree that ASSIGNOR has been fully and adequately compensated for all rights granted or assigned to ASSIGNEE hereunder.

This agreement shall be governed and construed in accordance with substantive laws of Switzerland, with the exclusion of the Vienna Convention on the International Sale of Goods dated, April 11, 1980. The competent courts of Basel City, Switzerland shall have exclusive jurisdiction.

ASSIGNOR(S)

Basel, Switzerland, May 23, 2012 Place, Date	Johannes Aebi AEBI, Johannes
Basel, Switzerland, May 23, 2012 Place, Date	 AMREIN, Kurt
Basel, Switzerland, May 23, 2012 Place, Date	Benoit Hornsperger HORNSPERGER, Benoit
Basel, Switzerland, May 23, 2012 Place, Date	 KUHN, Bernd
Basel, Switzerland, May 23, 2012 Place, Date	 MAERKI, Hans P.
Place, Date	MAYWEG, Alexander V.
Basel, Switzerland, May 23, 2012 Place, Date	 MOHR, Peter

Case No. 30707

ASSIGNEE

F. Hoffmann-La Roche AG

Basel, Switzerland, June 4, 2012 | Antonio Natoli | S. Amann

Place, Date | Antonio Natoli, Holder of procuration | Susanne Amann, Mandatory

TO BE NOTARIZED

L e g a l i z a t i o n

The undersigned Notary Public of the Canton of Basel-Stadt (Switzerland), Dr. Christoph Nertz, herewith legalizes the overleaf signatures of

Mister **Johannes Aebi**, citizen of Murten FR (Switzerland), residing in Binningen (Switzerland),

Mister **Kurt Amrein**, citizen of Luzern, residing in Itingen (Switzerland),

Mister **Benoit Hornsperger**, French citizen, residing in Altkirch (France),

Mister **Bernd Kuhn**, citizen, of Merenschwand AG (Switzerland), residing in Reinach BL (Switzerland),

Mister **Hans P. Maerki**, citizen of Schlieren ZH, residing in Basel (Switzerland), and

Mister **Peter Mohr**, citizen of Susch GR (Switzerland), residing in Basel (Switzerland).

Legalization based on comparison with authentic signatures.

He also legalizes the overleaf signature of

F. Hoffmann-La Roche AG, a stock company with legal domicile in Basel (Switzerland), rendered by

Mister Antonio Natoli, citizen of and residing in Basel (Switzerland), and

Miss Susanne Amann, German citizen, residing in Heitersheim (Germany),

both duly entitled also to sign documents wherein property of the company is alienated.

Signers and signatures personally known.

B a s e l (Switzerland), this 12th (twelfth) day of July 2012 (two thousand and twelve).

DR. CHRISTOPH NERTZ NOTAR BASEL

BV 536/2012

TRADUCCION OFICIAL No. 2014-03-27-157
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Caso No. 30707

CONTRATO DE TRASPASO

Yo/Nosotros, el suscrito	
Inventor(es)	Empleado de:
AEBI, Johannes, químico, ciudadano suizo	F. Hoffmann-La Roche AG
Im Kugelfang 27	
CH-4102 Binningen, Suiza	
AMREIN, Kurt, bioquímico, ciudadano suizo	F. Hoffmann-La Roche AG
Lettenweg 8	
CH-4452 Itingen, Suiza	
HORNSPERGER, Benoit, químico, ciudadano francés	F. Hoffmann-La Roche AG
9, rue des Sources	
F-68130 Altkirch, Francia	
KUHN, Bernd, químico, ciudadano suizo	F. Hoffmann-La Roche AG
Hinterlindenweg 26a	
CH-4153 Reinach BL, Suiza	
MAERKI, Hans P., químico, ciudadano suizo	F. Hoffmann-La Roche AG
Seltisbergerstrasse 75	
CH-4059 Basilea, Suiza	
MAYWEG, Alexander V., químico, ciudadano alemán	F. Hoffmann-La Roche AG
Unit 101, Block 6, 99 Dong Xiu Road	
Pudong New District, Shanghai 200127, China	
MOHR, Peter, químico, ciudadano suizo	F. Hoffmann-La Roche AG
Benkenstrasse 26	
CH-4054 Basilea, Suiza	

en adelante CEDENTE(S), por el presente declaro que soy el inventor(es) conjunto junto con

Inventor(es)	Empleado de:
CHEN, Wenming	-
LIU, Yongfu	Roche R&D Center (China) Ltd.
TAN, Xuefei	Roche R&D Center (China) Ltd.
WANG, Zhanguo	Roche R&D Center (China) Ltd.
ZHOU, Mingwei	Roche R&D Center (China) Ltd.

en adelante CO-INVENTOR(ES)
de la invención llamada:

NUEVOS DERIVADOS BICÍCLICOS DE DIHIDROISOQUINOLIN-1-ONA

para la cual se presentó solicitud(es) de prioridad en nombre de

Solicitante		Oficina de Patentes
F. Hoffmann-La Roche AG	ante la	Oficina de Patentes de China

como se describe a continuación:

Caso No.	País	Fecha de presentación	No. Serial
30707	WO	30 de noviembre de 2011	PCT/CN2011/083229

El CEDENTE(S) reconoce el anterior traspaso a
F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4070 Basilea
Suiza

en adelante el CESIONARIO, de todo derecho, título e interés en, a y que se deriven de la invención revelada en la solicitud(es) de prioridad descrita anteriormente por operación de ley, contrato o de lo contrario.

En cuanto al derecho, título e interés del CEDENTE en, a y que se deriven de la invención revelada en la solicitud(es) de prioridad descrita anteriormente no han sido trasferidos al CESIONARIO, el CEDENTE por el presente traspasa al CESIONARIO todo derecho, título e interés en, a y que se deriven de la invención y de la solicitud(es) de prioridad descrita anteriormente, incluyendo el derecho a reivindicar prioridad.

El traspaso de los derechos de los CO-INVENTORES al Solicitante está sujeto a un contrato de traspaso separado. El CEDENTE(S) explícitamente aprueba ese traspaso(s).

El CESIONARIO en virtud de este traspaso tendrá el derecho exclusivo y está enteramente facultado para reivindicar prioridad de la solicitud(es) de prioridad indicada anteriormente, solicitar y obtener y poseer patentes en todo el mundo en su propio nombre y a costo propio que reivindiquen prioridad y con base en todo o en parte en la solicitud(es) de prioridad, mantener una patente otorgada sobre ello y descontinuar cualquier patente o solicitudes de patente según se considere apropiado.

El CESIONARIO y el CEDENTE por el presente reconocen, confirman y acuerdan que el CEDENTE ha sido compensado completa y adecuadamente por todos los derechos otorgados o traspasados al CESIONARIO bajo el presente.

Este contrato se regirá e interpretará de conformidad con las leyes sustantivas de Suiza, con la exclusión de la Convención de Viena sobre la Venta Internacional de Productos fechada el 11 de abril de 1980. Los tribunales competentes de la ciudad de Basilea, Suiza, tendrán jurisdicción exclusiva.

CEDENTE(S)

Basilea, Suiza, 23 de mayo de 2012
Lugar, Fecha

_____
AEBI, Johannes

Basilea, Suiza, 23 de mayo de 2012
Lugar, Fecha

_____
AMREIN, Kurt

Basilea, Suiza, 23 de mayo de 2012
Lugar, Fecha

_____
HORNSPERGER, Benoit

Basilea, Suiza, 23 de mayo de 2012
Lugar, Fecha

_____
KUHN, Bernd

Basilea, Suiza, 23 de mayo de 2012
Lugar, Fecha

_____
MAERKI, Hans P.

Shanghai, 7 de junio de 2012
Lugar, Fecha

(firma: ilegible)
MAYWEG, Alexander V.

Basilea, Suiza, 23 de mayo de 2012
Lugar, Fecha

_____
MOHR, Peter

CESIONARIO

F. Hoffmann-La Roche AG

Basilea, Suiza, 5 de septiembre de 2012

(firma: ilegible) (firma: ilegible)

Antonio Natoli Susanne Amann

Titular del poder Mandatario

DEBE SER NOTARIZADO

Legalización

El suscrito Notario Público del Cantón de la Ciudad de Basilea (Suiza), Dr. Christoph Nertz, por el presente legaliza la firma sobre el otro lado de la página de

F. Hoffmann-La Roche AG, una sociedad anónima con domicilio legal en Basilea (Suiza),

proporcionada por

Señor Antonio Natoli, ciudadano y residente en Basilea (Suiza), y

Señorita Susanne Amann, ciudadana alemana, residente en Heitersheim (Alemania),

ambos facultados para firmar documentos donde se enajena propiedad de la compañía.

A los signatarios y a las firmas los conozco personalmente.

Basilea (Suiza), este día 18 (dieciocho) de septiembre de 2012 (dos mil doce).

Sello Notarial (firma: ilegible)

BV 736 / 2012

Traducción

CERTIFICADO NOTARIAL

(2012) H.D. Z.W.Z. No. 44305

Solicitante:
Alexander Volker Wilhelm Mayweg, hombre, nacido el 2 de marzo de 1975
Pasaporte alemán No.: 688436864

Asunto Notarizado: Firma
Por el presente certifico que Alexander Volker Wilhelm Mayweg puso la firma sobre el documento en idioma extranjero anterior ante el notario público en Shanghai el 7 de junio de 2012.

SHEN Yuming (Sello)
Notario Público

República Popular China
Oficina del Notario Público de Shanghai Oriental
(Sello)

19 de agosto de 2012

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 27 de marzo de 2014, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

30707

Alex

公　证　书

中华人民共和国上海市东方公证处

Case No. 30707

ASSIGNMENT AGREEMENT

I/We, the undersigned

Inventor(s)	Employed by:
AEBI, Johannes, chemist, a Swiss citizen Im Kugelfang 27 CH-4102 Binningen, Switzerland	F. Hoffmann-La Roche AG
AMREIN, Kurt, biochemist, a Swiss citizen Lettenweg 8 CH-4452 Itingen, Switzerland	F. Hoffmann-La Roche AG
HORNSPERGER, Benoit, chemist, a French citizen 9, rue des Sources F-68130 Altkirch, France	F. Hoffmann-La Roche AG
KUHN, Bernd, chemist, a Swiss citizen Hinterlindenweg 26a CH-4153 Reinach BL, Switzerland	F. Hoffmann-La Roche AG
MAERKI, Hans P., chemist, a Swiss citizen Seltisbergerstrasse 75 CH-4059 Basel, Switzerland	F. Hoffmann-La Roche AG
MAYWEG, Alexander V., chemist, a German citizen Unit 101, Block 6, 99 Dong Xiu Road Pudong New District, Shanghai 200127, China	F. Hoffmann-La Roche AG
MOHR, Peter, chemist, a Swiss citizen Benkenstrasse 26 CH-4054 Basel, Switzerland	F. Hoffmann-La Roche AG

hereinafter ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are joint inventor(s) together with

Inventor(s)	Employed by:
CHEN, Wenming	-
LIU, Yongfu	Roche R&D Center (China) Ltd.
TAN, Xuefei	Roche R&D Center (China) Ltd.
WANG, Zhanguo	Roche R&D Center (China) Ltd.
ZHOU, Mingwei	Roche R&D Center (China) Ltd.

hereinafter CO-INVENTOR(S)

of the invention entitled:

NEW BICYCLIC DIHYDROISOQUINOLINE-1-ONE DERIVATIVES

for which (a) priority application(s) was (were) filed on behalf of

Applicant		Patent Office
F. Hoffmann-La Roche AG	with the	Chinese Patent Office

as outlined below:

Case No.	Country	Filing Date	Serial No.
30707	WO	30 November 2011	PCT/CN2011/083229

Case No. 30707

ASSIGNOR(S) acknowledge(s) the previous transfer to

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel
Switzerland

hereinafter ASSIGNEE, of all right, title, and interest in, to, and deriving from the inventions disclosed in the priority application(s) set forth above by operation of law, contract, or otherwise.

As far as right, title, and interest of the ASSIGNOR(S) in, to, and deriving from the inventions disclosed in the patent application(s) set forth above may not have been transferred to ASSIGNEE, ASSIGNOR(S) herewith assign(s) to ASSIGNEE all right, title, and interest in, to, and deriving from the invention and to the above priority application(s), including the right to claim priority.

The assignment of the rights of the CO-INVENTORS to the Applicant is subject to separate assignment agreement(s). ASSIGNOR(S) explicitly approve(s) that assignment(s).

ASSIGNEE by virtue of this assignment thereof shall have the exclusive right and is fully entitled to claim priority of the priority application(s) set forth above, to apply for, obtain, and own patents worldwide in its own name and at its own costs that claim priority to and are based in whole or in part on the priority application(s), to maintain any patent granted thereupon and to discontinue any patents or patent applications as it deems appropriate.

ASSIGNEE and ASSIGNOR hereby acknowledge, confirm, and agree that ASSIGNOR has been fully and adequately compensated for all rights granted or assigned to ASSIGNEE hereunder.

This agreement shall be governed and construed in accordance with substantive laws of Switzerland, with the exclusion of the Vienna Convention on the International Sale of Goods dated, April 11, 1980. The competent courts of Basel City, Switzerland shall have exclusive jurisdiction.

ASSIGNOR(S)

Basel, Switzerland, May 23, 2012 Place, Date	AEBI, Johannes
Basel, Switzerland, May 23, 2012 Place, Date	AMREIN, Kurt
Basel, Switzerland, May 23, 2012 Place, Date	HORNSPERGER, Benoit
Basel, Switzerland, May 23, 2012 Place, Date	KUHN, Bernd
Basel, Switzerland, May 23, 2012 Place, Date	MAERKI, Hans P.
Shanghai June 7, 2012 Place, Date	Alexander V. Mayweg MAYWEG, Alexander V.
Basel, Switzerland, May 23, 2012 Place, Date	MOHR, Peter

Case No. 30707

ASSIGNEE

F. Hoffmann-La Roche AG

Basel, September 5, 2012
Place, Date

Antonio Natoli
Holder of procuration

i.V. Amann
Susanne Amann
Mandatory

TO BE NOTARIZED

L e g a l i z a t i o n

The undersigned Notary Public of the Canton of Basel-Stadt (Switzerland), Dr. Christoph Nertz, herewith legalizes the above signature of

F. Hoffmann-La Roche AG, a stock company with legal domicile in Basel (Switzerland), rendered by

Mister Antonio Natoli, citizen of and residing in Basel (Switzerland), and

Miss Susanne Amann, German citizen, residing in Heitersheim (Germany),

both duly entitled also to sign documents wherein property of the company is alienated.

Signers und signatures personally known.

B a s e l (Switzerland), this 18th (eighteenth) day of September 2012 (two thousand and twelve).

DR. CHRISTOPH NERTZ
NOTAR
BASEL

BV 736/2012

公　　证　　书

(2012)沪东证外字第 44305 号

申请人：Alexander Volker Wilhelm Mayweg，男，一九七五年三月二日出生

德国护照号码：688436864

公证事项：签名

兹证明 Alexander Volker Wilhelm Mayweg 于二〇一二年六月七日在上海市，在本公证员的面前，在前面的外文文件上签名。

中华人民共和国上海市东方公证处

公 证 员

二〇一二年八月十九日

I I 27602341

Translation

NOTARIAL CERTIFICATE

(2012)H.D. Z.W.Z.No.44305

Applicant:

Alexander Volker Wilhelm Mayweg, male, born on March 2, 1975

German Passport No.: 688436864

Notarized Matter: Signature

This is to certify that Alexander Volker Wilhelm Mayweg affixed signature to the foregoing foreign language document before the notary public in Shanghai on June 7, 2012.

SHEN Yuming (Seal)

Notary Public

The People's Republic of China

Shanghai Oriental Notary Public Office

(Seal)

August 19, 2012

I I 27578789

TRADUCCION OFICIAL No. 2014-03-27-156
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Caso No. 30707

CONTRATO DE TRASPASO

Yo/Nosotros, el suscrito Inventor(es)	Empleado de:
LIU, Yongfu, científico, ciudadano chino Room 303, No. 5, Lane 652 Kongjiang Road Yangpu District, Shanghai 200093, China	Roche R&D Center (China) Ltd.
TAN, Xuefei, científico, ciudadano de los EE.UU. Room 101, No. 20, Lane 300 Jinxiu Road Pudong, Shanghai 200135, China	Roche R&D Center (China) Ltd.
WANG, Zhanguo, científico, ciudadano chino 860 Quinzhou Road, Room 1507, Xuhui District Shanghai 200233, China	Roche R&D Center (China) Ltd.
ZHOU, Mingwei, científico, ciudadano chino Room 1505, Lane 3046 Chuan Bei Road Shanghai 101210, China	Roche R&D Center (China) Ltd.

en adelante CEDENTE(S), por el presente declaro que soy el inventor(es) conjunto junto con

Inventor(es)	Empleado de:
CHEN, Wenming	-
AEBI, Johannes	F. Hoffmann-La Roche AG
AMREIN, Kurt	F. Hoffmann-La Roche AG
HORNSPERGER, Benoit	F. Hoffmann-La Roche AG
KUHN, Bernd	F. Hoffmann-La Roche AG

MAERKI, Hans P.	F. Hoffmann-La Roche AG
MOHR, Peter	F. Hoffmann-La Roche AG
MAYWEG, Alexander V.	F. Hoffmann-La Roche AG

en adelante CO-INVENTOR(ES)
de la invención llamada:

NUEVOS DERIVADOS BICÍCLICOS DE DIHIDROISOQUINOLIN-1-ONA

para la cual se presentó solicitud(es) de prioridad en nombre de

Solicitante		Oficina de Patentes
F. Hoffmann-La Roche AG	ante la	Oficina Europea de Patentes

como se describe a continuación:

Caso No.	País	Fecha de presentación	No. Serial
30707	WO	30 de noviembre de 2011	PCT/CN2011/083229

El CEDENTE(S) reconoce el anterior traspaso a

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4070 Basilea
Suiza

en adelante el CESIONARIO, de todo derecho, título e interés en, a y que se deriven de la invención revelada en la solicitud(es) de prioridad descrita anteriormente por operación de ley, contrato o de lo contrario.

En cuanto al derecho, título e interés del CEDENTE en, a y que se deriven de la invención revelada en la solicitud(es) de prioridad descrita anteriormente no han sido trasferidos al CESIONARIO, el CEDENTE por el presente traspasa al CESIONARIO todo derecho, título e interés en, a y que se deriven de la invención y de la solicitud(es) de prioridad descrita anteriormente, incluyendo el derecho a reivindicar prioridad.

El traspaso de los derechos de los CO-INVENTORES al Solicitante está sujeto a un contrato de traspaso separado. El CEDENTE(S) explícitamente aprueba ese traspaso(s).

El CESIONARIO en virtud de este traspaso tendrá el derecho exclusivo y está enteramente facultado para reivindicar prioridad de la solicitud(es) de prioridad indicada anteriormente, solicitar y obtener y poseer patentes en todo el mundo en su propio nombre y a costo propio que reivindiquen

prioridad y con base en todo o en parte en la solicitud(es) de prioridad, mantener una patente otorgada sobre ello y descontinuar cualquier patente o solicitudes de patente según se considere apropiado.

El CESIONARIO y el CEDENTE por el presente reconocen, confirman y acuerdan que el CEDENTE ha sido compensado completa y adecuadamente por todos los derechos otorgados o traspasados al CESIONARIO bajo el presente.

Este contrato se regirá e interpretará de conformidad con las leyes sustantivas de Suiza, con la exclusión de la Convención de Viena sobre la Venta Internacional de Productos fechada el 11 de abril de 1980. Los tribunales competentes de la ciudad de Basilea, Suiza, tendrán jurisdicción exclusiva.

CEDENTE(S)

Shanghai, 7 de junio de 2012	(firma: ilegible)
Lugar, Fecha	LIU, Yongfu
Shanghai, 7 de junio de 2012	(firma: ilegible)
Lugar, Fecha	TAN, Xuefei
Shanghai, 7 de junio de 2012	(firma: ilegible)
Lugar, Fecha	WANG, Zhanguo
Shanghai, 7 de junio de 2012	(firma: ilegible)
Lugar, Fecha	ZHOU, Mingwei

CESIONARIO

Basilea, Suiza, 5 de septiembre de 2012

F. Hoffmann-La Roche AG

(firma: ilegible)	(firma: ilegible)
Antonio Natoli	Susanne Amann
Titular del poder	Mandatario

DEBE SER NOTARIZADO

Legalización

El suscrito Notario Público del Cantón de la Ciudad de Basilea (Suiza), Dr. Christoph Nertz, por el presente legaliza la firma sobre el otro lado de la página de

F. Hoffmann-La Roche AG, una sociedad anónima con domicilio legal en Basilea (Suiza),

proporcionada por

Señor Antonio Natoli, ciudadano y residente en Basilea (Suiza), y

Señorita Susanne Amann, ciudadana alemana, residente en Heitersheim (Alemania),

ambos facultados para firmar documentos donde se enajena propiedad de la compañía.

A los signatarios y a las firmas los conozco personalmente.

Basilea (Suiza), este día 18 (dieciocho) de septiembre de 2012 (dos mil doce).

Sello Notarial

BV 737 / 2012

(firma: ilegible)

Traducción

CERTIFICADO NOTARIAL

(2012) H.D. Z.W.Z. No. 44304

Solicitante:
LIU Yongfu, hombre, nacido el 1 de diciembre de 1978
ID No.: 371082197812013634
XUEFEI TAN, mujer, nacida el 11 de abril de 1972
Pasaporte Americano No.: 443757793
WANG Zhanguo, hombre, nacido el 29 de noviembre de 1974
ID No.: 150103197411290014
ZHOU Mingwei, hombre, nacido el 24 de febrero de 1976
ID No.: 332624197602243979

Asunto Notarizado: Firma
Por el presente certifico que LIU Yongfu, XUEFEI TAN, WANG Zhanguo y ZHOU Mingwei (China) Ltd., pusieron la firma sobre el documento en idioma extranjero anterior ante el notario público en Shanghai el 7 de junio de 2012.

SHEN Yuming (Sello)
Notario Público

República Popular China
Oficina del Notario Público de Shanghai Oriental
(Sello)

19 de agosto de 2012

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 27 de marzo de 2014, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

30707

公　证　书

中华人民共和国上海市东方公证处

Case No. 30707

ASSIGNMENT AGREEMENT

I/We, the undersigned

Inventor(s)	Employed by:
LIU, Yongfu, scientist, a Chinese citizen Room 303, No. 5, Lane 652 Kongjiang Road Yangpu District, Shanghai 200093, China	Roche R&D Center (China) Ltd.
TAN, Xuefei, scientist, a US citizen Room 101, No. 20, Lane 300 Jinxiu Road Pudong, Shanghai 200135, China	Roche R&D Center (China) Ltd.
WANG, Zhanguo, scientist, a Chinese citizen 860 Qinzhou Road, Room 1507, Xuhui District Shanghai 200233, China	Roche R&D Center (China) Ltd.
ZHOU, Mingwei, scientist, a Chinese citizen Room 1505, Lane 3046, Chuan Bei Road Shanghai 101210, China	Roche R&D Center (China) Ltd.

hereinafter ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are joint inventor(s) together with

Inventor(s)	Employed by:
CHEN, Wenming	-
AEBI, Johannes	F. Hoffmann-La Roche AG
AMREIN, Kurt	F. Hoffmann-La Roche AG
HORNSPERGER, Benoit	F. Hoffmann-La Roche AG
KUHN, Bernd	F. Hoffmann-La Roche AG
MAERKI, Hans P.	F. Hoffmann-La Roche AG
MOHR, Peter	F. Hoffmann-La Roche AG
MAYWEG, Alexander V.	F. Hoffmann-La Roche AG

hereinafter CO-INVENTOR(S)

of the invention entitled:

NEW BICYCLIC DIHYDROISOQUINOLINE-1-ONE DERIVATIVES

for which (a) priority application(s) was (were) filed on behalf of

Applicant		Patent Office
F. Hoffmann-La Roche AG	with the	Chinese Patent Office

as outlined below:

Case No.	Country	Filing Date	Serial No.
30707	WO	30 November 2011	PCT/CN2011/083229

ASSIGNOR(S) acknowledge(s) the previous transfer to

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel
Switzerland

hereinafter ASSIGNEE, of all right, title, and interest in, to, and deriving from the inventions disclosed in the priority application(s) set forth above by operation of law, contract, or otherwise.

As far as right, title, and interest of the ASSIGNOR(S) in, to, and deriving from the inventions disclosed in the patent application(s) set forth above may not have been transferred to ASSIGNEE, ASSIGNOR(S) herewith assign(s) to ASSIGNEE all right, title, and interest in, to, and deriving from the invention and to the above priority application(s), including the right to claim priority.

The assignment of the rights of the CO-INVENTORS to the Applicant is subject to separate assignment agreement(s). ASSIGNOR(S) explicitly approve(s) that assignment(s).

ASSIGNEE by virtue of this assignment thereof shall have the exclusive right and is fully entitled to claim priority of the priority application(s) set forth above, to apply for, obtain, and own patents worldwide in its own name and at its own costs that claim priority to and are based in whole or in part on the priority application(s), to maintain any patent granted thereupon and to discontinue any patents or patent applications as it deems appropriate.

ASSIGNEE and ASSIGNOR hereby acknowledge, confirm, and agree that ASSIGNOR has been fully and adequately compensated for all rights granted or assigned to ASSIGNEE hereunder.

This agreement shall be governed and construed in accordance with substantive laws of Switzerland, with the exclusion of the Vienna Convention on the International Sale of Goods dated, April 11, 1980. The competent courts of Basel City, Switzerland shall have exclusive jurisdiction.

ASSIGNOR(S)

Shanghai, June 7th, 2012 — Yongfu Liu
Place, Date — LIU, Yongfu

Shanghai, June 7th., 2012 — Xuefei Tan
Place, Date — TAN, Xuefei

Shanghai, June 7th. 2012 — Wang Zhanguo
Place, Date — WANG, Zhanguo

Shenghai, June 7th. 2012. — Zhou, Mingwei
Place, Date — ZHOU, Mingwei

ASSIGNEE

F. Hoffmann-La Roche AG

Basel, Switzerland, September 5, 2012 — [signature] — i.V. [signature]
Place, Date — Antonio Natoli, Holder of procuration — Susanne Amann, Mandatory

TO BE NOTARIZED

L e g a l i z a t i o n

The undersigned Notary Public of the Canton of Basel-Stadt (Switzerland), Dr. Christoph Nertz, herewith legalizes the overleaf signature of

F. Hoffmann-La Roche AG, a stock company with legal domicile in Basel (Switzerland), rendered by

Mister Antonio Natoli, citizen of and residing in Basel (Switzerland), and

Miss Susanne Amann, German citizen, residing in Heitersheim (Germany),

both duly entitled also to sign documents wherein property of the company is alienated.

Signers und signatures personally known.

B a s e l (Switzerland), this 18th (eighteenth) day of September 2012 (two thousand and twelve).



BV 737/2012

公　　证　　书

(2012)沪东证外字第44304号

申请人：刘永福，男，一九七八年十二月一日出生
公民身份号码：371082197812013634
XUEFEI TAN，女，一九七二年四月十一日出生
美国护照号码：443757793
王占国，男，一九七四年十一月二十九日出生
公民身份号码：150103197411290014
周明伟，男，一九七六年二月二十四日出生
公民身份号码：332624197602243979

公证事项：签名

兹证明刘永福、XUEFEI TAN、王占国、周明伟于二〇一二年六月七日在上海市，在本公证员的面前，在前面的外文文件上签名。

中华人民共和国上海市东方公证处

公证员

二〇一二年八月十九日

上海市东方公证处

II 27602337

Translation

NOTARIAL CERTIFICATE

(2012)H.D. Z.W.Z.No.44304

Applicant:

LIU Yongfu, male, born on December 1, 1978
Citizen ID No.: 371082197812013634
XUEFEI TAN, female, born on April 11, 1972
American Passport No.: 443757793
WANG Zhanguo, male, born on November 29, 1974
Citizen ID No.: 150103197411290014
ZHOU Mingwei, male, born on February 24, 1976
Citizen ID No.: 332624197602243979

Notarized Matter: Signature

This is to certify that LIU Yongfu, XUEFEI TAN, WANG Zhanguo, and ZHOU Mingwei affixed signatures to the foregoing foreign language document before the notary public in Shanghai on June 7, 2012.

SHEN Yuming (Seal)
Notary Public

The People's Republic of China
Shanghai Oriental Notary Public Office
(Seal)

August 19, 2012

II 27578798

TRADUCCION OFICIAL No. 2014-03-26-155
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Caso No. 30707

CONTRATO DE TRASPASO

Yo/Nosotros, el suscrito

Inventor(es)	Empleado de:
CHEN, Wenming, científico, ciudadano chino	-
Room 102, Building No. 23, Lane 393 Dongjing Road	
Pudong, Shanghai 201208, China	

en adelante CEDENTE(S), por el presente declaro que soy el inventor(es) conjunto junto con

Inventor(es)	Empleado de:
AEBI, Johannes	F. Hoffmann-La Roche AG
AMREIN, Kurt	F. Hoffmann-La Roche AG
HORNSPERGER, Benoit	F. Hoffmann-La Roche AG
KUHN, Bernd	F. Hoffmann-La Roche AG
MAERKI, Hans P.	F. Hoffmann-La Roche AG
MOHR, Peter	F. Hoffmann-La Roche AG
MAYWEG, Alexander V.	F. Hoffmann-La Roche AG
LIU, Yongfu	Roche R&D Center (China) Ltd.
TAN, Xuefei	Roche R&D Center (China) Ltd.
WANG, Zhanguo	Roche R&D Center (China) Ltd.
ZHOU, Mingwei	Roche R&D Center (China) Ltd.

en adelante CO-INVENTOR(ES)
de la invención llamada:

NUEVOS DERIVADOS BICÍCLICOS DE DIHIDROISOQUINOLIN-1-ONA
para la cual se presentó solicitud(es) de prioridad en nombre de

Solicitante			Oficina de Patentes
F. Hoffmann-La Roche AG		ante la	Oficina Europea de Patentes

como se describe a continuación:

Caso No.	País	Fecha de presentación	No. Serial
30707	WO	30 de noviembre de 2011	PCT/CN2011/083229

El CEDENTE(S) reconoce el anterior traspaso a
Roche R&D Center (China) Ltd.
720 Cai Lun Road
Building 5
Shanghai, 201203
Pudong, China

en adelante el CESIONARIO, de todo derecho, título e interés en, a y que se deriven de la invención revelada en la solicitud(es) de prioridad descrita anteriormente por operaciones de ley, contrato o de lo contrario.

En cuanto al derecho, título e interés del CEDENTE en, a y que se deriven de la invención revelada en la solicitud(es) de prioridad descrita anteriormente no han sido trasferidos al CESIONARIO, el CEDENTE por el presente traspasa al CESIONARIO todo derecho, título e interés en, a y que se deriven de la invención revelada en la solicitud(es) de prioridad descrita anteriormente, incluyendo el derecho a reivindicar prioridad.
Este traspaso se hace retroactivamente desde la fecha de concepción de dichas invenciones y con el claro entendimiento del CEDENTE de que la invención es una invención-creación de servicio que pertenece al CESIONARIO según se estipula en el Artículo 6 de la Ley de Patentes de China y la Regla 12 de las Regulaciones que la Implementan de la Ley de Patentes de China.
El traspaso de los derechos de los CO-INVENTORES al Solicitante está sujeto a un contrato de traspaso separado.
El traspaso de los derechos del CESIONARIO al Solicitante está sujeto a un contrato de traspaso separado.

El CESIONARIO y el CEDENTE por el presente reconocen, confirman y acuerdan que el CEDENTE ha sido compensado completa y adecuadamente por todos los derechos otorgados o traspasados al CESIONARIO bajo el presente.

Este contrato se regirá e interpretará de conformidad con las leyes sustantivas de China. Los tribunales competentes de Shanghai tendrán jurisdicción exclusiva.

CEDENTE(S)

Shanghai, 7 de junio de 2012
Lugar, Fecha

(firma: ilegible)
CHEN, Wenming

CESIONARIO

Roche R&D Center (China) Ltd.

Shanghai, 7 de junio de 2012
Lugar, Fecha

(firma: ilegible)

DEBE SER NOTARIZADO

Traducción

CERTIFICADO NOTARIAL

(2012) H.D. Z.W.Z. No. 38426

Solicitante:
CHEN, Wenming, hombre, nacido el 13 de septiembre de 1981
ID No.: 340721198109130912
Roche R&D Center (China) Ltd.
Registro No.: 310115400135704 (Pudong)
Representante Legal: LUKE VICTOR MIELS
Representante Encargado: GIANNI GROMO, hombre, nacido el 4 de febrero de 1954, pasaporte italiano No.: YA0701546

Asunto Notarizado: Firma
Por el presente certifico que CHEN Wenming y GIANNI GROMO, el representante encargado de Roche R&D Center (China) Ltd., colocaron las firmas sobre el documento en idioma extranjero anterior ante el notario público en Shanghai el 7 de junio de 2012.

SHEN Yuming (Sello)
Notario Público

República Popular China
Oficina del Notario Público de Shanghai Oriental
(Sello)

19 de julio de 2012

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 26 de marzo de 2014, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

30707
Wenming

公　证　书

中华人民共和国上海市东方公证处

Case No. 30707

ASSIGNMENT AGREEMENT

I/We, the undersigned

Inventor(s)	Employed by:
CHEN, Wenming, scientist, a Chinese citizen Room 102, Building No. 23, Lane 393 Dongjing Road Pudong, Shanghai 201208, China	-

hereinafter ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are joint inventor(s) together with

Inventor(s)	Employed by:
AEBI, Johannes	F. Hoffmann-La Roche AG
AMREIN, Kurt	F. Hoffmann-La Roche AG
HORNSPERGER, Benoit	F. Hoffmann-La Roche AG
KUHN, Bernd	F. Hoffmann-La Roche AG
MAERKI, Hans P.	F. Hoffmann-La Roche AG
MOHR, Peter	F. Hoffmann-La Roche AG
MAYWEG. Alexander V.	F. Hoffmann-La Roche AG
LIU,Yongfu	Roche R&D Center (China) Ltd.
TAN, Xuefei	Roche R&D Center (China) Ltd.
WANG, Zhanguo	Roche R&D Center (China) Ltd.
ZHOU, Mingwei	Roche R&D Center (China) Ltd.

hereinafter CO-INVENTOR(S)

of the invention entitled:

NEW BICYCLIC DIHYDROISOQUINOLINE-1-ONE DERIVATIVES

for which (a) priority application(s) was (were) filed on behalf of

Applicant		Patent Office
F. Hoffmann-La Roche AG	with the	Chinese Patent Office

as outlined below:

Case No.	Country	Filing Date	Serial No.
30707	WO	30 November 2011	PCT/CN2011/083229

ASSIGNOR(S) acknowledge(s) the previous transfer to

Roche R&D Center (China) Ltd.
720 Cai Lun Road
Building 5
Shanghai, 201203
Pudong, China

hereinafter ASSIGNEE, of all right, title and interest in, to, and deriving from the invention disclosed in the priority application(s) set forth above by operations of law, contract or otherwise.

As far as right, title and interest of the ASSIGNOR in, to, and deriving from the invention disclosed in the priority application(s) set forth above may not have been transferred to ASSIGNEE, ASSIGNOR herewith assigns to ASSIGNEE all right, title and interest in, to, and deriving from the invention disclosed and to the above priority application(s), including the right to claim priority.

Case No. 30707

This assignment is being made retroactively as per the date of conception of such inventions and with the clear understanding of the ASSIGNOR that the invention is a service invention-creation belonging to the ASSIGNEE as stipulated in Article 6 of China Patent Law and Rule 12 of the Implementing Regulations of China Patent Law.

The assignment of the rights of the CO-INVENTORS to the Applicant is subject to separate assignment agreement(s).

The assignment of the rights of the ASSIGNEE to the Applicant is subject to a separate assignment agreement.

ASSIGNEE and ASSIGNOR hereby acknowledge, confirm, and agree that ASSIGNOR has been fully and adequately compensated for all rights granted or assigned to ASSIGNEE hereunder.

This agreement shall be governed and constructed in accordance with substantive laws of China. The competent courts of Shanghai shall have exclusive jurisdiction.

ASSIGNOR(S)

Shanghai June 7 2012 — Wenming Chen

Place, Date — CHEN, Wenming

ASSIGNEE

Roche R&D Center (China) Ltd.

Shanghai June 7th 2012 — [signature]

Place, Date

TO BE NOTARIZED

公　　证　　书

(2012)沪东证外字第 38426 号

申请人：陈文明，男，一九八一年九月十三日出生
公民身份号码：340721198109130912
罗氏研发（中国）有限公司
注册号：310115400135704（浦东）
法定代理人：LUKE VICTOR MIELS
委托代理人：GIANNI GROMO，男，一九五四年二月四日出生
意大利护照号码：YA0701546

公证事项：签名

兹证明陈文明和罗氏研发（中国）有限公司的委托代理人 GIANNI GROMO 于二〇一二年六月七日在上海市，在本公证员的面前，在前面的外文文件上签名。

中华人民共和国上海市东方公证处

公 证 员

二〇一二年七月十九日

上海市东方公证处

II 27622008

Translation

NOTARIAL CERTIFICATE

(2012)H.D. Z.W.Z.No.38426

Applicant:

CHEN Wenming, male, born on September 13, 1981
Citizen ID No.: 340721198109130912
Roche R&D Center (China) Ltd.
Registration No.: 310115400135704 (Pudong)
Legal Representative: LUKE VICTOR MIELS
Entrusted Agent: GIANNI GROMO, male, born on February 4, 1954, Italian Passport No.: YA0701546

Notarized Matter: Signature

This is to certify that CHEN Wenming and the entrusted agent GIANNI GROMO of Roche R&D Center (China) Ltd. affixed signatures to the foregoing foreign language document before the notary public in Shanghai on June 7, 2012.

SHEN Yuming (Seal)
Notary Public

The People's Republic of China
Shanghai Oriental Notary Public Office
(Seal)

July 19, 2012

I 27624518

TRADUCCION OFICIAL No. 2014-03-26-154
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Caso No. 30707

CONTRATO DE TRASPASO

Roche R& D Center (China) Ltd. (CEDENTE) una sociedad debidamente organizada bajo las leyes de China, y con domicilio principal en 720 Cai Lun, Building 5, Shanghai, 201203, Pudong, China reconoce el anterior traspaso a

F. Hoffmann-La Roche AG (CESIONARIO) una sociedad debidamente organizada bajo las leyes de Suiza, y con domicilio principal en Grenzacherstrasse 124, 4070 Basilea, Suiza

de todo derecho, título e interés en, a, y que se derive de la invención(es) revelada en la solicitud(es) de patente descrita a continuación para todos los países del mundo por operación de ley, contrato o de lo contrario.

En cuanto al derecho, título e interés del CEDENTE en, a y que se deriven de la invención(es) revelada en la solicitud(es) de patente descrita anteriormente no han sido trasferidos al CESIONARIO, el CEDENTE por el presente traspasa al CESIONARIO para todos los países del mundo todo el derecho, título e interés del CEDENTE en, a y que se deriven de la invención(es) descrita en la solicitud(es) de patente indicada a continuación.

Caso No.	País	Fecha de presentación	No. Serial
30707	WO	30 de noviembre de 2011	PCT/CN2011/083229

llamada

NUEVOS DERIVADOS BICÍCLICOS DE DIHIDROISOQUINOLIN-1-ONA

El CESIONARIO, en virtud de este Traspaso, estará facultado para presentar y poseer solicitudes de patente que reivindiquen prioridad y que se basen en todo o en parte en la solicitud(es) de patente citada anteriormente para todos los países del mundo.

El Inventor(es) indicado a continuación traspasó sus derechos en, a y que se deriven de las invenciones reveladas en la Solicitud(es) de Patente descrita anteriormente al CEDENTE.

Inventor(es)	Fecha de Traspaso	Traspasado a
CHEN, Wenming	7 de junio de 2012	Roche R&D Center (China) Ltd.

CEDENTE

Shanghai 28.8.2012 — Roche R&D Center (China) Ltd.

Lugar, Fecha — (firma: ilegible)

CESIONARIO

F. Hoffmann-La Roche AG

Basilea, Suiza 8 de octubre de 2012 — (firma: ilegible) (firma: ilegible)

Lugar, Fecha — Antonio Natoli Susanne Amann

Titular del poder Mandatario

DEBE SER NOTARIZADO

Legalización

El suscrito Notario Público del Cantón de la Ciudad de Basilea (Suiza), Stefan Schönberger, por el presente legaliza la firma sobre el otro lado de la página de

F. Hoffmann-La Roche AG, una sociedad anónima con domicilio legal en Basilea (Suiza),

proporcionada por

Señor Antonio Natoli, ciudadano y residente en Basilea (Suiza), y

Señorita Susanne Amann, ciudadana alemana, residente en Heitersheim (Alemania),

ambos facultados para firmar documentos donde se enajena propiedad de la compañía.

A los signatarios y a las firmas los conozco personalmente.

Basilea (Suiza), este día 11 (once) de octubre de 2012 (dos mil doce).

Sello Notarial — (firma: ilegible)

BV 351/2012

Traducción

CERTIFICADO NOTARIAL

(2012) H.D. Z.W.Z. No. 45995

Solicitante:
Roche R&D Center (China) Ltd.
Registro No.: 310115400135704 (Pudong)
Representante Legal: LUKE VICTOR MIELS
Representante Encargado: GIANNI GROMO, hombre, nacido el 4 de febrero de 1954, pasaporte italiano No.: YA0701546

Asunto Notarizado: Firma
Por el presente certifico que GIANNI GROMO, el representante encargado de Roche R&D Center (China) Ltd., puso la firma sobre el documento en idioma extranjero anterior ante el notario público en Shanghai el 28 de agosto de 2012.

SHEN Yuming (Sello)
Notario Público

República Popular China
Oficina del Notario Público de Shanghai Oriental
(Sello)

27 de septiembre de 2012

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 26 de marzo de 2014, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

公　证　书

中华人民共和国上海市东方公证处

Case No. 30707

ASSIGNMENT AGREEMENT

Roche R&D Center (China) Ltd. (ASSIGNOR) a corporation duly organized under the laws of China, and having its principal place of business at 720 Cai Lun, Building 5, Shanghai, 201203, Pudong, China

acknowledges the previous transfer to

F. Hoffmann-La Roche AG (ASSIGNE) a corporation duly organized under the laws of Switzerland and having its principal place of business at Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

of all right, title, and interest in, to, and deriving from the invention(s) disclosed in the patent application(s) set forth below for all countries of the world by operation of law, contract, or otherwise.

As far as the right, title, and interest of ASSIGNOR in, to, and deriving from the invention(s) disclosed in the patent application(s) set forth below may not have been transferred to ASSIGNEE, ASSIGNOR hereby assigns to ASSIGNEE for all countries of the world all of ASSIGNOR'S right, title and interest in, to, and deriving from the invention(s) described in the patent application(s) listed below

Case No.	Country	Filing Date	Serial No.
30707	WO	30 November 2011	PCT/CN2011/083229

entitled

NEW BICYCLIC DIHYDROISOQUINOLINE-1-ONE DERIVATIVES

ASSIGNEE, by virtue of this Assignment, shall have the right to file and own patent applications that claim priority to and are based in whole or in part on the patent application(s) cited above for all countries of the world.

The inventor(s) listed below assigned their rights in, to and deriving from the inventions disclosed in the Patent Application(s) set forth above as follows to the ASSIGNOR

Inventor(s)	Date of Assignment	Assigned to
CHEN, Wenming	June 7, 2012	Roche R&D Center (China) Ltd.

ASSIGNOR

Roche R&D Center (China) Ltd

Shanghai 28.8.2012

Place, Date

ASSIGNEE

F. Hoffmann-La Roche AG

Basel, Switzerland October 8, 2012

Place, Date

Antonio Natoli
Holder of procuration

i.V. Amann
Susanne Amann
Mandatory

TO BE NOTARIZED

Legalization

The undersigned Notary Public of the Canton of Basel-Stadt (Switzerland), Stefan Schönberger, herewith legalizes the overleaf signature of

F. Hoffmann-La Roche AG, a stock company with legal domicile in Basel (Switzerland), rendered by

Mister Antonio Natoli, citizen of and residing in Basel (Switzerland), and

Miss Susanne Amann, German citizen, residing in Heitersheim (Germany),

both duly entitled also to sign documents wherein property of the company is alienated.

Legalization based on comparison with authentic signatures.

Basel (Switzerland), this 11th (eleventh) day of October 2012 (two thousand and twelve).

STEFAN SCHÖNBERGER • BASLER NOTAR •

BU 351 | 2012

公　　证　　书

(2012)沪东证外字第 45995 号

申请人：罗氏研发（中国）有限公司
注册号：310115400135704（浦东）
法定代理人：LUKE VICTOR MIELS
委托代理人：GIANNI GROMO，男，一九五四年二月四日出生
意大利护照号码：YA0701546

公证事项：签名

兹证明罗氏研发（中国）有限公司的委托代理人 GIANNI GROMO 于二〇一二年八月二十八日在上海市，在本公证员的面前，在前面的外文文件上签名。

中华人民共和国上海市东方公证处

公证员 [signature]

二〇一二年九月二十七日

上海市东方公证处

I I27650448

Translation

NOTARIAL CERTIFICATE

(2012)H.D. Z.W.Z.No.45995

Applicant:

Roche R&D Center (China) Ltd.

Registration No.: 310115400135704 (Pudong)

Legal Representative: LUKE VICTOR MIELS

Entrusted Agent: GIANNI GROMO, male, born on February 4, 1954, Italian Passport No.: YA0701546

Notarized Matter: Signature

This is to certify that GIANNI GROMO, the entrusted agent of Roche R&D Center (China) Ltd., affixed signature to the foregoing foreign language document before the notary public in Shanghai on August 28, 2012.

SHEN Yuming (Seal)
Notary Public

The People's Republic of China
Shanghai Oriental Notary Public Office
(Seal)

September 27, 2012

27636020