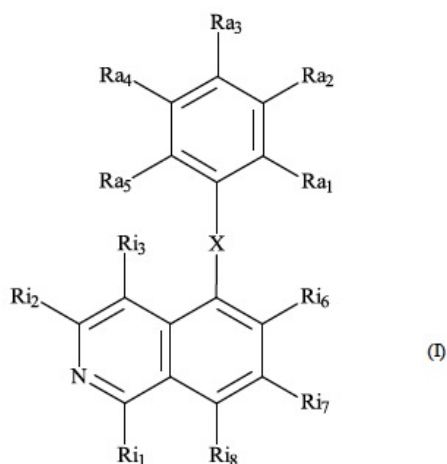


REIVINDICACIONES

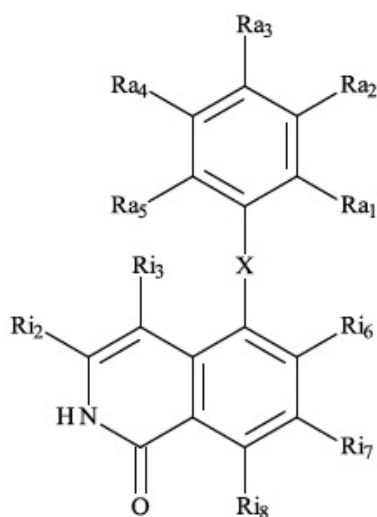
1. Compuesto de fórmula (I):



en el que:

- X representa un grupo -C(=O)-, -CH(OH)- o -CH₂-,
- Ri₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,

entendiéndose que el compuesto de fórmula (I) para el que Ri₁ representa un grupo hidroxilo puede estar representado en la forma tautómera siguiente:



- Ri₂ y Ri₃, pueden ser idénticos o diferentes, y representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁ - C₆) o un átomo de halógeno,

- Ri_6 , Ri_7 y Ri_8 , idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
- Ra_1 y Ra_5 , idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo -Oalquilo(C_1-C_6) o un grupo alquilo(C_1-C_6),
- Ra_2 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo -Oalquilo(C_1-C_6), un grupo -alquilo(C_1-C_6), un heterociclo nitrogenado que posee de 3 a 7 eslabones o un grupo $-O-(CH_2)_m-NR'R''$,
- Ra_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo -Oalquilo(C_1-C_6), un grupo -alquilo(C_1-C_6), un heterociclo nitrogenado que posee de 3 a 7 eslabones o un grupo $-CR_{y_1}R_{y_2}NH(R_{y_3})$
- Ra_4 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo -Oalquilo(C_1-C_6), un grupo -alquilo(C_1-C_6), o un grupo $-CR_{y_1}R_{y_2}NH(R_{y_3})$,
entendiéndose que:
 - Ra_1 , Ra_2 , Ra_3 , Ra_4 y Ra_5 no pueden representar simultáneamente un átomo de hidrógeno,
 - Ra_3 y Ra_4 no pueden representar simultáneamente un grupo $-CR_{y_1}R_{y_2}NH(R_{y_3})$,
 - Ra_1 y Ra_2 pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un heterociclo que posee de 4 a 7 eslabones elegido entre tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, tetrahidropirano, tetrahydro-2H-piran-4-amina ó 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il) metanamina, y
 - Ra_2 y Ra_3 pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo hidrógenocarbonado que posee de 4 a 7 eslabones elegido entre ciclopentano, ciclopentanamina, N-ciclopentilglisinamida ó 1- metilciclopentanamina,
- m es un número entero cuyo valor está fijado en 1, 2 ó 3,
- R' y R'' , idénticos o diferentes, representan cada uno grupos -alquilo(C_1-C_6), o bien forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo que posee de 3 a 7 eslabones,
- R_{y_1} representa un átomo de hidrógeno, un grupo -alquilo(C_1-C_6), un grupo $-CH_2-$ ciclohexilo o un grupo 3-metoxifenilo,
- R_{y_2} representa un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo(C_1-C_6),
- R_{y_3} representa:

- un átomo de hidrógeno,
 - un grupo $-C(=O)-CHR_{y_4}-NHR_{y_5}$ en donde R_{y_4} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) y R_{y_5} representando un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, o
 - un grupo -alquilo(C_1-C_6) que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo -Oalquilo(C_1-C_3), un grupo ciclohexilo o un grupo metilsulfonilo,
- o R_{y_1} y R_{y_2} forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un grupo ciclopropano, ciclobutano o tetrahidropirano,
- o R_{y_2} y R_{y_3} forman junto con los átomos de carbono y de nitrógeno a los que están unidos respectivamente un grupo pirrolidina o piperidina,

sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque X representa un grupo $-C(=O)-$, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

3. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque R_{i_1} representa un grupo hidroxilo, entendiéndose que dicho compuesto puede estar representado en su forma tautómera, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

4. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R_{i_2} , R_{i_6} , R_{i_7} y R_{i_8} representan cada uno un átomo de hidrógeno, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

5. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R_{a1} y R_{a5} representan cada uno un átomo de flúor, sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

6. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,

caracterizado porque Ra3 o Ra4 representan un grupo -CRy1Ry2NH(Ry3), sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos

7. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 6, caracterizado porque:

- Ry1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo(C₁-C₆),
- Ry2 representa un grupo -alquilo(C₁-C₆),
- Ry3 representa un átomo de hidrógeno,

sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

8. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque:

- X representa un grupo -C(=O)-,
- Ri1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,
- Ri2, Ri6, Ri7 y Ri8 representan cada uno un átomo de hidrógeno y Ri3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆),
- Ra1 y Ra5, los cuales pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de flúor, o un grupo alquilo(C₁-C₆),
- Ra2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo(C₁-C₆),
- Ra3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo piperidina, o un grupo -CRy1Ry2NH(Ry3),
- Ra4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo -CRy1Ry2NH(Ry3), entendiéndose que Ra3 y Ra4 no pueden representar simultáneamente un grupo -CRy1Ry2NH(Ry3), y que:
 - cuando Ra3 representa un grupo -CRy1Ry2NH(Ry3), Ra1 y Ra2 pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un grupo tetrahydrofurano, 1,4-dioxano o tetrahidropirano, o
 - cuando Ra3 representa un átomo de hidrógeno, Ra1 y Ra2 pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un grupo tetrahydro-2H-piran-4- amina ó 1-(tetrahydro-2H-piran-

4-il)metanamina, o

- Ra_2 y Ra_3 pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un grupo ciclopentanamina ó 1-metilciclopentanamina,

- Ry_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo -alquilo(C_1-C_6), o un grupo -CH₂-ciclohexilo,

- Ry_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo(C_1-C_6),

- Ry_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo -alquilo(C_1-C_6) que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo,

sus isómeros ópticos cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

9. Compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 elegido entre:

- [4-(1-aminoetil)-2,6-difluorofenil](isoquinolein-5-il)metanona así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,

- [4-((1R)-1-aminoetil)-2,6-difluorofenil](isoquinolein-5-il)metanona así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,

- [4-(1-aminoetil)-2,6-difluorofenil](1-hidroxiisoquinolein-5-il)metanona así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,

- 1-[3,5-difluoro-4-(isoquinolein-5-ilmetil)fenil]etanamina así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,

- {4-[(1S)-1-aminoetil]-2,6-difluorofenil}(isoquinolein-5-il)metanol así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,

- [4-(2-aminopropan-2-il)-2,6-difluorofenil](isoquinolein-5-il)metanona así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,

- 5-[4-(2-aminopropan-2-il)-2,6-difluorobenzoil]isoquinolein-1(2H)-ona así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,

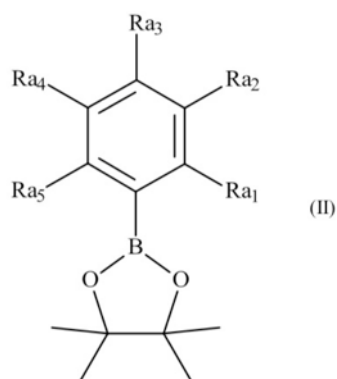
- 5-[4-(1-aminoetil)-2-fluoro-3-metoxibenzoil]isoquinolein-1(2H)-ona así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,

- 5-({5-[(1R)-1-aminoetil]-3,4-dihidro-2H-cromen-8-il}carbonil)isoquinolein-1(2H)-ona así

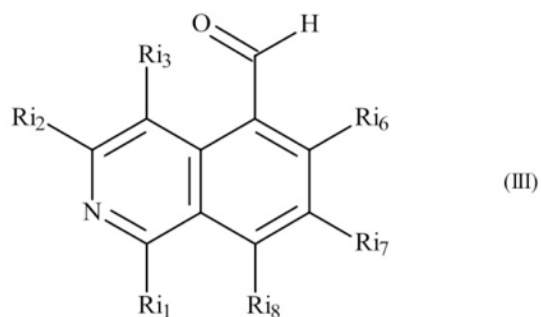
como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,

- 5-{4-[(1R)-1-aminoetil]-2-metilbenzoi}isoquinolein-1(2H)-ona así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-(2,6-difluoro-4-{1-[(2-hidroxietil)amino]etil}benzoi)isoquinolein-1(2H)-ona así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-{4-[(1R)-1-aminoetil]-2,6-difluorobenzoi}-4-metilisoquinolein-1(2H)-ona así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-{3-[(1R)-1-aminoetil]-2,6-difluorobenzoi}isoquinolein-1(2H)-ona así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-[(1-amino-4,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)carbonil]isoquinolein-1(2H)-ona así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-{[(3R)-3-amino-4,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]carbonil}isoquinolein-1(2H)-ona así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-({8-[(1R)-1-aminoetil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il} carbonil)isoquinolein-1(2H)-ona así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- 5-[2,6-difluoro-4-(piperidin-2-il)benzoi]isoquinolein-1(2H)-ona así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-[4-(1-amino-2-ciclohexiletil)-2,6-difluorobenzoi]isoquinolein-1(2H)-ona así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos,
- 5-{[4-(aminometil)-3,4-dihidro-2H-cromen-8-il]carbonil}isoquinolein-1(2H)-ona así como sus isómeros ópticos y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

10. Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (Ia), casos particulares de los compuestos de fórmula (I) para los que X representa un grupo -C(=O), caracterizado porque los compuestos de fórmula (Ia) se preparan a partir de un compuesto de fórmula (II):

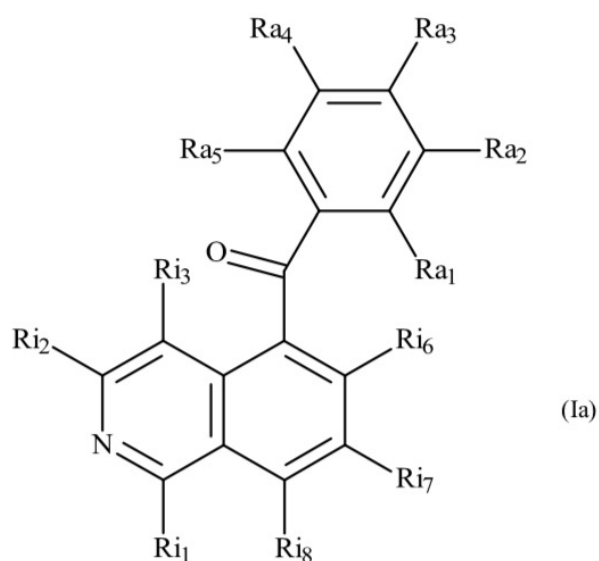


que se somete a una reacción de acoplamiento con el compuesto de fórmula (III):

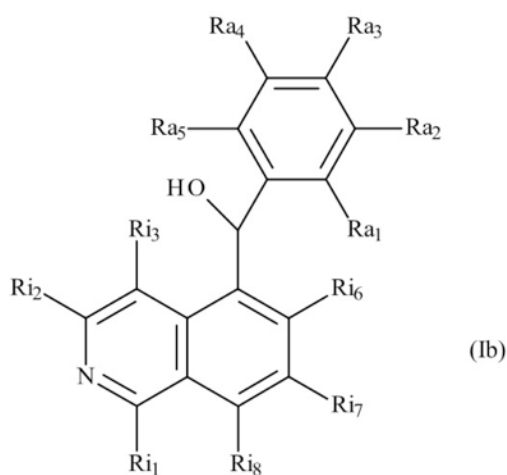


en presencia de un catalizador de rodio o de paladio, seleccionado de $[\text{Rh}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{Cl}]_2$, $\text{Rh}(\text{acac})$ $(\text{coe})_2$ y el complejo tris (dibencilideno-acetona) dipaladio / cloroformo $(\text{Pd}_2\text{dba}_3\text{-CHCl}_3)$, de una fosfina seleccionada de tri-butilfosfina, 1,3-bis (difenilfosfino) propano y 1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno y de una base seleccionada de carbonato de potasio e hidrogenocarbonato de potasio en un disolvente orgánico seleccionado entre 1,4-dioxano, dimetoxietano y tolueno,

para producir el compuesto de fórmula (Ia):

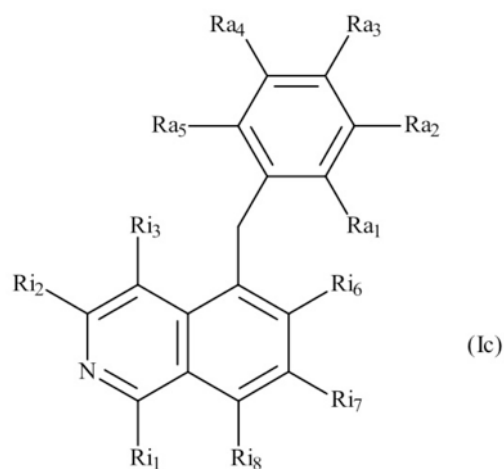


11. Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (Ib), casos particulares de los compuestos de fórmula (I) para los que X representa un grupo -CH(OH)-:



caracterizado porque los compuestos de fórmulas (Ib) se preparan a partir de los compuestos de fórmula (Ia) por una reacción de reducción en presencia de tetraborohidruro de sodio.

12. Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (Ic), casos particulares de los compuestos de fórmula (I) para los que X representa un grupo -CH₂-



caracterizado porque los compuestos de fórmulas (Ic) se preparan a partir de los compuestos de fórmula (Ib) por una reacción de reducción en presencia de ácido trifluoroacético y de trietilsilano.

13. Composición farmacéutica que contiene como principio activo un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en combinación con uno o varios excipientes o vehículos inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables.