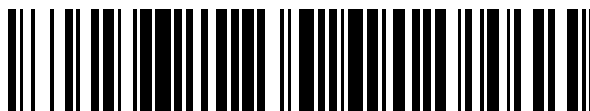


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 911**

51 Int. Cl.:
C07D 217/26 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08734547 .6**
96 Fecha de presentación: **24.04.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2150534**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.02.2010**

54 Título: **Derivados de isoquinolinona como antagonistas de NK3**

30 Prioridad:
26.04.2007 DK 200700620

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.04.2012

73 Titular/es:
**H. LUNDBECK A/S
OTTILIAVEJ 9
2500 VALBY, DK**

72 Inventor/es:
**SIMONSEN, Klaus, Bæk;
KEHLER, Jan;
JUHL, Karsten;
KHANZHIN, Nikolay y
NIELSEN, Søren, Møller**

74 Agente/Representante:
de Elizaburu Márquez, Alberto

ES 2 378 911 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de isoquinolinona como antagonistas de NK3 .

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos útiles en terapia, en particular en el tratamiento de la psicosis, a las composiciones que comprenden dichos compuestos, y a métodos de tratamiento de enfermedades que comprenden la administración de dichos compuestos.

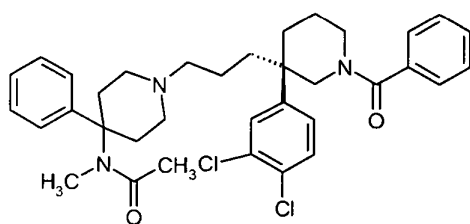
Antecedentes de la Invención

10 Los fármacos antipsicóticos aprobados actualmente comparten la característica común de reducir la señalización de la dopamina en el cerebro. Esto se consigue por medio de un efecto antagonista o agonista parcial del receptor D2 de dopamina. Los antipsicóticos de primera generación (también denominados "típicos") a menudo están asociados a efectos secundarios extrapiramidales, por los cuales ha disminuido el uso de estos agentes. Los antipsicóticos de segunda generación o "atípicos", además de tener afinidad hacia el receptor D2, tienen afinidad hacia el receptor 2A de serotonina (5-HT_{2A}). Algunos antipsicóticos atípicos, además, tienen afinidad hacia los receptores 5-HT_{2C}, 5-HT₆,
15 o 5-HT₇. Los antipsicóticos atípicos dan lugar a menos efectos secundarios extrapiramidales, pero aún así su uso se ve dificultado por el aumento de peso y efectos en el QT_c. Los ejemplos de antipsicóticos atípicos son clozapina, olanzapina y risperidona.

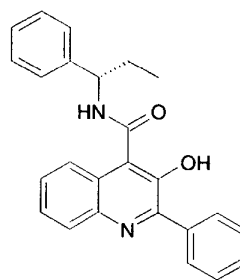
Más recientemente, se han propuesto los receptores de neurocininas como objetivos para las enfermedades del SNC [Albert, *Expert Opin. Ther. Patents*, 14, 1421-1433, 2004]. Las neurocininas (o taquicininas) son una familia de neuropéptidos, que incluyen la sustancia P (SP), neurocinina A (NKA), y neurocinina B (NKB). Los efectos biológicos de estas sustancias se llevan a cabo principalmente por medio de la unión y la activación de los tres receptores de neurocininas NK1, NK2, y NK3. Aunque probablemente existe cierta reactividad cruzada, SP tiene la afinidad más elevada, y se cree que es el ligando endógeno para NK1, y de forma similar para NKA y NK2, y para NKB y NK3.
20

NK3 se expresa principalmente de manera central en regiones que incluyen regiones de la corteza, tales como la corteza frontal, parietal y cingulada; los núcleos amigdalinos, tales como los núcleos basal, central y lateral; el hipocampo; y las estructuras del mesencéfalo, tales como el área tegmental ventral, parte compacta de la sustancia negra, y los núcleos dorsales del rafe [Spooren et al, *Nature Reviews*, 4, 967-975, 2005]. El receptor NK3 se expresa en las neuronas dopaminérgicas, y Spooren et al han propuesto que el efecto antipsicótico de los antagonistas de NK3 está mediado por una inhibición del nivel de dopamina, en particular en el receptor D2 combinado con una reducción del nivel serotoninérgico, en particular en el receptor 5-HT_{2A}.
25

30 Se han ensayado clínicamente los efectos antipsicóticos, y en particular antiesquizofrénicos, de dos antagonistas de NK3 estructuralmente diferentes, concretamente talnetant y osanetant.



Osanetant

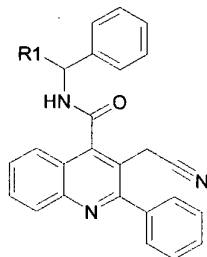


Talnetant

35 Se demostró que osanetant era superior al placebo en ensayos clínicos, en particular sobre los síntomas positivos de psicosis, es decir delirios, alucinaciones y paranoia [*Am. J. Psychiatry*, 161, 2004, 975-984]. De forma similar, se ha demostrado en los ensayos clínicos que talnetant mejora el comportamiento cognitivo de los esquizofrénicos [*Curr. Opin. Invest. Drug*, 6, 717-721, 2005]. Sin embargo, el uso de ambos compuestos está dificultado por las escasas propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, que incluyen una solubilidad escasa, biodisponibilidad escasa, eliminación relativamente elevada, y escasa penetración de la barrera hematoencefálica [*Nature reviews*, 4, 967-975, 2005]. Estos resultados apoyan la idea de que el receptor NK3 es un objetivo prometedor para el tratamiento, p.ej., de la psicosis, sin embargo, se hace énfasis en la necesidad de identificar compuestos con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas adecuadas.
40

El documento WO95/32948 describe una diversidad de derivados de quinolina, lo que incluye talnetant, como antagonistas de NK3.

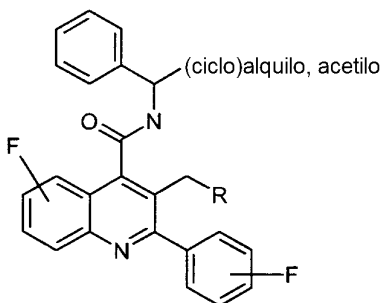
Más recientemente, el documento WO 2006/130080 describe compuestos que tienen la estructura central



5

y se dice que dichos compuestos son antagonistas de NK3; y los documentos WO 2006/050991 y WO 2006/050992 describen derivados adicionales de quinolinacarboxamidas, y se dice que dichos derivados son antagonistas de NK3.

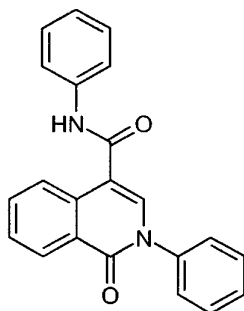
El documento WO 2005/014575 describe compuestos de la fórmula



en la que R representa heterociclos que contienen N, es decir, pirazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

10

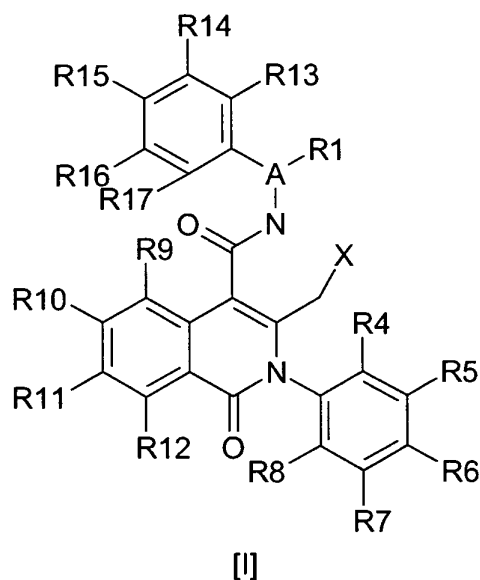
Finalmente, *Ind. J. Chem. Section B*, 18B, 304-306, 1979 describe un estudio sobre la síntesis de compuestos con la siguiente estructura central



Sumario de la invención

15

Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que ciertos derivados de isoquinolinona son antagonistas potentes de NK3, que se pueden usar como tales en el tratamiento, p.ej., de la psicosis. Por lo tanto, en una realización la invención se refiere a compuestos de fórmula I



en la que A representa N, CH o CR¹;

5 en la que cada R¹ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquenilo C₂₋₆, -C(O)-alquinilo C₂₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquenilo C₂₋₆, -C(O)-O-alquinilo C₂₋₆ o fenilo, en la que dichos fenilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₆, nitro, alcoxi C₁₋₆, y NR²R³;

10 en la que X representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, ciano, -OR², -O-C(O)R², -OC(O)NR²R³, -C(O)-NR²R³, -N(R²)C(O)R³, -N(R²)-C(O)NR²R³ o NR²R³, o X representa un resto monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 4-16 átomos en el anillo, uno de los cuales es nitrógeno, y en la que uno, dos o tres átomos del anillo adicionales pueden ser un heteroátomo seleccionado de N, O y S, y en la que dicho resto monocíclico, bicíclico o tricíclico puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes W, en la que W se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, (=O), -O-(CH₂)_c-O-, en la que c es 2 ó 3 (spiro), (CH₂)_d, en la que d es 5 ó 6 (spiro), alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquenilo C₂₋₆, -C(O)-alquinilo C₂₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquenilo C₂₋₆, -C(O)-O-alquinilo C₂₋₆, -O-C(O)-alquilo C₁₋₆, -O-C(O)-alquenilo C₂₋₆, -O-C(O)-alquinilo C₂₋₆, -C(O)H, COOH; o en la que W representa un resto de fórmula -(CH₂)_a-Y-(CH₂)_b-Z;

en la que a y b representan independientemente un número entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

en la que Y representa un enlace, C(O), O, S, -O-C(O), -C(O)-O-, -NR²-, -NR²-C(O)-, -C(O)-NH-, o S(O)₂;

20 en la que Z representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, NR²R³, ciano o un resto monocíclico o bicíclico fusionado que comprende 4 a 12 átomos en el anillo de los cuales opcionalmente uno, dos o tres son heteroátomos seleccionados de N, O, y S, y en la que dicho resto monocíclico o bicíclico fusionado está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, y alcoxi C₁₋₆, pirazinilo, fenilo, piridilo, y fenilo sustituido con halógeno;

en la que cada uno de R⁴-R⁸, R⁹-R¹², y R¹³-R¹⁷ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halógeno, NR²R³, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₆;

25 en la que R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o fenilo;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para el uso en terapia.

30 En una realización, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, la invención se refiere a métodos de tratamiento, cuyos métodos comprenden la administración

de cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo a un paciente que lo necesita.

En una realización, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo en la fabricación de un medicamento.

- 5 En una realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para el uso en el tratamiento de enfermedades.

Definiciones

10 En el presente contexto, "alquilo" pretende indicar un hidrocarburo saturado lineal, ramificado y/o cíclico. En particular, "alquilo C₁₋₆" pretende indicar aquellos hidrocarburos que tienen 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo C₁₋₆ incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 2-metil-propilo, terc-butilo, y ciclopropilmetilo.

15 En el presente contexto, "alqueniilo" pretende indicar un hidrocarburo lineal, ramificado y/o cíclico que comprende al menos un enlace doble carbono-carbono. En particular, "alqueniilo C₂₋₆" pretende indicar aquellos hidrocarburos que tienen 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alqueniilo C₂₋₆ incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, y ciclohexenilo.

En el presente contexto, "alquinilo" pretende indicar un hidrocarburo lineal, ramificado y/o cíclico que comprende al menos un enlace triple carbono-carbono y opcionalmente también uno o más enlaces dobles carbono-carbono. En particular, "alquinilo C₂₋₆" pretende indicar aquellos hidrocarburos que tienen 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquinilo C₂₋₆ incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo y 5-but-1-en-3-inilo.

20 En el presente contexto, "halógeno" pretende indicar los miembros del 7^{er} grupo del sistema periódico, p.ej. fluoro, cloro, bromo, y yodo.

En el presente contexto, "alcoxi" pretende indicar un resto de la fórmula -OR', en la que R' indica alquilo como se definió anteriormente. En particular, "alcoxi C₁₋₆" pretende indicar el resto en el que la parte alquilo tiene 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono.

25 En el presente contexto, haloalquilo pretende indicar un alquilo como se definió anteriormente sustituido con uno o más halógenos. En particular, haloalquilo C₁₋₆ pretende indicar un resto en el que la parte alquilo tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Un ejemplo de haloalquilo es trifluorometilo.

30 En el presente contexto, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, las sales de metales farmacéuticamente aceptables, las sales de amonio y de amonio alquilado. Las sales de adición de ácido incluyen las sales tanto de ácidos inorgánicos como de ácidos orgánicos.

Los ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfámico, nítrico, y similares.

35 Los ejemplos de ácidos orgánicos adecuados incluyen los ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, itacónico, láctico, metanosulfónico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metanosulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetileno salicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, teofilina-ácido acético, así como las 8-halo-teofilinas, por ejemplo 8-bromoteofilina y similares. Los ejemplos adicionales de sales de adición de ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en J. Pharm. Sci. 1977,66,3, que se incorpora en la presente memoria como referencia.

40 Los ejemplos de sales de metales incluyen las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, y similares.

Los ejemplos de sales de amonio y de amonio alquilado incluyen las sales de amonio, metil-, dimetil-, trimetil-, etil-, hidroxietil-, dietil-, n-butil-, sec-butil-, terc-butil-, tetrametilamonio, y similares.

45 En el presente contexto, un "átomo del anillo" pretende indicar los átomos que constituyen un anillo, y los átomos del anillo se seleccionan de C, N, O y S. Como ejemplo, el benceno y el tolueno tienen ambos 6 carbonos como átomos del anillo, mientras la piridina tiene 5 carbonos y 1 nitrógeno como átomos del anillo.

50 En el presente contexto, un "resto monocíclico" pretende indicar una estructura con forma de anillo que comprende solamente un anillo. De forma similar, un "resto bicíclico" pretende indicar una estructura compuesta de dos anillos unidos. Los dos anillos pueden estar unidos en dos átomos del anillo adyacentes en cada anillo, en cuyo caso se dice que dicho resto bicíclico está fusionado. El naftaleno es un ejemplo de un resto de anillo bicíclico. De manera

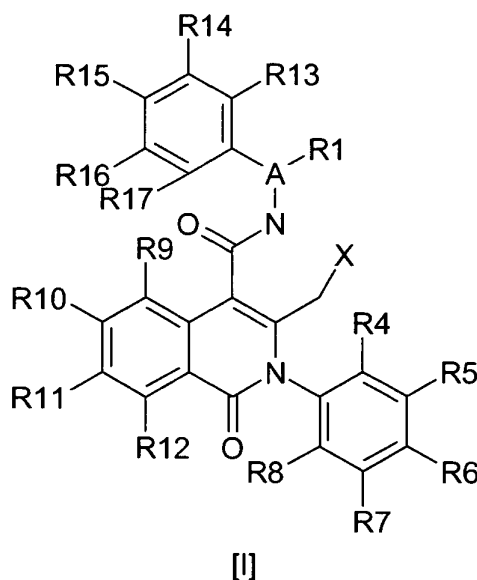
alternativa, los dos anillos están unidos en un único átomo del anillo, en cuyo caso se dice que dicho resto bicíclico es spiro. 1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4.5]decano es un ejemplo de un resto de anillo bicíclico en forma spiro. De manera alternativa, los dos anillos puede estar unidos en dos átomos del anillo que no son adyacentes en cada anillo, en cuyo caso se dice que dicho resto de anillo bicíclico es de tipo puente. 3-Aza-biciclo[3.2.2]nonano es un ejemplo de un resto bicíclico de tipo puente. Un "resto tricíclico" pretende indicar una estructura compuesta de tres anillos unidos. Tal como se discutió para los restos bicíclicos anteriores, los restos tricíclicos pueden estar fusionados, ser spiro o ser de tipo puente, o, de hecho, una combinación de los mismos.

En el presente contexto, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto significa una cantidad suficiente para curar, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad dada y sus complicaciones en una intervención terapéutica que comprende la administración de dicho compuesto. Una cantidad adecuada para conseguir esto se define como una "cantidad terapéuticamente eficaz". Las cantidades eficaces para cada fin dependerán de la gravedad de la enfermedad o la lesión, así como del peso y el estado general del sujeto. Se entenderá que la determinación de una dosis adecuada se puede llevar a cabo mediante el uso de experimentación rutinaria, construyendo una matriz de valores y ensayando diferentes puntos de la matriz, todo lo cual está dentro de la experiencia habitual del médico cualificado.

En el presente contexto, el término "tratamiento" y "tratar" significa el manejo y el cuidado de un paciente con el fin de combatir una afección, tal como una enfermedad o un trastorno. El término pretende incluir el espectro completo de tratamientos para una afección dada que el paciente está padeciendo, tal como la administración del compuesto activo para aliviar los síntomas o complicaciones, para retrasar la progresión de la enfermedad, el trastorno o la afección, para aliviar o mitigar los síntomas y las complicaciones, y/o para curar o eliminar la enfermedad, el trastorno o la afección, así como para prevenir la afección, en el que la prevención se debe entender como el manejo y el cuidado de un paciente con el fin de combatir la enfermedad, la afección, o el trastorno, e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir el inicio de los síntomas o complicaciones. Sin embargo, los tratamientos profilácticos (preventivos) y terapéuticos (curativos) son dos aspectos diferentes de la invención. El paciente a tratar es preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano.

Descripción Detallada de la Invención

Los compuestos de la presente invención se definen mediante la fórmula I siguiente



en la que A representa N, CH o CR¹;

en la que cada R¹ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquenilo C₂₋₆, -C(O)-alquinilo C₂₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquenilo C₂₋₆, -C(O)-O-alquinilo C₂₋₆ o fenilo, en la que dichos fenilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₆, nitro, alcoxi C₁₋₆, y NR²R³;

en la que X representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, ciano, -OR², -O-C(O)R², -OC(O)NR²R³, -C(O)-NR²R³, -N(R²)C(O)R³, -N(R²)-C(O)NR²R³ o NR²R³, o X representa un resto monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 4-16 átomos en el anillo, uno de los cuales es nitrógeno, y en la que uno, dos o tres átomos del anillo adi-

5 cionales pueden ser un heteroátomo seleccionado de N, O y S, y en la que dicho resto monocíclico, bicíclico o tricíclico puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes W, en la que W se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, (=O), -O-(CH₂)_c-O-, en la que c es 2 ó 3 (spiro), (CH₂)_d, en la que d es 5 ó 6 (spiro), alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-alqueno C₂₋₆, -C(O)-alquino C₂₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alqueno C₂₋₆, -C(O)-O-alquino C₂₋₆, -O-C(O)-alquilo C₁₋₆, -O-C(O)-alqueno C₂₋₆, -O-C(O)-alquino C₂₋₆, -C(O)H, COOH; o en la que W representa un resto de fórmula -(CH₂)_a-Y-(CH₂)_b-Z;

en la que a y b representan independientemente un número entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

en la que Y representa un enlace, C(O), O, S, -O-C(O), -C(O)-O-, -NR²-, -NR²-C(O)-, -C(O)-NH-, o S(O)₂;

10 en la que Z representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, NR²R³, ciano o un resto monocíclico o bicíclico fusionado que comprende 4 a 12 átomos en el anillo de los cuales opcionalmente uno, dos o tres son heteroátomos seleccionados de N, O, y S, y en la que dicho resto monocíclico o bicíclico fusionado está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, y alcoxi C₁₋₆, pirazinilo, fenilo, piridilo, y fenilo sustituido con halógeno;

15 en la que cada uno de R⁴-R⁸, R⁹-R¹², y R¹³-R¹⁷ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, halógeno, NR²R³, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₆;

en la que R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o fenilo;

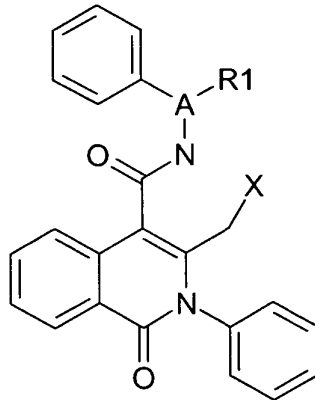
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, R⁴-R⁸ representan hidrógeno.

20 En una realización, R⁹-R¹² representan hidrógeno.

En una realización, R¹³-R¹⁷ representan hidrógeno.

En una realización, los compuestos de la presente invención se definen mediante la fórmula la



[Ia]

en la que A representa N, CH o CR¹;

25 en la que cada R¹ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, o fenilo, en la que dichos fenilo o alquilo C₁₋₆ están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₆, nitro, alcoxi C₁₋₆, y NR²R³;

30 en la que X representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, ciano, -OR², -O-C(O)R², -OC(O)NR²R³, -C(O)-NR²R³, -N(R²)C(O)R³, -N(R²)-C(O)NR²R³ o NR²R³, o X representa un resto monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 4-16 átomos en el anillo, uno de los cuales es nitrógeno, y en la que uno, dos o tres átomos del anillo adicionales pueden ser un heteroátomo seleccionado de N, O y S, y en la que dicho resto monocíclico, bicíclico o tricíclico puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes W, en la que W se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, (=O), -O-(CH₂)_c-O-, en la que c es 2 ó 3 (spiro), (CH₂)_d, en la que d es 5 ó 6 (spiro), alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -O-C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)H, COOH; o en la que W representa un resto de fórmula

$-(\text{CH}_2)_a-\text{Y}-(\text{CH}_2)_b-\text{Z}$;

en la que a y b representan independientemente un número entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

en la que Y representa un enlace, C(O), O, S, -O-C(O), -C(O)-O-, -NR²-, -NR²-C(O)-, -C(O)-NH-, o S(O)₂;

5 en la que Z representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, NR²R³, ciano o un resto monocíclico o bicíclico fusionado que comprende 4 a 12 átomos en el anillo de los cuales opcionalmente uno, dos o tres son heteroátomos seleccionados de N, O, y S, y en la que dicho resto monocíclico o bicíclico fusionado está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, y alcoxi C₁₋₆, pirazinilo, fenilo, piridilo, y fenilo sustituido con halógeno;

10 en la que cada uno de R⁴-R⁸, R⁹-R¹², y R¹³-R¹⁷ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, halógeno, NR²R³, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₆;

en la que R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o fenilo; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En particular, A representa CH y R¹ representa alquilo C₁₋₆, tal como etilo o ciclopropilo.

15 En una realización en la que los compuestos de la presente invención se definen mediante la fórmula I_a, X representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, ciano, -OR², -O-C(O)R², -OC(O)NR²R³, -C(O)-NR²R³-, -N(R²)C(O)R³, -N(R²)-C(O)NR²R³ o NR²R³, en la que R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o fenilo. En particular, X representa hidrógeno, metilo, o NR²R³, en la que R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o hidroxialquilo C₁₋₆, y se hace mención especial de R² y R³ que representan independientemente hidrógeno, ciclopropilmetilo, metilo, etilo o ciclopropilo.

20 En una realización en la que los compuestos de la presente invención se definen mediante la fórmula I_a, X representa un resto monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 4-16 átomos en el anillo, uno de los cuales es nitrógeno, y en la que uno, dos o tres átomos del anillo adicionales pueden ser un heteroátomo seleccionado de N, O y S, y en la que dicho resto monocíclico, bicíclico o tricíclico puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes W, en la que W se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, (=O), -O-(CH₂)_c-O-, en la que c es 2 ó 3 (spiro), (CH₂)_d, en la que d es 5 ó 6 (spiro), alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -O-C(O)-alquilo C₁₋₆, -O-C(O)-, -C(O)H, COOH; o en la que W representa un resto de fórmula $-(\text{CH}_2)_a-\text{Y}-(\text{CH}_2)_b-\text{Z}$;

25 en la que a y b representan independientemente un número entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

en la que Y representa un enlace, C(O), O, S, -O-C(O), -C(O)-O-, -NR²-, -NR²-C(O)-, -C(O)-NH-, o S(O)₂;

30 en la que Z representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, NR²R³, ciano o un resto monocíclico o bicíclico fusionado que comprende 4 a 12 átomos en el anillo de los cuales opcionalmente uno, dos o tres son heteroátomos seleccionados de N, O, y S, y en la que dicho resto monocíclico o bicíclico fusionado está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, y alcoxi C₁₋₆, pirazinilo, fenilo, piridilo, y fenilo sustituido con halógeno;

35 en la que R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o fenilo.

40 En una realización en la que los compuestos de la presente invención se definen mediante la fórmula I_a, X representa un resto monocíclico que tiene 5 átomos en el anillo, uno de los cuales es nitrógeno, y en la que uno, dos o tres átomos del anillo adicionales pueden ser un heteroátomo seleccionado de N, O y S, y en la que dicho resto monocíclico puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes W, en la que W se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, (=O), -O-(CH₂)_c-O-, en la que c es 2 ó 3 (spiro), (CH₂)_d, en la que d es 5 ó 6 (spiro), alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -O-C(O)-alquilo C₁₋₆, -O-C(O)-, -C(O)H, COOH; o en la que W representa un resto de fórmula $-(\text{CH}_2)_a-\text{Y}-(\text{CH}_2)_b-\text{Z}$;

en la que a y b representan independientemente un número entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

en la que Y representa un enlace, C(O), O, S, -O-C(O), -C(O)-O-, -NR²-, -NR²-C(O)-, -C(O)-NH-, o S(O)₂;

45 en la que Z representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, NR²R³, ciano o un resto monocíclico o bicíclico fusionado que comprende 4 a 12 átomos en el anillo de los cuales opcionalmente uno, dos o tres son heteroátomos seleccionados de N, O, y S, y en la que dicho resto monocíclico o bicíclico fusionado está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, y alcoxi C₁₋₆, pirazinilo, fenilo, piridilo, y fenilo sustituido con halógeno;

50 en la que R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o fe-

nilo. Los ejemplos de tal resto monocíclico que tiene 5 átomos en el anillo incluyen pirrol, 2H-pirrol, pirazol, isotiazol, pirrolidina, pirrolina, tetrazol, imidazolidina, imidazolina, pirazolidina y pirazolina.

5 En una realización en la que los compuestos de la presente invención se definen mediante la fórmula I_a, X representa un resto monocíclico que tiene 6 átomos en el anillo, uno de los cuales es nitrógeno, y en la que uno, dos o tres átomos del anillo adicionales pueden ser un heteroátomo seleccionado de N, O y S, y en la que dicho resto monocíclico puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes W, en la que W se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, (=O), -O-(CH₂)_c-O-, en la que c es 2 ó 3 (spiro), (CH₂)_d, en la que d es 5 ó 6 (spiro), alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -O-C(O)-alquilo C₁₋₆, -O-C(O)-, -C(O)H, COOH; o en la que W representa un resto de fórmula -(CH₂)_a-Y-(CH₂)_b-Z;

10 en la que a y b representan independientemente un número entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

en la que Y representa un enlace, C(O), O, S, -O-C(O), -C(O)-O-, -NR²-, -NR²-C(O)-, -C(O)-NH-, o S(O)₂;

15 en la que Z representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, NR²R³, ciano o un resto monocíclico o bicíclico fusionado que comprende 4 a 12 átomos en el anillo de los cuales opcionalmente uno, dos o tres son heteroátomos seleccionados de N, O, y S, y en la que dicho resto monocíclico o bicíclico fusionado está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, y alcoxi C₁₋₆, pirazinilo, fenilo, piridilo, y fenilo sustituido con halógeno;

en la que R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o fenilo. Los ejemplos de tal resto monocíclico que tiene 6 átomos en el anillo incluyen piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, piperidina, piperazina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, y morfolina.

20 En una realización, en la que los compuestos de la presente invención se definen mediante la fórmula I_a, X representa un resto monocíclico que tiene 7 átomos en el anillo, uno de los cuales es nitrógeno, y en la que uno, dos o tres átomos del anillo adicionales pueden ser un heteroátomo seleccionado de N, O y S, y en la que dicho resto monocíclico puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes W, en la que W se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, (=O), -O-(CH₂)_c-O-, en la que c es 2 ó 3 (spiro), (CH₂)_d, en la que d es 5 ó 6 (spiro), alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -O-C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)H, COOH; o en la que W representa un resto de fórmula -(CH₂)_a-Y-(CH₂)_b-Z;

25 en la que a y b representan independientemente un número entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

en la que Y representa un enlace, C(O), O, S, -O-C(O), -C(O)-O-, -NR²-, -NR²-C(O)-, -C(O)-NH-, o S(O)₂;

30 en la que Z representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, NR²R³, ciano o un resto monocíclico o bicíclico fusionado que comprende 4 a 12 átomos en el anillo de los cuales opcionalmente uno, dos o tres son heteroátomos seleccionados de N, O, y S, y en la que dicho resto monocíclico o bicíclico fusionado está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, y alcoxi C₁₋₆, pirazinilo, fenilo, piridilo, y fenilo sustituido con halógeno;

35 en la que R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o fenilo. Los ejemplos de tales restos monocíclicos que tienen 7 átomos en el anillo incluyen azepan, [1,4]diazepan y 2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1,4]diazepan.

40 En una realización en la que los compuestos de la presente invención se definen mediante la fórmula I_a, X representa un resto monocíclico o bicíclico que tiene 8 átomos en el anillo, uno de los cuales es nitrógeno, y en la que uno, dos o tres átomos del anillo adicionales pueden ser un heteroátomo seleccionado de N, O y S, y en la que dicho resto monocíclico o bicíclico puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes W, en la que W se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, (=O), -O-(CH₂)_c-O-, en la que c es 2 ó 3 (spiro), (CH₂)_d, en la que d es 5 ó 6 (spiro), alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -O-C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)H, COOH; o en la que W representa un resto de fórmula -(CH₂)_a-Y-(CH₂)_b-Z;

en la que a y b representan independientemente un número entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

45 en la que Y representa un enlace, C(O), O, S, -O-C(O), -C(O)-O-, -NR²-, -NR²-C(O)-, -C(O)-NH-, o S(O)₂;

50 en la que Z representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, NR²R³, ciano o un resto monocíclico o bicíclico fusionado que comprende 4 a 12 átomos en el anillo de los cuales opcionalmente uno, dos o tres son heteroátomos seleccionados de N, O, y S, y en la que dicho resto monocíclico o bicíclico fusionado está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, y alcoxi C₁₋₆, pirazinilo, fenilo, piridilo, y fenilo sustituido con halógeno;

en la que R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o fe-

nilo. Los ejemplos de tal resto monocíclico o bicíclico que tiene 8 átomos en el anillo incluyen quinuclidina, 8-aza-biciclo[3.2.1]octano y 2-aza-biciclo[2.2.2]octano.

5 En una realización en la que los compuestos de la presente invención se definen mediante la fórmula I_a, X representa un resto monocíclico o bicíclico que tiene 9 átomos en el anillo, uno de los cuales es nitrógeno, y en la que uno, dos o tres átomos del anillo adicionales pueden ser un heteroátomo seleccionado de N, O y S, y en la que dicho resto cíclico o bicíclico puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes W, en la que W se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, (=O), -O-(CH₂)_c-O-, en la que c es 2 ó 3 (spiro), (CH₂)_d, en la que d es 5 ó 6 (spiro), alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -O-C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)H, COOH; o en la que W representa un resto de fórmula -(CH₂)_a-Y-(CH₂)_b-Z;

10 en la que a y b representan independientemente un número entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

en la que Y representa un enlace, C(O), O, S, -O-C(O), -C(O)-O-, -NR²-, -NR²-C(O)-, -C(O)-NH-, o S(O)₂;

15 en la que Z representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, NR²R³, ciano o un resto monocíclico o bicíclico fusionado que comprende 4 a 12 átomos en el anillo de los cuales opcionalmente uno, dos o tres son heteroátomos seleccionados de N, O, y S, y en la que dicho resto monocíclico o bicíclico fusionado está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, y alcoxi C₁₋₆, pirazinilo, fenilo, piridilo, y fenilo sustituido con halógeno;

en la que R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o fenilo. Los ejemplos de tal resto monocíclico o bicíclico que tiene 9 átomos en el anillo incluyen indolizina, isoindol, 3H-indol, indol, 1H-indazol, purina, indolina, e isoindolina.

20 En una realización en la que los compuestos de la presente invención se definen mediante la fórmula I_a, X representa un resto monocíclico o bicíclico que tiene 10 átomos en el anillo, uno de los cuales es nitrógeno, y en la que uno, dos o tres átomos del anillo adicionales pueden ser un heteroátomo seleccionado de N, O y S, y en la que dicho resto cíclico o bicíclico puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes W, en la que W se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, (=O), -O-(CH₂)_c-O-, en la que c es 2 ó 3 (spiro), (CH₂)_d, en la que d es 5
25 ó 6 (spiro), alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -O-C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)H, COOH; o en la que W representa un resto de fórmula -(CH₂)_a-Y-(CH₂)_b-Z;

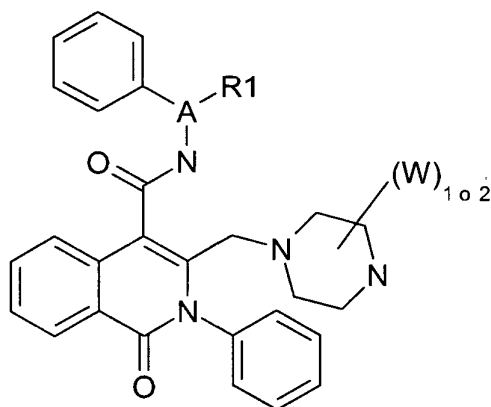
en la que a y b representan independientemente un número entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

en la que Y representa un enlace, C(O), O, S, -O-C(O), -C(O)-O-, -NR²-, -NR²-C(O)-, -C(O)-NH-, o S(O)₂;

30 en la que Z representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, NR²R³, ciano o un resto monocíclico o bicíclico fusionado que comprende 4 a 12 átomos en el anillo de los cuales opcionalmente uno, dos o tres son heteroátomos seleccionados de N, O, y S, y en la que dicho resto monocíclico o bicíclico fusionado está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, y alcoxi C₁₋₆, pirazinilo, fenilo, piridilo, y fenilo sustituido con halógeno;

35 en la que R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o fenilo. Los ejemplos de tal resto monocíclico o bicíclico que tiene 10 átomos en el anillo incluyen 4H-quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, cinolina, pteridina, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolona, 1,4,8-triazaspiro[4.5]decano y 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina.

En una realización, los compuestos de la presente invención se definen mediante la fórmula I_b



[Ib]

en la que A representa N, CH o CR¹;

en la que cada R¹ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, o fenilo, en la que dichos fenilo o alquilo C₁₋₆ están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₆, nitro, alcoxi C₁₋₆, y NR²R³;

en la que W se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, (=O), -O-(CH₂)_c-O-, en la que c es 2 ó 3 (spiro), (CH₂)_d, en la que d es 5 ó 6 (spiro), alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -O-C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)H, COOH; o en la que W representa un resto de fórmula -(CH₂)_a-Y-(CH₂)_b-Z;

en la que a y b representan independientemente un número entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

en la que Y representa un enlace, C(O), O, S, -O-C(O), -C(O)-O-, -NR²-, -NR²-C(O)-, -C(O)-NH-, o S(O)₂;

en la que Z representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, NR²R³, ciano o un resto monocíclico o bicíclico fusionado que comprende 4 a 12 átomos en el anillo de los cuales opcionalmente uno, dos o tres son heteroátomos seleccionados de N, O, y S, y en la que dicho resto monocíclico o bicíclico fusionado está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, y alcoxi C₁₋₆, pirazinilo, fenilo, piridilo, y fenilo sustituido con halógeno;

en la que R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o fenilo; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En particular, A representa CH, y R¹ representa alquilo C₁₋₆, tal como etilo o ciclopropilo.

En una realización en la que los compuestos de la presente invención se definen mediante la fórmula I_b, W representa un resto de la fórmula -(CH₂)_a-Y-(CH₂)_b-Z;

en la que a y b representan independientemente un número entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

en la que Y representa un enlace, C(O), O, S, -O-C(O), -C(O)-O-, -NR²-, -NR²-C(O)-, -C(O)-NH-, o S(O)₂;

en la que Z representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, NR²R³, ciano o un resto monocíclico o bicíclico fusionado que comprende 4 a 12 átomos en el anillo de los cuales opcionalmente uno, dos o tres son heteroátomos seleccionados de N, O, y S, y en la que dicho resto monocíclico o bicíclico fusionado está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, y alcoxi C₁₋₆, pirazinilo, fenilo, piridilo, y fenilo sustituido con halógeno;

en la que R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o fenilo. En una realización adicional, Y representa un enlace, C(O) o S(O)₂;

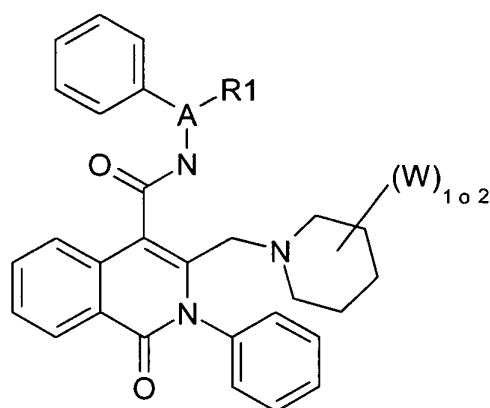
en la que a+b es 0, 1, 2, 3, o 4; y en la que Z representa un resto monocíclico o bicíclico fusionado que comprende 5 a 12 átomos de carbono en el anillo y opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O, y S, y en la que dicho resto cíclico o bicíclico está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, y alcoxi C₁₋₆, fenilo, pirazinilo, piridilo, y fenilo sustituido

con halógeno. Se hace mención especial de la realización en la que Y representa un enlace o C(O), y a+b es 0, 1, 2, o 3. En particular, Z comprende 5-9 átomos en el anillo, tal como p.ej. 5, 6, o 9 átomos en el anillo. Los ejemplos de Z con 5 átomos en el anillo incluyen pirrolida y ciclopentilo; los ejemplos de Z con 6 átomos en el anillo incluyen fenilo, pirimidinilo, morfolinilo y piridilo; los ejemplos de Z con 9 átomos en el anillo incluyen furo[3.2-c]piridilo. Un ejemplo particular de Z es morfolinilo, p.ej. unido a la parte restante del resto W por medio del nitrógeno, y sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, y alcoxi C₁₋₆, fenilo, pirazinilo, piridilo, y fenilo sustituido con halógeno. Otro ejemplo particular de Z es piperidilo, p.ej. unido a la parte restante del resto W por medio del nitrógeno, y sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, y alcoxi C₁₋₆, fenilo, pirazinilo, piridilo, y fenilo sustituido con halógeno. Otro ejemplo particular de Z es piridilo, p.ej. unido a la parte restante del resto W en la posición 2, 3 ó 4, y sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, y alcoxi C₁₋₆, pirazinilo, fenilo, piridilo, y fenilo sustituido con halógeno. Otro ejemplo particular de Z es fenilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, y alcoxi C₁₋₆, fenilo, pirazinilo, piridilo, y fenilo sustituido con halógeno. Otro ejemplo particular de Z es pirrolidinilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, y alcoxi C₁₋₆, pirazinilo, fenilo, piridilo, y fenilo sustituido con halógeno. Otro ejemplo particular de Z es indolilo, p.ej. unido a la parte restante del resto W en la posición 4, 5, 6, o 7, y sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, y alcoxi C₁₋₆, fenilo, pirazinilo, piridilo, y fenilo sustituido con halógeno. Otros ejemplos particulares de Z incluyen ciclopentilo, furopiridilo, tetrahidrofuranilo, benzo[1.4]oxazinilo, benzo[1.4]dioxinilo, benzo[1.2.5]tiadiazol, y quinazolinilo.

En una realización en la que los compuestos de la presente invención se definen mediante la fórmula Ib, Y representa un enlace, C(O), -C(O)-O-, C(O)-NH-, -O-, o S(O)₂; a+b es 0, 1, 2, 3 ó 4; y en la que Z representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, tal como metilo, iso-propilo, iso-butilo, o terc-butilo, NR²R³ o ciano.

En una realización en la que los compuestos de la presente invención se definen mediante la fórmula Ib, A representa CH; R¹ representa alquilo C₁₋₆, tal como etilo o ciclopropilo, W se selecciona de hidrógeno, hidroxi, halógeno, ciano, (=O), -O-(CH₂)_c-O-, en la que c es 2 ó 3 (spiro), (CH₂)_d, en la que d es 5 ó 6 (spiro), alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -O-C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)H, COOH.

En una realización, los compuestos de la presente invención se definen mediante la fórmula Ic



[Ic]

en la que A representa N, CH o CR¹;

en la que cada R¹ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, o fenilo, en la que dichos fenilo o alquilo C₁₋₆ están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₆, nitro, alcoxi C₁₋₆, y NR²R³;

en la que W se selecciona de hidrógeno, hidroxi, halógeno, ciano, (=O), -O-(CH₂)_c-O-, en la que c es 2 ó 3 (spiro), (CH₂)_d, en la que d es 5 ó 6 (spiro), alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -O-C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)H, COOH; o en la que W representa un resto de fórmula -(CH₂)_a-Y-(CH₂)_b-Z;

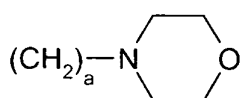
en la que a y b representan independientemente un número entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

en la que Y representa un enlace, C(O), O, S, -O-C(O), -C(O)-O-, -NR²-, -NR²-C(O)-, -C(O)-NH-, o S(O)₂;

5 en la que Z representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, NR²R³, ciano o un resto monocíclico o bicíclico fusionado que comprende 4 a 12 átomos en el anillo de los cuales opcionalmente uno, dos o tres son heteroátomos seleccionados de N, O, y S, y en la que dicho resto monocíclico o bicíclico fusionado está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, y alcoxi C₁₋₆, pirazinilo, fenilo, piridilo, y fenilo sustituido con halógeno;

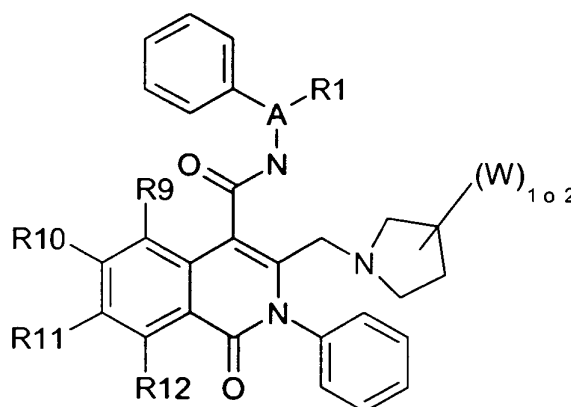
10 en la que R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o fenilo; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En particular, A representa CH, y R¹ representa alquilo C₁₋₆, tal como etilo o ciclopropilo.

En una realización en la que los compuestos de la presente invención se definen mediante la fórmula I_c, W representa independientemente hidrógeno, hidroxilo, fenilo, fenilo sustituido con alcoxi C₁₋₆, piperidilo, piridilo, -O-(CH₂)_c-O-, en la que c es 2 ó 3 (spiro), N(CH₃)₂, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_a-C(O)-O-(CH₂)_b-H, en la que a+b es 1, 2, o 3, o



, en la que a representa 1, 2, o 3.

15 En una realización, los compuestos de la presente invención se definen mediante la fórmula I_d



[Id]

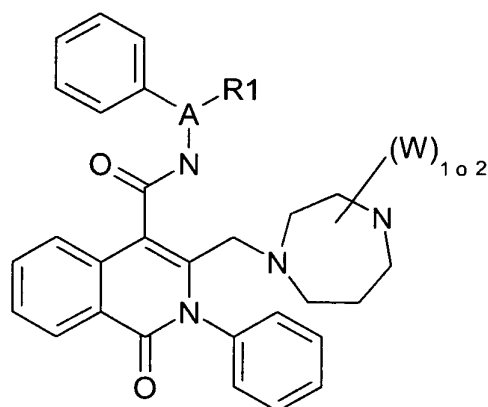
en la que A representa N, CH o CR¹;

20 en la que cada R¹ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, o fenilo, en la que dichos fenilo o alquilo C₁₋₆ están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₆, nitro, alcoxi C₁₋₆, y NR²R³;

en la que W se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, (=O), -O-(CH₂)_c-O-, en la que c es 2 ó 3 (spiro), (CH₂)_d, en la que d es 5 ó 6 (spiro), alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -O-C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)H, COOH;

25 en la que R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o fenilo; en la que R⁹-R¹² representan independientemente hidrógeno o halógeno; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En particular, A es CH; R¹ representa alquilo C₁₋₆, tal como etilo o ciclopropilo; y cada R⁹-R¹² representa independientemente hidrógeno o halógeno.

En una realización, los compuestos de la presente invención se definen mediante la fórmula I_e



[Ie]

en la que A representa N, CH o CR¹;

5 en la que cada R¹ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, o fenilo, en la que dichos fenilo o alquilo C₁₋₆ están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₆, nitro, alcoxi C₁₋₆, y NR²R³;

en la que W se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, (=O), -O-(CH₂)_c-O-, en la que c es 2 ó 3 (spiro), (CH₂)_d, en la que d es 5 ó 6 (spiro), alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -O-C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)H, COOH; o en la que W representa un resto de fórmula -(CH₂)_a-Y-(CH₂)_b-Z;

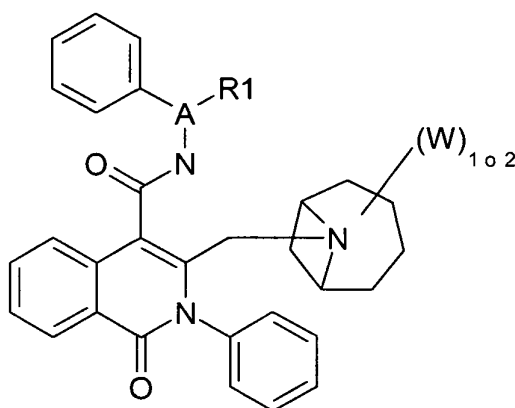
en la que a y b representan independientemente un número entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

10 en la que Y representa un enlace, C(O), O, S, -O-C(O), -C(O)-O-, NR², -NR²-C(O)-, -C(O)-NH-, o S(O)₂;

15 en la que Z representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, NR²R³, ciano o un resto monocíclico o bicíclico fusionado que comprende 4 a 12 átomos en el anillo de los cuales opcionalmente uno, dos o tres son heteroátomos seleccionados de N, O, y S, y en la que dicho resto monocíclico o bicíclico fusionado está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, y alcoxi C₁₋₆, pirazinilo, fenilo, piridilo, y fenilo sustituido con halógeno;

20 en la que R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o fenilo; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En particular, A es CH, y R¹ representa alquilo C₁₋₆, tal como etilo o ciclopropilo. En particular, Z comprende 5-9 átomos en el anillo, tal como p.ej. 5, 6, o 9 átomos en el anillo. Los ejemplos de Z con 5 átomos en el anillo incluyen pirrolida y ciclopentilo; los ejemplos de Z con 6 átomos en el anillo incluyen fenilo, pirimidinilo, morfolinilo y piridilo; los ejemplos de Z con 9 átomos en el anillo incluyen furo[3.2-c]piridilo.

En una realización, los compuestos de la presente invención se definen mediante la fórmula I_f



[I]

en la que A representa N, CH o CR¹;

5 en la que cada R¹ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, o fenilo, en la que dichos fenilo o alquilo C₁₋₆ están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₆, nitro, alcoxi C₁₋₆, y NR²R³;

en la que W se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, (=O), -O-(CH₂)_c-O-, en la que c es 2 ó 3 (spiro), (CH₂)_d, en la que d es 5 ó 6 (spiro), alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -O-C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)H, COOH; o en la que W representa un resto de fórmula -(CH₂)_a-Y-(CH₂)_b-Z;

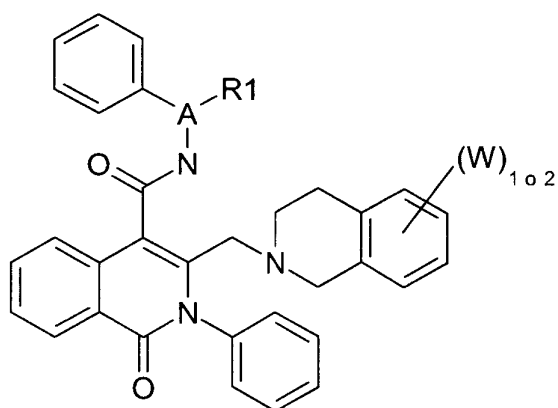
en la que a y b representan independientemente un número entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

10 en la que Y representa un enlace, C(O), O, S, -O-C(O), -C(O)-O-, NR², -NR²-C(O)-, -C(O)-NH-, o S(O)₂;

15 en la que Z representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, NR²R³, ciano o un resto monocíclico o bicíclico fusionado que comprende 4 a 12 átomos en el anillo de los cuales opcionalmente uno, dos o tres son heteroátomos seleccionados de N, O, y S, y en la que dicho resto monocíclico o bicíclico fusionado está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, y alcoxi C₁₋₆, pirazinilo, fenilo, piridilo, y fenilo sustituido con halógeno;

20 en la que R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o fenilo; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En particular, A es CH, y R¹ representa alquilo C₁₋₆, tal como etilo o ciclopropilo. En particular, Z comprende 5-9 átomos en el anillo, tal como p.ej. 5, 6, o 9 átomos en el anillo. Los ejemplos de Z con 5 átomos en el anillo incluyen pirrolida y ciclopentilo; los ejemplos de Z con 6 átomos en el anillo incluyen fenilo, pirimidinilo, morfolinilo y piridilo; los ejemplos de Z con 9 átomos en el anillo incluyen furo[3.2-c]piridilo.

En una realización, los compuestos de la presente invención se definen mediante la fórmula I_g



[Ig]

en la que A representa N, CH o CR¹;

5 en la que cada R¹ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, o fenilo, en la que dichos fenilo o alquilo C₁₋₆ están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₆, nitro, alcoxi C₁₋₆, y NR²R³;

en la que W se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, (=O), -O-(CH₂)_c-O-, en la que c es 2 ó 3 (spiro), (CH₂)_d, en la que d es 5 ó 6 (spiro), alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -O-C(O)-alquilo C₁₋₆, -N(R²)-C(O)-R³, -C(O)H, COOH; o en la que W representa un resto de fórmula -(CH₂)_a-Y-(CH₂)_b-Z;

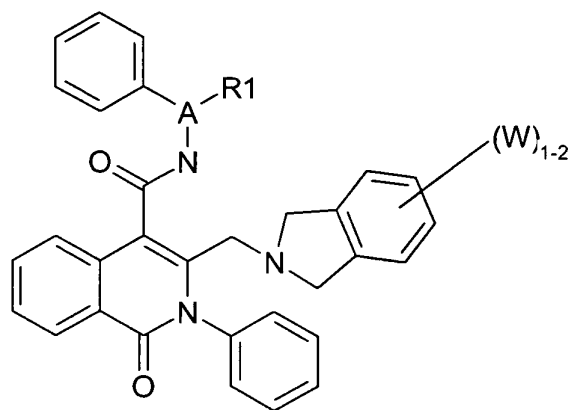
en la que a y b representan independientemente un número entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

10 en la que Y representa un enlace, C(O), O, S, -O-C(O), -C(O)-O-, NR², -NR²-C(O)-, -C(O)-NH-, o S(O)₂;

15 en la que Z representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, NR²R³, ciano o un resto monocíclico o bicíclico fusionado que comprende 4 a 12 átomos en el anillo de los cuales opcionalmente uno, dos o tres son heteroátomos seleccionados de N, O, y S, y en la que dicho resto monocíclico o bicíclico fusionado está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, y alcoxi C₁₋₆, pirazinilo, fenilo, piridilo, y fenilo sustituido con halógeno;

20 en la que R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o fenilo; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En particular, A es CH, y R¹ representa alquilo C₁₋₆, tal como etilo o ciclopropilo. En particular, Z comprende 5-9 átomos en el anillo, tal como p.ej. 5, 6, o 9 átomos en el anillo. Los ejemplos de Z con 5 átomos en el anillo incluyen pirrolida y ciclopentilo; los ejemplos de Z con 6 átomos en el anillo incluyen fenilo, pirimidinilo, morfolinilo y piridilo; los ejemplos de Z con 9 átomos en el anillo incluyen furo[3.2-c]piridilo.

En una realización, los compuestos de la presente invención se definen mediante la fórmula I_h

[I_h]

en la que A representa N, CH o CR¹;

5 en la que cada R¹ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, o fenilo, en la que dichos fenilo o alquilo C₁₋₆ están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₆, nitro, alcoxi C₁₋₆, y NR²R³;

en la que W se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, (=O), -O-(CH₂)_c-O-, en la que c es 2 ó 3 (spiro), (CH₂)_d, en la que d es 5 ó 6 (spiro), alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -O-C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)H, COOH; o en la que W representa un resto de fórmula -(CH₂)_a-Y-(CH₂)_b-Z;

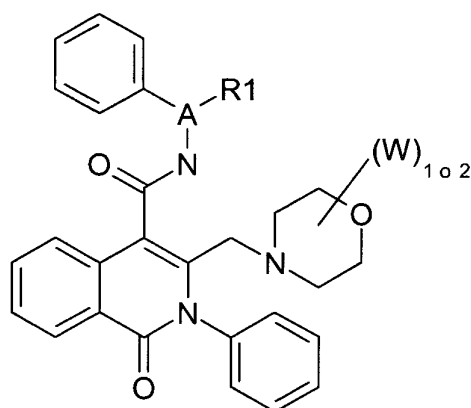
en la que a y b representan independientemente un número entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

10 en la que Y representa un enlace, C(O), O, S, -O-C(O), -C(O)-O-, NR², -NR²-C(O)-, -C(O)-NH-, o S(O)₂;

15 en la que Z representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, NR²R³, ciano o un resto monocíclico o bicíclico fusionado que comprende 4 a 12 átomos en el anillo de los cuales opcionalmente uno, dos o tres son heteroátomos seleccionados de N, O, y S, y en la que dicho resto monocíclico o bicíclico fusionado está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, y alcoxi C₁₋₆, pirazinilo, fenilo, piridilo, y fenilo sustituido con halógeno;

20 en la que R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o fenilo; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En particular, A es CH, y R¹ representa alquilo C₁₋₆, tal como etilo o ciclopropilo. En particular, Z comprende 5-9 átomos en el anillo, tal como p.ej. 5, 6, o 9 átomos en el anillo. Los ejemplos de Z con 5 átomos en el anillo incluyen pirrolida y ciclopentilo; los ejemplos de Z con 6 átomos en el anillo incluyen fenilo, pirimidinilo, morfolinilo y piridilo; los ejemplos de Z con 9 átomos en el anillo incluyen furo[3.2-c]piridilo.

En una realización, los compuestos de la presente invención se definen mediante la fórmula I;



[ii]

en la que A representa N, CH o CR¹;

5 en la que cada R¹ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, o fenilo, en la que dichos fenilo o alquilo C₁₋₆ están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₆, nitro, alcoxi C₁₋₆, y NR²R³;

en la que W se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, (=O), -O-(CH₂)_c-O-, en la que c es 2 ó 3 (spiro), (CH₂)_d, en la que d es 5 ó 6 (spiro), alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -O-C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)H, COOH; o en la que X representa un resto de la fórmula -(CH₂)_a-Y-(CH₂)_b-Z;

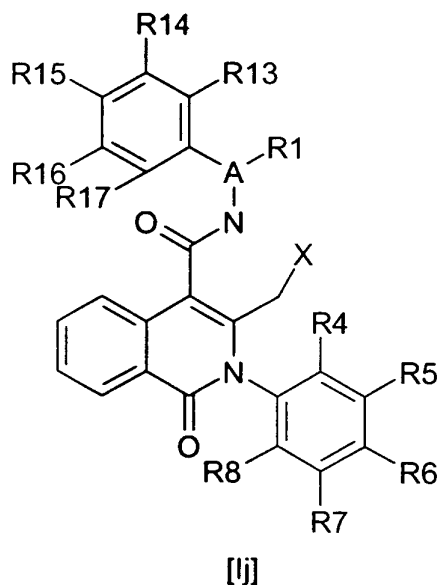
en la que a y b representan independientemente un número entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

10 en la que Y representa un enlace, C(O), O, S, -O-C(O), -C(O)-O-, NR², -NR²-C(O)-, -C(O)-NH-, o S(O)₂;

15 en la que Z representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, NR²R³, ciano o un resto monocíclico o bicíclico fusionado que comprende 4 a 12 átomos en el anillo de los cuales opcionalmente uno, dos o tres son heteroátomos seleccionados de N, O, y S, y en la que dicho resto monocíclico o bicíclico fusionado está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, y alcoxi C₁₋₆, pirazinilo, fenilo, piridilo, y fenilo sustituido con halógeno;

20 en la que R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o fenilo; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En particular, A es CH, y R¹ representa alquilo C₁₋₆, tal como etilo o ciclopropilo. En particular, Z comprende 5-9 átomos en el anillo, tal como p.ej. 5, 6, o 9 átomos en el anillo. Los ejemplos de Z con 5 átomos en el anillo incluyen pirrolida y ciclopentilo; los ejemplos de Z con 6 átomos en el anillo incluyen fenilo, pirimidinilo, morfolinilo y piridilo; los ejemplos de Z con 9 átomos en el anillo incluyen furo[3.2-c]piridilo.

En una realización, los compuestos de la presente invención se definen mediante la fórmula lj



en la que A representa N, CH o CR¹;

en la que cada R¹ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, o fenilo, en la que dichos fenilo o alquilo C₁₋₆ están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₆, nitro, alcoxi C₁₋₆, y NR²R³;

en la que X representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, ciano, -OR², -O-C(O)R², -OC(O)NR²R³, -C(O)-NR²R³, -N(R²)C(O)R³, -N(R²)-C(O)NR²R³ o NR²R³, o X representa un resto monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 4-16 átomos en el anillo, uno de los cuales es nitrógeno, y en la que uno, dos o tres átomos del anillo adicionales pueden ser un heteroátomo seleccionado de N, O y S, y en la que dicho resto monocíclico, bicíclico o tricíclico puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes W, en la que W se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, (=O), -O-(CH₂)_c-O-, en la que c es 2 ó 3 (spiro), (CH₂)_d, en la que d es 5 ó 6 (spiro), alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -O-C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)H, COOH; o en la que W representa un resto de fórmula -(CH₂)_a-Y-(CH₂)_b-Z;

en la que a y b representan independientemente un número entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

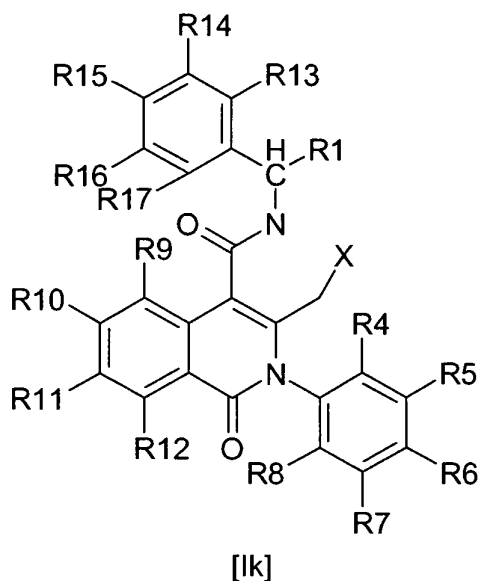
en la que Y representa un enlace, C(O), O, S, -O-C(O), -C(O)-O-, -NR²-, -NR²-C(O)-, -C(O)-NH-, o S(O)₂;

en la que Z representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, NR²R³, ciano o un resto monocíclico o bicíclico fusionado que comprende 4 a 12 átomos en el anillo de los cuales opcionalmente uno, dos o tres son heteroátomos seleccionados de N, O, y S, y en la que dicho resto monocíclico o bicíclico fusionado está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, y alcoxi C₁₋₆, fenilo, piridilo, y fenilo sustituido con halógeno;

en la que uno de R⁴-R⁸ representa halógeno y los otros representan hidrógeno; en la que uno de R¹³-R¹⁷ representa halógeno y los otros representan hidrógeno;

en la que R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o fenilo; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En particular, A representa CH; R¹ representa alquilo C₁₋₆, tal como etilo o ciclopropilo; R¹⁴ representa halógeno; y R⁵ o R⁸ representa halógeno. Se hace mención especial de la realización en la que X representa piperazinilo o 1-piperidilo sustituido con uno o dos sustituyentes W, en la que dicho W es un resto de la fórmula -(CH₂)_a-Y-(CH₂)_b-Z, en la que a y b representan independientemente 0, 1, 2 ó 3; Y representa un enlace, O, -NR²-C(O)-; y en la que Z representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, piperidilo, morfolinilo, piridilo, fenilo, fenilo sustituido con alcoxi C₁₋₆, o pirrolidinilo.

En una realización, los compuestos de la invención se definen mediante la fórmula I_k



en la que R^1 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} ;

5 en la que X representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} o NR^2R^3 , o X representa un resto monocíclico o bicíclico que tiene 5-9 átomos en el anillo, uno de los cuales es nitrógeno, y en la que uno, dos o tres átomos del anillo adicionales pueden ser un heteroátomo seleccionado de N, O y S, y en la que dicho resto monocíclico o bicíclico puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes W, en la que W se selecciona de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, (=O), alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , o en la que W representa un resto de la fórmula $-(CH_2)_a-Y-(CH_2)_b-Z$;

en la que a y b representan independientemente un número entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

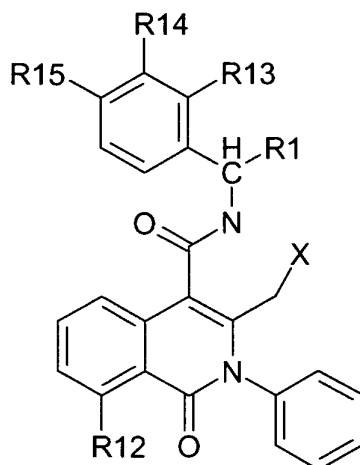
10 en la que Y representa un enlace, y en la que Z representa un resto monocíclico que comprende 5 a 6 átomos en el anillo de los cuales opcionalmente uno, dos o tres son heteroátomos seleccionados de N, O, y S, y en la que dicho resto monocíclico está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxilo, y alcoxi C_{1-6} ;

en la que cada R^4-R^8 representa independientemente hidrógeno o halógeno;

15 en la que cada R^9-R^{12} representa independientemente hidrógeno o halógeno, con tal de que al menos uno de R^9-R^{12} represente halógeno;

en la que cada $R^{13}-R^{17}$ representa independientemente hidrógeno o halógeno;

20 en la que R^2 y R^3 representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} ; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En particular, los compuestos definidos mediante la fórmula I_k se pueden definir adicionalmente mediante la fórmula I_k'



[Ik']

en la que R¹ se selecciona de alquilo C₁₋₆;

5 en la que X se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o NR²R³, o X representa un resto monocíclico o bicíclico que tiene 5-9 átomos en el anillo, uno de los cuales es nitrógeno, y en la que un átomo del anillo adicional puede ser un heteroátomo seleccionado de N, y en la que dicho resto monocíclico o bicíclico puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes W, en la que W se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, (=O), alquilo C₁₋₆ o en la que W representa un resto de la fórmula -(CH₂)_a-Y-(CH₂)_b-Z;

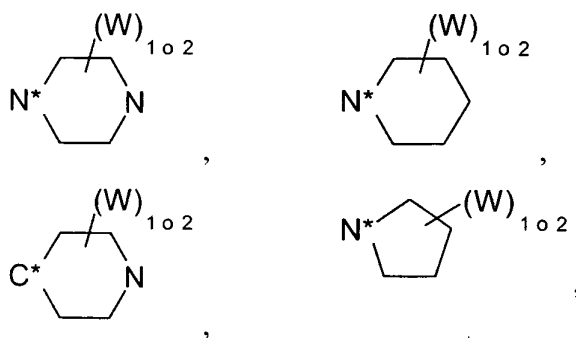
en la que a y b representan independientemente un número entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

10 en la que Y representa un enlace, y en la que Z representa un resto monocíclico que comprende 5 a 6 átomos en el anillo de los cuales opcionalmente uno es un heteroátomo seleccionado de N, O, y S, y en la que dicho resto monocíclico está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, y alcoxi C₁₋₆;

en la que R¹² representa halógeno;

R¹³-R¹⁵ representa independientemente cada uno hidrógeno o halógeno;

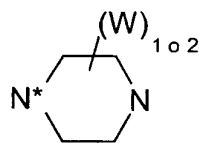
15 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En particular, R¹ representa metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, y X representa



-NR²R³, o Hidrógeno

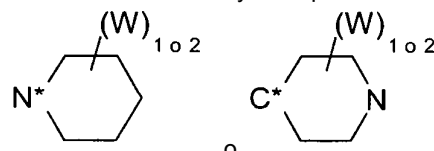
* indica el punto de unión.

20 En una realización, en la que los compuestos de la invención se definen mediante fórmula I_{k'} y R¹ representa metilo,



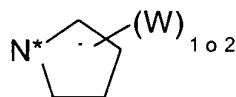
etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, X representa , y en la que W representa hidrógeno, (=O), alquilo C₁₋₆, o -(CH₂)_a-Y-(CH₂)_b-Z. En particular, W representa hidrógeno, metilo, ciclopropilmetilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, (=O), o -(CH₂)_a-Y-(CH₂)_a-Z, en la que a+b es 2 y Z se selecciona de 4-morfolinilo, fenilo, 1-piperidina o 1-pirrolidinilo.

- 5 En una realización, en la que los compuestos de la invención se definen mediante la fórmula I_{k'} y R¹ representa me-

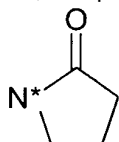


tilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, X representa en la que W representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_a-Y-(CH₂)_a-Z. En particular, W representa hidrógeno, hidroxilo, terc-butilo, o a+b es 0 ó 2 y Z representa 4-morfolinilo, fenilo, sustituido opcionalmente con alcoxi C₁₋₆, o 4-piperidilo.

- 10 En una realización, en la que los compuestos de la invención se definen mediante la fórmula I_{k'} y R¹ representa me-



tilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, X representa , y W representa (=O),

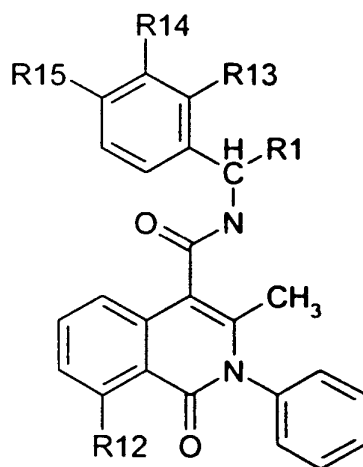


y en particular, X representa .

- 15 En una realización, en la que los compuestos de la invención se definen mediante la fórmula I_{k'} y R¹ representa metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, X representa -NR²R³. En particular, R² y R³ representan independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, y se hace mención especial de los compuestos en los que R² representa hidrógeno, y R³ representa ciclopropilo, isobutilo o terc-butilo.

En una realización, en la que los compuestos de la invención se definen mediante la fórmula I_{k'} y R¹ representa metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, X es hidrógeno.

En una realización, los compuestos de la invención se definen mediante la fórmula I_{k''}



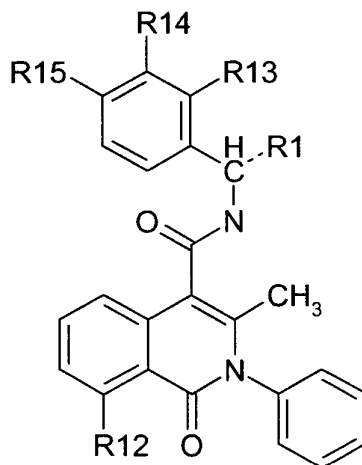
[I_{k''}]

en la que R¹ representa etilo, ciclopropilo o ciclobutilo;

en la que R¹² representa cloro; y

R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ representan cada uno individualmente hidrógeno, fluoro o cloro, en la que dos de R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ representan hidrógeno, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 En particular, dicho compuesto es esencialmente el enantiómero S como se representa en la fórmula I_{k'''}



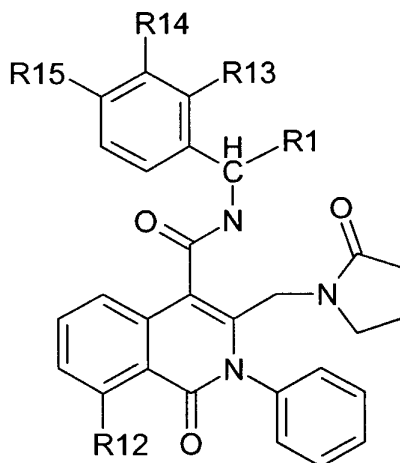
[I_{k'''}]

en la que R¹ representa etilo o ciclopropilo;

en la que R¹² representa cloro; y

- 10 R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ representan cada uno individualmente hidrógeno, fluoro o cloro, en la que dos de R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ representan hidrógeno.

En una realización, los compuestos de la invención se definen mediante la fórmula I_{d'}



[I_{d'}]

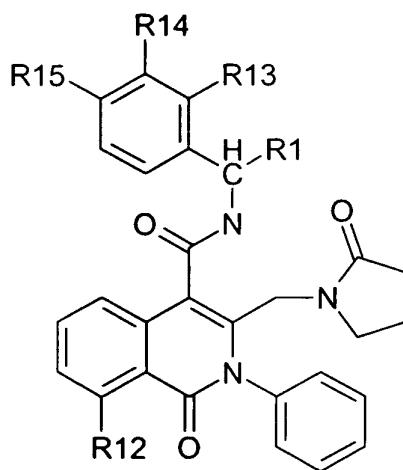
en la que R¹ representa etilo o ciclopropilo;

R¹² representa halógeno;

R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ representan cada uno independientemente hidrógeno, o halógeno;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, los compuestos de la invención se definen mediante la fórmula Id''



[Id'']

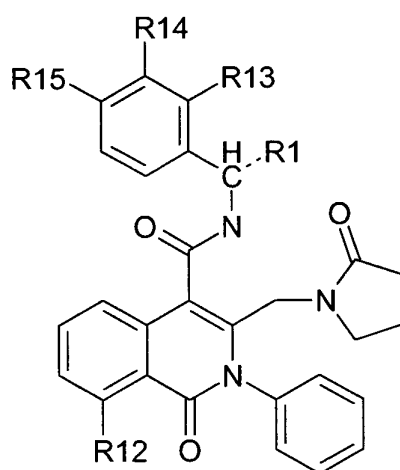
5

en la que R¹ representa etilo o ciclopropilo;

R¹² representa cloro o fluoro;

R¹², R¹⁴ y R¹⁵ representan cada uno independientemente hidrógeno, cloro o fluoro, en la que dos de R¹², R¹⁴ y R¹⁵ representan hidrógeno;

10 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En particular, dicho compuesto es esencialmente el enantiómero S como se representa en la fórmula Id'''



[Id''']

en la que R¹ representa etilo o ciclopropilo;

R¹² representa cloro o fluoro;

R¹², R¹⁴ y R¹⁵ representan cada uno independientemente hidrógeno, cloro o fluoro, en la que dos de R¹², R¹⁴ y R¹⁵ representan hidrógeno;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 En una realización, los compuestos de la presente invención se seleccionan de la siguiente lista. Por comodidad, el número indicado en negrita al principio del nombre del compuesto se refiere al número de ejemplo correspondiente.

- 1a** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1b** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3,6-dimetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1c** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 7-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 10 **1d** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 7-bromo-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1e** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-fluoro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1f** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3,5-dimetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1g** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 7-fluoro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1h** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3,7-dimetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **1i** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1r** ((S)-Ciclopropil-fenil-metil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1s** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1j** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3,8-dimetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1k** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 20 **1l** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-o-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1m** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2-cloro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1n** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2,6-difluoro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1o** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1p** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-m-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **1q** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-cloro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1t** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2a** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-dimetilaminometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2b** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metilaminometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 30 **2c** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-etilaminometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2d** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-ciclopropilaminometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2e** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[(ciclopropilmetil-amino)-metil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 35 **2f** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2g** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2h** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-

carboxílico

- 2i** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-formil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2j** Éster etílico de ácido 4-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico
- 5 **2k** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2l** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(1,3,4,9-tetrahidro-beta-carbolin-2-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2m** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-piperazin-1-ilmetil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2n** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(3-metil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 10 **2o** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2p** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-bencil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2q** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **2r** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-morfolin-4-ilmetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2s** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2t** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-tiomorfolin-4-ilmetil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 20 **2u** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2v** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-piperidin-1-ilmetil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2w** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(2-metil-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **2x** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(2,6-dimetil-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2y** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(2-hidroximetil-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2z** Éster etílico de ácido 1-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperidin-3-carboxílico
- 30 **2aa** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(3-metil-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ab** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ac** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(4-fenil-piperidin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 35 **2ad** Éster etílico de ácido 1-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico
- 2ae** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-metil-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2af** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(4-piridin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 40 **2ag** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(octahidro-quinolin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ah** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-azepan-1-ilmetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

- 2ai** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(3-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2aj** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2,4-dimetil-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **2ak** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(3,4-dimetil-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2al** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-dimetilamino-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 10 **2am** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2an** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ao** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(3-metoxi-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **2ap** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(4-m-tolil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2aq** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ar** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-(4-fenil-piperazin-1-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 20 **2as** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2at** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **2au** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2av** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-((1S,3R,5R)-3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2aw** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 30 **2ax** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ay** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2az** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-((2S,6R)-2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 35 **2ba** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2,4-difluoro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2bb** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(3-dimetilamino-propil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 40 **2bc** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2bd** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(3-aza-biciclo[3.2.2]non-3-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2be** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-ciclopentil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 45

- 2bf** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[1,4']bipiperidinil-1'-ilmetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2bg** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **2bh** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2-dimetilamino-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2bi** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-hidroximetil-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2bj** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(tetrahidro-furano-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 10 **2bk** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-isobutil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2bl** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **2bm** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2bn** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2bo** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 20 **2bp** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2bq** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **2br** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-dimetilcarbamoilmetil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2bs** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-2-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2bt** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-formil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 30 **2bu** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(4-ciano-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2bv** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 35 **2bw** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(3-pirrolidin-1-il-propil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2bx** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(4-piridin-2-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2by** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-etanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 40 **2bz** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-sec-butil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ca** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(1-etil-propil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 45 **2cb** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2-ciano-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

- 2cc** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2cd** Éster etílico de ácido {1-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperidin-4-il}-acético
- 5 **2ce** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(3-fluoro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2cf** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-((S)-3-fenil-piperidin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 10 **2cg** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(pirrolidin-1-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ch** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(morfolin-4-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ci** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **2cj** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4'-hidroxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ck** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[4,4']bipiridinil-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 20 **2cl** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(3H-spiro[isobenzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2cm** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2cn** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(hexahidro-spiro[benzo[1,3]dioxol-2,4'-piperidin]-1'-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **2co** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[4,4']bipiridinil-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2cp** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2-dimetilamino-etil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 30 **2cq** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-dimetilsulfamoil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2cr** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2cs** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(2-piridin-2-ilmetil-piperidin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 35 **2ct** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(2-morfolin-4-ilmetil-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2cu** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 40 **2cv** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2cw** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2cx** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(4-pirimidin-2-il-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 45 **2cy** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-metil-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-

isoquinolin-4-carboxílico

2cz ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[1,4]diazepan-1-ilmetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2da ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-((2S,5R)-2,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

5 **2db** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-((S)-3-metil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2dc ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-((R)-3-metil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

10 **2dd** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[3-(3-cloro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2de ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(1H-indol-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2df ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

15 **2dg** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(1H-indol-5-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2dh ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(6,9-diaza-spiro[4.5]dec-9-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2di ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(1,4-diaza-spiro[5.5]undec-4-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

20 **2dj** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(3-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2dk ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(3,3-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

25 **2dl** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[3-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2dm ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(3-p-tolil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2dn Éster terc-butílico de ácido 4-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico

30 **2do** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-metilcarbamoilmetil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2dp ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-dimetilaminometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2dr ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-ciclopentilaminometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2ds ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-ciclohexilaminometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

35 **2dt** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[[2-hidroxi-etil]-metil-amino]-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2du ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-imidazol-1-ilmetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2dv ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(3-metil-imidazol-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

40 **2dw** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-metil-imidazol-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2dx ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(2,5-dihidro-pirrol-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2dy ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(2,5-dimetil-2,5-dihidro-pirrol-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-

4-carboxílico

- 2dz** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-pirrolidin-1-ilmetil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ea** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(tiazol-2-ilaminometil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2eb** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(pirimidin-4-ilaminometil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **2ec** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(terc-butilamino-metil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ed** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilamino)-metil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ee** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(isopropilamino-metil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 10 **2ef** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-metil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2eg** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[(1-hidroximetil-propilamino)-metil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2eh** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **2ei** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-prop-2-inilaminometil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ej** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-alilaminometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ek** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[(metil-prop-2-inil-amino)-metil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2el** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-dialilaminometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 20 **2em** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-dietilaminometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2en** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[(isopropil-metil-amino)-metil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2eo** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[(S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-metil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **2ep** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[(R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-metil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2eq** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 30 **2er** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[(R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2es** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[(S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2et** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[(ciclopentil-metil-amino)-metil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 35 **2eu** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[(2-hidroxi-1-metil-etil)-metil-amino]-metil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ev** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[(etil-(2-hidroxi-etil)-amino)-metil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ew** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[(etil-metil-amino)-metil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 40 **2ex** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-ciclobutilaminometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ey** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-azetidín-1-ilmetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

- 2ez** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-terc-butyl-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2fa** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **2fb** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-{4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-piperazin-1-ilmetil}-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2fc** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 10 **2fd** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2fe** Éster bencílico de ácido 4-[1-oxo-2-fenil-4-((S)-1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico
- 2ff** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(3-morfolin-4-il-propil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **2fg** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(3-piperidin-1-il-propil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2fh** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 20 **2fi** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(3-hidroxi-propil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2fj** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2,3-dihidroxi-propil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2fk** Éster terc-butílico de ácido (2-oxo-2-{4-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperazin-1-il}-etil)-carbámico
- 25 **2fl** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(1H-indazol-5-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2fm** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(4-quinolin-6-il-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 30 **2fn** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(6,7-dimetoxi-quinazolin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2fo** Éster terc-butílico de ácido 4-{4-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperazin-1-il}-piperidin-1-carboxílico
- 2fp** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-{4-[2-(4-cloro-fenoxi)-etil]-piperazin-1-ilmetil}-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 35 **2fq** Éster terc-butílico de ácido {4-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperazin-1-il}-acético
- 2fr** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 40 **2fs** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2-hidroxi-propil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2fu** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2fv** Éster terc-butílico de ácido (2-{4-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperazin-1-il}-etil)-carbámico
- 45 **2fw** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-{4-[2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etil]-piperazin-1-ilmetil}-2-fenil-1,2-

dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2fx ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-[(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-fenil-metil]-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

5 **2fy** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-il-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2fz ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2ga ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(4-metil-quinolin-2-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

10 **2gb** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(piridin-2-ilcarbamoilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2gc ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(6-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

15 **2gd** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-carbamoilmetil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2ge ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-hidroxi-4-fenil-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2gf ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

20 **2gg** Ácido 1-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico

2gh ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-ciano-4-fenil-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2gi ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-bencil-4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

25 **2gj** Éster etílico de ácido 1-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-4-fenil-piperidin-4-carboxílico

2gk ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(fenil-propionil-amino)-piperidin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

30 **2gl** Éster terc-butílico de ácido metil-{1-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperidin-4-il}-carbámico

2gm ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperidin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2gn ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-[5-(4-fluoro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

35 **2go** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2gp ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(3-pirazin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

40 **2gq** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2gr ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4'-Hidroxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2gs ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(spiro[isocroman-1,4'-piperidin]-1'-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

45 **2gt** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-hidroxi-4-(3-metoxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-

isoquinolin-4-carboxílico

2gu ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(3-cloro-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

5 **2gv** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(6-cloro-3H-spiro[isobenzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2gw ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-{[4-Cloro-3-(4-fluoro-fenil)-indan-1-il]-metil-amino}-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2gx ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(1-acetil-spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

10 **2gy** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(1-acetil-5-fluoro-spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2gz ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-8-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

15 **2ha** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-acetilamino-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2hb ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-(1-oxo-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-8-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2hc ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-hidroxi-4-(3-trifluorometil-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

20 **2hd** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2he ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

25 **2hf** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(5-isopropil-3H-spiro[isobenzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2hg ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(acetil-metil-amino)-4-fenil-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2hh Éster terc-butílico de ácido 4-{1-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperidin-4-il}-piperazin-1-carboxílico

30 **2hi** Éster terc-butílico de ácido (2-{1-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperidin-4-il}-etil)-carbámico

2hj ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-metilamino-4-fenil-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

35 **2hk** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-acetilamino-4-fenil-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2hl ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-acetilamino-4-(3-fluoro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2hm ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-[4-(4-oxo-piperidin-1-carbonil)-piperidin-1-ilmetil]-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

40 **2hn** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4,4']bipiperidinil-1-ilmetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2ho Éster terc-butílico de ácido {1-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperidin-4-il}-carbámico

2hp [Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-[1,4']bipiperidinil-1-ilmetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

45 **2hq** [Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 1-oxo-3-(4-fenil-piperazin-1-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-

isoquinolin-4-carboxílico

2hr [Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

5 **2hs** [Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2ht [Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2hu [Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

10 **2hv** [Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2hw [Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

15 **2hx** [Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-(4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[4,4']bipiridinil-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2hy [Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2hz [Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-[4-hidroxi-4-(3-metoxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

20 **2ia** [Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-[4-(acetil-metil-amino)-4-fenil-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2ib ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-1-oxo-3-(4-fenil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

25 **2ic** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-3-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2id ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[1,4']bipiperidinil-1'-ilmetil-2-(2-fluoro-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2ie ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

30 **2if** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2ig ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-1-oxo-3-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

35 **2ih** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-1-oxo-3-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2ii ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-1-oxo-3-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2ij ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-3-(4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[4,4']bipiridinil-1-ilmetil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

40 **2ik** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2il ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-3-[4-hidroxi-4-(3-metoxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

45 **2im** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-o-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

- 2in** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-2-o-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2io** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-2-o-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **2ip** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-3-(4-fenetil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2iq** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-3-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 10 **2ir** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[1,4']bipiperidinil-1'-ilmetil-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2is** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2it** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **2iu** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-3-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2iv** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-3-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 20 **2iw** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-3-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ix** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2iy** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-3-[4-hidroxi-4-(3-metoxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **2iz** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(acetil-metil-amino)-4-fenil-piperidin-1-ilmetil]-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ja** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-3-(4-fenetil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 30 **2jb** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-cloro-fenil)-3-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2jc** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[1,4']bipiperidinil-1'-ilmetil-2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2jd** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-cloro-fenil)-3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 35 **2je** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-cloro-fenil)-3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2jf** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-3-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 40 **2jg** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-3-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2jh** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-3-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ji** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-cloro-fenil)-3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 45 **2jj** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-cloro-fenil)-3-[4-hidroxi-4-(3-metoxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-

dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2jk ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(acetil-metil-amino)-4-fenil-piperidin-1-ilmetil]-2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

5 **2jl** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-(4-fenil-piperazin-1-ilmetil)-2-m-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2jm ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[1,4']bipiperidinil-1'-ilmetil-1-oxo-2-m-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2jn ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-m-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

10 **2jo** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-m-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2jp ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-2-m-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

15 **2jq** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-2-m-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2jr ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-2-m-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2js ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-m-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

20 **2jt** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-hidroxi-4-(3-metoxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-m-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2ju ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(acetil-metil-amino)-4-fenil-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-m-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

3a ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

25 **3b** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

4a ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-cianometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

5a N,N-Difenil-hidrazida de ácido 3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

5b Éster metílico de ácido N'-(3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carbonil)-N-fenil-hidrazinacarboxílico

30 **1aa** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-metoxi-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

1ab ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-metoxi-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

1ac ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

1ad ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

1ae ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-p-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

35 **1af** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(3-metoxi-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

1ag [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(4-metoxi-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

40 **1ah** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

1ai [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

- 1aj** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-p-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1ak** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2-metoxi-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1al** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(2-metoxi-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **1am** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-8-nitro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1an** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-metil-8-nitro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1ao** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-metoxi-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 10 **1ap** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-metoxi-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1aq** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-amino-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1ar** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-ciano-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1as** [(S)-1-(4-Cloro-fenil)-propil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1at** [(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-propil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **1au** [(S)-1-(2-Fluoro-fenil)-propil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1av** [(S)-1-(3-Cloro-fenil)-propil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1aw** [(S)-(3-Cloro-fenil)-ciclopropil-metil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 20 **1ax** [(S)-(4-Cloro-fenil)-ciclopropil-metil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1ay** [(S)-1-(3-Fluoro-fenil)-propil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1az** ((S)-2-Metil-1-fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1ba** [(S)-Ciclopropil-(4-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **1bb** [(S)-1-(2-Cloro-fenil)-propil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1bc** ((S)-Ciclopentil-fenil-metil)-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1bd** [(S)-(2-Cloro-fenil)-ciclopropil-metil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 30 **1be** [(S)-Ciclopropil-(2-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1bf** ((S)-Ciclohexil-fenil-metil)-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1bg** ((S)-Ciclopropil-fenil-metil)-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1bh** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 35 **1bi** [(S)-Ciclobutil-(4-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1bl** [(R)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1bn** ((S)-Ciclobutil-fenil-metil)-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 40 **1bo** [Ciclobutil-(2-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

- 2ka** ((S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil)-amida de ácido 3-(4-terc-butil-piperazin-1-ilmetil)-8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2kb** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **2kc** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-(4-isobutil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2kd** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-(octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-2-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 10 **2ke** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-(4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[4,4']bipiridinil-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2kf** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2kg** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **2kh** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-[1,4]diazepan-1-ilmetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ki** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-((S)-3-metil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2kj** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-imidazol-1-ilmetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 20 **2kk** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-(4-metil-imidazol-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2kl** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(terc-butilamino-metil)-8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **2km** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-(isopropilamino-metil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2kn** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-[4-hidroxi-4-(3-metoxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ko** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-terc-butil-piperazin-1-ilmetil)-8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 30 **2kp** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-benzimidazol-1-ilmetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2kq** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-pirazol-1-ilmetil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2kr** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ks** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 35 **2kt** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-metoxi-fenil)-1-oxo-3-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ku** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-metoxi-fenil)-3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2kv** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-1-oxo-3-(4-fenetil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 40 **2kw** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-3-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2kx** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[1,4']bipiperidinil-1-ilmetil-2-(4-fluoro-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ky** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-

dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2kz ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

5 **2la** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-1-oxo-3-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2lb ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-3-[4-hidroxi-4-(3-metoxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2lc ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-cloro-fenil)-1-oxo-3-(4-fenil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

10 **2ld** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-cloro-fenil)-3-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2le ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[1,4']bipiperidinil-1'-ilmetil-2-(4-cloro-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

15 **2lf** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-cloro-fenil)-3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2lg ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-cloro-fenil)-3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2lh ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-cloro-fenil)-1-oxo-3-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

20 **2li** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-cloro-fenil)-1-oxo-3-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2lj ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-terc-butil-piperazin-1-ilmetil)-8-fluoro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

25 **2lk** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-ciclopropilaminometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2ll [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-(4-terc-butil-piperazin-1-ilmetil)-8-fluoro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2lm [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-2-fenil-3-piperazin-1-ilmetil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

30 **2ln** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-3-(3-oxo-pirazolidin-1-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

2lo [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-3-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

35 **3c** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(1H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

3d [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-cloro-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

3e ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

40 **3f** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

3g [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-3-(5-oxo-pirazolidin-1-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

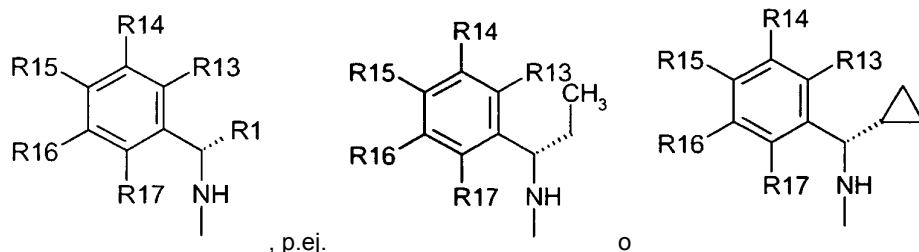
45 **3h** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-3-(2-oxo-piperazin-1-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

- 3i** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-3-(2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4b** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-cloro-3-cianometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **6a** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 6b** ((S)-Ciclopropil-fenil-metil)-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 6c** ((S)-Ciclopropil-fenil-metil)-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 7a** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-etil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 10 **7b** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 7c** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 7d** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-fluoro-2-(4-fluoro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 7f** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **7g** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-(4-fluoro-fenil)-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 7i** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 20 **7j** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 7k** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-(4-fluoro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 7l** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 6,8-difluoro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **7m** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 5,8-difluoro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 7n** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-fenil-8-trifluorometil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 8a** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-(1-terc-butil-piperidin-4-ilmetil)-8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 30 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Además, los compuestos de esta invención pueden existir en su forma sin solvatar, así como en formas solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas sin solvatar para los fines de esta invención.

- 35 Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros asimétricos, y se pretende que cualquier isómero óptico (es decir, enantiómero o diastereómero), en forma de isómeros separados, puros o parcialmente purificados y cualquier mezcla de los mismos, lo que incluye las mezclas racémicas, es decir, una mezcla de estereoisómeros, estén incluidos en el alcance de la invención. En particular, cuando A representa CH o CR¹, A puede ser un centro óptico que da lugar a dos isómeros ópticos, una forma R y una forma S. En una realización, los compuestos de la presente invención tienen la forma S.

- 40 En una realización particular, los compuestos de la presente invención tienen la configuración absoluta siguiente en A, y A es CH



En este contexto, se entiende que cuando se especifica la forma enantiomérica, el compuesto está en exceso enantiomérico, p.ej. esencialmente en forma pura. Por lo tanto, una realización de la invención se refiere a un compuesto de la invención que tiene un exceso enantiomérico de al menos el 60%, al menos el 70%, al menos el 80%, al menos el 85%, al menos el 90%, al menos el 96%, preferiblemente al menos el 98%.

Las formas racémicas se pueden resolver hasta los enantiómeros ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo mediante la separación de las sales diastereoméricas de las mismas con un ácido ópticamente activo, y liberando el compuesto de amina ópticamente activo mediante tratamiento con una base. Otro método para resolver racematos hasta los enantiómeros ópticos se basa en la cromatografía con una matriz ópticamente activa. Los compuestos de la presente invención se pueden resolver también mediante la formación de derivados diastereoméricos. Se pueden usar otros métodos para la resolución de los isómeros ópticos, conocidos para los expertos en la técnica. Tales métodos incluyen los discutidos por J. Jaques, A. Collet y S. Wilen en "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Nueva York (1981). También se pueden preparar compuestos ópticamente activos a partir de materiales de partida ópticamente activos.

Además, cuando hay presente en la molécula un enlace doble o un sistema de anillos completamente o parcialmente saturado, se pueden formar isómeros geométricos. Se pretende que cualquier isómero geométrico, en forma de los isómeros geométricos separados, puros o parcialmente purificados o las mezclas de los mismos estén incluidos en el alcance de la invención. De forma similar, las moléculas que tienen un enlace con una rotación limitada pueden formar isómeros geométricos. Estos también pretenden estar incluidos en el alcance de la presente invención.

Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas, y se pretende que cualquier forma tautomérica que los compuestos puedan formar esté incluida en el alcance de la presente invención.

Los antagonistas de los receptores NK3 se han implicado en diversas enfermedades además de la psicosis y esquizofrenia, tal como se discutió anteriormente. Langlois et al en *J. Pharm. Exp. Ther.*, 299, 712-717, 2001, concluye que los antagonistas de NK3 pueden ser aplicables en enfermedades del SNC en general, y en la ansiedad y depresión en particular. Yip et al en *Br. J. Phar.*, 122, 715-722, 1997 implica además a los antagonistas de NK3 en diversas funciones cerebrales, tales como el procesamiento cortical, el aprendizaje y la memoria, y la regulación neuroendocrina y de la conducta. Los estudios adicionales han demostrado que los receptores NKB y NK3 están implicados en el dolor, y que los antagonistas de NK3 tienen un efecto antinociceptivo y analgésico [Fioramonti, *Neurogastroenterol. Motil.*, 15, 363-369, 2003]. Mazelin et al en *Life Sci.*, 63, 293-304, 1998 demuestra que los antagonistas de NK3 tienen efecto sobre la inflamación intestinal, y concluye que tales antagonistas se pueden usar en el tratamiento del síndrome de intestino irritable (SII). Además, se ha demostrado en modelos *in vivo* que los antagonistas de NK3 son útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con las vías respiratorias, tales como asma, hipersensibilidad de las vías respiratorias, tos, y broncoconstricción [Daoui, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 158, 42-48, 1998]. Maubach et al en *Neurosci.*, 83, 1047-1062, 1998 demuestra que NKB y el antagonista de NK3 senktida incrementa la frecuencia y duración de las descargas epileptiformes, y así por deducción que los antagonistas de NK3 tienen potencial anticonvulsivo. Finalmente, Kemel et al en *J. Neurosci.*, 22, 1929-1936, 2002, propone el uso de los antagonistas de NK3 en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Por lo tanto, los estudios clínicos, pre-clínicos, *in vivo* e *in vitro* apoyan que los antagonistas del receptor NK3 tienen importancia para el tratamiento o la prevención de diversos trastornos, que incluyen psicosis, esquizofrenia, depresión, ansiedad, deterioro cognitivo, obesidad, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, dolor, convulsiones, tos, asma, hipersensibilidad de las vías respiratorias, hipersensibilidad microvascular, broncoconstricción, inflamación intestinal, y enfermedad inflamatoria intestinal.

La esquizofrenia se clasifica en subgrupos. El tipo paranoide se caracteriza por delirios y alucinaciones y ausencia de trastorno del pensamiento, comportamiento desorganizado, y aplanamiento afectivo. El tipo desorganizado, que también se denomina "esquizofrenia hebefrénica" en el ICD, en el que están presentes conjuntamente el trastorno del pensamiento y el afecto plano. El tipo catatónico, en el que son evidentes alteraciones psicomotoras marcadas, y los síntomas pueden incluir estupor catatónico y flexibilidad cérica. El tipo indiferenciado, en el que hay presentes

síntomas psicóticos pero todavía no se han cumplido los criterios para los tipos paranoide, desorganizado, o catatónico. Los síntomas de la esquizofrenia se manifiestan normalmente en tres categorías amplias, es decir, síntomas positivos, negativos y cognitivos. Los síntomas positivos son aquellos que representan un "exceso" de experiencias normales, tales como alucinaciones y delirios. Los síntomas negativos son aquellos en los que el paciente padece la ausencia de experiencias normales, tales como anhedonia y ausencia de interacción social. Los síntomas cognitivos se refieren al deterioro cognitivo en los esquizofrénicos, tales como la ausencia de atención mantenida y la falta de toma de decisiones. Los antipsicóticos actuales son bastante eficaces en el tratamiento de los síntomas positivos, pero considerablemente menos eficaces para los síntomas negativos y cognitivos. Contrariamente a esto, se ha demostrado clínicamente que los antagonistas de NK3 mejoran los síntomas positivos y negativos en los esquizofrénicos [*Am. J. Psychiatry*, 161, 975-984, 204], y según la discusión anterior, también se espera que tengan efecto sobre los síntomas cognitivos.

El deterioro cognitivo incluye una disminución de las funciones cognitivas o de los dominios cognitivos, p.ej. la memoria de trabajo, atención y vigilancia, aprendizaje y memoria verbal, aprendizaje y memoria visual, razonamiento y resolución de problemas, p.ej., función ejecutiva, velocidad de procesamiento y/o conocimiento social. En particular, el deterioro cognitivo puede indicar carencias de atención, pensamiento desorganizado, pensamiento lento, dificultad de entendimiento, concentración escasa, deterioro de la resolución de problemas, memoria escasa, dificultades en la expresión de pensamientos y/o dificultades en la integración de pensamientos, sentimientos y comportamiento, o dificultades en la eliminación de pensamientos irrelevantes.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de la presente invención para el uso en la terapia.

En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto para el uso en un método de tratamiento de una enfermedad seleccionada de psicosis; esquizofrenia; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo; trastorno delirante; trastorno psicótico breve; trastorno psicótico compartido; trastorno psicótico debido a una afección médica general; trastorno psicótico inducido por sustancias o drogas (cocaína, alcohol, anfetamina, etc.); trastorno de personalidad esquizoide; trastorno esquizotípico de la personalidad; psicosis o esquizofrenia asociadas a depresión mayor, trastorno bipolar, enfermedad de Alzheimer, o enfermedad de Parkinson; depresión mayor; trastorno de ansiedad generalizada; trastorno bipolar (tratamiento de mantenimiento, prevención de la recurrencia y estabilización); manía; hipomanía; deterioro cognitivo; TDAH; obesidad; reducción del apetito; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; dolor; convulsiones; tos; asma; hipersensibilidad de las vías respiratorias; hipersensibilidad microvascular; broncoconstricción; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; incontinencia urinaria; inflamación intestinal; y enfermedad inflamatoria intestinal, y el método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención a un paciente que lo necesita.

En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto para el uso en un método para el tratamiento de la esquizofrenia, y el método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención a un paciente que lo necesita. En particular, dicho tratamiento incluye el tratamiento de los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos de la esquizofrenia.

En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto para el uso en un método para el tratamiento del deterioro cognitivo, y el método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención a un paciente que lo necesita. En particular, dicho deterioro cognitivo se manifiesta en forma de una disminución de la memoria de trabajo, atención y vigilancia, aprendizaje y memoria verbal, aprendizaje y memoria visual, razonamiento y resolución de problemas, p.ej., función ejecutiva, velocidad de procesamiento y/o conocimiento social.

El efecto antipsicótico de los antipsicóticos típicos y atípicos, en particular los antagonistas de D2, se ejerce a través de la inhibición de los receptores D2 post-sinápticos. Los auto-receptores D2 pre-sinápticos, sin embargo, también se ven afectados por la administración de estos compuestos, lo que da lugar a un incremento de la velocidad de disparo de las neuronas de dopamina, lo que, de hecho, contrarresta los efectos antipsicóticos. La velocidad de disparo incrementada continúa hasta que se bloquea el efecto de los auto-receptores pre-sinápticos (el bloqueo de la despolarización), en general después de aproximadamente 3 semanas de tratamiento crónico con antipsicóticos típicos o atípicos. Este modelo explica el retraso de hasta 3 semanas de efecto clínico observado normalmente cuando se inicia el tratamiento con antagonistas de D2. Los antagonistas de NK3 parecen inhibir el incremento del disparo de las neuronas de dopamina mediado por los auto-receptores D2 pre-sinápticos provocado por los antagonistas de D2, por lo cual se espera que la administración combinada de antagonistas de NK3 y antagonistas de D2 dé lugar a un inicio más rápido del efecto clínico. Además, se sabe que los antagonistas de D2 incrementan los niveles de prolactina, lo que puede dar lugar a efectos secundarios graves, tales como osteoporosis. Se sabe que los agonistas de NK3 dan lugar a un incremento de la prolactina, de lo cual se puede deducir que un antagonista de NK3 disminuirá un nivel incrementado de prolactina, es decir, normalizará el nivel de prolactina. El uso combinado de antagonistas de NK3 y antagonistas de D2 puede abordar así algunos de los aspectos de seguridad asociados a la administración de antagonistas de D2. De forma similar, los antagonistas de NK3 se pueden administrar junto con

5 antagonistas/agonistas inversos/moduladores negativos/agonistas parciales de uno o más de los objetivos de receptor D2 de dopamina, receptor D3 de dopamina, receptor D4 de dopamina, fosfodiesterasa PDE10, receptor 5-HT_{1A} de serotonina, receptor 5-HT_{2A} de serotonina, receptor 5-HT₆ de serotonina, receptor adrenérgico alfa 2, receptor cannabinoide de tipo 1, receptor H3 de histamina, ciclooxigenasas, canales de sodio o transportador de glicocola GlyT1; o con agonistas/moduladores positivos/agonistas parciales de uno o más de los objetivos receptor 5-HT_{2C} de serotonina, canales KCNQ, receptor de NMDA, receptor de AMPA, receptor nicotínico alfa-7, receptor muscarínico M1, receptor muscarínico M4, receptor de glutamato metabotrópico mGluR2, receptor de glutamato metabotrópico mGluR5, receptor D1 de dopamina o receptor D5 de dopamina.

10 Tal administración combinada de compuestos de la presente invención y otros compuestos anti-psicóticos, tales como antagonistas de D2, agonistas parciales de D2, antagonistas de PDE10, antagonistas de 5-HT_{2A}, antagonistas de 5-HT₆ o antagonistas de KCNQ4 puede ser secuencial o concomitante. Los ejemplos de antagonistas o agonistas parciales de D2 incluyen haloperidol, clorpromazina, sulpirida, risperidona, ziprasidona, olanzapina, quetiapina, y clozapina.

15 En una realización, el compuesto de la presente invención se administra en una cantidad de alrededor de 0,001 mg/kg de peso corporal a alrededor de 100 mg/kg peso corporal por día. En particular, las dosis diarias pueden estar en el intervalo de 0,01 mg/kg de peso corporal a alrededor de 50 mg/kg de peso corporal por día. Las dosis exactas dependerán de la frecuencia y del modo de administración, el sexo, la edad, el peso, y el estado general del sujeto a tratar, la naturaleza y la gravedad de la afección a tratar, cualquier enfermedad concomitante a tratar, el efecto deseado del tratamiento y otros factores conocidos para los expertos en la técnica.

20 Una dosis oral típica para adultos estará en el intervalo de 1-1000 mg/día de un compuesto de la presente invención, tal como 1-500 mg/día.

25 En una realización, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada de psicosis; esquizofrenia; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo; trastorno delirante; trastorno psicótico breve; trastorno psicótico compartido; trastorno psicótico debido a una afección médica general; trastorno psicótico inducido por sustancias o drogas (cocaína, alcohol, anfetamina, etc.); trastorno de personalidad esquizoide; trastorno esquizotípico de la personalidad; psicosis o esquizofrenia asociadas a depresión mayor, trastorno bipolar, enfermedad de Alzheimer, o enfermedad de Parkinson; depresión mayor; trastorno de ansiedad generalizada; trastorno bipolar (tratamiento de mantenimiento, prevención de la recurrencia y estabilización); manía; hipomanía; deterioro cognitivo; TDAH; obesidad; reducción del apetito; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; dolor; convulsiones; tos; asma; hipersensibilidad de las vías respiratorias; hipersensibilidad microvascular; broncoconstricción; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; incontinencia urinaria; inflamación intestinal; y enfermedad inflamatoria intestinal.

30 En una realización, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la esquizofrenia. En particular, dicho tratamiento incluye el tratamiento de los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos de la esquizofrenia.

35 En una realización, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del deterioro cognitivo. En particular, dicho deterioro cognitivo se manifiesta en forma de una disminución de la memoria de trabajo, atención y vigilancia, aprendizaje y memoria verbal, aprendizaje y memoria visual, razonamiento y resolución de problemas, p.ej., función ejecutiva, velocidad de procesamiento y/o conocimiento social.

40 En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para el uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de psicosis; esquizofrenia; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo; trastorno delirante; trastorno psicótico breve; trastorno psicótico compartido; trastorno psicótico debido a una afección médica general; trastorno psicótico inducido por sustancias o drogas (cocaína, alcohol, anfetamina, etc.); trastorno de personalidad esquizoide; trastorno esquizotípico de la personalidad; psicosis o esquizofrenia asociadas a depresión mayor, trastorno bipolar, enfermedad de Alzheimer, o enfermedad de Parkinson; depresión mayor; trastorno de ansiedad generalizada; trastorno bipolar (tratamiento de mantenimiento, prevención de la recurrencia y estabilización); manía; hipomanía; deterioro cognitivo; TDAH; obesidad; reducción del apetito; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; dolor; convulsiones; tos; asma; hipersensibilidad de las vías respiratorias; hipersensibilidad microvascular; broncoconstricción; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; incontinencia urinaria; inflamación intestinal; y enfermedad inflamatoria intestinal.

45 En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para el uso en el tratamiento de la esquizofrenia. En particular, dicho tratamiento incluye el tratamiento de los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos de la esquizofrenia.

50 En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para el uso en el tratamiento del deterioro cognitivo. En particular, dicho deterioro cognitivo se manifiesta en forma de una disminución de

la memoria de trabajo, atención y vigilancia, aprendizaje y memoria verbal, aprendizaje y memoria visual, razonamiento y resolución de problemas, p.ej., función ejecutiva, velocidad de procesamiento y/o conocimiento social.

5 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos en forma de un compuesto puro o en combinación con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, en dosis simples o múltiples. Las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden formular con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, así como con otros adyuvantes y excipientes conocidos de acuerdo con las técnicas convencionales, tal como se describe en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19 Edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

10 Las composiciones farmacéuticas se pueden formular de manera específica para la administración mediante cualquier vía adecuada, tal como la vía oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (que incluye bucal y sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica), y se prefiere la vía oral. Se apreciará que la vía preferida dependerá del estado general y de la edad del sujeto a tratar, la naturaleza de la afección a tratar y del ingrediente activo elegido.

15 Las composiciones farmacéuticas para administración oral incluyen formas farmacéuticas sólidas tales como cápsulas, comprimidos, grageas, píldoras, pastillas, polvos y gránulos. Cuando sea adecuado, se pueden preparar con revestimientos.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

20 Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones inyectables acuosas y no acuosas estériles, así como polvos estériles para ser reconstituídos hasta disoluciones o dispersiones inyectables estériles antes del uso.

Otras formas de administración adecuadas incluyen supositorios, aerosoles, pomadas, cremas, geles, inhaladores, parches dérmicos, implantes, etc.

25 De manera conveniente, los compuestos de la invención se administran en una forma farmacéutica unitaria que contiene dichos compuestos en una cantidad de alrededor de 0,1 a 500 mg, tal como 10 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg o 250 mg de un compuesto de la presente invención.

Para las vías parenterales, tales como la administración intravenosa, intratecal, intramuscular y similares, en general las dosis son del orden de alrededor de la mitad de las dosis empleadas para la administración oral.

30 Para la administración parenteral, se pueden emplear disoluciones del compuesto de la invención en disolución acuosa estéril, propileno glicol acuoso, vitamina E acuosa o aceite de sésamo o cacahuete. Tales disoluciones acuosas se deberían tamponar de manera adecuada si es necesario, y el diluyente líquido se debería hacer isotónico primero con una cantidad suficiente de solución salina o glucosa. Las disoluciones acuosas son especialmente adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Todos los medios acuosos estériles empleados están fácilmente disponibles mediante métodos habituales conocidos por los expertos en la técnica.

35 Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o rellenos sólidos inertes, disoluciones acuosas estériles y diversos disolventes orgánicos. Los ejemplos de vehículos sólidos son lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato magnésico, ácido esteárico y éteres de alquilo inferior de celulosa. Los ejemplos de vehículos líquidos son jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua. Las composiciones farmacéuticas formadas combinando el compuesto de la invención y los vehículos farmacéuticamente aceptables se administran después fácilmente en una diversidad de formas farmacéuticas adecuadas para las vías de administración descritas.

40 Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar en forma de unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos, y cada una contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo, y pueden incluir un excipiente adecuado. Además, las formulaciones disponibles oralmente pueden estar en forma de un polvo o gránulos, una disolución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o una emulsión de aceite en agua o agua en aceite.

45 Si se usa un vehículo sólido para la administración oral, la preparación puede ser un comprimido, p.ej. colocada en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o gránulos o en forma de un trocisco o pastilla. La cantidad de vehículo sólido puede variar, pero normalmente será de alrededor de 25 mg a alrededor de 1 g.

50 Si se usa un vehículo líquido, la preparación puede estar en forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril, tal como una suspensión o disolución en un líquido acuoso o no acuoso.

Se pueden preparar comprimidos mezclando el ingrediente activo con adyuvantes y/o diluyentes ordinarios, seguido de la compresión de la mezcla en un aparato convencional de producción de comprimidos. Los ejemplos de adyuvantes o diluyentes comprenden: Almidón de maíz, almidón de patata, talco, estearato magnésico, gelatina, lactosa, gomas, y similares. Se pueden usar otros adyuvantes o aditivos usados normalmente para dichos fines, tales como colorantes, aromas, conservantes, etc., con tal de que sean compatibles con los ingredientes activos.

En una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención junto con un segundo agente anti-psicótico. En una realización, dicho segundo agente anti-psicótico se selecciona de antagonistas/agonistas inversos/moduladores negativos/agonistas parciales de los objetivos receptor D2 de dopamina, receptor D3 de dopamina, receptor D4 de dopamina, fosfodiesterasa PDE10, receptor 5-HT_{1A} de serotonina, receptor 5-HT_{2A} de serotonina, receptor 5-HT₆ de serotonina, receptor adrenérgico alfa 2, receptor cannabinoide de tipo 1, receptor H3 de histamina, ciclooxygenasas, canales de sodio o transportador de glicocola GlyT1; o de agonistas/moduladores positivos/agonistas parciales de los objetivos receptor 5-HT_{2C} de serotonina, canales KCNQ, receptor de NMDA, receptor de AMPA, receptor de nicotínico alfa-7, receptor muscarínico M1, receptor muscarínico M4, receptor de glutamato metabotrópico mGluR2, receptor de glutamato metabotrópico mGluR5, receptor D1 de dopamina o receptor D5 de dopamina. En una realización, dicho segundo agente anti-psicótico se selecciona de anti-psicóticos típicos, anti-psicóticos atípicos, antagonistas de D2, agonistas parciales de D2, antagonistas de PDE10, antagonistas de 5-HT_{2A}, antagonistas de 5-HT₆ y antagonistas de KCNQ4, y en particular anti-psicóticos atípicos, antagonistas de D2, agonistas parciales de D2. Los ejemplos particulares de tales anti-psicóticos incluyen haloperidol, clorpromazina, sulpirida, risperidona, ziprasidona, olanzapina, quetiapina, y clozapina.

En una realización, la invención se refiere a un equipo farmacéutico que comprende un recipiente que comprende un compuesto de la presente invención y un recipiente distinto que comprende un fármaco anti-psicótico. Anti-psicóticos típicos, anti-psicóticos atípicos, antagonistas de D2, agonistas parciales de D2, antagonistas de PDE10, antagonistas de 5-HT_{2A}, antagonistas de 5-HT₆ y antagonistas de KCNQ4, y en particular anti-psicóticos atípicos, antagonistas de D2, agonistas parciales de D2. Los ejemplos particulares de tales anti-psicóticos incluyen haloperidol, clorpromazina, sulpirida, risperidona, ziprasidona, olanzapina, quetiapina, y clozapina.

Todas las referencias, que incluyen las publicaciones, solicitudes de patente, y patentes, citadas en la presente memoria se incorporan en la presente memoria como referencia en su totalidad, y hasta el mismo grado que si se indicase que se incorpora cada referencia individualmente y específicamente como referencia, y que se expusiera en su totalidad en la presente memoria (hasta el máximo grado permitido por la ley), independientemente de cualquier incorporación proporcionada por separado de documentos particulares hecha en cualquier otro lugar de la presente memoria.

El uso de los términos "un" y "uno" y "el" y referencias similares en el contexto de describir la invención se debe considerar que cubre tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otra manera en la presente memoria o que se contradiga claramente por el contexto. Por ejemplo, se debe entender que la frase "el compuesto" se refiere a diversos "compuestos" de la invención o a un aspecto descrito particular, a menos que se indique de otra manera.

A menos que se indique de otra manera, todos los valores exactos proporcionados en la presente memoria son representativos de los valores aproximados correspondientes (p.ej., se puede considerar que todos los valores exactos ejemplares proporcionados con respecto a un factor o medida particular también proporcionan una medida aproximada correspondiente, modificados por "alrededor de", donde sea adecuado).

La descripción en la presente memoria de cualquier aspecto o aspectos de la invención mediante el uso de expresiones tales como "que comprende", "que tiene", "que incluye", o "que contiene" con referencia a un elemento o elementos pretende proporcionar soporte para un aspecto o aspectos similares de la invención que "consiste en", "consiste esencialmente en", o "comprende sustancialmente" ese elemento o elementos particulares, a menos que se indique de otra manera o que se contradiga claramente por el contexto (p.ej., una composición que se describe en la presente memoria que comprende un elemento particular se debería entender que también describe una composición que consiste en ese elemento, a menos que se indique de otra manera o que se contradiga claramente por el contexto).

50 RUTAS SINTÉTICAS

Los compuestos de la presente invención de la fórmula general I, en la que R¹-R¹⁷, A, y X son como se definieron anteriormente se pueden preparar mediante los métodos resumidos en los esquemas de reacción y ejemplos siguientes. En los métodos descritos es posible hacer uso de variantes o modificaciones, que son conocidas por sí mismas para los químicos expertos en la técnica, o que podrían ser evidentes para la persona de experiencia habitual en esta técnica. Además, otros métodos para preparar los compuestos de la invención serán fácilmente evidentes para la persona experta en la técnica a la luz de los esquemas de reacción y ejemplos siguientes.

En los compuestos intermedios de las fórmulas generales I - XX, R1-R17, A, y X son como se definieron en la fórmula I.

5 Para los compuestos, que pueden existir en forma de una mezcla o equilibrio entre dos o más tautómeros, solamente se representa un tautómero en los esquemas, aunque puede no ser el tautómero más estable. Para los compuestos, que pueden existir en formas isoméricas enantioméricas, estereoisoméricas o geométricas, se especifica su configuración geométrica; de otra manera, la estructura representa una mezcla de estereoisómeros. Tales compuestos incluyen, pero sin limitación, 1,3-cetoésteres o enaminas de la fórmula general IV y VII, que pueden existir en equilibrio entre las formas ceto o enol, y esta última puede existir también en las formas isoméricas Z y E, tal como conocen bien los químicos expertos en la técnica. Tales compuestos incluyen también los compuestos de la presente invención de la fórmula general I, que pueden existir en forma de una mezcla de atropisómeros debido a una rotación limitada alrededor de enlaces simples carbono-carbono similar al atropisomerismo en los compuestos de biarilo sustituidos en orto, orto', también muy conocidos para la persona experta en la técnica.

10 Los materiales de partida de las fórmulas generales III, VI, y XI se obtienen de fuentes comerciales tal como se resume en la Tabla 2, o se pueden preparar fácilmente mediante métodos habituales o sus modificaciones descritas en la bibliografía.

15 Los ácidos 2-bromobenzoicos de la fórmula general II se acoplan a ceto-ésteres de la fórmula general III en presencia de una base fuerte tal como hidruro sódico y cobre o sales de cobre tales como bromuro de cobre (I) en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano, acetonitrilo o un exceso de los ceto-ésteres anteriores a temperatura adecuada tal como la temperatura de reflujo o a 70 °C, con la formación de los compuestos de la fórmula general IV. Tal reacción de arilación se conoce muy bien en general como la reacción de acoplamiento de tipo Ullmann catalizada por cobre (resumen: S.V. Ley, A.W. Thomas *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400). Además, en el caso particular cuando la reacción de acoplamiento implica compuestos de metileno activados tales como compuestos de la fórmula general IV en presencia de cobre o sales de cobre, la reacción se conoce como la reacción de Hurlley (W.R.H. Hurlley *J. Chem. Soc.* **1929**, 1870).

25 Los compuestos obtenidos de la fórmula general IV se hacen reaccionar después con anilinas de la fórmula general VI con o sin un disolvente adecuado en condiciones de calentamiento, con la formación de isoquinolonas de la fórmula general VIII a través de la formación intermedia de enaminas de la fórmula general VII, que normalmente no se separan de la mezcla de reacción. De manera alternativa, las enaminas de la fórmula general VII se pueden obtener a partir de anilinas de la fórmula general VI en presencia del agente deshidratante adecuado, tal como tetraetoxisilano en condiciones de calentamiento o a temperatura ambiente en presencia de una cantidad catalítica de ácido, tal como ácido acético. Después, la reacción de ciclación, con la formación de isoquinolonas de la fórmula general VIII, se puede llevar a cabo en condiciones de calentamiento como se mencionó anteriormente o a temperatura ambiente en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado tal como EDC/HOBT.

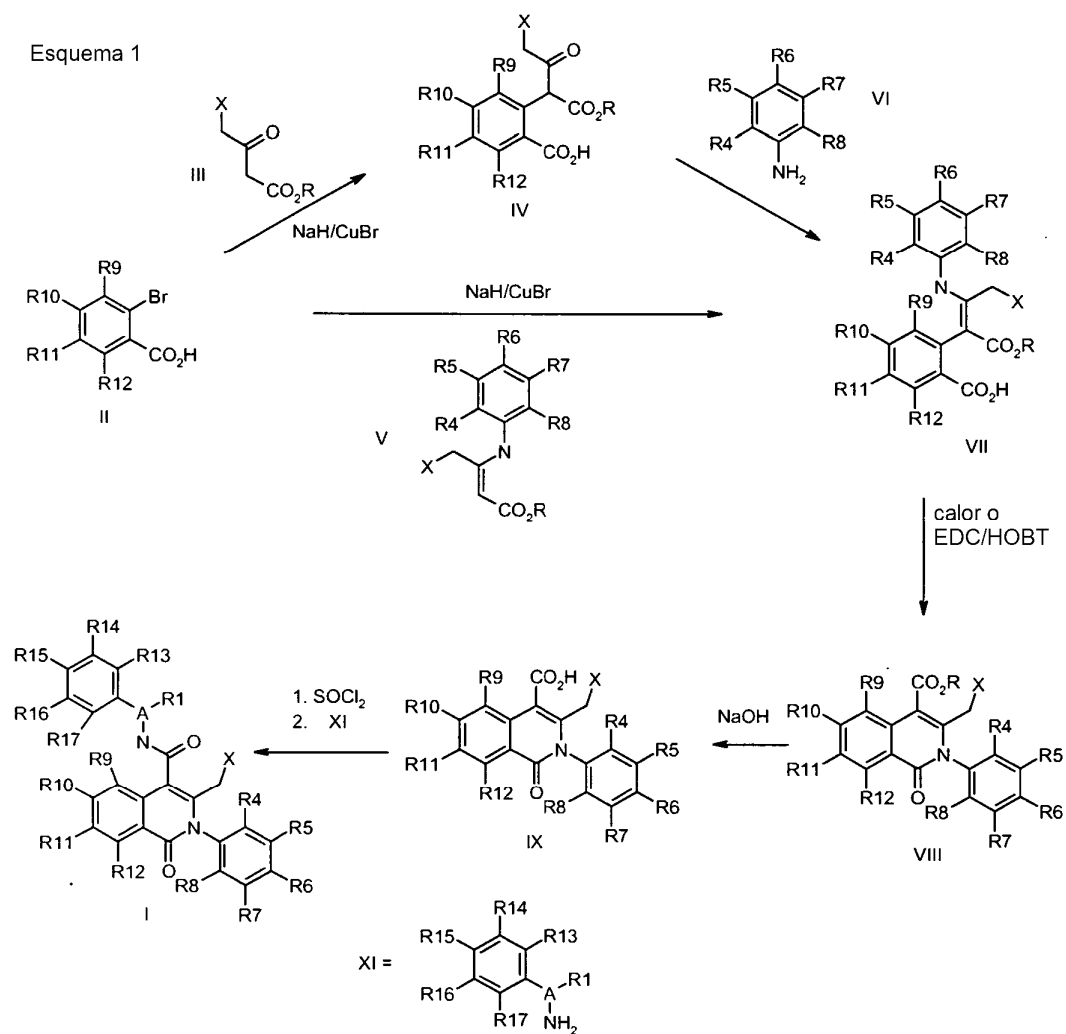
30 Además, las isoquinolinonas de la fórmula general VIII se pueden obtener directamente a partir de los ácidos 2-bromobenzoicos de partida de la fórmula general II y se pueden desprotonar las enaminas de la fórmula general V en un procedimiento modificado en un solo recipiente que implica una reacción de Hurlley llevada a cabo a 70 °C, con la formación de los compuestos de la fórmula general VII y ciclación posterior llevada a cabo a una temperatura más elevada. Las enaminas de la fórmula general V están fácilmente disponibles a partir de los cetoésteres III y anilinas VI en las condiciones descritas anteriormente para la preparación de las enaminas de la fórmula general VII.

35 Los compuestos de la fórmula general VIII se hidrolizan fácilmente hasta ácidos de la fórmula general IX en condiciones para la hidrólisis de ésteres muy conocidas para los químicos expertos en la técnica. Finalmente, el acoplamiento posterior con aminas (A = C) o hidrazinas (A = N) de la fórmula general XI conduce a la formación de los compuestos de la invención de la fórmula general I. Tales reacciones de acoplamiento se llevan a cabo normalmente por medio de la activación del ácido con un reactivo de acoplamiento o de activación adecuado tal como, pero sin limitación, cloruro de tionilo, con la formación del cloruro de ácido correspondiente. Las hidrazinas de la fórmula general I, en las que R1 = H se pueden convertir en hidrazidas disustituidas de la misma fórmula general en la que R1 no es hidrógeno mediante reacciones de acilación, alquilación o arilación con reactivos de acilación o alquilación adecuados tales como, pero sin limitación, cloruros de ácido, cloruros de carbamoilo, cloroformiatos o halogenuros de alquilo.

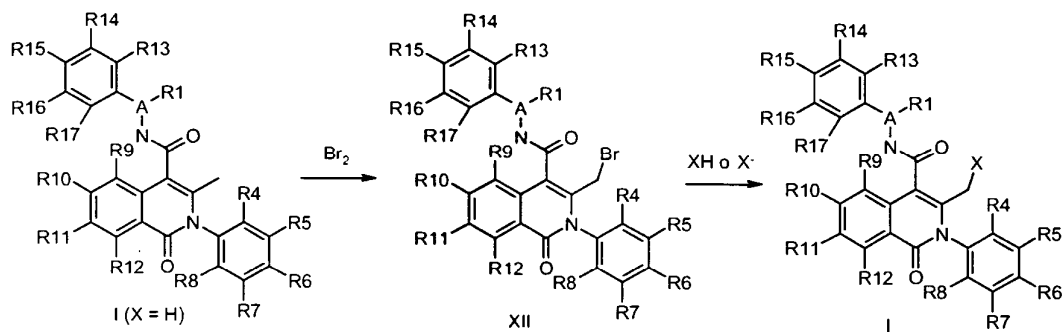
40 Los compuestos de la fórmula general I en la que X es hidrógeno se pueden convertir en los compuestos de la fórmula general XII mediante una reacción de bromación regioselectiva en presencia de un reactivo de bromación, tal como bromo. Después, el átomo de bromo se puede sustituir mediante diversos nucleófilos de fórmula general X-H o X', con la formación de los compuestos de la invención de la fórmula general I. Los expertos en la técnica apreciarán fácilmente muchos nucleófilos de nitrógeno, carbono y azufre tales como, pero sin limitación, aminas, aminas aromáticas, amidas, heterociclos, alcoholes, fenoles, cianuros o tioles, están disponibles comercialmente o fácilmente en la forma neutra o aniónica desprotonada necesaria para tal transformación.

45 Si es necesario, se puede llevar a cabo una derivatización o transformación adicional en los sustituyentes R4-R12 y

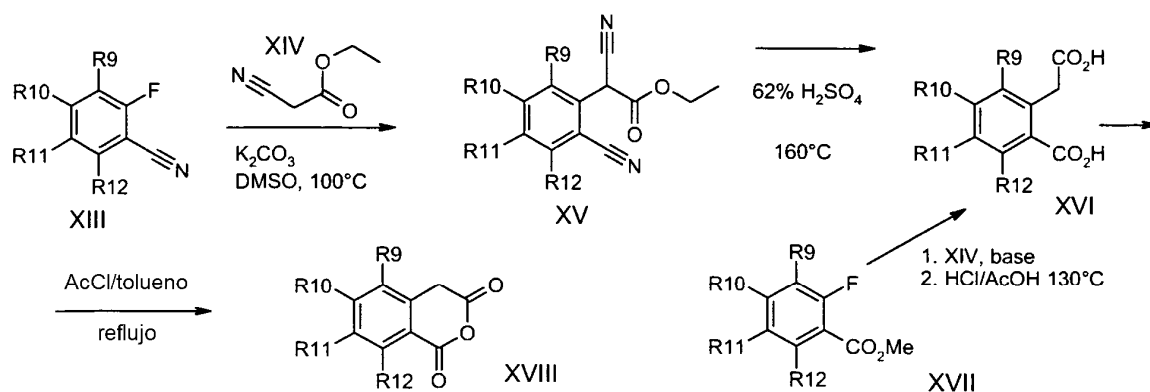
X mediante el uso de métodos habituales de síntesis orgánica conocidos para las personas de experiencia habitual en la técnica.



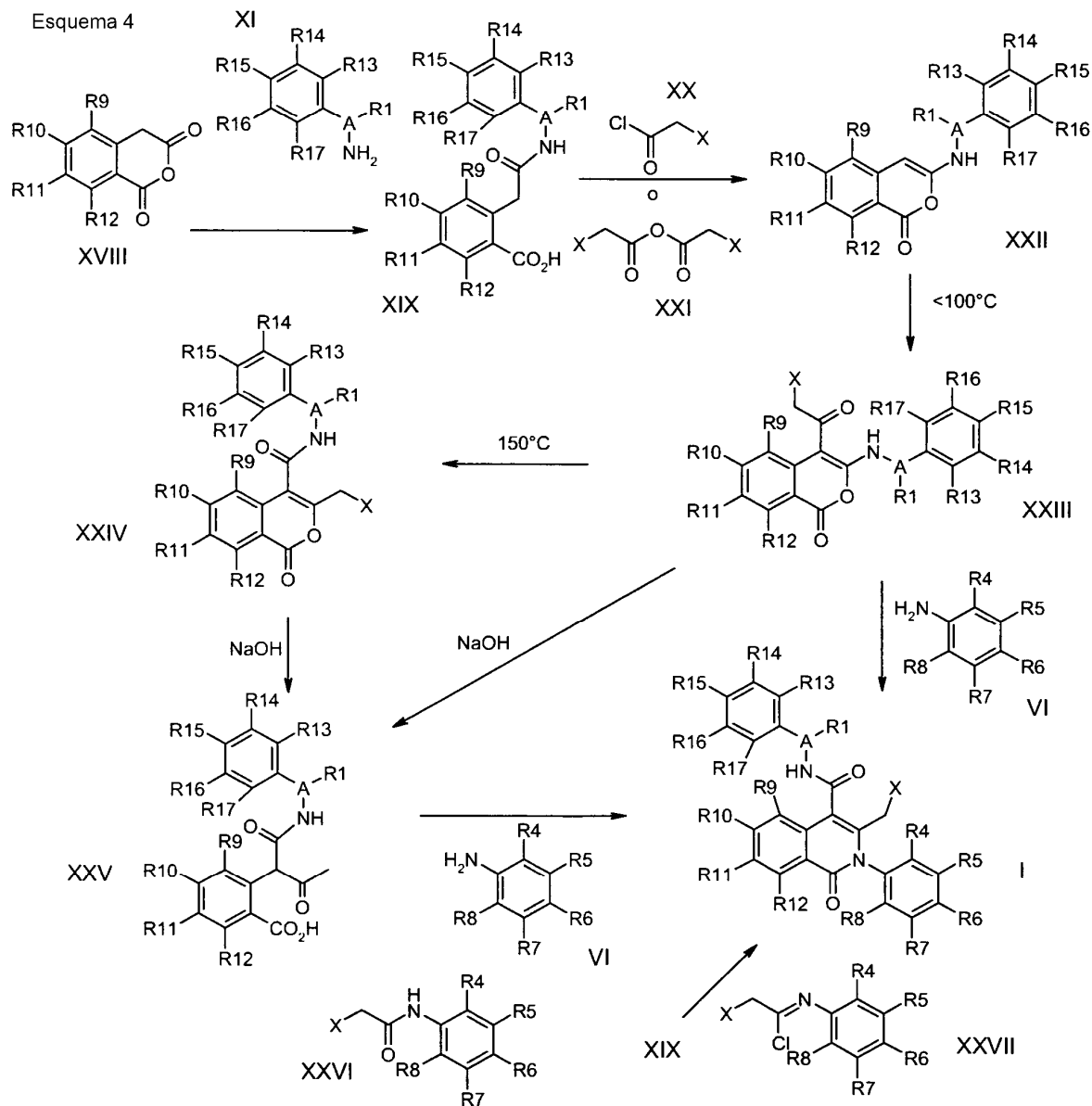
Esquema 2



Esquema 3. Síntesis de anhídridos homoftálicos



Esquema 4



De manera alternativa, los compuestos de la fórmula general I se pueden preparar partiendo de anhídridos homoftálicos sustituidos de la fórmula general XVIII tal como se muestra en el Esquema 4. Los anhídridos homoftálicos están disponibles comercialmente o se pueden preparar como se muestra en el esquema 3 partiendo de los fluorobenzonitrilos o fluorobenzoatos correspondientes de la fórmula general XIII y XVII, respectivamente. Se someten a una reacción de sustitución nucleófila aromática con cianoacetato de etilo XIV en presencia de una base tal como carbonato potásico o carbonato de cesio en condiciones de calentamiento en un disolvente adecuado, tal como sulfoxido de dimetilo. Los productos de acoplamiento se hidrolizan en presencia de ácidos fuertes tales como ácido sulfúrico o clorhídrico en agua en condiciones de calentamiento, con la formación de diácidos de la fórmula general XVI. Finalmente, los diácidos se convierten en los anhídridos homoftálicos de la fórmula general XVIII en presencia de un agente deshidratante tal como, pero sin limitación, cloruro de acetilo sin disolvente o en un disolvente adecuado, tal como tolueno en condiciones de calentamiento, tal como reflujo.

Los anhídridos homoftálicos de la fórmula general XVIII se pueden convertir de manera regioselectiva en las ácido-amidas de la fórmula general XIX a temperatura ambiente o en condiciones de calentamiento en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo. Después se tratan con anhídridos de ácido o cloruros de ácido adecuados de la fórmula general XX y XXI, respectivamente, en ausencia o presencia de una base tal como trietil amina y DMAP en un disolvente adecuado, normalmente en acetonitrilo, a temperatura ambiente o en condiciones de calentamiento suave ($T < +100\text{ }^{\circ}\text{C}$). Esta transformación proporciona primero ceteno-aminas intermedias de la fórmula general XXII, que se someten a una reacción de acilación adicional, con la formación de los compuestos de la fórmula general XXIII. El calentamiento adicional a una temperatura más elevada, tal como a $+150\text{ }^{\circ}\text{C}$, conduce a un reordenamiento, con la formación de las amidas de la fórmula general XIV. Ambos compuestos de fórmula general XXIII y XXIV se pueden hidrolizar fácilmente a temperatura ambiente con una base adecuada tal como hidróxido sódico en metanol acuoso o tetrahidrofurano acuoso como disolvente. Los ceteno-ácidos obtenidos de la fórmula general XXV o ceteno-aminas de la fórmula general XXIII se convierten en los compuestos finales de la invención de la fórmula general I mediante condensación con anilinas de la fórmula general VI en las mismas condiciones descritas anteriormente para la condensación con ceteno-ácidos de la fórmula general IV.

De manera alternativa, las ácido-amidas de la fórmula general XIX se pueden convertir directamente en los compuestos de la invención de la fórmula general I mediante condensación con cloruros de imidoilo adecuados de la fórmula general XXVII que están fácilmente disponibles a partir de la amida correspondiente de la fórmula general XXVI, que se preparan fácilmente mediante un acoplamiento muy conocido entre la anilina de la fórmula general VI y los ácidos carboxílicos correspondientes o sus anhídridos o cloruros de ácido de la fórmula general XX y XXI, respectivamente.

Ejemplos

LC-MS analítica, método A (usado en la mayoría de los casos, a menos que se indique de otra manera): los datos se obtuvieron en un sistema de LC/MS analítica Sciex API 150EX equipado con un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Applied Biosystems AP1150EX y una fuente de iones de fotoionización a presión atmosférica (APPI), bombas de LC (3X) Shimadzu LC10ADvp, un detector de matriz de fotodiodos Shimadzu SPD-M20A, un detector de dispersión de luz evaporativo (ELSD) a baja temperatura SEDERE Sedex 85, un controlador de sistemas Shimadzu CBM-20A, un muestreador automático Gilson 215 y un desgasificador Gilson 864 controlado por el soporte informático Analyst. Columna: columna C18 de 30 X 4,6 mm Waters Symmetry con tamaño de partículas de 3,5 μm : Volumen de Inyección: 15 μL ; Temperatura de la columna: 60 $^{\circ}\text{C}$; Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (100:0,05) y B = agua/acetonitrilo/ácido trifluoroacético (5:95:0,035); Método: Elución en gradiente lineal con un 10% de B a un 100% de B en 2,4 minutos, y después con un 10% de B en 0,4 minutos y con un caudal de 3,3 mL/minuto. Los tiempos de retención (t_R) se expresan en minutos basándose en la señal UV a 254 nm.

LC-MS analítica, método B: los datos se obtuvieron en un sistema de LC/MS analítica Sciex API300 equipado con un espectrómetro de masas de cuadrupolo triple de Applied Biosystems API300 con una fuente de iones de fotoionización a presión atmosférica (APPI), bombas de LC (3X) Shimadzu LC10ADvp, un detector de matriz de fotodiodos Shimadzu SPD-M20A, un detector de dispersión de luz evaporativo (ELSD) a baja temperatura Polymer Labs PL-ELS 2100, un controlador de sistemas Shimadzu SCL10A VP, un muestreador automático Gilson 215 y un desgasificador Gilson 864 controlado por el soporte informático Analyst. Columna: Symmetry C18 de 3,5 μm , 4,6 x 30 mm 30 X 4,6 mm; Volumen de Inyección: 5 μL ; Temperatura de la columna: 60 $^{\circ}\text{C}$; Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (100:0,05) y B = agua/acetonitrilo/ácido trifluoroacético (5:95:0,035); Método: Elución en gradiente lineal con un 10% de B a un 100% de B en 1,45 minutos, y después con un 10% de B en 0,55 minutos y con un caudal de 5,5 mL/minuto:

55
Tiempo, min. %B

0,00	10,0
1,45	100,0
1,55	10,0
2,0	10,0

Los tiempos de retención (t_R) se expresan en minutos basándose en la señal UV a 254 nm.

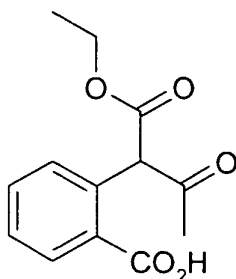
5 La purificación mediante LC-MS preparativa se llevó a cabo en el mismo sistema Sciex API 150EX equipado con bombas Gilson 333 y 334, bomba Shimadzu LC10ADvp, detector UV Gilson UV/VIS 155, muestreador automático Gilson 233XL, recolector de fracciones Gilson FC204, interfase de sistemas Gilson 506C, desgasificador Gilson 864, divisor de flujo DIY (aprox. 1:1000), y divisor de flujo LC Packings Accurate (1:10.000 a 140 ml/min). El MS y el recolector de fracciones se controlaron mediante el soporte informático Masschrom (Macintosh PC), el sistema de LC se controló mediante el soporte informático Unipoint. Para la purificación a pequeña escala (<20 mg) las fracciones se recogieron en viales de 4 ml mediante el uso de una columna Symmetry G18 de 5 μ m, 10 x 50 mm, volumen de inyección de 0-300 μ L, caudal de 5,7 ml/min y duración de 8 min. Gradiente:

Tiempo, min.	%B
0,00	10,0-50,0 (variable, depende de la muestra)
7,00	100,0
7,10	10,0-50,0
8,00	10,0-50,0

15 Los espectros de ^1H RMN se registraron a 500,13 MHz en un instrumento Bruker Avance DRX-500 a $T=303,3$ K. Los espectros de ^1H RMN a temperatura variable se registraron a 250 MHz en un instrumento Bruker Avance DPX-250. Se usó sulfóxido de dimetilo deuterado (DMSO- d_6 , 99,8%D) como disolvente, a menos que se indique de otra manera. Se usó tetrametilsilano como patrón de referencia interno. Los valores de desplazamiento químico se expresan en valores de ppm respecto de tetrametilsilano. Se usan las siguientes abreviaturas o sus combinaciones para la multiplicidad de las señales de RMN: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, qui = quinteto, h = hepteto, dd = doble doblete, ddd = doble doblete, dt = doble triplete, dq = doble cuarteto, tt = triplete de tripletes, m = multiplete y br = ancho o singlete ancho.

20 Se llevaron a cabo experimentos con microondas en viales de proceso sellados o reactores mediante el uso de un instrumento Emrys Synthesizer o Emrys Optimizer EXP de Personal Chemistry o un instrumento Milestone Microsynth de Milestone. Antes de sellar el vial de proceso, se trató rápidamente con argón. Cuando se calentó una reacción en un instrumento de microondas, se enfrió a 25 °C antes de la siguiente etapa del proceso.

25 Preparación de intermedios

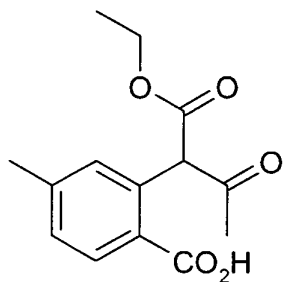


Ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-oxo-propil)-benzoico.

A una mezcla agitada fría (baño de hielo/agua) de ácido 2-bromobenzoico (20,1 g, 0,1 mol) y acetoacetato de etilo (13,01 g, 0,1 mol) en 1,4-dioxano (200 ml) se le añadió hidruro sódico (8 g, 0,2 mol, dispersión del 60% en aceite

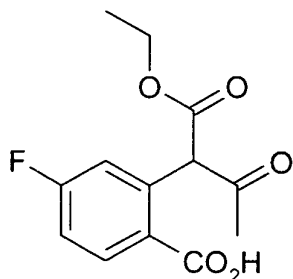
5 mineral) en porciones pequeñas. Tras la adición, se retiró el baño frío y la mezcla de reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió bromuro de cobre (I) (15,2 g, 0,106 mol) en porciones y la mezcla obtenida se calentó a reflujo durante 1 h. Se dejó enfriar, y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión verde obtenida se paró con acetato de etilo (200 ml) y hielo (300 g) y se acidificó con HCl concentrado (50 ml). La fase orgánica se lavó con HCl ac. 2 M (2x 100 ml) y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a vacío. El aceite mineral restante se eliminó mediante decantación después de agitar con heptano (3x 100 ml) y evaporación. Rendimiento aprox. 20 g, aceite amarillo pálido. El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (m/z) 205 ($[\text{M}-\text{CO}_2]^+$); $t_{\text{R}} = 0,91$. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): mezcla de al menos 3 tautómeros.

10 Los siguientes compuestos se prepararon análogamente a partir de los ácidos 2-bromobenzoicos correspondientes y se usaron en la siguiente etapa sin purificación y caracterización adicional, a menos que se indique de otra manera:

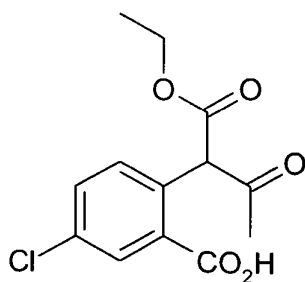


Ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-oxo-propil)-4-metil-benzoico.

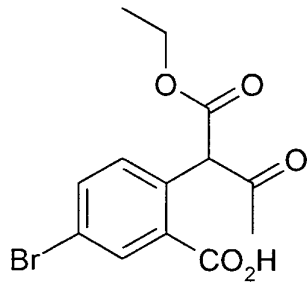
LC-MS (m/z) 247,2 ($[\text{MH}-\text{H}_2\text{O}]^+$); $t_{\text{R}} = 1,05$.



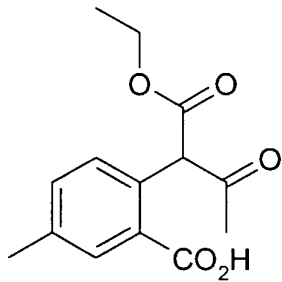
15 Ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-oxo-propil)-4-fluoro-benzoico.



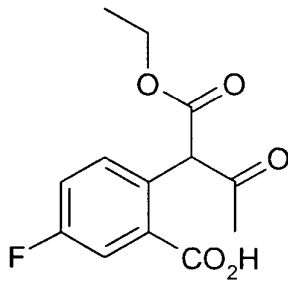
Ácido 5-cloro-2-(1-etoxicarbonil-2-oxo-propil)-benzoico.



Ácido 5-bromo-2-(1-etoxicarbonil-2-oxo-propil)-benzoico.

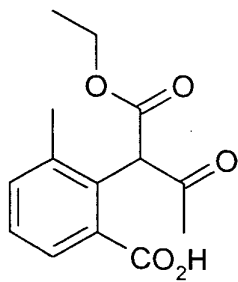


Ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-oxo-propil)-5-metil-benzoico.

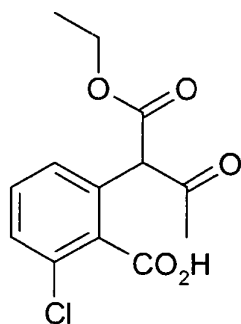


5

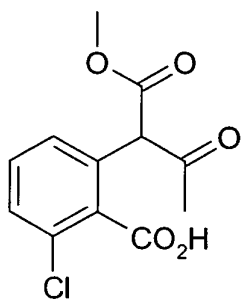
Ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-oxo-propil)-5-fluoro-benzoico.



Ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-oxo-propil)-3-metil-benzoico.

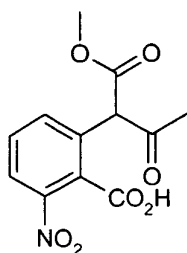


Ácido 2-cloro-6-(1-etoxicarbonil-2-oxo-propil)-benzoico.

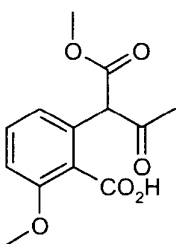


Ácido 2-cloro-6-(1-metoxicarbonil-2-oxo-propil)-benzoico.

- 5 A una mezcla agitada de ácido 2-bromo-6-clorobenzoico (20 g, 85 mmol), acetoacetato de metilo (310 ml, exceso), y bromuro de cobre (I) (12,2 g, 85 mmol) se le añadió hidruro sódico (8,5 g, 212 mmol, 60% en aceite) en porciones y después se calentó a 70 °C durante 16 horas. La mezcla resultante se diluyó con agua (600 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 500 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl 2 M y se extrajo con acetato de etilo (2 x 800 ml). La disolución orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El aceite obtenido se trató con una mezcla caliente de acetato de etilo (20 ml) y heptano (200 ml) y se decantó 2 veces, se secó a vacío para proporcionar 8 g de un sólido amarillo-marrón, rendimiento del 34%. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 1,73 (s, 3H), 3,6 (s, 3H), 7,24 (d, 1H), 7,44 (t, 2H), 7,5 (d, 1H), 12,85 (s, 1H, OH de forma enol), 13,4 (ancho, 1H, CO₂H).
- 10

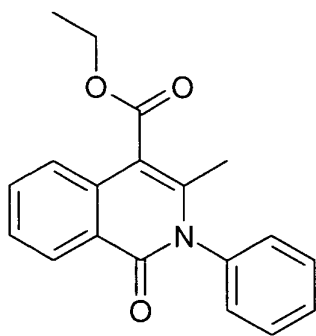


Ácido 2-(1-metoxicarbonil-2-oxo-propil)-6-nitro-benzoico.



15

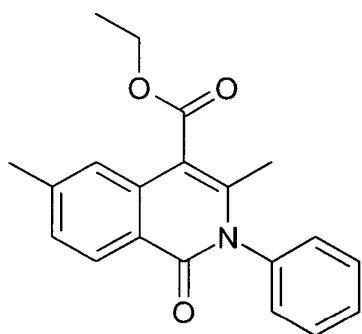
Ácido 2-metoxi-6-(1-metoxicarbonil-2-oxo-propil)-benzoico.



Éster etílico de ácido 3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

Una mezcla de ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-oxo-propil)-benzoico (7,6 g, 30,4 mmol) y anilina (10 ml, 108 mmol) se trató rápidamente con argón, se selló en el vial de proceso Emrys y se calentó a 150 °C durante 15 min con irradiación de microondas. Los compuestos volátiles se eliminaron a vacío y el residuo obtenido se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y HCl 2 M (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para proporcionar 8,7 g de aceite marrón que se solidificó. El producto bruto obtenido tuvo una pureza de aprox. un 90% según la ¹H RMN, y se puede usar en la siguiente etapa sin purificación adicional. De manera alternativa, el producto bruto se disolvió en acetato de etilo caliente (20 ml), se precipitó con heptano (60 ml), se dejó enfriar, se filtró y se lavó con éter dietílico para proporcionar 4,2 g de un sólido cristalino marrón pálido, rendimiento del 45%. LC-MS (m/z) 308,2 (MH⁺); t_R = 1,43. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 1,34 (t, 3H), 1,97 (s, 3H), 4,41 (q, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,51 (t, 1H), 7,56 (t (m solapante), 3H), 7,62 (d, 1H), 7,8 (t, 1H), 8,22 (d, 1H).

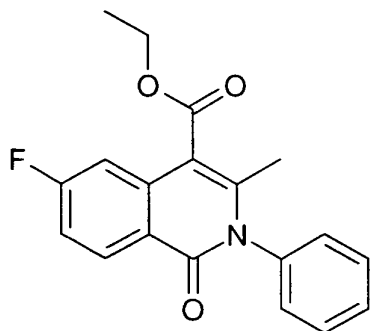
Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga a partir de los ácidos 2-(1-etoxicarbonil-2-oxo-propil)-4-metilbenzoicos brutos correspondientes y las anilinas correspondientes.



15

Éster etílico de ácido 3,6-dimetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

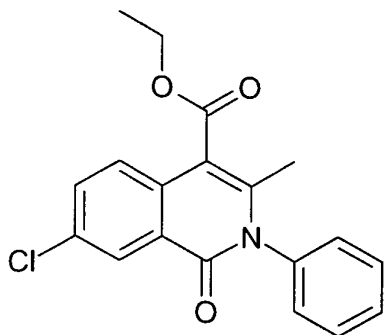
El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin cristalización. LC-MS (m/z) 322,1 (MH⁺); t_R = 1,53. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 1,34 (t, 3H), 1,96 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 4,41 (q, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,50 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 8,11 (d, 1H).



20

Éster etílico de ácido 6-fluoro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

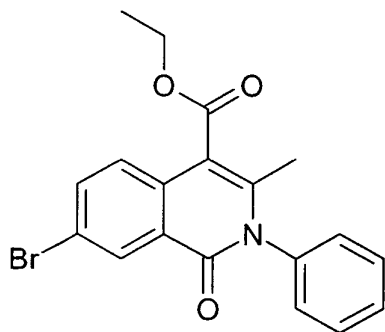
El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin cristalización. LC-MS (m/z) 326,3 (MH⁺); t_R = 1,54. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 1,33 (t, 3H), 2,0 (s, 3H), 4,41 (q, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,57 (t, 2H), 8,29 (dd, 1H).



5

Éster etílico de ácido 7-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

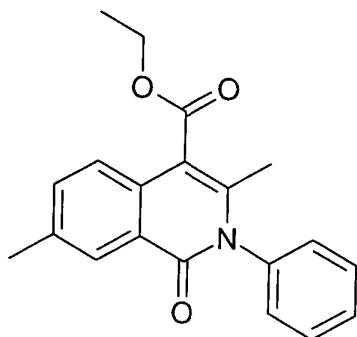
El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin cristalización. LC-MS (m/z) 342,0 (MH⁺); t_R = 1,67. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 1,33 (t, 3H), 1,98 (s, 3H), 4,41 (q, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,51 (t, 1H), 7,57 (t, 2H), 7,7 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H).



10

Éster etílico de ácido 7-bromo-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

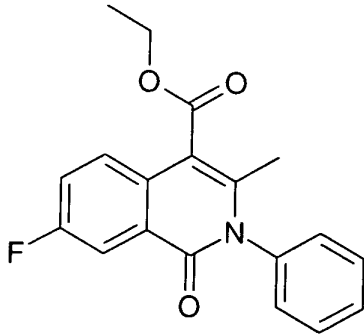
El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin cristalización. LC-MS (m/z) 386,1 (MH⁺, ⁷⁹Br); t_R = 1,71. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 1,33 (t, 3H), 1,98 (s, 3H), 4,4 (q, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,51 (t, 1H), 7,57 (t, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,29 (d, 1H).



15

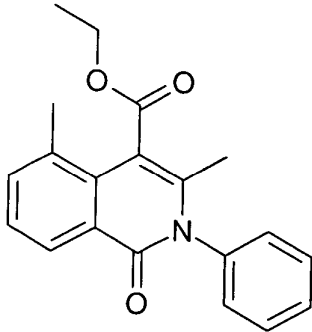
Éster etílico de ácido 3,7-dimetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

El producto bruto en forma de un aceite marrón se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (m/z) 322,2 (MH⁺); t_R = 1,59.



Éster etílico de ácido 7-fluoro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

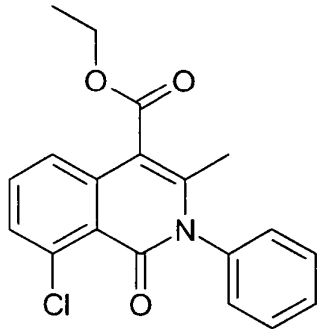
El producto bruto en forma de un aceite marrón se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (m/z) 326,1 (MH⁺); t_R = 0,79 (método B).



5

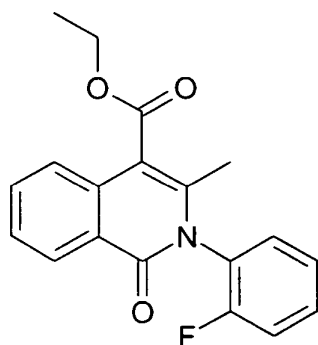
Éster etílico de ácido 3,5-dimetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (m/z) 322,1 (MH⁺); t_R = 1,63.



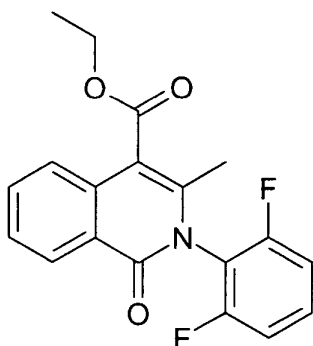
Éster etílico de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

10 El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (m/z) 342,0 (MH⁺); t_R = 1,55.



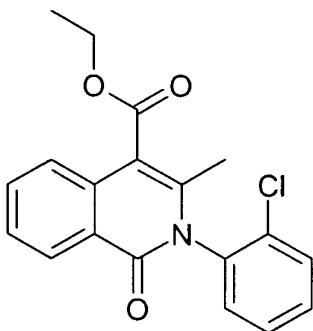
Éster etílico de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 326,5 (MH⁺); t_R = 1,46.



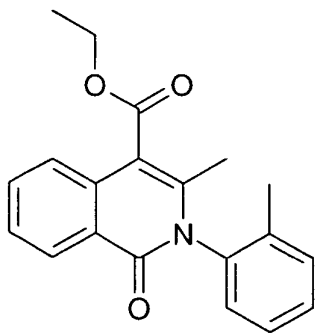
5 Éster etílico de ácido 2-(2,6-difluoro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación y caracterización.



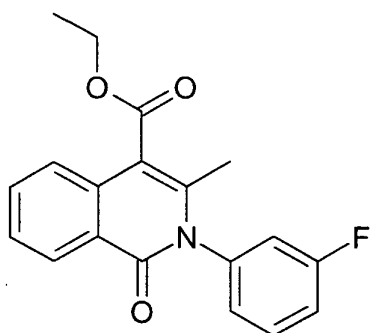
Éster etílico de ácido 2-(2-cloro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación y caracterización.



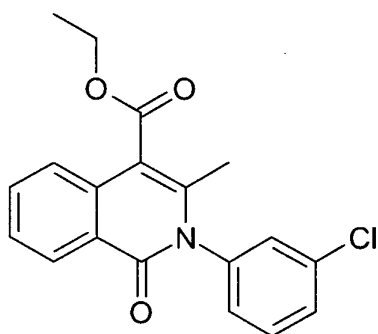
Éster etílico de ácido 3-metil-1-oxo-2-o-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación y caracterización.



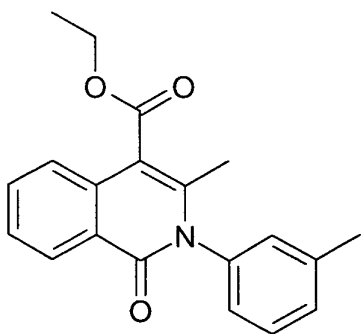
5 Éster etílico de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 326,3 (MH⁺); t_R = 1,47.



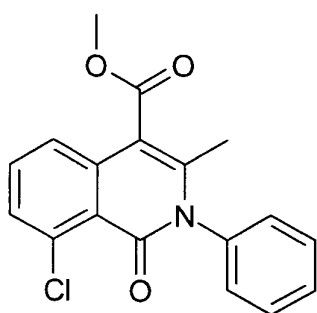
Éster etílico de ácido 2-(3-cloro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 342,1 (MH⁺); t_R = 1,61.



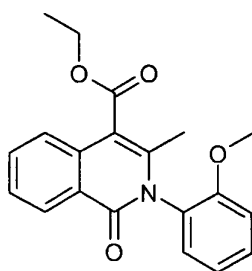
Éster etílico de ácido 3-metil-1-oxo-2-m-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 322,1 (MH⁺); t_R = 1,57.



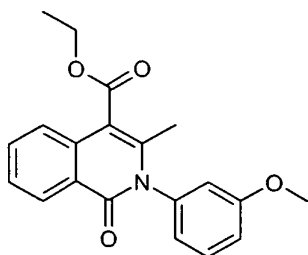
5 Éster metílico de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

Una mezcla de ácido 2-cloro-6-(1-metoxicarbonil-2-oxo-propil)-benzoico (4 g, 15 mmol), anilina (1,369 ml, 15 mmol) y tetraetoxisilano (6,65 ml, 30 mmol) en metanol (20 ml) se selló y se calentó con irradiación de microondas a +150 °C durante 20 min. La disolución obtenida se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x 300 ml). La disolución orgánica combinada se secó (MgSO₄) y se evaporó. La enamina bruta obtenida (ácido 2-cloro-6-(1-metoxicarbonil-2-fenilamino-propenil)-benzoico) se disolvió en dimetilformamida (80 ml), seguido de la adición de hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC, 4,3 g, 22,5 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt, 3,04 g, 22,5 mmol). Se agitó durante 16 horas y se repartió entre agua (250 ml), éter dietílico (250 ml) y acetato de etilo (150 ml). La fase orgánica se lavó con NaOH 0,5 M (2x 100 ml), salmuera (2x 200 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar 4,25 g de un aceite marrón, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento del 87%. LC-MS (m/z) 328,0 (MH⁺); t_R = 1,36. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 2,02 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 7,23 (d, 2H), 7,44-7,55 (m, 6H).



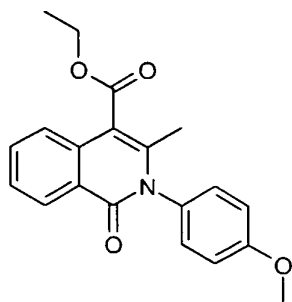
Éster etílico de ácido 2-(2-metoxi-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

El compuesto del título se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (m/z) 338,3 (MH⁺); t_R = 1,38.



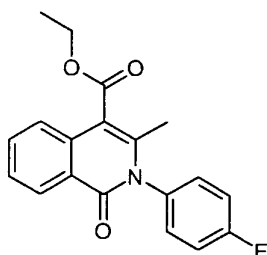
Éster etílico de ácido 2-(3-metoxi-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

El compuesto del título se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (m/z) 338,5 (MH⁺); t_R = 1,41.



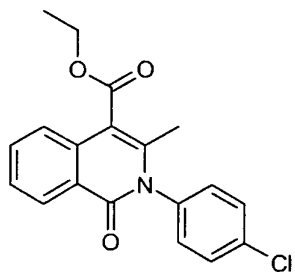
5 Éster etílico de ácido 2-(4-metoxi-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

El compuesto del título se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (m/z) 338,5 (MH⁺); t_R = 1,4.



Éster etílico de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

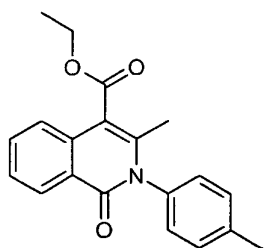
El compuesto del título se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (m/z) 326,2 (MH⁺); t_R = 1,41.



10

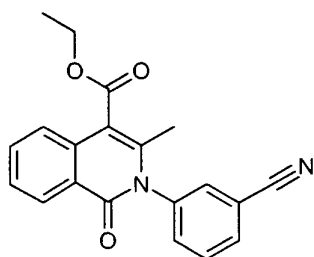
Éster etílico de ácido 2-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

El compuesto del título se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (m/z) 342,2 (MH⁺); t_R = 1,53.



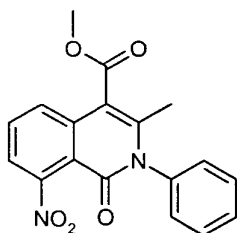
Éster etílico de ácido 3-metil-1-oxo-2-p-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

El compuesto del título se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (m/z) 321,7 (MH⁺); t_R = 1,51.



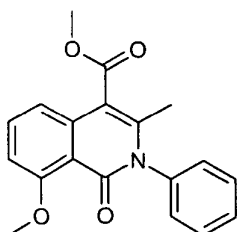
5 Éster etílico de ácido 2-(3-ciano-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

El compuesto del título se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (m/z) 333,0 (MH⁺); t_R = 1,3.



Éster metílico de ácido 3-metil-8-nitro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

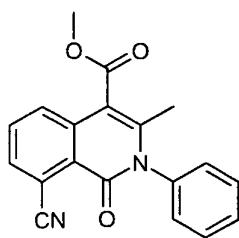
El compuesto del título se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (m/z) 339,3 (MH⁺); t_R = 1,26.



10

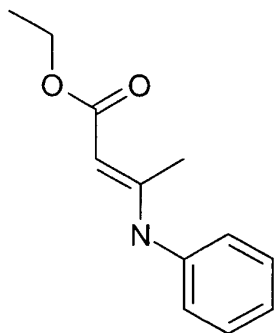
Éster metílico de ácido 8-metoxi-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

El compuesto del título se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (m/z) 324,3 (MH⁺); t_R = 1,12.



Éster metílico de ácido 8-ciano-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

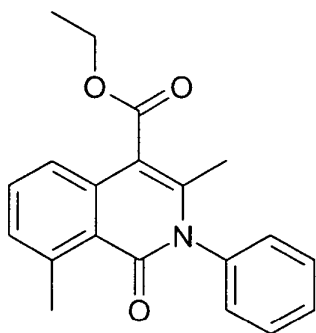
Una suspensión de éster metílico de ácido 3-metil-8-nitro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico (320 mg, 0,95 mmol) y Zn (898 mg, 13,8 mmol) en THF (4,5 ml) y HCl ac. 2 M (4,5 ml) se agitó durante 10 min, se filtró y se repartió entre acetato de etilo (3x 150 ml) y NaHCO₃ ac. sat. (100 mL). La disolución orgánica combinada se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar el éster metílico de ácido 8-amino-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico en forma de un aceite oscuro (200 mg, 0,645 mmol, rendimiento del 69%). LC-MS (m/z) 309,4 (MH⁺); t_R = 1,2. Se disolvió en HCl ac. conc. (0,4 ml) y H₂O (3,25 ml). A la disolución obtenida se le añadió NaNO₂ (46,3 mg, 0,645 mmol, en 0,12 ml de H₂O) gota a gota a 0 °C. Después de 15 min se neutralizó (pH = 6-7) con NaHCO₃ ac. sat. para proporcionar la disolución de sal de diazonio. A una disolución de KCN (202 mg, 3 mmol) en agua (0,4 ml) se le añadió una disolución de CuSO₄·5H₂O (197 mg, 0,774 mmol) en agua (0,8 ml) gota a gota a 0 °C. Tras la finalización de la adición se añadió benceno (2 ml), y la mezcla se calentó a +60 °C. A esta mezcla se le añadió una disolución de sal de diazonio gota a gota durante 15 min y después se mantuvo a 70 °C durante 85 min. Se dejó enfriar a t.a., se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se filtró a través de un tapón de Cellite. La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar 97,9 mg del compuesto del título (rendimiento del 48%). LC-MS (m/z) 319,2 (MH⁺); t_R = 1,15.



Éster etílico de ácido 3-fenilamino-but-2-enoico.

El compuesto se preparó según el procedimiento descrito (Q. Dai, W. Yang, y X. Zhang *Org. Letters* **2005**, 5343).

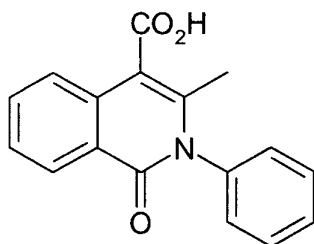
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 1,19 (t, 3H), 2,01 (s, 3H), 4,06 (q, 2H), 4,7 (s, 1H), 7,17 (t solapante, 1H), 7,18 (d solapante, 2H), 7,36 (t, 2H), 10,36 (s, 1H).



Éster etílico de ácido 3,8-dimetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

A una disolución fría (baño de hielo/agua) de ácido 2-bromo-6-metil-benzoico (650 mg, 3,023 mmol) y éster etílico de ácido 3-fenilamino-but-2-enoico (750 mg, 3,65 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se le añadió hidruro sódico (267 mg,

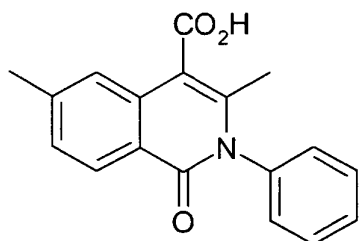
6,67 mmol, dispersión del 60% en aceite mineral) en porciones. El baño frío se eliminó y la mezcla se sometió a sonicación a temperatura ambiente hasta que cesó la generación de gas (10 min). Se añadió bromuro de cobre (I) (957 mg, 6,67 mmol) y la suspensión obtenida se trató rápidamente con argón, se selló y se calentó con irradiación de microondas a +80 °C durante 30 min. La LC-MS indicó una conversión completa en ácido 2-(1-etoxicarbonil-2-fenilamino-propenil)-6-metil-benzoico (LC-MS (m/z) 340,4 (MH⁺); t_R = 1,59. La suspensión obtenida se calentó a +160 °C con irradiación de microondas durante 30 min. Se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se filtró. La disolución orgánica obtenida se lavó con HCl 1 M (3 x 50 ml), agua (2 x 10 ml) y una disolución de NaHCO₃ ac. sat. (30 ml), se absorbió en SiO₂ (3 g) y se sometió a cromatografía rápida SiO₂ (50 g, gradiente de heptano - 30% de acetato de etilo en heptano) para proporcionar 217 mg de un aceite amarillo. Rendimiento del 22%. LC-MS (m/z) 322,2 (MH⁺); t_R = 1,62. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 1,32 (t, 3H), 1,91 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 4,39 (q, 2H), 7,3 (d, 1H), 7,36 (m solapante, 3H), 7,49 (m, 1H), 7,55 (t, 2H), 7,61 (t, 1H).



Ácido 3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

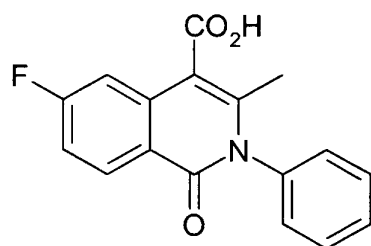
Se disolvió éster etílico de ácido 3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico (4,2 g, 13,7 mmol) en 100 ml de metanol caliente, y se añadió una disolución de NaOH (6 g) en agua (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 hrs, se diluyó con agua (200 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida, y la disolución acuosa obtenida se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La disolución acuosa se vertió en hielo/HCl 2 M (150 ml). La suspensión obtenida se sometió a sonicación, y el producto se separó mediante filtración, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar 2,9 g de un sólido incoloro, rendimiento del 76%. LC-MS (m/z) 280,2 (MH⁺); t_R = 0,9. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 2,01 (s, 3H), 7,36 (d, 2H), 7,50 (t, 1H), 7,56 (q (m solapante), 3H), 7,72 (d, 1H), 7,81 (t, 1H), 8,22 (d, 1H), 13,5 (ancho, 1H).

Se prepararon los siguientes ácidos de manera análoga a partir de los ésteres de etilo correspondientes:



Ácido 3,6-dimetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

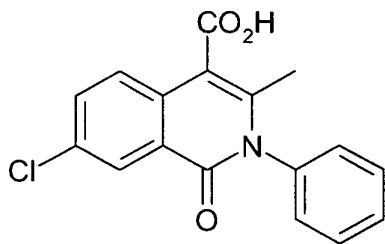
LC-MS (m/z) 293,9 (MH⁺); t_R = 0,99. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 2,0 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,56 (t, 2H), 8,11 (d, 1H), 13,4 (ancho, 1H).



Ácido 6-fluoro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

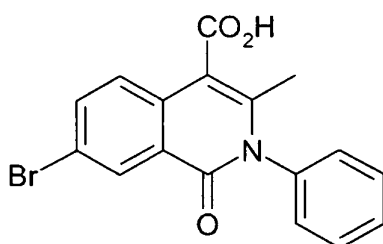
LC-MS (m/z) 298,4 (MH⁺); t_R = 0,99. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 2,05 (s, 3H), 7,37 (d, 2H), 7,41 (dt, 1H), 7,48 (dd,

1H), 7,51 (t, 1H), 7,57 (t, 2H), 8,28 (dd, 1H), 13,6 (b, 1H).



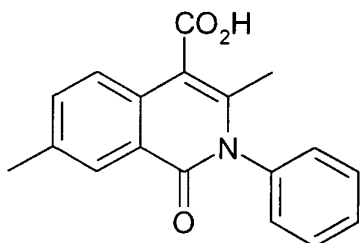
Ácido 7-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

5 El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin cristalización. LC-MS (m/z) 314,2 (MH⁺): t_R = 1,13. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 2,03 (s, 3H), 7,38 (d, 2H), 7,51 (t, 1H), 7,57 (t, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H), 13,55 (b, 1H).



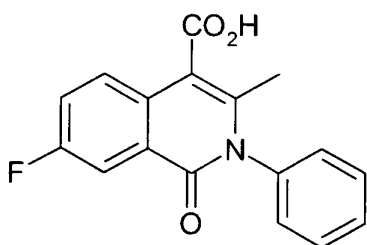
Ácido 7-bromo-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

10 LC-MS (m/z) 358,1 (MH⁺, ⁷⁹Br); t_R = 1,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 2,02 (s, 3H), 7,38 (d, 2H), 7,51 (t, 1H), 7,57 (t, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,29 (d, 1H), 13,55 (b, 1H).



Ácido 3,7-dimetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

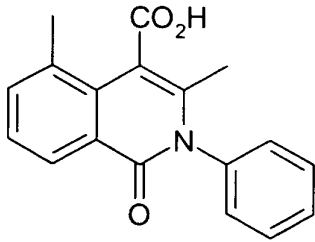
LC-MS (m/z) 293,9 (MH⁺); t_R = 1,02. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 2,0 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,5 (t, 1H), 7,56 (t, 2H), 7,63 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 13,38 (ancho, 1H).



15

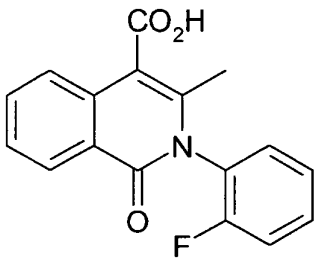
Ácido 7-fluoro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 298,2 (MH⁺); t_R = 1,01. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 2,02 (s, 3H), 7,37 (d, 2H), 7,51 (t, 1H), 7,57 (t, 2H), 7,71 (dt, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,88 (dd, 1H), 13,54 (ancho, 1H).



Ácido 3,5-dimetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

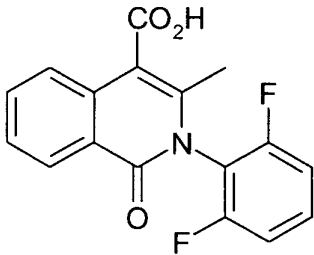
LC-MS (m/z) 294,1 (MH⁺); t_R = 1,09. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 1,95 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 7,27-7,64 (m, 8H), 13,35 (b, 1H).



5

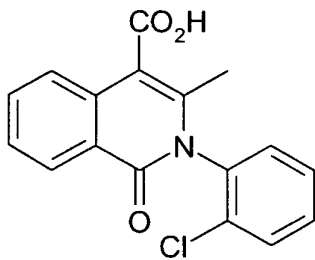
Ácido 2-(2-fluoro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 298,4 (MH⁺); t_R = 0,83.



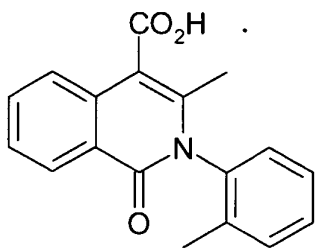
Ácido 2-(2,6-difluoro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

10 LC-MS (m/z) 316,2 (MH⁺); t_R = 1,03.



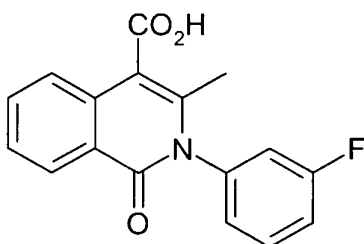
Ácido 2-(2-cloro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 314,2 (MH⁺); t_R = 1,0.



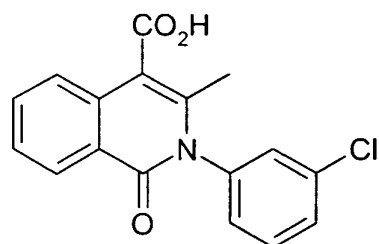
Ácido 3-metil-1-oxo-2-o-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 294,1 (MH⁺); t_R = 0,99.



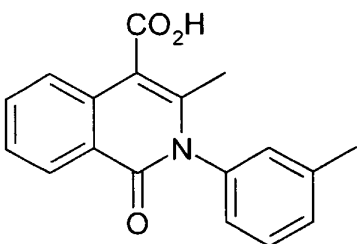
5 Ácido 2-(3-fluoro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 298,4 (MH⁺); t_R = 0,96. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆): 2,02 (s, 3H), 7,24 (d, 1H), 7,32-7,42 (m, 2H), 7,5-7,65 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,81 (m, 1H), 8,21 (d, 1H), 13,49 (ancho, 1H).



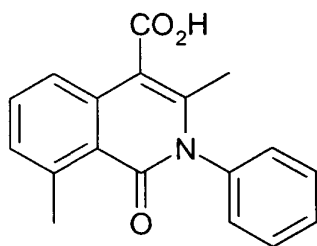
Ácido 2-(3-cloro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

10 LC-MS (m/z) 314,2 (MH⁺); t_R = 1,09. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 2,04 (s, 3H), 7,39(t, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,58-7,62 (m, 3H), 7,72 (d, 1H), 7,81 (t, 1H), 8,21 (d, 1H), 13,5 (ancho, 1H).



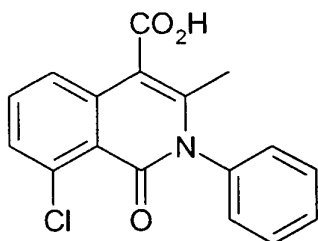
Ácido 3-metil-1-oxo-2-m-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

15 LC-MS (m/z) 293,9 (MH⁺); t_R = 1,03. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆): 2,02 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 7,14 (d solapante, 1H), 7,16 (s solapante, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,8 (t, 1H), 8,21 (d, 1H), 13,46 (ancho, 1H).



Ácido 3,8-dimetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

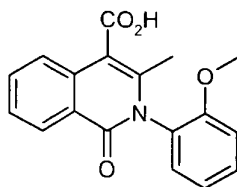
5 Una disolución de éster etílico de ácido 3,8-dimetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico (200 mg, 0,62 mmol) en DMSO (3 ml) y NaOH acuoso 1 N (2 ml, 2 mmol) se calentó con irradiación de microondas a +120 °C durante 20 min y se diluyó con agua (30 ml). Las impurezas sin carga se extrajeron con éter dietílico (30 ml), y la disolución acuosa se vertió sobre hielo (50 g) con HCl acuoso 2 M (10 ml). El precipitado obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar 75 mg de un sólido amarillo. Rendimiento del 41%. LC-MS (m/z) 293,9 (MH⁺); t_R = 1,09. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 1,95 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 7,3 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,48 (dos m solapantes, 2H), 7,55 (t, 2H), 7,62 (t, 1H), 13,42 (b, 1H).



10

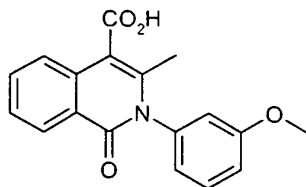
Ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

El compuesto del título se preparó de manera análoga mediante hidrólisis del éster de metilo o etilo correspondiente a 100 °C. LC-MS (m/z) 314,1 (MH⁺); t_R = 1,03.



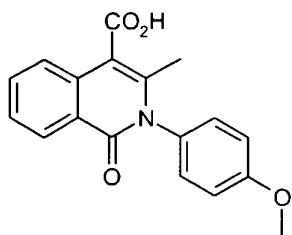
15 Ácido 2-(2-metoxi-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

El compuesto del título se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (m/z) 310,3 (MH⁺); t_R = 0,87.



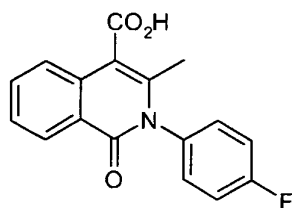
Ácido 2-(3-metoxi-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

El compuesto del título se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (m/z) 310,4 (MH⁺); t_R = 0,9.



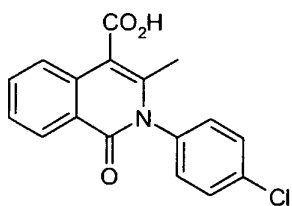
Ácido 2-(4-metoxi-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

El compuesto del título se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (m/z) 310,4 (MH⁺); t_R = 0,89.



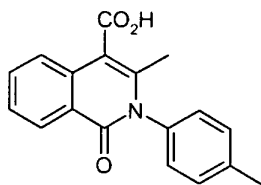
5 Ácido 2-(4-fluoro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

El compuesto del título se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (m/z) 298,2 (MH⁺); t_R = 0,9.



Ácido 2-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

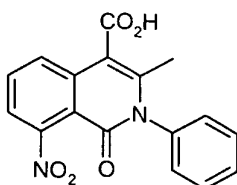
El compuesto del título se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (m/z) 314,2 (MH⁺); t_R = 1,53.



10

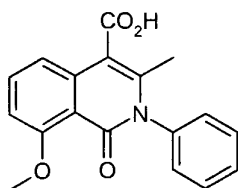
Ácido 3-metil-1-oxo-2-p-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

El compuesto del título se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (m/z) 293,9 (MH⁺); t_R = 0,99.



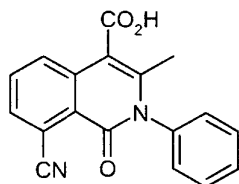
Ácido 3-metil-8-nitro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

15 El compuesto del título se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (m/z) 325,5 (MH⁺); t_R = 0,94.



Ácido 8-metoxi-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

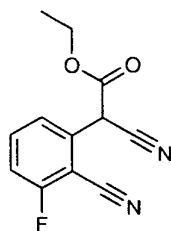
El compuesto del título se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (m/z) 310,6 (MH⁺); t_R = 0,73.



5 Ácido 8-ciano-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

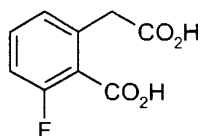
LC-MS (m/z) 305,0 (MH⁺); t_R = 0,82.

Síntesis de anhídridos homoftálicos de la fórmula general XVIII:



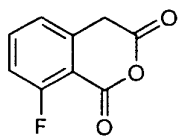
Éster etílico de ácido ciano-(2-ciano-3-fluoro-fenil)-acético.

- 10 Una mezcla de éster etílico de ácido cianoacético (26,7 mL, 251 mmol), 2,6-difluorobenzonitrilo (33,2 g, 239 mmol) y carbonato potásico (82,5 g, 597 mmol) en sulfóxido de dimetilo (120 mL) se agitó a +55 °C durante 16 horas y se vertió en una mezcla de hielo-agua (aprox. 400 ml). Se acidificó con HCl ac. conc. con precaución (generación de CO₂) y se extrajo con acetato de etilo (600 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 mL) y se evaporó para proporcionar 55,1 g de un sólido amarillo pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 1,35 (t, J=7,0 Hz, 3H), 4,34 (m, 2H), 5,13 (s, 1H), 7,33 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,33 (dd, J=7,9 Hz, J=13,9 Hz, 1H).



Ácido 2-carboximetil-6-fluoro-benzoico.

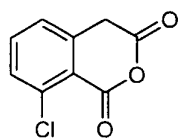
- 20 Una mezcla de ácido sulfúrico al 62% (2:1 H₂SO₄ conc. en agua, 400 ml) y éster etílico de ácido ciano-(2-ciano-3-fluoro-fenil)-acético (52,0 g, 224 mmol) se agitó a +150 °C durante la noche (16 horas). La mezcla de reacción se vertió en hielo (aprox. 500 g) y se neutralizó con NaOH ac. 10,8 N (500 mL) con enfriamiento. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 mL) y la disolución orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para proporcionar 40,28 g de producto bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La muestra analítica se preparó mediante recristalización a partir de tolueno - acetato de etilo. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 3,4 (ancho, CO₂H + H₂O), 3,77 (s, 2H), 7,17 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,2 (t solapante (dd sin res.), 1H), 7,45 (dd, J=7,9 Hz, J=13,9 Hz, 1H), 12,95 (ancho, CO₂H).



8-Fluoro-isocroman- 1,3-diona.

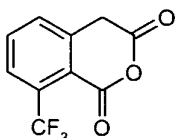
5 Se calentó ácido 2-carboximetil-6-fluoro-benzoico (130 mg, 0,65 mmol) en cloruro de acetilo (2 ml) con irradiación de microondas a 150 °C durante 10 min, y después se concentró a vacío para proporcionar el producto del título (120 mg, rendimiento del 100%). El compuesto es higroscópico, y se descompone lentamente de vuelta al diácido de partida en disolventes húmedos o en una atmósfera con humedad. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 4,29 (s, 2H), 7,27 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=8,5 Hz, J=11 Hz, 1H), 7,76 (dt, J=5,3 Hz, J=8 Hz, 1H).

Se obtuvieron los siguientes anhídridos homoftálicos de manera análoga mediante el procedimiento de 3 etapas descrito anteriormente a partir de los fluorobenzonitrilos correspondientes y cianoacetato de etilo:

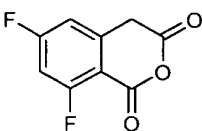


10

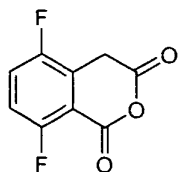
8-Cloro-isocroman-1,3-diona.



8-Trifluorometil-isocroman-1,3-diona.

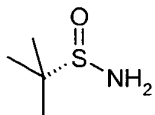


15 6,8-Difluoro-isocroman-1,3-diona.



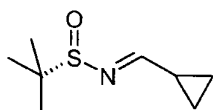
5,8-Difluoro-isocroman-1,3-diona.

Síntesis de aminas quirales y racémicas de la fórmula general XI:



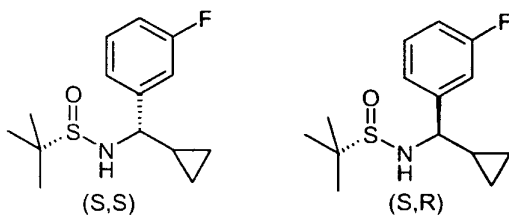
20 (S)-(-)-2-Metil-2-propanosulfonamida.

El compuesto auxiliar quiral del título se preparó según un procedimiento descrito para el (R)-(+)-enantiómero de D.J. Weix y J.A. Ellman *Organic Syntheses* **2005**, 82, 157.



1-Ciclopropil-metilidenoamida de ácido (S)-2-metil-2-propanosulfínico.

5 El compuesto del título se preparó según un procedimiento general descrito por G. Liu, D.A. Cogan, T.D. Owens, T.P. Tang, y J.A. Ellman *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1278: Una mezcla de ciclopropanocarboxaldehído (35,0 g, 0,5 mol), 1-ciclopropil-metilidenoamida de ácido 2-metil-2-propanosulfínico (30 g, 0,25 mol) y CuSO₄ anhidro (120 g, 0,75 mol) en CH₂Cl₂ (1500 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (39 g, rendimiento del 95%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

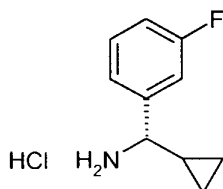


10 [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido (S)-2-metil-2-propanosulfínico y [(R)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido (S)-2-metil-2-propanosulfínico.

Los compuestos del título se obtuvieron según un procedimiento general descrito para la adición 1,2-estereoselectiva de reactivos organometálicos a sulfínil iminas por D.A. Cogan, G. Liu, J.A. Ellman, *Tetrahedron* **1999**, 55, 8883.

15 Procedimiento A: A cloruro de litio anhidro (1,7 g, 40 mmol) se le añadió THF (20 ml) bajo nitrógeno, seguido de la adición lenta de *i*-PrMgCl (22 mL, 2 M en THF), y la mezcla obtenida se agitó a t.a. durante la noche. La disolución de *i*-PrMgCl-LiCl obtenida se añadió gota a gota a una disolución agitada de 1-bromo-3-fluorobenceno (5,6 g, 33 mmol) en THF (25 ml) a 0 °C y se continuó con la agitación durante 2 horas. El reactivo de Grignard obtenido se añadió a una disolución de 1-ciclopropil-metilidenoamida de ácido (S)-2-metil-2-propanosulfínico (2,5 g, 14 mmol) en CH₂Cl₂ (60 mL) a -48 °C. La mezcla se agitó a -48 °C durante 5 horas y después a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se paró mediante la adición de NH₄Cl ac. sat. (50 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x 100 mL). La disolución orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para proporcionar una mezcla bruta, que se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 1/10). La mezcla obtenida de diastereoisómeros se resolvió mediante SFC para proporcionar el isómero (S,S) del título como producto principal (1,5 g, rendimiento del 37,5%) y el isómero (S,R) del título (0,16 g, rendimiento: 4,0 %).

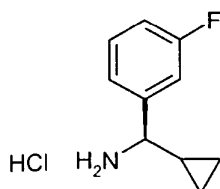
25 Procedimiento B: De manera alternativa, a una suspensión de Mg (13,4 g, 0,55 mol) en 50 mL de THF anhidro a 50 °C se le añadió gota a gota una disolución de 1-bromo-3-fluorobenceno (89,0 g, 0,50 mol). La mezcla se agitó durante 2 horas a +50 °C y después se añadió gota a gota a una disolución de 1-ciclopropil-metilidenoamida de ácido (S)-2-metil-2-propanosulfínico (78,0 g, 0,46 mol) en 100 mL de THF a 50-60 °C y se agitó durante 2 horas. Se paró con NH₄Cl ac. sat. (100 ml), agua (300 mL), se filtró, y tanto el sólido como el filtrado se extrajeron con acetato de etilo caliente (600 mL), y se evaporó a vacío. El residuo se cristalizó a partir de una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (1:1, 200 mL) a -20 °C para proporcionar 80 g del isómero (S,S) del título en forma de un polvo blanco, rendimiento del 66%, del 100% según la HPLC quirál. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, TMS=0 ppm): 7,34-7,28 (m, 1H), 7,16-7,12 (m, 2H), 7,00-6,96 (m, 1H), 3,68 (dd, J = 8,8 Hz, 3,2 Hz, 1H), 3,52 (s, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,15-1,08 (m, 1H), 0,84-0,75 (m, 1H), 0,69-0,61 (m, 1H), 0,55-0,46 (m, 1H), 0,28-0,21 (m, 1H).



35 Hidrocloruro de (S)-(+)-N-[C-ciclopropil-C-(3-fluoro-fenil)]-metilamina

A una disolución saturada de HCl en dioxano anhidro (400 ml) se le añadió [(S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido (S)-2-metil-2-propanosulfínico (80 g, 0,3 mol) a 0 °C. Después de agitar a t.a. durante 1 hora, la

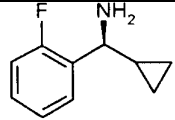
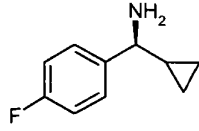
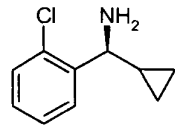
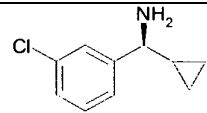
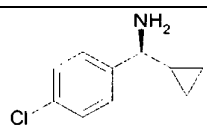
mezcla de reacción se evaporó a vacío. El residuo se lavó con éter anhidro (2x 100 ml) y se secó a vacío para proporcionar 56 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco, rendimiento del 93%, ee del 100% según la HPLC quiral. $[\alpha]_D^{20} = +52,69$ (c = 10 mg/mL, CH₃OH). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz, TMS=0): 7,44-7,39 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,12-7,07 (m, 1H), 3,56 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,37-1,28 (m, 1H), 0,78-0,75 (m, 1H), 0,61-0,55 (m, 2H), 0,39-0,36 (m, 1H).

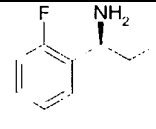
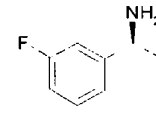
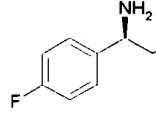
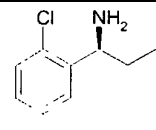
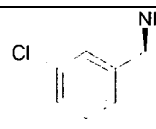
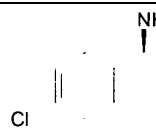
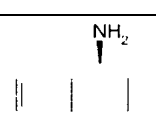
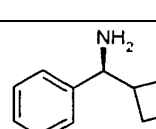
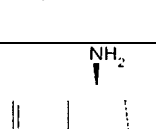
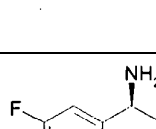
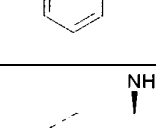


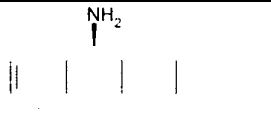
Hidrocloruro de (R)-(-)-C-[C-ciclopropil-C-(3-fluoro-fenil)]-metilamina.

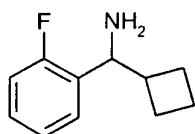
El compuesto del título se preparó según un procedimiento idéntico al anterior a partir de [(R)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido (S)-2-metil-2-propanosulfínico (0,16 g, 0,6 mmol) para proporcionar 0,116 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. $[\alpha]_D^{20} = -49,18$ (c = 10 mg/mL, CH₃OH), ee del 100%. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz, TMS=0): idéntico al enantiómero (S).

Se obtuvieron los siguientes hidrocloruros de amina enantioméricamente puros de manera análoga en un procedimiento de tres etapas partiendo de la condensación del aldehído correspondiente con un agente auxiliar quiral, la adición de Grignard estereoselectiva en la que la mezcla de diastereoisómeros se resolvió mediante recristalización o mediante cromatografía (SFC o columna), y el diastereoisómero (S,S) principal se convirtió finalmente en una amina quiral con HCl.

Estructura (sal de HCl)	Nombre químico	$[\alpha]_D^{20}$ (10 mg/ml) MeOH	ee (HPLC quiral)	¹ H RMN (CD ₃ OD, 400 MHz)
	<i>C-[(S)-C-ciclopropil-C-(2-fluoro-fenil)]-metilamina</i>	+19,61	100	7,31-7,28 (m, 1H), 7,14-7,01 (m, 3H), 3,74 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 1,12-1,05 (m, 1H), 0,47-0,42 (m, 1H), 0,29-0,28 (m, 2H), 0,10-0,07 (m, 1H)
	<i>C-[(S)-C-ciclopropil-C-(4-fluoro-fenil)]-metilamina</i>	+47,25	98,9	7,50-7,46 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 2H), 3,56 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,40-1,31 (m, 1H), 0,83-0,76 (m, 1H), 0,67-0,54 (m, 2H), 0,40-0,31 (m, 1H)
	<i>C-[(S)-C-(2-cloro-fenil)-C-ciclopropil]-metilamina</i>	+20,56	100	7,68 (dd, J = 7,6 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,52-7,38 (m, 3H), 4,12 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 1,51,42 (m, 1H), 0,86-0,80 (m, 1H), 0,68-0,58 (m, 2H), 0,49-0,41 (m, 1H)
	<i>C-[(S)-C-(3-cloro-fenil)-C-ciclopropil]-metilamina</i>	+54,25	96,9	7,55 (s, 1H), 7,50-7,42 (m, 3H), 3,61 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,42-1,34 (m, 1H), 0,89-0,83 (m, 1H), 0,74-0,62 (m, 2H).
	<i>C-[(S)-C-(4-cloro-fenil)-C-ciclopropil]-metilamina</i>	+59,1	96,2	7,47 (s, 4H), 3,60 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 1,41-1,34 (m, 1H), 0,86-0,81 (m, 1H), 0,71-0,66 (m, 2H), 0,43-0,39 (m, 1H).

	(S)-1-(2-Fluoro-phenil)-propilamina	-9,71	100	7,54-7,46 (m, 2H), 7,34-7,22 (m, 2H), 4,49 (dd, $J = 9,2$ Hz, 6,0 Hz, 1H), 2,13-1,96 (m, 2H), 0,95 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).
	(S)-1-(3-Fluoro-phenil)-propilamina	+13,9	100	7,51-7,46 (m, 1H), 7,27-7,14 (m, 3H), 4,20 (dd, $J = 9,2$ Hz, 6,0 Hz, 1H), 2,07-1,89 (m, 2H), 0,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).
	(S)-1-(4-Fluoro-phenil)-propilamina	+14,83	98,7	7,53-7,50 (m, 2H), 7,24-7,19 (m, 2H), 4,21 (dd, $J = 9,2$ Hz, 5,6 Hz, 1H), 2,13-1,91 (m, 2H), 0,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).
	(S)-1-(2-Cloro-phenil)-propilamina	-1,64	100	7,56-7,38 (m, 4H), 4,73 (dd, $J = 8,8$ Hz, 6,4 Hz, 1H), 2,08-1,96 (m, 2H), 0,92 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).
	(S)-1-(3-Cloro-phenil)-propilamina	+14,46	100	7,48-7,35 (m, 4H), 4,17 (dd, $J = 9,2$ Hz, 6,0 Hz, 1H), 2,06-1,88 (m, 2H), 0,88 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).
	(S)-1-(4-Cloro-phenil)-propilamina	+14,73	100	7,50-7,47 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 2H), 4,18 (dd, $J = 9,6$ Hz, 6,0 Hz, 1H), 2,07-1,90 (m, 2H), 0,89 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).
	(S)-2-Metil-1-fenil-propilamina	+7,12	100	7,47-7,37 (m, 5H), 3,91 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 2,21-2,16 (m, 1H), 1,13 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,78 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).
	C-((S)-C-Ciclobutil-C-fenil)-metilamina	+17,57	95,4	7,37-7,31 (m, 5H), 4,12 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,21-2,13 (m, 1H), 1,99-1,64 (m, 5H).
	C-((S)-C-Ciclopentil-C-fenil)-metilamina	+6,97	99,2	7,43 (ancho, 5H), 3,99 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 2,46-2,40 (m, 1H), 2,02 (ancho, 1H), 1,76-1,08 (m, 8H).
	C-[(S)-C-Ciclobutil-C-(3-fluoro-phenil)]-metilamina	+19,45	100	7,48-7,44 (m, 1H), 7,24-7,15 (m, 3H), 4,26 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 2,87-2,84 (m, 1H), 2,25-2,24 (m, 1H), 2,05-1,76 (m, 5H).
	C-[(S)-C-Ciclobutil-C-(4-fluoro-phenil)]-metilamina	+26,98	100	7,45-7,41 (m, 2H), 7,18-7,14 (m, 2H), 4,22 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 2,89-2,81 (m, 1H), 2,28-2,21 (m, 1H), 2,05-1,71 (m, 5H).

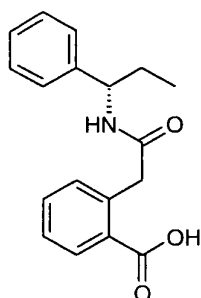
	C-((S)-C-Ciclohexil-C-fenil)-metilamina	+4,8	100	7,46-7,34 (m, 5H), 3,92 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 1,97-1,94 (m, 1H), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,68-1,66 (m, 2H), 1,33-1,30 (m, 2H), 1,20-1,11 (m, 3H), 0,91-0,88 (m, 1H).
---	---	------	-----	--



C-Ciclobutil-C-(2-fluoro-fenil)-metilamina.

5 Un tercio de una disolución de bromuro de ciclobutilo (5,0 g, 41,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (24 mL) se agitó con magnesio (1,11 g, 46,3 mmol) a reflujo. La disolución restante se añadió gota a gota a lo largo de un periodo de 15 minutos, y la agitación a reflujo continuó durante 30 min. A la disolución obtenida se le añadió 2-fluorobenzonitrilo (1,2 g) en THF (15 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó durante 5,5 h a 0 °C, seguido de la adición de metanol (30 ml) y borohidruro sódico (1,13 g). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se repartió entre cloroformo (3x 100 ml) y agua, y el pH se ajustó a 1. La mezcla se extrajo con cloroformo. La fase acuosa se ajustó a pH=10, y se extrajo con cloroformo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se evaporaron y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 1/1) para proporcionar la amina del título (0,45 g, rendimiento: 7,9%) ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) 7,49-7,38 (m, 2H), 7,30-7,15 (m, 2H), 4,50 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,00-2,90 (m, 1H), 2,29-2,21 (m, 1H), 2,09-1,71 (m, 5H).

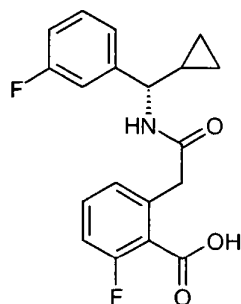
15 Síntesis de ácido-amidas de la fórmula general XIX:



Ácido 2-(((S)-1-fenil-propilcarbamoil)-metil)-benzoico.

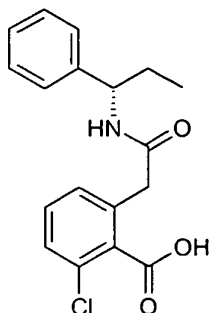
20 Una mezcla de anhídrido homoftálico (810 mg, 5 mmol) y (S)-(-)-1-fenilpropilamina (676 mg, 5 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se calentó con irradiación de microondas a +150 °C durante 15 min. El precipitado blanco se recogió mediante filtración, se lavó con heptano y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título puro con un rendimiento del 72% (1,065 g). De manera alternativa, a una disolución agitada de anhídrido homoftálico (16,214 g, 0,1 mol) en acetonitrilo (100 ml) se le añadió (S)-(-)-1-fenilpropilamina (13,83 g, 0,102 mol) gota a gota (reacción exotérmica), y la mezcla de reacción obtenida se sometió a reflujo durante 5 min. Se dejó enfriar y el producto se aisló mediante filtración como anteriormente para proporcionar 23,4 g de un sólido incoloro, rendimiento del 79%. LC-MS (m/z) 298,5 (MH⁺); t_R = 1,11. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 0,84 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,67 (quinteto, J=7,3 Hz, 2H), 3,85 (d de sistema AB, J=15,1 Hz, 1H), 3,95 (d de sistema AB, J=15,1 Hz, 1H), 4,66 (q, J=7,6 Hz, 1H), 7,2 (m sin res., 1H), 7,25-7,34 (m, 5H), 7,45 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,8 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,39 (d ancho, J=7,7 Hz, 1H, NH).

30 Los siguientes compuestos se obtuvieron de manera análoga a partir de los anhídridos homoftálicos correspondientes y aminas de las fórmulas generales XVIII y XI, respectivamente. Las reacciones se llevaron a cabo normalmente a temperatura ambiente, y los productos se aislaron mediante extracción o filtración y se usaron en las siguientes etapas sin purificación adicional.



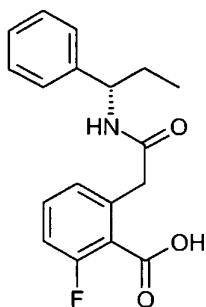
Ácido 2-(((S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamoi]-metil)-6-fluoro-benzoico.

5 LC-MS (m/z) 346,2 (MH⁺); t_R = 1,14. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 0,35 (m, 1H), 0,39 (m, 1H), 0,5 (m, 2H), 1,12 (m, 1H), 3,68 y 3,74 (dos d de sistema AB, J= 15,2 Hz, 2H, CH₂), 4,25 (t, J= 8,5 Hz, 1H), 7,05 (dt, J=2,2, 8,05 Hz, 1H), 7,13 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,16-7,21 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 8,66 (d, J= 8,2 Hz, 1H, NH), 13,44 (ancho, CO₂H).



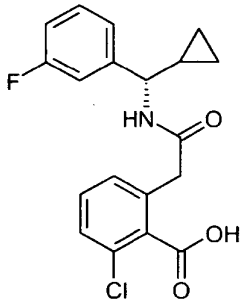
Ácido 2-cloro-6-(((S)-1-fenil-propilcarbamoi]-metil]-benzoico.

10 LC-MS (m/z) 332,2 (MH⁺); t_R = 1,19. ¹H RMN (500 MHz DMSO-d₆): 0,84 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,68 (quinteto, J=7,3 Hz, 2H), 3,54 y 3,61 (dos d de sistema AB, J=15,3 Hz, 2H, CH₂), 4,67 (q, J=7,5 Hz, 1H), 7,19-7,4 (m, 8H), 8,48 (d, J=8,3 Hz, 1H, NH), 13,64 (ancho, CO₂H).

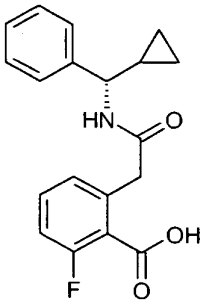


Ácido 2-fluoro-6-(((S)-1-fenil-propilcarbamoi]-metil]benzoico.

15 LC-MS (m/z) 316,3 (MH⁺); t_R = 1,13. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 0,79 (t, J= 7,4 Hz, 3H), 1,76 (d de quintetos, 2H, CH₂ diastereotópico de Et), 3,64 (s, 2H, CH₂), 4,75 (q, J= 7,7 Hz, 1H), 7,04 (t, J=8,5 Hz, 1H), 7,08 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,17-7,23 (m solapante, 3H), 7,24-7,28 (m solapante, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,45 (d ancho, J= 8,1 Hz, 1H, NH). 8,48 (d, J=8,3 Hz, 1H, NH), 11,14 (ancho, CO₂H).

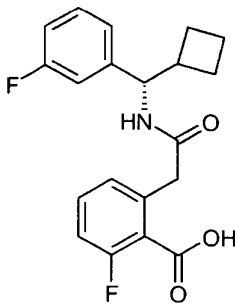


Ácido 2-cloro-6-(((S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamoil)-metil-benzoico.



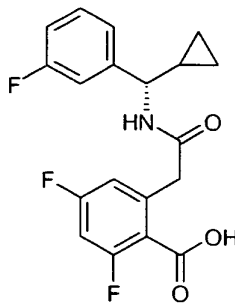
Ácido 2-(((S)-ciclopropil-fenil-metil)-carbamoil)-metil-6-fluoro-benzoico.

5 LC-MS (m/z) 328,4 (MH⁺); t_R = 1,12.

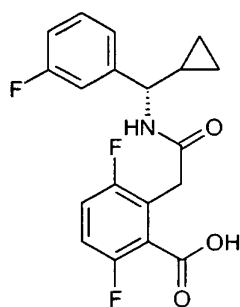


Ácido 2-(((S)-ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamoil)-metil-6-fluoro-benzoico.

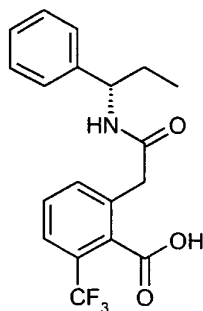
LC-MS (m/z) 360,2 (MH⁺); t_R = 1,31.



10 Ácido 2-(((S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamoil)-metil-4,6-difluorobenzoico.



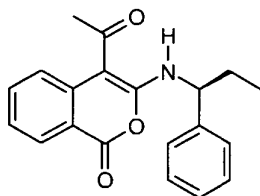
Ácido 2-(((S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil)-carbamoyl)-metil)-3,6-difluorobenzoico.



Ácido 2-(((S)-1-fenil-propilcarbamoyl)-metil)-6-trifluorometil-benzoico.

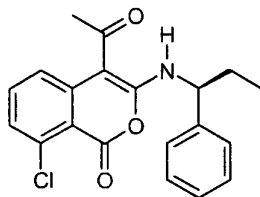
5 LC-MS (m/z) 366,4 (MH⁺); t_R = 1,24.

Síntesis de compuestos de la fórmula general XXIII:



4-Acetil-3-((S)-1-fenil-propilamino)-isocromen-1-ona.

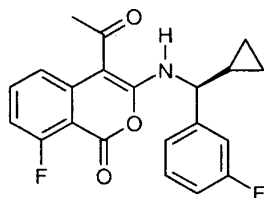
10 Una mezcla de ácido 2-(((S)-1-fenil-propilcarbamoyl)-metil)-benzoico (10 g), anhídrido acético (50 ml), y N,N-dimetilaminopiridina (100 mg) se calentó a reflujo suave (T_{max} = +124 °C) durante 7 min y se evaporó a vacío a +50 °C para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo-marrón (11,1 g, pureza del 98% mediante RMN). LC-MS (m/z) 322,3 (MH⁺); t_R = 1,72. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 0,89 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,86-1,97 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 4,95 (q, J= 7,1 Hz, 1H, CH-NH), 7,26 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,29 (m sin res., 1H), 7,36-7,4 (m sin res., 3H), 7,71 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,98 (d, J=7,8 Hz, 1H), 11,53 (d, J=7,6 Hz, 1H, NH). ¹³C APT RMN (125 MHz, DMSO-d₆, δ(DMSO-d₆)=39,87 ppm): 10,68 (CH₃), 30,0 (CH₂), 31,57 (CH₃), 57,01 (CH), 92,44 (C), 114,88 (C), 124,2 (CH), (CH), 124,26 (CH), 126,65 (CH), 127,8 (CH), 129,05 (CH), 129,93 (CH), 135,71 (CH), 138,68 (C), 141,86 (C), 158,51 (C), 160,55 (C), 194,82 (C, MeC=O).



4-Acetil-8-cloro-3-((S)-1-fenil-propilamino)-isocromen-1-ona.

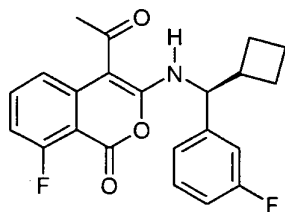
20 Se calentó ácido 2-cloro-6-(((S)-1-fenil-propilcarbamoyl)-metil)-benzoico (11,4 g) y anhídrido acético (50 ml) a 103 °C

5 durante 60 min y se evaporó para proporcionar 12,45 g de un aceite marrón (pureza aprox. del 95% según la ^1H RMN). LC-MS (m/z) 355,2 (MH^+); $t_{\text{R}} = 1,82$. Se preparó una muestra analíticamente pura mediante recristalización (9 g a partir de 30 ml de MeCN caliente) para proporcionar el compuesto del título (4,41 g) en forma de un sólido amarillo pálido tras el enfriamiento (baño de hielo seco - EtOH) y la filtración. LC-MS (m/z) 355,2 (MH^+); $t_{\text{R}} = 1,82$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 0,88 (t, $J=7,4$ Hz, 3H), 1,92 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 4,92 (q, $J=7,3$ Hz, 1H, CH-NH), 7,27-7,33 (m, 2H), 7,39 (d (m sin res.), $J=4,3$ Hz, 4H), 7,59-7,66 (m, 2H), 11,11 (d, $J=7,8$ Hz, 1H, NH).



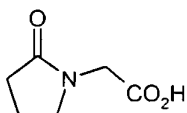
4-Acetil-3-((S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil)-amino)-8-fluoro-isocromen-1-ona.

10 Una mezcla de ácido 2-((S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil)-carbamoil)-metil)-6-fluoro-benzoico (12,92 g, 37,41 mmol) y anhídrido acético (100 mL, 1 mol) se agitó a $+65$ °C durante 20 horas y se evaporó a vacío (65 °C, 10 mbar, 2 horas) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite marrón espeso, que se usó en la siguiente etapa sin purificación (14,30 g, rendimiento del 103,5%, pureza del 95% según la ^1H RMN). LC-MS (m/z) 370,1 (MH^+); $t_{\text{R}} = 1,65$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 0,45-0,59 (m, 3H), 0,64 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 4,36 (t (dd sin res.), 1H), 7,03 (dd, $J=8,3, 10,7$ Hz, 1H), 7,12 (dt, $J=1,9, 8,5$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J=10,2$ Hz, 1H), 7,3 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,42 (q, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,53 (d, 8,5 Hz, 1H), 7,7 (m, 1H), 11,3 (d, $J=7,3$ Hz, 1H, NH).



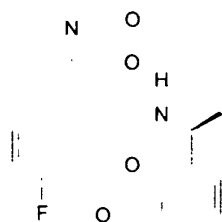
4-Acetil-3-((S)-ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil)-amino)-8-fluoro-isocromen-1-ona.

LC-MS (m/z) 384,4 (MH^+); $t_{\text{R}} = 1,82$.



20 Ácido (2-oxo-pirrolidin-1-il)-acético.

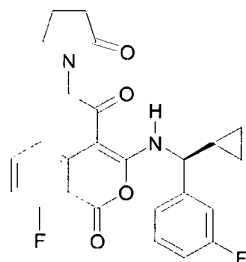
25 Se agitó una mezcla de 2-pirrolidona (2,66 ml, 34 mmol) y NaH (60% en aceite, 1,25 g, 31,3 mmol) en THF (75 ml) hasta que cesó la generación de gas (30 min). Se añadió 2-bromoacetato de terc-butilo (4,45 ml, 30 mmol) y se agitó a t.a. durante la noche y después se repartió entre agua (200 ml) y acetato de etilo (200 ml) para proporcionar el intermedio de éster terc-butílico de ácido 2-(oxo-pirrolidin-1-il)-acético (5,8 g). Se disolvió en ácido acético (40 ml) y HCl ac. conc. (6 ml), y se observó la generación de gas. Después de agitar a t.a. durante 2 horas se evaporó y se recristalizó a partir de tolueno/etanol para proporcionar 2,58 g del compuesto del título (rendimiento del 60%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 1,95 (quinteto, $J=7,7$ Hz, 2H), 2,24 (t, $J=8,1$ Hz, 2H), 3,38 (m, solapante con H_2O (3,35 ppm), 2H), 3,91 (s, 2H), 12,77 (ancho, 1H).



1-[2-[8-Fluoro-1-oxo-3-((S)-1-fenil-propilamino)-1H-isocromen-4-il]-2-oxoetil]-pirrolidin-2-ona.

5 A una disolución de ácido 2-oxo-pirrolidin-1-il-acético (1,56 g, 10,9 mmol) en 1,2-dicloroetano (40 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (0,95 ml, 10,9 mmol) y DMF (1 gota), y se observó la generación de gas. Después de agitar a t.a. durante 1 hora, se añadió ácido 2-fluoro-6-[[((S)-1-fenil-propilcarbamoil)-metil]-benzoico (1,56 g, 4,95 mmol), trietilamina (2,1 ml, 14,9 mmol) y DMAP (85 mg, 0,1 eq.) y se agitó a t.a. durante la noche. Se repartió entre una mezcla de HCl ac. 0,2 M (100 ml) - salmuera (100 ml) y acetato de etilo (250 ml), se lavó con agua y se evaporó para proporcionar 1,89 g del compuesto del título bruto, usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

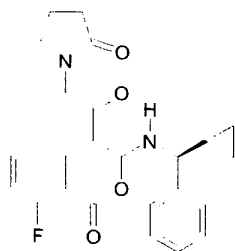
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, resonancias seleccionadas): 4,51 y 4,58 (dos d de sistema AB, J=16,3 Hz, N-CH₂-CO), 4,99 (q, J= 7,5 Hz, 1H, CH-NH), 11,31 (d, J= 7,9 Hz, 1H, NH).



10

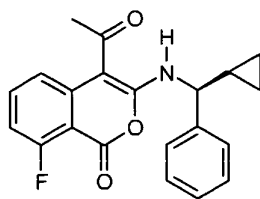
1-[2-(3-[[((S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil)-amino]-8-fluoro-1-oxo-1H-isocromen-4-il]-2-oxo-etil)-pirrolidin-2-ona.

El compuesto del título se preparó de manera análoga y se purificó mediante cromatografía rápida con SiO₂. LC-MS (m/z) 453,3 (MH⁺); t_R = 1,48.



15 1-(2-[3-[[((S)-Ciclopropil-fenil-metil)-amino]-8-fluoro-1-oxo-1H-isocromen-4-il]-2-oxo-etil)-pirrolidin-2-ona.

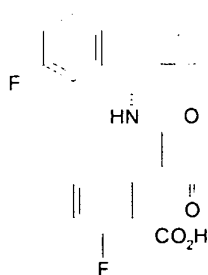
El compuesto del título se preparó de manera análoga. LC-MS (m/z) 435,3 (MH⁺); t_R = 1,43.



4-Acetil-3-[[((S)-ciclopropil-fenil-metil)-amino]-8-fluoro-isocromen-1-ona.

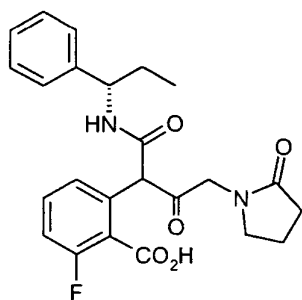
20 LC-MS (m/z) 352,6 (MH⁺); t_R = 1,62. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 0,48 (m, 2H), 0,54 (m, 1H), 0,64 (m, 1H), 1,39 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 4,39 (t (dd sin res.), 1H), 7,04 (dd, J = 8,2, 10,8 Hz, 1H), 7,3 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,39 (t, J=7,6 Hz, 2H), 7,43 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,53 (d, 8,5 Hz, 1H), 7,7 (m, 1H), 11,39 (d, J=7,5 Hz, 1H, NH).

Hidrólisis de compuestos de la fórmula general XXIII hasta compuestos de la fórmula general XXV:

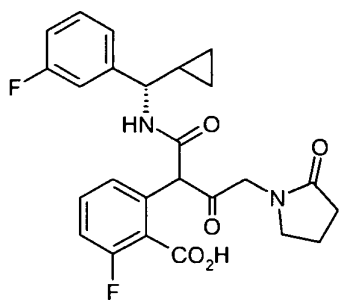


Ácido 2-(1-((S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil)-carbamoil)-2-oxo-propil)-6-fluoro-benzoico.

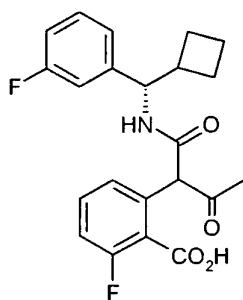
- Se disolvió 4-acetil-3-((S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil)-amino-8-fluoro-2-benzopirán-1-ona (14,30 g, 38,72 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (50 mL) y metanol (50 mL) y se colocó en un baño de hielo/agua con agitación. Se añadió NaOH (1 M en H₂O, 100 ml) y la agitación continuó durante 1 hora. El baño frío se retiró, y la mezcla se dejó calentar a t.a. (20 °C) durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo-agua (200 g + 200 ml), seguido de adición lenta de HCl ac. 2 M (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (200 mL), se lavó con NaCl ac. sat., se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (14,65 g, rendimiento del 97,7%) en forma de una espuma de color marrón pálido. El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (m/z) 388,3 (MH⁺); t_R = 1,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): una mezcla de tautómeros y diastereoisómeros. Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga:



Ácido 2-fluoro-6-[2-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-1-((S)-1-fenil-propilcarbamoil)-propil]-benzoico.



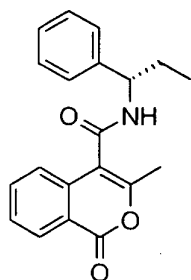
- 15 Ácido 2-[1-((S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil)-carbamoil)-2-oxo-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-propil]-6-fluoro-benzoico.
LC-MS (m/z) 471,4 (MH⁺); t_R = 1,17.



Ácido 2-(1-[(*S*)-ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamoyl)-2-oxo-propil)-6-fluorobenzoico.

LC-MS (m/z) 402,2 (MH⁺); t_R = 1,36.

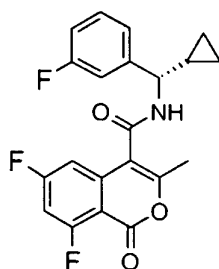
- 5 Síntesis de los compuestos de la fórmula general XXIV y XXV: Los compuestos de fórmula general XXIV se obtuvieron de manera análoga a como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula general XXIII, pero a una temperatura mayor (150 °C, 15 min), y se hidrolizan normalmente hasta los compuestos de la fórmula general XXV sin aislamiento y caracterización, por lo que solamente se proporcionan dos ejemplos de los compuestos XXIV a continuación.



- 10 ((*S*)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-1H-isocromen-1-carboxílico.

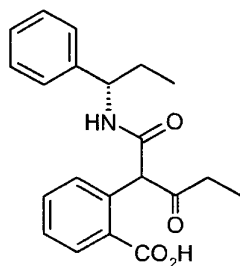
El compuesto del título se purificó mediante cromatografía rápida con SiO₂. LC-MS (m/z) 322,1 (MH⁺); t_R = 1,27. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 1,03 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,91-2,06 (m complejo, 2H, CH₂), 2,19 (s, 3H), 5,11 (q, J=7,8 Hz, 1H), 7,06 (d ancho, J=8,3 Hz, 1H, NH), 7,22-7,33 (m, 3H), 7,36-7,43 (m, 4H), 7,54 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J= 7,8 Hz, 1H). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 0,92 (t, J= 7,3 Hz, 3H), 1,76 (m, 3H), 2,18 (s, 3H), 4,93 (q, J=8,3 Hz, 1H), 7,21-7,41 (m, 6H), 7,59 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,82 (t, J=7,2 Hz, 1H), 8,17 (d, J=7,8 Hz, 1H), 9,1 (d ancho, J=8,4 Hz, 1H, NH).

- 15



[(*S*)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 6,8-difluoro-3-metil-1-oxo-1H-isocromen-4-carboxílico.

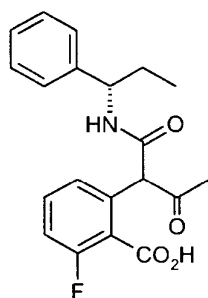
El compuesto del título se purificó mediante cromatografía rápida con SiO₂. LC-MS (m/z) 388,4 (MH⁺); t_R = 1,39.



Ácido 2-[2-oxo-1-((S)-1-fenil-propilcarbamoyl)-butil]-benzoico.

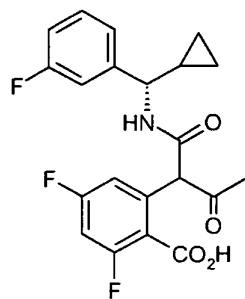
Una mezcla sellada de ácido 2-[[2-oxo-1-((S)-1-fenil-propilcarbamoyl)-metil]-benzoico (409 mg, 1,38 mmol), anhídrido propiónico (10 ml) y 4-N,N-dimetilaminopiridina (15 mg) se calentó con irradiación de microondas a 150 °C durante 20 min y se repartió entre HCl 1 M (50 ml) y acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (2x 50 ml) y salmuera y se concentró a vacío. Al residuo obtenido se le añadió metanol (25 ml), tetrahidrofurano (25 ml) y NaOH ac. 2 M (50 ml) y se agitó a t.a. durante 1 hora. Los compuestos orgánicos volátiles se eliminaron a vacío y se ajustó el pH a 1 con HCl ac. 3 M. El producto del título en bruto (495 mg) se separó mediante extracción con acetato de etilo (150 ml) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): una mezcla de tautómeros y diastereoisómeros.

Los siguientes compuestos se obtuvieron de manera análoga:



Ácido 2-fluoro-6-[2-oxo-1-((S)-fenil-propilcarbamoyl)-propil]-benzoico.

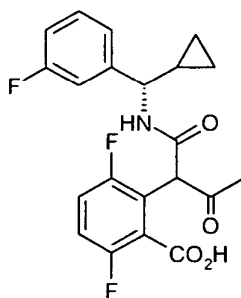
LC-MS (m/z) 358,4 (MH⁺); t_R = 1,17.



15

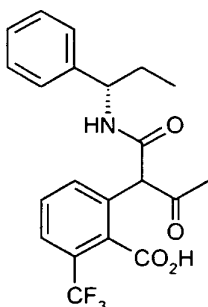
Ácido 2-(1-[[2-oxo-1-((S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil)-carbamoyl]-2-oxo-propil]-4,6-difluoro-benzoico.

LC-MS (m/z) 406,7 (MH⁺); t_R = 1,3.



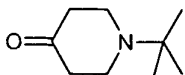
Ácido 2-(1-[[*(S)*-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamoil]-2-oxo-propil)-3,6-difluoro-benzoico.

LC-MS (m/z) 406,0 (MH⁺); t_R = 0,72 (método B).



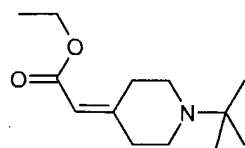
5 Ácido 2-[2-oxo-1-((*S*)-1-fenil-propilcarbamoil)-propil]-6-trifluorometil-benzoico.

El compuesto del título se usó en la siguiente etapa directamente.



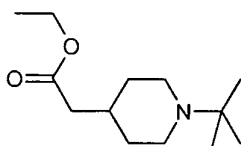
1-*tert*-Butil-piperidin-4-ona.

10 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito: J.S. Amato, J.Y.L. Chung, R.J. Cvetovich, X. Gong, M. McLaughlin, R.A. Reamer *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1930.



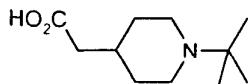
Éster etílico de ácido (1-*tert*-butil-piperidin-4-iliden)-acético.

15 Una mezcla de 1-*tert*-butil-piperidin-4-ona (4,59 g, 23,6 mmol) y (trifenilfosforiliden)acetato de etilo (10,3 g, 23,6 mmol) en tolueno (100 mL) se agitó a reflujo durante 24 horas bajo nitrógeno y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (éter de petróleo/trietilamina = 100/1) para proporcionar 5,1 g del compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido, rendimiento del 76,5%.



Éster etílico de ácido (1-*tert*-butil-piperidin-4-il)-acético.

A una disolución de éster etílico de ácido (1-terc-butil-piperidin-4-iliden)-acético (5,1 g, 22,7 mmol) en etanol (50 mL) se le añadió un 10% de Pd/C (0,6 g) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (68,9 mbar) a temperatura ambiente durante 14 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (4,03 g, rendimiento del 78%), que se usó en la siguiente etapa directamente.

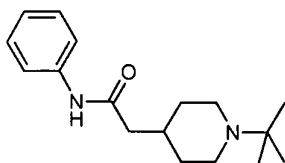


5

Ácido (1-terc-butil-piperidin-4-il)-acético.

A una disolución de NaOH en agua/etanol (v/v = 40/10, 50 mL) se le añadió éster etílico de ácido (1-terc-butil-piperidin-4-il)-acético (4,03 g, 17,8 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante la noche. Se añadió HCl ac. 1 N para ajustar el pH a 5. Los compuestos volátiles se evaporaron a vacío, el residuo se diluyó con metanol (30 mL), y las sales inorgánicas insolubles se eliminaron mediante filtración. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 20/1 a 5/1) para proporcionar 0,7 g del compuesto del título en forma de un polvo gris claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 3,15-3,08 (m ancho, 2H), 2,30 (t ancho, J = 11,2 Hz, 2H), 2,05 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,71-1,68 (m, 3H), 1,30-1,27 (m, 2H), 1,10 (s, 9H).

10



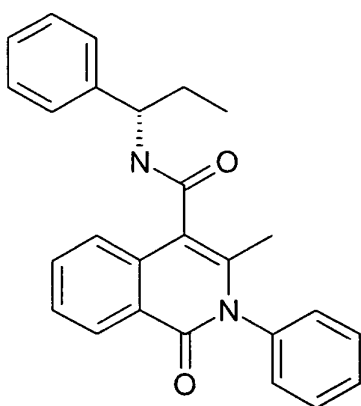
15 2-(1-terc-Butil-piperidin-4-il)-N-fenil-acetamida.

A una mezcla de ácido (1-terc-butil-piperidin-4-il)-acético (672 mg, 3,37 mmol), anilina (0,32 ml, 3,5 mmol), y HOBt (568 mg, 4,2 mmol) en DMF (20 ml), se le añadió EDC (805 mg, 4,2 mmol). Se agitó a t.a. durante 2 horas y se repartió entre agua (200 ml) y acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con NaOH ac. 0,5 N (2x 50 ml) y salmuera (3x 50 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (SiO₂, gradiente de heptano - acetato de etilo) para proporcionar 250 mg del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 1,07 (s, 9H), 1,32 (m ancho, 2H), 1,81 (d ancho, 2H), 1,89 (m, 1H), 2,11 (t ancho, 2H), 2,25 (d, 2H), 3,03 (d ancho, 2H), 7,1 (t, 1H), 7,24 (ancho, 1H), 7,31 (t, 2H), 7,52 (d, 2H).

20

Compuestos de la invención

Ejemplo 1



25

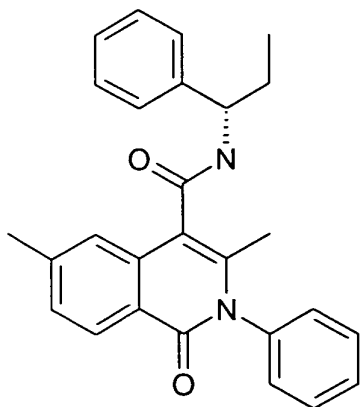
1a ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

Una disolución de ácido 3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico (212 mg, 0,76 mmol) en SOCl₂ (1,5 ml) y dimetilformamida (aprox. 5 µL) se calentó a reflujo durante 5 min. Los compuestos volátiles se eliminaron a vacío para proporcionar 228 mg del cloruro de ácido correspondiente en forma de un sólido marrón pálido. Una porción del cloruro de ácido (110 mg, 0,37 mmol) se disolvió en 1,2-dicloroetano (2 ml) y se añadió (S)-(-)-1-fenilpropilamina (150 µL, 1,1 mmol). La suspensión obtenida se agitó durante 5 min, se diluyó con 1,2-dicloroetano (10 ml), se lavó con HCl acuoso 1 M (3 x 5 ml) y agua (5 ml). La fase orgánica se vertió en SiO₂ (5 g), se eluyó con 1,2-dicloro-

30

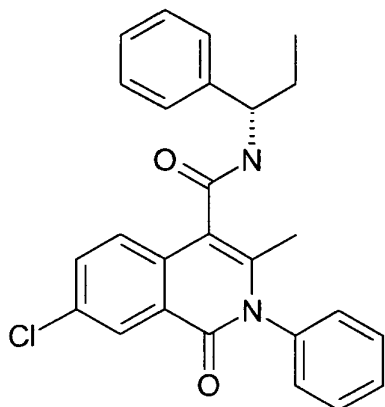
- roetano (50 ml) y el producto se eluyó con 1:1 de acetato de etilo - heptano para proporcionar 140 mg de un sólido cristalino incoloro. Rendimiento del 95%. De manera alternativa, en otro procedimiento, la mezcla de reacción se repartió entre HCl 2 M y heptano (10 ml) y el producto se separó mediante filtración del sistema bifásico obtenido.
- 5 LC-MS (m/z) 397,1 (MH⁺); t_R = 1,44. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 1,0 (t, 3H), 1,93 (m, 5H), 5,16 (q, 1H), 6,7 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,36 (d, 4H), 7,4-7,5 (m, 5H), 7,63 (t sin res., 1H), 8,31 (d, 1H).

Los siguientes compuestos se obtuvieron de manera análoga a partir del ácido y la amina correspondiente, y se purificaron mediante LC-MS preparativa:



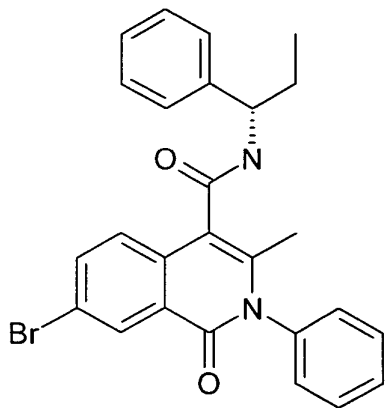
1b ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3,6-dimetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

- 10 LC-MS (m/z) 411,3 (MH⁺); t_R = 0,8 (método B).



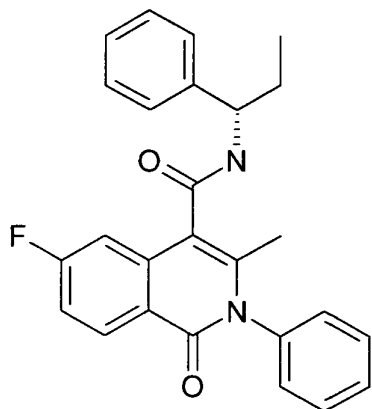
1c ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 7-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

- LC-MS (m/z) 431,3 (MH⁺); t_R = 0,86 (método B).



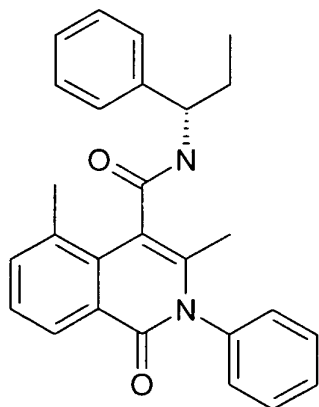
1d ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 7-bromo-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 475,1 (MH⁺, ⁷⁹Br); t_R = 0,87 (método B).



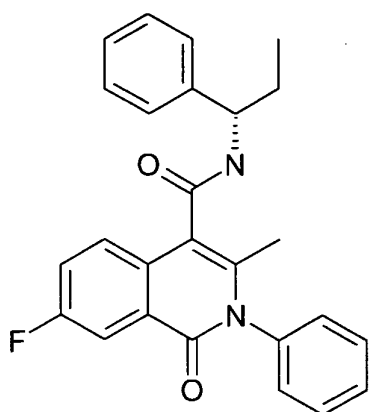
1e ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-fluoro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

5 LC-MS (m/z) 415,5 (MH⁺); t_R = 0,80 (método B).



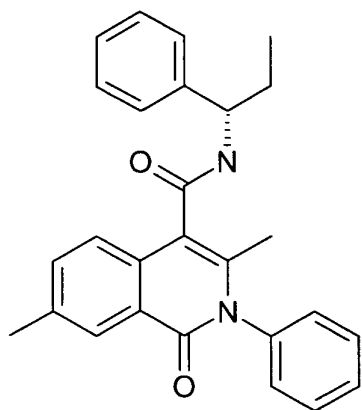
1f ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3,5-dimetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 411,3 (MH⁺); t_R = 0,84 (método B).



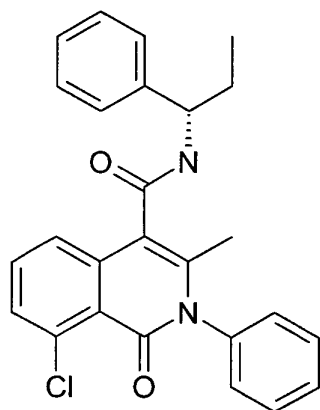
10 **1g** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 7-fluoro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 415,4 (MH⁺); t_R = 1,49.



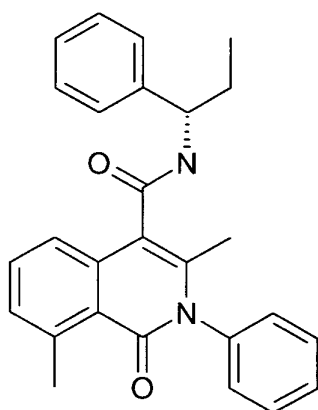
1h ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3,7-dimetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 411,4 (MH⁺); t_R = 1,5.



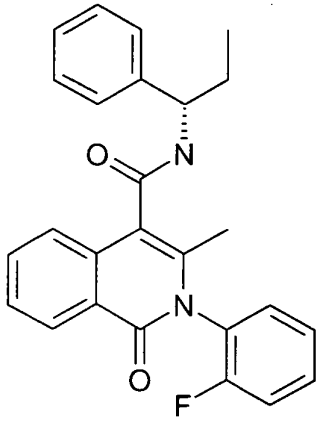
5 **1i** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 431,4 (MH⁺); t_R = 1,54.



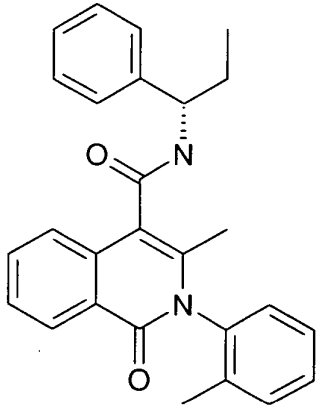
1j ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3,8-dimetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

10 LC-MS (m/z) 411,4 (MH⁺); t_R = 1,5. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆, T=343 K): 0,91 (t, 3H), 1,78 (s solapante, 3H), 1,79 (m solapante, 1H), 2,75 (s, 3H), 4,94 (q, 1H), 7,15-7,27 (m, 5H), 7,27-7,39 (m, 4H), 7,41-7,58 (m, 4H), 8,67 (d, 1H).



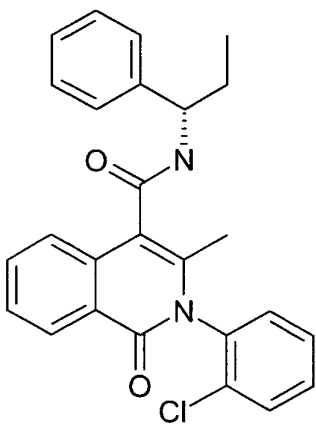
1k ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 415,5 (MH⁺); t_R = 1,49.



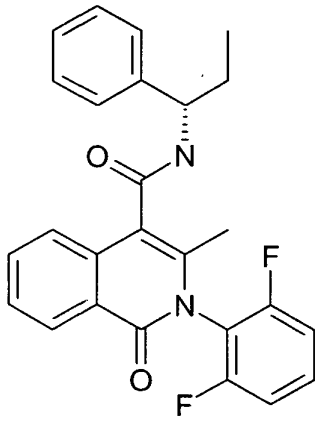
5 **1l** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-o-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 411,5 (MH⁺); t_R = 1,5.



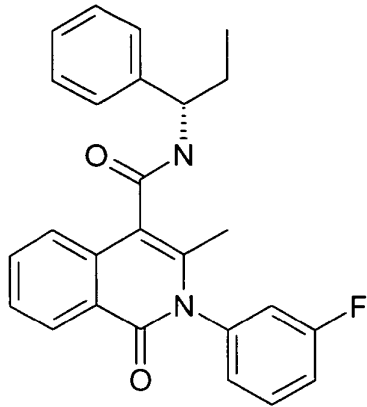
1m ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2-cloro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 431,2 (MH⁺); t_R = 1,51.



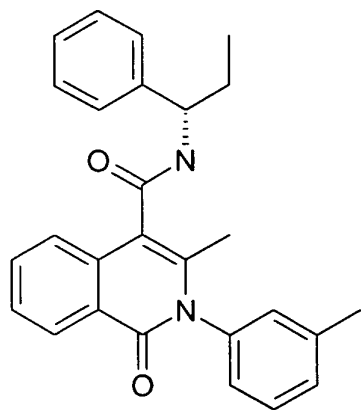
1n ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2,6-difluoro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 433,4 (MH⁺); t_R = 1,54.



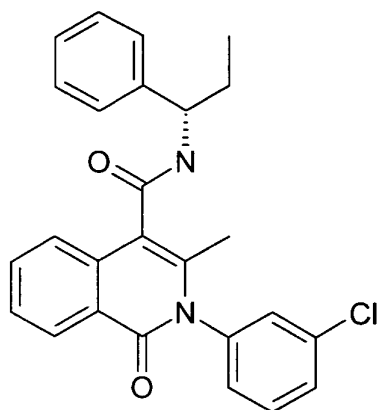
5 **1o** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 415,1 (MH⁺); t_R = 1,48.



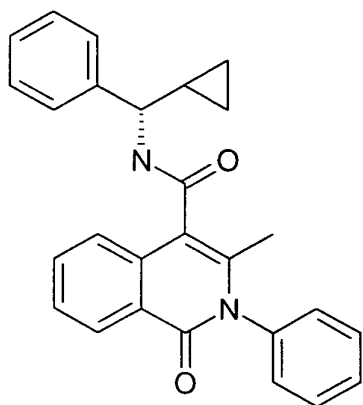
1p ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-m-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 411,5 (MH⁺); t_R = 1,53.



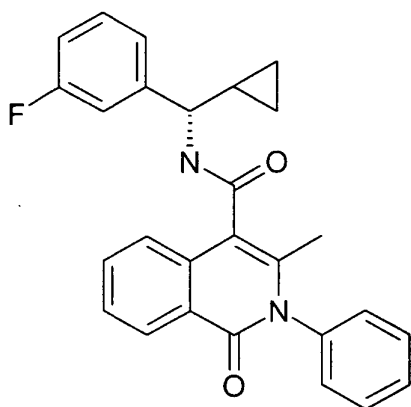
1q ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-cloro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 431,2 (MH⁺); t_R = 1,57.



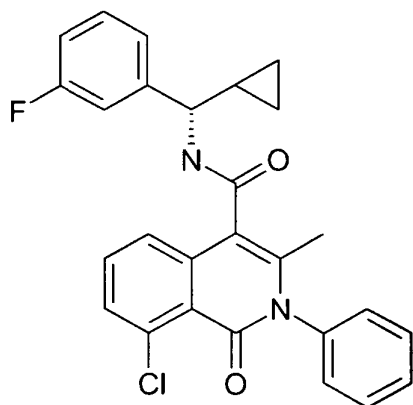
5 **1r** ((S)-Ciclopropilfenil-metil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 409,4 (MH⁺); t_R = 1,43. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆, T=343 K): 0,45 (m, 2H), 0,56 (m, 2H), 1,25 (m, 1H), 1,88 (s, 3H), 4,51 (t, 1H), 7,21-7,37 (m, 5H), 7,42-7,59 (m, 7H), 7,7 (dt, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,89 (d, 1H).



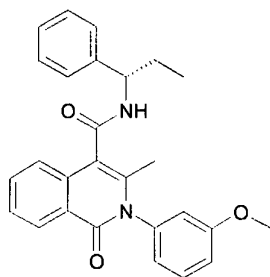
1s [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

10 LC-MS (m/z) 427,1 (MH⁺); t_R = 1,48. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆, T=343 K): 0,48 (m, 2H), 0,57 (m, 2H), 1,24 (m, 1H), 1,89 (s, 3H), 4,51 (t, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,21-7,31 (m, 4H), 7,33-7,6 (m, 6H), 7,7 (dt, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,94 (d, 1H).



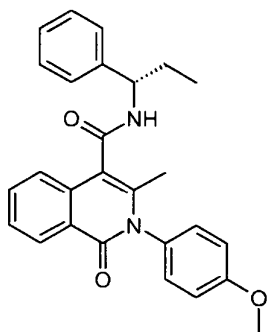
1t [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

5 LC-MS (m/z) 461,6 (MH⁺); t_R = 1,51. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆, T=343 K): 0,48 (m, 2H), 0,58 (m, 2H), 1,27 (m, 1H), 1,87 (s, 3H), 4,5 (t, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,21-7,32 (m, 4H), 7,32-7,45 (m, 2H), 7,45-7,66 (m, 5H), 8,95 (d, 1H).



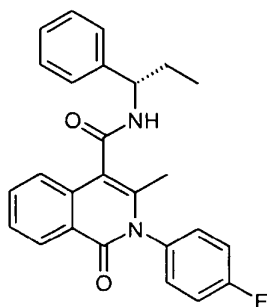
1aa ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-metoxi-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 426,7 (MH⁺); t_R = 1,43.



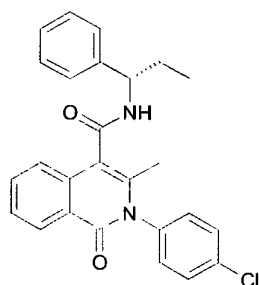
10 **1ab** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-metoxi-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 427,0 (MH⁺); t_R = 1,43.



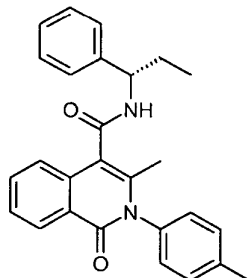
1ac ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 415,0 (MH⁺); t_R = 1,43.



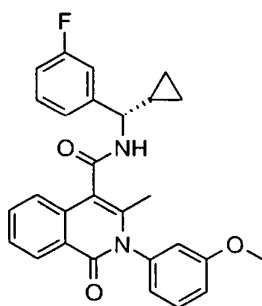
5 **1ad** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 431,1 (MH⁺); t_R = 1,54.



1ae ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-p-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

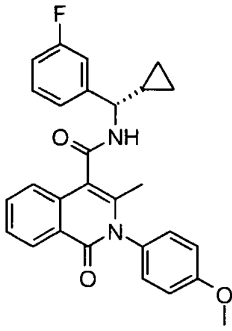
LC-MS (m/z) 411,2 (MH⁺); t_R = 1,51.



10

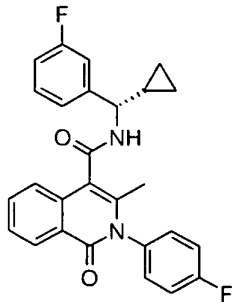
1af [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(3-metoxi-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 457,0 (MH⁺); t_R = 1,47.



1ag [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(4-metoxi-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

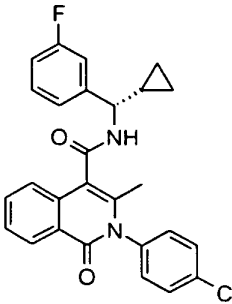
LC-MS (m/z) 457,1 (MH⁺); t_R = 1,46.



5

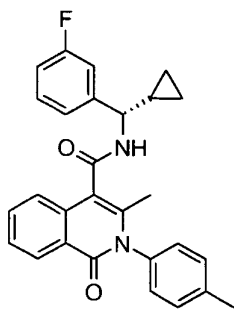
1ah [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 445,6 (MH⁺); t_R = 1,48.



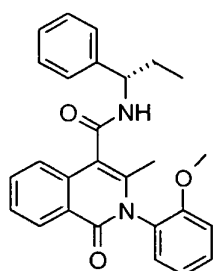
10 **1ai** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 461,3 (MH⁺); t_R = 1,57.



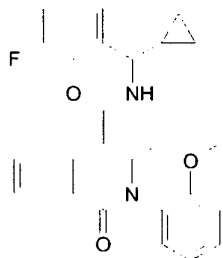
1aj [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-p-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 440,9 (MH⁺); t_R = 1,54.



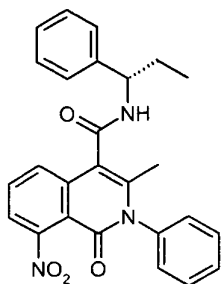
5 **1ak** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2-metoxi-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 427,0 (MH⁺); t_R = 1,39.



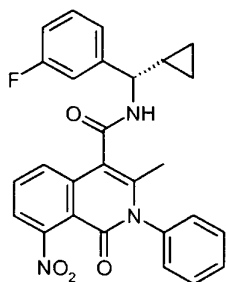
1al [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(2-metoxi-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

10 LC-MS (m/z) 457,4 (MH⁺); t_R = 1,43.



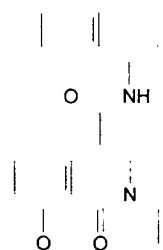
1am ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-8-nitro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 442,4 (MH⁺); t_R = 1,46.



1an [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-metil-8-nitro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

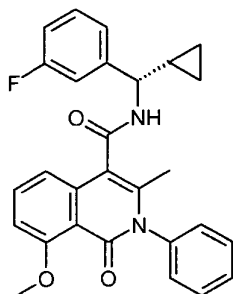
LC-MS (m/z) 442,4 (MH⁺); t_R = 1,46.



5

1ao ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-metoxi-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

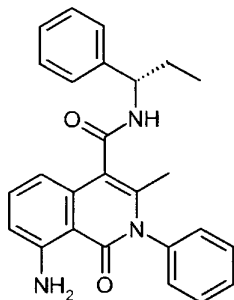
LC-MS (m/z) 437,1 (MH⁺); t_R = 1,32.



10

1ap [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-metoxi-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

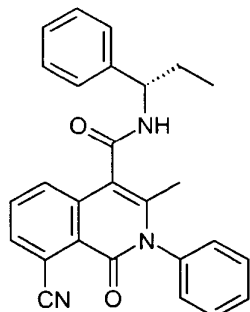
LC-MS (m/z) 457,4 (MH⁺); t_R = 1,36.



1aq ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-amino-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

A una disolución agitada de ((S)-1-fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-8-nitro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-

carboxílico (**1am**, 10 mg, 0,023 mmol) en tetrahidrofurano (0,15 ml) se le añadió HCl ac. 2 M (0,12 ml, 0,25 mmol) y Zn en polvo (45 mg, 0,69 mmol). Después de 30 min, la mezcla se filtró y se repartió entre acetato de etilo (4 ml) y NaHCO₃ ac. sat. (2 ml), y después salmuera (3 ml). La disolución orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar 5,9 mg del compuesto del título (rendimiento del 70%). LC-MS (m/z) 412,4 (MH⁺); t_R = 1,37.



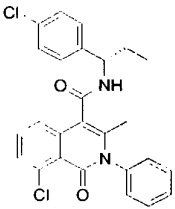
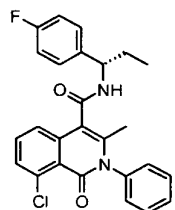
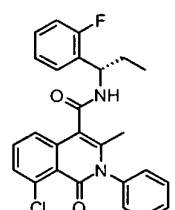
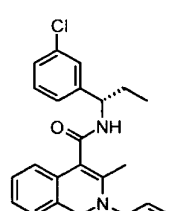
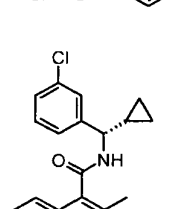
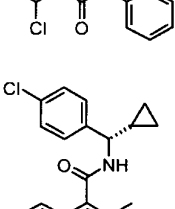
5

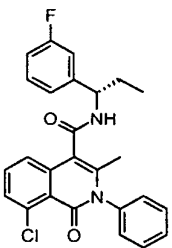
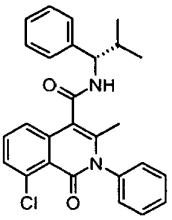
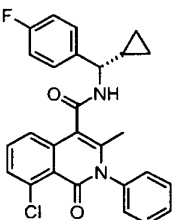
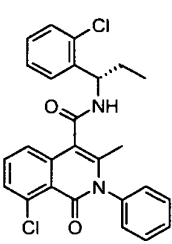
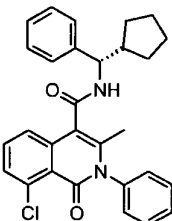
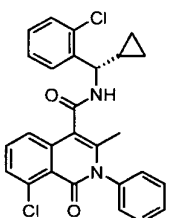
1ar ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-ciano-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

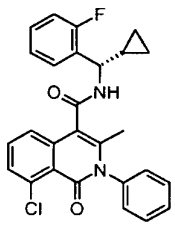
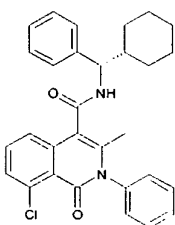
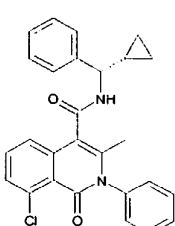
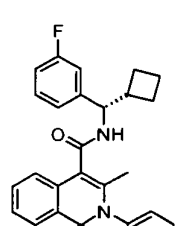
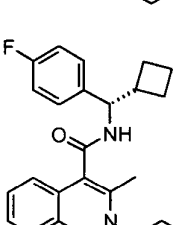
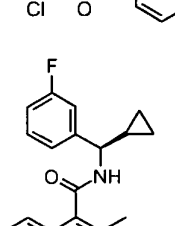
LC-MS (m/z) 422,1 (MH⁺); t_R = 1,37.

Los siguientes compuestos se obtuvieron según el procedimiento general: el ácido correspondiente de la fórmula general IX (0,04 mmol) y la amina de la fórmula general XI (0,06 mmol) en DMF (0,5 ml) se agitaron en presencia de Et₃N (3 eq.), EDC (1,5 eq.), y HOBT (1,5 eq.) a t.a. durante la noche, seguido de reparto entre acetato de etilo (2 ml) y NaOH 0,5 M (1 ml) y cromatografía rápida con SiO₂.

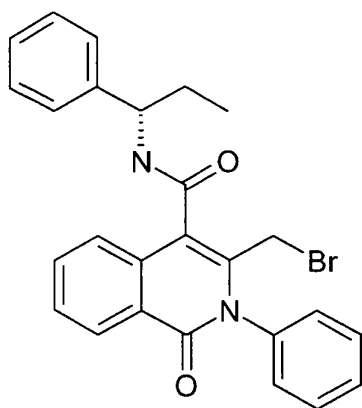
10

	Nombre químico	Estructura	t _R (min)	PM	m/z (MH ⁺)
1as	[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-propil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,63	465,4	465,4
1at	[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-propil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,52	448,9	449,3
1au	[(S)-1-(2-Fluoro-fenil)-propil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,52	448,9	449,4
1av	[(S)-1-(3-Cloro-fenil)-propil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,62	465,4	465,3
1aw	[(S)-(3-Cloro-fenil)-ciclopropil-metil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,64	477,4	477,3
1ax	[(S)-(4-Cloro-fenil)-ciclopropil-metil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,64	477,4	377,4

1ay	<i>[(S)-1-(3-Fluoro-fenil)-propil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico</i>		1,53	448,9	449,3
1az	<i>((S)-2-Metil-1-fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico</i>		1,59	444,96	445,7
1ba	<i>[(S)-Ciclopropil-(4-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico</i>		1,53	460,9	461,5
1bb	<i>[(S)-1-(2-Cloro-fenil)-propil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico</i>		1,61	465,4	465,3
1bc	<i>((S)-Ciclopentil-fenil-metil)-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico</i>		1,72	470,99	471,8
1bd	<i>[(S)-(2-Cloro-fenil)-ciclopropil-metil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico</i>		1,6	477,4	477,2

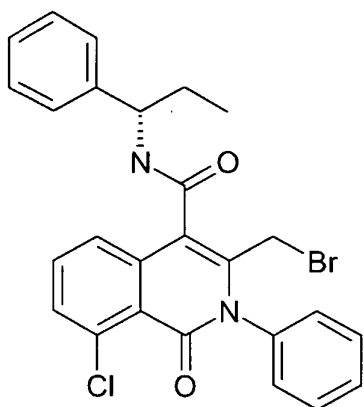
1be	<i>[(S)-Ciclopropil-(2-fluorofenil)-metil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico</i>		1,6	460,9	461,6
1bf	<i>[(S)-Ciclohexil-fenil-metil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico</i>		1,8	485,0	485,4
1bg	<i>[(S)-Ciclopropil-fenil-metil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico</i>		1,5	442,9	443,5
1bh	<i>[(S)-Ciclobutil-(3-fluorofenil)-metil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico</i>		1,65	474,96	475,5
1bi	<i>[(S)-Ciclobutil-(4-fluorofenil)-metil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico</i>		1,64	474,96	475,5
1bl	<i>[(R)-Ciclopropil-(3-fluorofenil)-metil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico</i>		1,52	460,9	461,5

1bn	<i>((S)</i> -Ciclobutil-fenil-metil)-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,61	456,97	457,3
1bo	<i>[Ciclobutil-(2-fluoro-fenil)metil]</i> -amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,64	474,96	475,4

Ejemplo 2: Preparación de intermedios

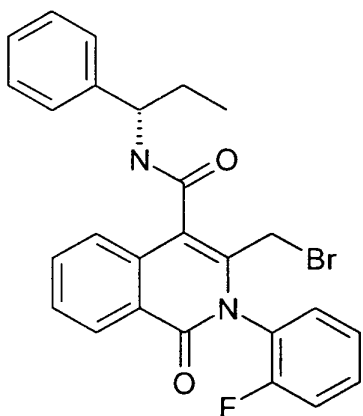
((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-bromometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

- 5 A una suspensión de CaCO₃ (500 mg, 5 mmol) y *((S)*-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico (115 mg, 0,29 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se le añadió bromo (600 mg, 3,75 mmol). La mezcla obtenida se sometió a sonicación a +33 °C durante 2 horas, se diluyó con 1,2-dicloroetano (20 ml) y se vertió en una columna de gel de sílice (5 g). El exceso de bromo se eluyó con 1,2-dicloroetano y el producto se eluyó con 1:1 de acetato de etilo - heptano para proporcionar 135 mg de un sólido marrón. Se disolvió en acetato de etilo (0,5 ml) y se precipitó con heptano (20 ml) para proporcionar 100 mg de un sólido amarillo-marrón. Rendimiento del 72%.
- 10 LC-MS (m/z) 475,2 (MH⁺, ⁷⁹Br); t_R = 1,59. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, una mezcla de dos rotámeros interconvertibles): 0,95 (ancho, 3H, CH₃), 1,74 y 1,82 (dos m sin res., 2 x 1H, CH₂), 4,0 (m sin res., 1H, CH₂Br), 4,21 y 4,35 (dos m sin res., 2 x 0,5H, CH₂Br), 4,97 (q, 1H, CH), 7,1 (ancho, 0,5H), 7,24 (ancho, 0,5H), 7,28-7,21 (m ancho, 11,5H), 7,89 (ancho, 0,5H), 8,25 (ancho, 1H), 9,28 (d, 1H, NH).
- 15 Los siguientes compuestos se obtuvieron de manera análoga:



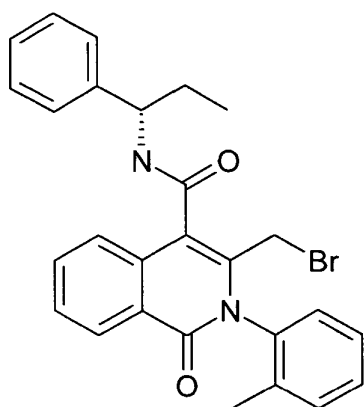
((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-bromometil-8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (m/z) 511,3 (MH^+ , ^{79}Br); $t_R = 1,68$.



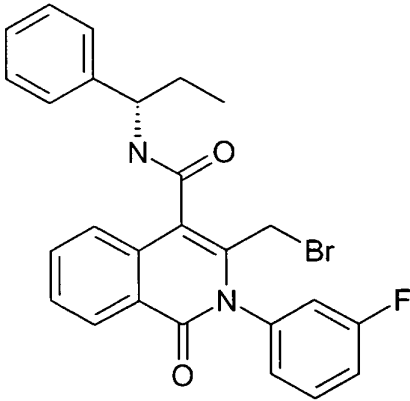
5 *((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-bromometil-2-(2-fluoro-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.*

El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (m/z) 493,3 (MH^+ , ^{79}Br); $t_R = 1,62$.



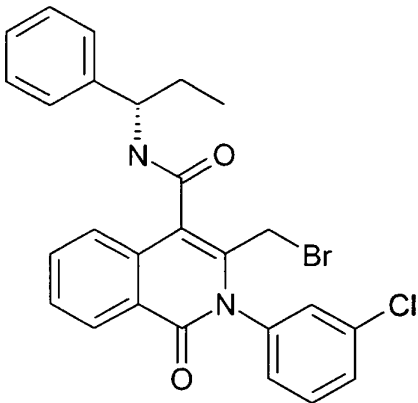
((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-bromometil-1-oxo-2-o-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (m/z) 489,3 (MH^+ , ^{79}Br); $t_R = 1,65$.



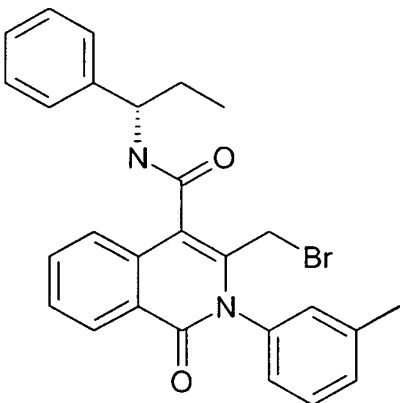
((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-bromometil-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 493,5 (MH⁺, ⁷⁹Br); t_R = 0,80 (método B).



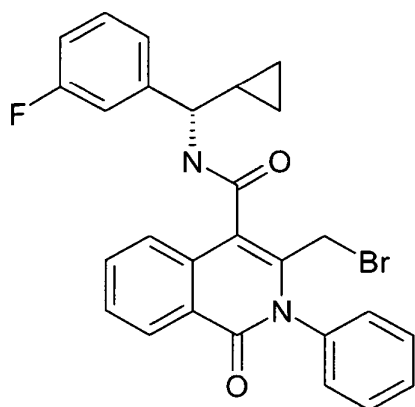
5 *((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-bromometil-1-(3-cloro-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.*

LC-MS (m/z) 511,5 (MH⁺, ⁸¹Br); t_R = 0,84 (método B).



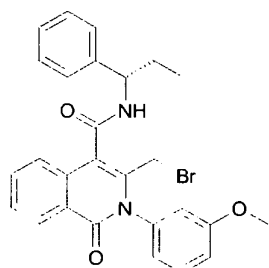
((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-bromometil-1-oxo-2-m-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 489,2 (MH⁺, ⁷⁹Br); t_R = 0,86 (método B).



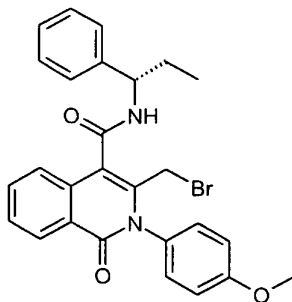
[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-bromometil-1-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 505,1 (MH⁺); t_R = 1,62.



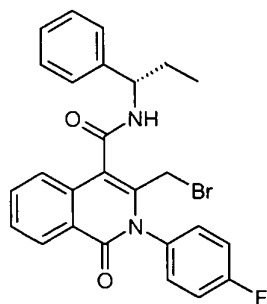
5 *((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-bromometil-2-(3-metoxi-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.*

El producto se purificó mediante cromatografía rápida con SiO₂ (gradiente de heptano - acetato de etilo) y se usó en la siguiente etapa directamente.



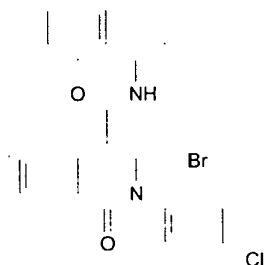
((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-bromometil-2-(4-metoxi-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

10 El producto se purificó mediante cromatografía rápida con SiO₂ (gradiente de heptano - acetato de etilo). LC-MS (m/z) 505,1 y 507,2 (MH⁺); t_R = 1,52.



((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-bromometil-2-(4-fluoro-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

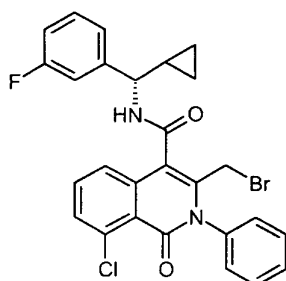
El producto se purificó mediante cromatografía rápida con SiO₂ (gradiente de heptano - acetato de etilo). LC-MS (m/z) 493,3 y 495,3 (MH⁺); t_R = 1,54.



5

((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-bromometil-2-(4-cloro-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

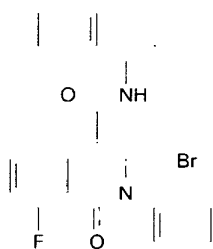
LC-MS (m/z) 509,2 y 511,1 (MH⁺); t_R = 1,63.



10

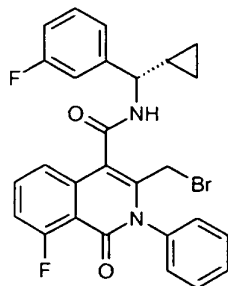
[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-bromometil-8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 539,1 y 541,4 (MH⁺); t_R = 1,69.



((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-bromometil-8-fluoro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

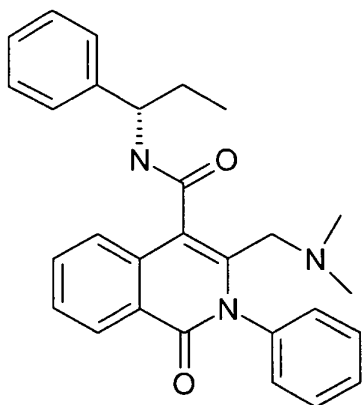
LC-MS (m/z) 493,3 y 495,2 (MH⁺); t_R = 1,52.



[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-bromometil-fluoro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

5 LC-MS (m/z) 523,5 y 525,6 (MH⁺); t_R = 1,56.

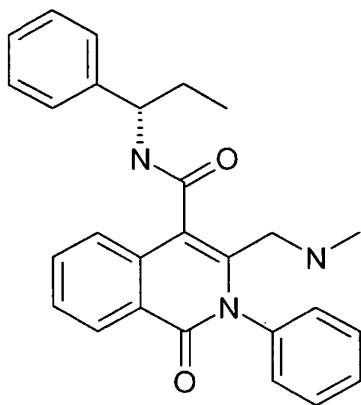
Compuestos de la invención



2a ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-dimetilaminometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

10 Una mezcla de ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-bromometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico (70 mg, 0,147 mmol) y dimetilamina (1 ml de disolución del 33% en etanol abs., exceso) se mantuvo a 50 °C durante 10 min y después se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en metanol y se hizo pasar a través de una columna de intercambio catiónico SGX (1 g, forma RSO₃H). Las impurezas sin carga se eluyeron con metanol, y el producto se eluyó con NH₃ 4 M en metanol para proporcionar 53 mg de un sólido vítreo incoloro. Se purificó adicionalmente mediante cromatografía rápida con SiO₂ (5 g, gradiente de 1,2-dicloroetano - 10% de acetato de etilo en 1,2-dicloroetano) para proporcionar 45 mg de un sólido incoloro. Rendimiento del 70%. LC-MS (m/z) 440,1 (MH⁺); t_R = 0,88. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆, T = 333 K): 0,92 (t, 2H), 1,83 (dos m solapantes, 2H), 1,66 (s, 6H), 2,96 y 3,08 (dos d de CH_AH_BN, 2H), 4,96 (q, 1H), 7,19-7,56 (m, 12H), 7,68 (t, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,75 (d, 1H).

15



2b ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metilaminometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

Una mezcla de ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-bromometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico (4,7 mg, 0,01 mmol y metilamina (1 ml de disolución 2 M en tetrahydrofurano, exceso) se mantuvo a temperatura ambiente durante 20 min y después se evaporó a vacío. El producto se usó para los ensayos biológicos sin purificación adicional. LC-MS (m/z) 426,3 (MH⁺); t_R = 0,85.

Se prepararon los siguientes derivados de 3-aminometilo de manera análoga a partir de los derivados de 3-bromometilo correspondientes y 1,2 - 5 equivalentes molares de amina primaria o secundaria alifática o aromática adecuada en tetrahydrofurano como disolvente a temperatura ambiente. Las reacciones se monitorizaron mediante LC-MS. En varios casos se usaron tiempos de reacción más largos, o la mezcla de reacción se calentó a 50 °C y/o se añadió diisopropiletilamina (2 eq.) como base. Tras la evaporación de la mezcla de reacción, los compuestos tuvieron una pureza suficiente, tal como se detecta mediante LC-MS analítica; de otra manera, se llevó a cabo una purificación adicional mediante una columna SCX o mediante LC-MS preparativa.

Lista de compuestos del ejemplo 2

	Nombre químico	t _R (min)	PM	m/z (MH ⁺)
2c	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-etilaminometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,45 (método B)	439,6	440,6
2d	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-ciclopropilaminometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,49 (método B)	451,6	452,1
2e	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[(ciclopropilmetil-amino)-metil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,51 (método B)	465,6	466,4
2f	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,99	477,6	478,1
2g	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,14	586,7	587,5
2h	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,35	574,7	575,6
2i	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-formil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,12	508,6	509,3
2j	Éster etílico de ácido 4-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico	1,33	552,7	553,7
2k	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,87	494,6	495,7
2l	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(1,3,4,9-tetrahidro-beta-carbolin-2-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,27	566,7	567,7
2m	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-piperazin-1-ilmetil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,86	480,6	481,2
2n	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(3-metil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,88	494,6	495,7
2o	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,9	508,7	509,3
2p	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-bencil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,02	570,7	571,5

ES 2 378 911 T3

2q	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,92	591,8	592,4
2r	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-morfolin-4-ilmetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,08	481,6	482,2
2s	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,3-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,21	509,6	510,2
2t	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-tiomorfolin-4-ilmetil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,22	497,7	498,8
2u	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,01	537,7	538,4
2v	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-piperidin-1-ilmetil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1	479,6	480,3
2w	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(2-metil-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,07	493,6	494,4
2x	((S)-1-fenilpropil)-amida de ácido 3-(2,6-dimetil-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,09	507,7	508,4
2y	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(2-hidroximetil-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,93	509,6	510,3
2z	Éster etílico de ácido 1-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperidin-3-carboxílico	1,14	551,7	552,4
2aa	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(3-metil-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,09	493,6	494,5
2ab	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,83	495,6	496,5
2ac	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(4-fenil-piperidin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,27	555,7	556,5
2ad	Éster etílico de ácido 1-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico	1,11	551,7	552,5
2ae	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-metil-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,1	493,6	494,6
2af	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(4-piridin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,97	557,7	558,4
2ag	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(octahidro-quinolin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,18	533,7	534,4
2ah	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-azepan-1-ilmetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,08	493,6	494,6
2ai	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(3-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,88	495,6	496,5
2aj	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2,4-dimetil-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,45	584,8	585,5

ES 2 378 911 T3

2ak	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(3,4-dimetil-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,29	584,8	585,6
2al	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-dimetilamino-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,81	522,7	523,5
2am	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,47	584,8	585,6
2an	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,42	574,7	575,4
2ao	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(3-metoxi-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,32	586,7	587,3
2ap	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(4-m-tolil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,33	570,7	571,7
2aq	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,11	586,7	587,6
2ar	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-(4-fenetil-piperazin-1-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,09	584,8	585,5
2as	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,18	558,7	559,3
2at	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,43	581,7	582,7
2au	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,54	591,2	591,3
2av	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-((1S,3R,5R)-3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,88	521,7	522,7
2aw	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,07	522,6	523,5
2ax	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,89	508,7	509,2
2ay	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,89	508,7	509,2
2az	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-((2S,6R)-2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,21	509,6	510,2
2ba	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2,4-difluoro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,48	592,7	593,6
2bb	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(3-dimetilamino-propil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,76	565,8	566,7
2bc	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,91	522,7	523,5
2bd	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(3-aza-biciclo[3.2.2]non-3-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,21	519,7	520,4

ES 2 378 911 T3

2be	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-ciclopentil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,98	548,7	549,6
2bf	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[1,4']bipiperidinil-1'-ilmetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,86	562,8	563,2
2bg	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,22	527,7	528,7
2bh	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2-dimetilamino-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,74	551,7	552,5
2bi	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-hidroximetil-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,86	509,6	510,3
2bj	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(tetrahydro-furano-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,16	578,7	579,9
2bk	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-isobutil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,98	536,7	537,4
2bl	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,91	538,7	539,6
2bm	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,75	593,8	594,7
2bn	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,16	513,6	514,8
2bo	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,72	577,8	578,5
2bp	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,75	591,8	592,5
2bq	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,74	577,8	578,4
2br	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-dimetilcarbamoilmetil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,89	565,7	566,6
2bs	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-2-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,93	534,7	535,4
2bt	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-formil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-1-oxo-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,94	522,6	523,6
2bu	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(4-ciano-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,46	581,7	582,6
2bv	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,77	571,7	572,4
2bw	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(3-pirrolidin-1-il-propil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,75	591,8	592,6
2bx	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(4-piridin-2-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,93	571,7	572,5

ES 2 378 911 T3

2by	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-etanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,38	572,7	573,7
2bz	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-sec-butil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,96	536,7	537,4
2ca	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(1-etil-propil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,01	550,7	551,8
2cb	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2-ciano-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,9	533,7	534,4
2cc	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,31	558,7	559,2
2cd	Éster etílico de ácido {1-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperidin-4-il}-acético	1,12	565,7	566,7
2ce	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(3-fluoro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,48	574,7	575,5
2cf	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-((S)-3-fenil-piperidin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,27	555,7	556,5
2cg	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(pirrolidin-1-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,11	577,7	578,6
2ch	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(morfolin-4-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,04	593,7	594,7
2ci	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,98	509,6	510,2
2cj	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4'-hidroxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2H-[3,4']bipiridinil-1'-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,71	572,7	573,8
2ck	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[4,4']bipiridinil-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,71	572,7	573,8
2cl	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(3H-spiro[isobenzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,25	583,7	584,5
2cm	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,91	509,6	510,1
2cn	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(hexahidro-spiro[benzo[1,3]dioxol-2,4'-piperidin]-1'-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2'-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,27	591,7	592,5
2co	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[4,4']bipiridinil-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,71	556,7	557,4
2cp	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2-dimetilamino-etil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,68	550,7	551,4
2cq	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-dimetilsulfamoil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,43	587,7	588,3
2cr	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,29	529,7	530,3

ES 2 378 911 T3

2cs	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(2-piridin-2-ilmetil-piperidin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,05	570,7	571,6
2ct	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(2-morfolin-4-ilmetil-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,08	578,8	579,8
2cu	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,01	597,7	598,5
2cv	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,95	534,7	535,3
2cw	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,69	592,8	593,5
2cx	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(4-pirimidin-2-il-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,05	572,7	573,5
2cy	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-metil-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,23	547,7	548,5
2cz	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[1,4]diazepan-1-ilmetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,89	494,6	495,7
2da	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-((2S,5R)-2,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,92	508,7	509,2
2db	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-((S)-3-metil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,88	494,6	495,7
2dc	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-((R)-3-metil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,88	494,6	495,7
2dd	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[3-(3-cloro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,11	591,2	591,4
2de	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(1H-indol-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,1	595,7	596,6
2df	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,09	494,6	495,7
2dg	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(1H-indol-5-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,04	595,7	596,7
2dh	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(6,9-diaza-spiro[4.5]dec-9-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,97	534,7	535,3
2di	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(1,4-diaza-spiro[5.5]undec-4-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,01	548,7	549,7
2dj	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(3-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,96	522,7	523,5
2dk	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(3,3-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,9	508,7	509,2
2dl	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[3-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,05	574,7	575,4

ES 2 378 911 T3

2dm	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(3-p-tolil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,08	570,7	571,7
2dn	Éster terc-butílico de ácido 4-(1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico	1,49	580,7	581,9
2do	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-metilcarbamoilmetil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,86	551,7	552,9
2dp	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-dimetilaminometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,95	474,0	474,6
2dr	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-ciclopentilaminometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,03	479,6	480,4
2ds	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-ciclohexilaminometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolino-4-carboxílico	1,1	493,6	494,4
2dt	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-metil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,84	469,6	470,6
2du	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-imidazol-1-ilmetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,86	462,6	463,4
2dv	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,88	476,6	477,3
2dw	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-metil-imidazol-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,89	476,6	477,3
2dx	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(2,5-dihidro-pirrol-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,92	463,6	464,5
2dy	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(2,5-dimetil-2,5-dihidro-pirrol-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,06	491,6	492,4
2dz	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-pirrolidin-1-ilmetil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,92	465,6	466,3
2ea	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(tiazol-2-ilaminometil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,88	494,6	495,6
2eb	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(pirimidin-4-ilaminometil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,85	489,6	490,4
2ec	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(terc-butilamino-metil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1	467,6	468,7
2ed	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilamino)-metil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,91	483,6	484,3
2ee	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(isopropilamino-metil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,93	453,6	454,3
2ef	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-metil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,86	469,6	470,5
2eg	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[(1-hidroximetil-propilamino)-metil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,92	483,6	484,4

ES 2 378 911 T3

2eh	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,13	481,6	482,2
2ei	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-prop-2-inilaminometil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,95	449,6	450,2
2ej	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-alilaminometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,94	451,6	452,4
2ek	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[(metil-prop-2-inil-amino)-metil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,22	463,6	464,5
2el	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-dialilaminometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,19	491,6	492,4
2em	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-dietilaminometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,98	467,6	468,5
2en	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[(isopropil-metil-amino)-metil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,96	467,6	468,7
2eo	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[(S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-metil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,86	469,6	470,5
2ep	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[(R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-metil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,87	469,6	470,5
2eq	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,96	483,6	484,4
2er	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[(R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,85	481,6	482,3
2es	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[(S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,84	481,6	482,3
2et	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[(ciclopentil-metil-amino)-metil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,09	493,6	494,5
2eu	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[(2-hidroxi-1-metil-etil)-metil-amino]-metil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,89	483,6	484,4
2ev	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-metil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,89	483,6	484,4
2ew	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[[etil-metil-amino)-metil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,92	453,6	454,4
2ex	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-ciclobutilaminometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,98	465,6	466,4
2ey	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-azetidín-1-ilmetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,86	451,6	452,3
2ez	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-terc-butil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,91	536,7	537,3
2fa	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,86	524,7	525,6

ES 2 378 911 T3

2fb	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-{4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,86	568,7	569,6
2fc	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,77	660,1	660,8
2fd	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,45	626,6	626,5
2fe	Éster bencílico de ácido 4-[1-oxo-2-fenil-4-((S)-1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico	1,57	614,7	615,4
2ff	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(3-morfolin-4-il-propil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,74	607,8	609,0
2fg	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(3-piperidin-1-il-propil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,76	605,8	607,1
2fh	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,05	632,8	633,9
2fi	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(3-hidroxi-propil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,3-dihidro-isoquinolin-1-carboxílico	0,86	538,7	539,4
2fj	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2,3-dihidroxi-propil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,84	554,7	555,7
2fk	Éster terc-butílico de ácido (2-oxo-2-{4-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperazin-1-il}-etil)-carbámico	1,39	637,8	638,5
2fl	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(1H-indazol-5-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,99	596,7	597,7
2fm	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(4-quinolin-6-il-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,95	607,8	608,7
2fn	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(6,7-dimetoxi-quinazolin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,06	668,8	669,3
2fo	Éster de terc-butílico de ácido 4-{4-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperazin-1-il}-piperidin-1-carboxílico	1,09	663,9	664,8
2fp	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-{4-[2-(4-cloro-fenoxi)-etil]-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,19	635,2	635,9
2fq	Éster terc-butílico de ácido {4-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperazin-1-il}-acético	1,08	594,8	595,9
2fr	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,96	592,7	593,6
2fs	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2-hidroxi-propil)-piperazin-1-ilmetil]-4-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-1-carboxílico	0,86	538,7	539,5
2fu	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,03	683,8	684,7
2fv	Éster terc-butílico de ácido (2-{4-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperazin-1-il}-etil)-carbámico	1,06	623,8	624,5

ES 2 378 911 T3

2fw	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-{4-[2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etil]-piperazin-1-ilmetil}-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,85	592,7	593,7
2fx	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-{4-[(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-fenilmetil]-piperazin-1-ilmetil}-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,21	708,9	709,4
2fy	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-il-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,48	614,8	615,4
2fz	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,2	614,7	615,3
2ga	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(4-metil-quinolin-2-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,15	621,8	622,7
2gb	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(piridin-2-ilcarbamoilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,93	614,7	615,4
2gc	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(6-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,21	662,2	662,8
2gd	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-carbamoilmetil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,85	537,7	538,5
2ge	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-hidroxi-4-fenil-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,12	571,7	572,6
2gf	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,23	606,2	606,8
2gg	Ácido 1-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico	0,9	523,6	524,5
2gh	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-ciano-4-fenil-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,59	580,7	581,9
2gi	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-bencil-4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,16	585,7	586,0
2gj	Éster etílico de ácido 1-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-4-fenil-piperidin-4-carboxílico	1,35	627,8	628,5
2gk	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(fenil-propionil-amino)-piperidin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,17	626,8	627,6
2gl	Éster terc-butílico de ácido metil-{1-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperidin-4-il}-carbámico	1,25	608,8	609,8
2gm	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperidin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,72	576,8	577,5
2gn	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-{4-[5-(4-fluoro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piperidin-1-ilmetil}-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,22	641,7	642,3
2go	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,96	624,7	625,5
2gp	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(3-pirazin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,04	625,7	626,5

2gq	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,04	624,7	625,5
2gr	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4'-hidroxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,83	572,7	573,5
2gs	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(spiro[isocroman-1,4'-piperidin]-1'-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,24	597,8	598,6
2gt	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-hidroxi-4-(3-metoxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,13	601,7	602,4
2gu	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(3-cloro-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,23	606,2	606,8
2gv	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(6-cloro-3H-spiro[isobenzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,36	618,2	618,4
2gw	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-[[4-cloro-3-(4-fluoro-fenil)-indan-1-il]-metil-amino]-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,36	753,4	753,4
2gx	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(1-acetil-spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,15	624,8	625,6
2gy	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(1-acetil-5-fluoro-spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,2	642,8	643,4
2gz	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-8-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,15	625,8	626,6
2ha	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-acetilamino-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,83	536,7	537,4
2hb	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-(1-oxo-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-8-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,85	548,7	549,7
2hc	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-hidroxi-4-(3-trifluorometil-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,29	639,7	640,3
2hd	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,3	547,6	548,4
2he	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,7	605,8	607,0
2hf	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(5-isopropil-3H-spiro[isobenzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,48	625,8	626,6
2hg	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(acetil-metil-amino)-4-fenil-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,13	626,8	627,7
2hh	Éster terc-butílico de ácido 4-{1-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperidin-4-il}-piperazin-1-carboxílico	1,03	663,9	664,7
2hi	Éster terc-butílico de ácido (2-{1-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperidin-4-il}-etil)-carbámico	1,19	622,8	623,5
2hj	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-metilamino-4-fenil-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,01	584,8	585,5

ES 2 378 911 T3

2hk	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-acetilamino-4-fenil-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,06	612,8	613,3
2hl	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-acetilamino-4-(3-fluoro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,06	630,8	631,5
2hm	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-[4-(4-oxo-piperidin-1-carbonil)-piperidin-1-ilmetil]-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,89	604,7	605,3
2hn	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4,4']bipiperidinil-1-ilmetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,7	562,8	563,2
2ho	Éster terc-butílico de ácido {1-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperidin-4-il}-carbámico	1,15	594,8	595,8
2hp	[Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-[1,4']bipiperidinil-1'-ilmetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,95	592,8	593,5
2hq	[Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 1-oxo-3-(4-fenetil-piperazin-1-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,15	614,8	615,5
2hr	[Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,97	552,7	553,8
2hs	[Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-3-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,81	623,8	624,6
2ht	[Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,78	607,8	608,9
2hu	[Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,82	621,8	622,6
2hv	[Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,8	607,8	608,8
2hw	[Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(4-piridin-4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,84	601,7	602,6
2hx	[Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-(4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[4,4']bipiridinil-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,77	602,7	603,7
2hy	[Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,75	622,8	623,7
2hz	[Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-[4-hidroxi-4-(3-metoxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,17	631,7	632,6
2ia	[Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-[4-(acetil-metil-amino)-4-fenil-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,18	656,8	657,8
2ib	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-1-oxo-3-(4-fenetil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,12	602,8	603,8
2ic	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-3-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,96	540,7	541,7
2id	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[1,4']bipiperidinil-1'-ilmetil-2-(2-fluoro-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1	580,7	581,7

ES 2 378 911 T3

2ie	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,82	611,8	612,5
2if	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,76	595,8	596,8
2ig	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-1-oxo-3-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,81	609,8	610,5
2ih	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-1-oxo-3-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,8	595,8	596,7
2ii	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-1-oxo-3-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,84	589,7	590,4
2ij	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-3-(4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[4,4']bipiridinil-1-ilmetil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,85	590,7	591,3
2ik	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,76	610,8	611,7
2il	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-3-[4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,21	619,7	620,3
2im	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-o-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,82	607,8	608,8
2in	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-2-o-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,81	605,8	606,9
2io	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-2-o-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,84	585,7	586,4
2ip	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-3-(4-fenetil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,13	602,8	603,8
2iq	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-3-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,96	540,7	541,3
2ir	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[1,4']bipiperidinil-1'-ilmetil-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,98	580,7	581,8
2is	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,81	611,8	612,6
2it	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,75	595,8	596,8
2iu	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-3-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,8	609,8	610,7
2iv	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-3-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,79	595,8	596,8
2iw	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-3-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,83	589,7	590,2
2ix	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,73	610,8	611,6

ES 2 378 911 T3

2iy	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-3-[4-hidroxi-4-(3-metoxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,18	619,7	620,7
2iz	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(acetil-metil-amino)-4-fenil-piperidin-1-ilmetil]-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,2	644,8	645,7
2ja	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-3-(4-fenetil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,17	619,2	619,4
2jb	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-cloro-fenil)-3-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1	557,1	557,5
2jc	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[1,4']bipiperidinil-1'-ilmetil-2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,04	597,2	597,8
2jd	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-cloro-fenil)-3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,86	628,2	628,6
2je	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-cloro-fenil)-3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,79	612,2	612,2
2jf	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-3-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,84	626,2	626,7
2jg	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-3-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,83	612,2	612,4
2jh	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-3-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,88	606,2	606,1
2ji	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-cloro-fenil)-3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,78	627,2	627,4
2jj	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-cloro-fenil)-3-[4-hidroxi-4-(3-metoxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,23	636,2	636,7
2jk	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(acetil-metil-amino)-4-fenil-piperidin-1-ilmetil]-2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,26	661,2	662,0
2jl	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-(4-fenetil-piperazin-1-ilmetil)-2-m-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,15	598,8	599,6
2jm	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[1,4']bipiperidinil-1'-ilmetil-1-oxo-2-m-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,96	576,8	577,5
2jn	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-m-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,83	607,8	609,0
2jo	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-m-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,78	591,8	592,6
2jp	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-2-m-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,83	605,8	607,1
2jq	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-2-m-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,81	591,8	592,6
2jr	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-2-m-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,85	585,7	586,0

ES 2 378 911 T3

2js	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-m-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,73	606,8	608,1
2jt	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-hidroxi-4-(3-metoxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-m-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,18	615,8	616,3
2ju	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(acetil-metil-amino)-4-fenil-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-m-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,19	640,8	641,7

Lista de compuestos del ejemplo 2, continuación

	Nombre químico	t_R (min)	PM	m/z (MH⁺)
2ka	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-(4-terc-butil-piperazin-1-ilmetil)-8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,06	601,2	601,5
2kb	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,01	557,1	557,5
2kc	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-(4-isobutil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,07	571,2	571,7
2kd	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-(octahidro-pirido(1,2-a)pirazin-2-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,03	569,1	569,6
2ke	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-(4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[4,4']bipiridinil-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,8	607,2	607,9
2kf	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,04	569,1	569,8
2kg	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,75	627,2	627,4
2kh	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-[1,4]diazepan-1-ilmetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,98	529,1	529,3
2ki	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-((S)-3-metil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,98	529,1	529,2
2kj	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-imidazol-1-ilmetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,92	497,0	497,4
2kk	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-(4-metil-imidazol-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,97	511,0	511,3
2kl	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(terc-butilamino-metil)-8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,06	502,1	502,5
2km	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-(isopropilamino-metil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1	488,0	488,6
2kn	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-[4-hidroxi-4-(3-metoxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,2	636,2	636,8
2ko	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-terc-butil-piperazin-1-ilmetil)-8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,03	571,2	571,4

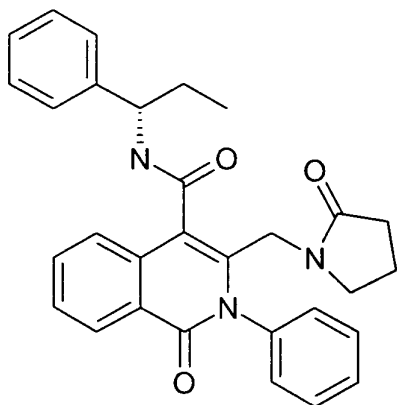
ES 2 378 911 T3

2kp	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-benzoimidazol-1-ilmetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,02	512,6	513,3
2kq	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-pirazol-1-ilmetil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,54	462,6	463,4
2kr	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,65	476,6	477,3
2ks	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,23	463,5	464,4
2kt	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-metoxi-fenil)-1-oxo-3-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,82	601,7	602,7
2ku	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-metoxi-fenil)-3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,8	623,8	624,5
2kv	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-1-oxo-3-(4-fenetil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,13	602,8	603,8
2kw	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-3-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-1-carboxílico	0,95	540,7	541,7
2kx	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[1,4']bipiperidinil-1'-ilmetil-2-(4-fluoro-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,98	580,7	581,9
2ky	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,79	611,8	612,6
2kz	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,74	595,8	596,8
2la	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-1-oxo-3-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,78	595,8	596,7
2lb	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-3-[4-hidroxi-4-(3-metoxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,18	619,7	620,4
2lc	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-cloro-fenil)-1-oxo-3-(4-fenetil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,17	619,2	619,3
2ld	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-cloro-fenil)-3-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,99	557,1	557,4
2le	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[1,4']bipiperidinil-1'-ilmetil-2-(4-cloro-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,04	597,2	597,8
2lf	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-cloro-fenil)-3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,85	628,2	628,6
2lg	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-cloro-fenil)-3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,77	612,2	612,3
2lh	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-cloro-fenil)-1-oxo-3-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,84	626,2	626,8
2li	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-cloro-fenil)-1-oxo-3-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,81	612,2	612,6

2lj	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-terc-butil-piperazin-1-ilmetil)-8-fluoro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,96	554,7	555,7
2lk	((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-ciclopropilaminometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,61 (método B)	486,0	486,4
2ll	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-(4-terc-butil-piperazin-1-ilmetil)-8-fluoro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	0,98	584,7	585,5
2lm	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-2-fenil-3-piperazin-1-ilmetil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico (*)	0,89	528,6	529,4
2ln	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-3-(3-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,14	528,6	528,8
2lo	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-3-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico	1,13	542,6	543,5

(*): Se usó 1-(terc-butoxicarbonil)piperazina como amina y el grupo BOC se eliminó en la siguiente etapa mediante HCl 2 M en éter dietílico y metanol (1:1) a t.a.

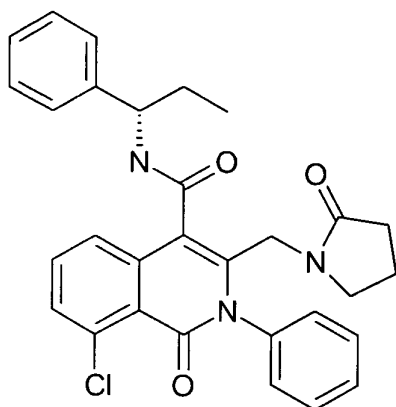
Ejemplo 3



5 **3a** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

A una disolución de 2-pirrolidinona (0,1 ml) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió hidruro sódico (20 mg, dispersión del 60% en aceite mineral). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que cesó la generación de gas, y después se añadió ((S)-1-fenil-propil)-amida de ácido 3-bromometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico (30 mg). Después de 30 min se añadió ácido acético (0,05 ml), y los compuestos volátiles se eliminaron a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía rápida con SiO₂ (5 g, 1,2-dicloroetano y después gradiente del 50% al 100% de acetato de etilo en heptano) para proporcionar 17 mg de un sólido blanco. Rendimiento del 56%. LC-MS (m/z) 480,5 (MH⁺); t_R = 1,21.

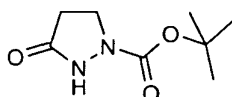
El siguiente compuesto se obtuvo de manera análoga:



3b ((S)-1-Fenil)-propil)-amida de ácido 8-cloro-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

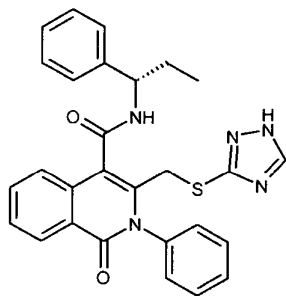
LC-MS (m/z) 514,7 (MH⁺); t_R = 1,33.

5 Síntesis de intermedios:



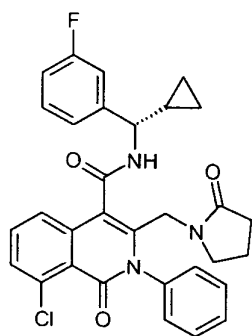
Éster terc-butílico de ácido 3-oxo-pirazolidin-1-carboxílico.

10 A una mezcla de hidrocloreuro de 3-pirazolidinona (55,3 mg, 0,45 mmol), Na₂CO₃ (133 mg, 1,24 mol), agua (0,5 ml) y dioxano (0,054 ml) se le añadió anhídrido de BOC (101 mg, 0,46 mmol) en dioxano (0,16 ml) y se agitó a t.a. durante la noche. Se filtró, se evaporó y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 1,4 (s, 9H), 2,32 (t, J=9 Hz, 2H), 3,6 (t, J=9 Hz, 2H).



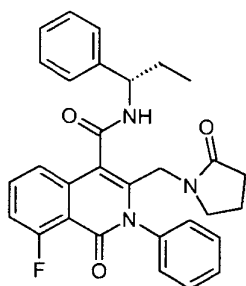
3c ((S)-1-Fenil)-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(1H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

15 LC-MS (m/z) 496,6 (MH⁺); t_R = 0,64 (método B).



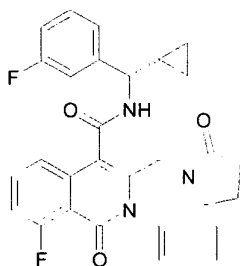
3d [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-cloro-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

- 5 LC-MS (m/z) 544,3 (MH⁺); t_R = 1,39. ¹H RMN (250 MHz, 70 °C, DMSO-d₆): 0,4-0,64 (m, 4H), 1,28 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 2,89 (ancho, 1H), 3,06 (H₂O), 4,02-4,14 (ancho, 2H), 4,51 (t, J=8,6 Hz, 1H), 7,08 (dt, 1H), 7,2-7,3 (m, 4H), 7,37-7,7 (m, 7H), 9,07 (d, J=8,1 Hz, 1H, NH).



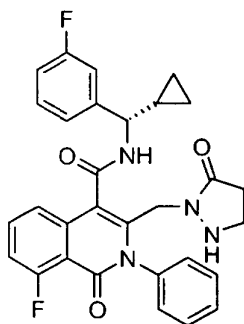
3e ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

- 10 LC-MS (m/z) 498,8 (MH⁺); t_R = 1,23, t_R = 0,68 (método B). ¹H RMN (250 MHz, 70 °C, DMSO-d₆): 0,93 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,66-2,0 (m, 6H), 2,84 (t ancho, 1H), 3,01 (señal de H₂O solapada), 3,98-4,08 (ancho, 2H), 4,97 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,2-7,54 (m, 12 H), 7,69 (m, 1H), 8,77 (d, J=7,9 Hz, 1H, NH).



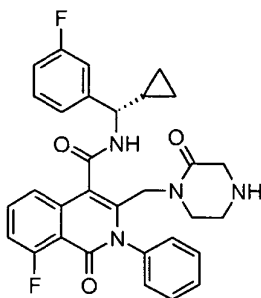
- 15 **3f** [(S)-Ciclopropil-(3,5-difluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 528,7 (MH⁺); t_R = 1,29, t_R = 0,7 (método B). ¹H RMN (250 MHz, 80 °C, DMSO-d₆): 0,37-0,62 (m, 4H), 1,25 (m, 1H), 1,71 (quinteto, J=7,5 Hz, 2H), 1,94 (t, J=7,9 Hz, 2H), 2,85 (ancho, 2H), 2,94 (H₂O), 4,05 (ancho, 2H), 4,5 (t, J=8,6 Hz, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,17-7,32 (m, 5H), 7,32-7,52 (m, 5H), 7,7 (m, 1H), 8,97 (d, J=8,1 Hz, 1H, NH).



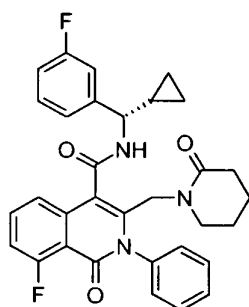
3g [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-3-(5-oxo-pirazolidin-1-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

- 5 Se usó éster terc-butílico de ácido 3-oxo-pirazolidin-1-carboxílico en la reacción de acoplamiento favorecida por NaH. El grupo BOC del intermedio obtenido éster terc-butílico de ácido 2-(4-[[[S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamoyl-8-fluoro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-3-oxo-ilazolidin-1-carboxílico se eliminó con HCl 2 M en éter etílico - metanol (1:1) a t.a., 30 min, y el compuesto del título se purificó mediante LC-MS preparativa. LC-MS (m/z) 529,3 (MH⁺); t_R = 1,15.



- 10 **3h** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-3-(2-oxo-piperazin-1-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

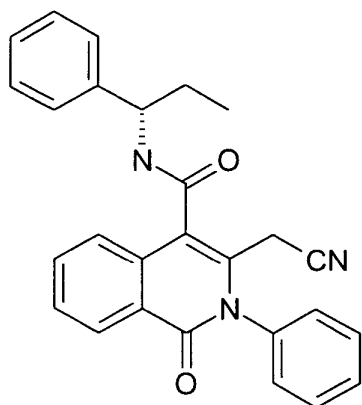
El compuesto del título se preparó de manera análoga a partir de 2-oxo-4-(terc-butoxicarbonil)piperazina, seguido de la eliminación del grupo BOC. LC-MS (m/z) 543,6 (MH⁺); t_R = 0,84.



- 15 **3i** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-3-(2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

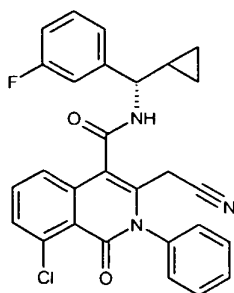
El compuesto del título se preparó de manera análoga a partir de 2-piperidona. LC-MS (m/z) 542,5 (MH⁺); t_R = 1,35.

Ejemplo 4



4a ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-cianometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

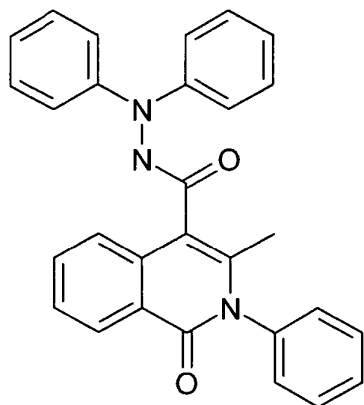
A una disolución de ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-bromometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico (83 mg, 0,174 mmol) en THF (1,5 ml, anhidro) y DMF (1,5 ml, anhidro) se le añadió cianuro sódico (83 mg, exceso). Después de 5 min la suspensión obtenida se vertió en agua (50 ml), seguido por la adición de heptano (20 ml). El producto bruto se separó mediante filtración y se purificó mediante cromatografía rápida con SiO₂ (5 g, 1:1 de EA-heptano) para proporcionar 50 mg de un sólido incoloro, rendimiento del 68%. LC-MS (m/z) 422,4 (MH⁺); t_R = 1,39. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆, T = 343 K): 0,94 (t, 3H), 1,78 y 1,85 (dos qui solapantes de ABX₄, 2H, CH₂ de Et), 3,45 y 3,54 (dos d de AB, 2H, CH₂CN), 4,98 (q, 1H), 7,22-7,44 (m, 8H), 7,53-7,64 (m, 4H), 7,72 (dt, 1H), 8,25 (dd, 1H), 9,05 (d, 1H).



4b [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-cloro-3-cianometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 486,5 (MH⁺); t_R = 1,81.

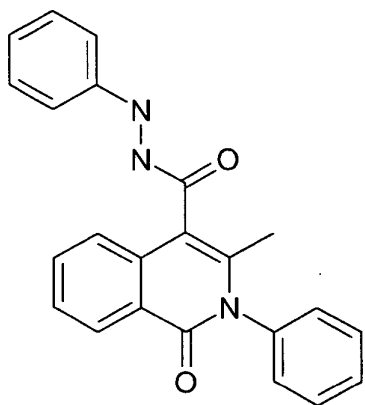
15 Ejemplo 5



5a N',N'-Difenil-hidrazida de ácido 3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

Una mezcla de cloruro de 3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carbonilo (la síntesis se describió anteriormente en el ejemplo **1a**) (25 mg, 0,08 mmol) e hidrocloreto de 1,1-difenilhidrazina (56 mg, 0,25 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 ml) se calentó con irradiación de microondas durante 20 min a 140 °C. Los compuestos volátiles se eliminaron a vacío y el producto se purificó mediante LC-MS preparativa para proporcionar 14 mg de un sólido incoloro. LC-MS (m/z) 446,7 (MH⁺); t_R = 1,58.

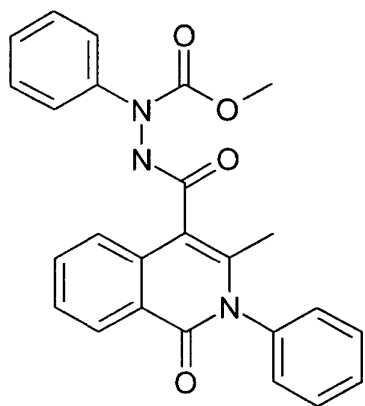
5



N'-Fenil-hidrazida de ácido 3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico. [740-170]

El compuesto del título se preparó de manera análoga. LC-MS (m/z) 370,2 (MH⁺); t_R = 1,15. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 2,01 (s, 3H), 6,76 (t, 1H), 6,83 (d, 2H), 7,2 (t, 2H), 7,33 (ancho, 2H), 7,5-7,62 (m, 5H), 7,83 (t, 1H), 8,11 (ancho, 1H), 8,24 (d, 1H), 10,33 (s, 1H).

10

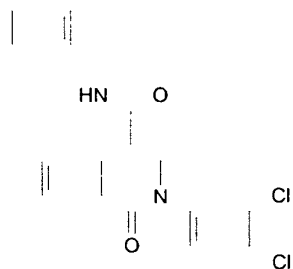


5b Éster metílico de ácido *N'*-(3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carbonil)-*N*-fenil-hidrazinacarboxílico.

Una mezcla de *N'*-fenil-hidrazida de ácido 3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico (**5a**, 490 mg, 1,3 mmol) y cloroformiato de metilo (0,6 ml, 8 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se calentó con irradiación de microondas durante 10 min a 100 °C. Los compuestos volátiles se eliminaron a vacío, y el producto se purificó mediante cromatografía rápida (SiO₂, gradiente de heptano - 1:1 de acetato de etilo/heptano) para proporcionar 190 mg de un sólido. LC-MS (m/z) 428,8 (MH⁺); t_R = 1,22.

15

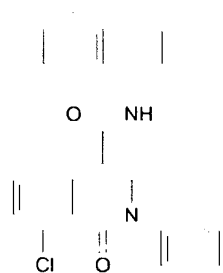
Ejemplo 6



6a ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

Una mezcla de 4-acetil-3-((S)-1-fenil-propilamino)-isocromen-1-ona (60 mg) y 3,4-dicloroanilina (250 mg) en acetoni-
trilo (0,5 ml) se calentó con irradiación de microondas a 160 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se repartió
5 entre HCl 2 M (3 ml) y acetato de etilo (3 ml). La disolución orgánica se absorbió en SiO₂ (600 mg) y se sometió a
cromatografía rápida con SiO₂ (20 g) con gradiente de heptano - acetato de etilo para proporcionar 22 mg del com-
puesto del título en forma de un sólido blanco. LC-MS (m/z) 465,4 y 467,4 (MH⁺); t_R = 1,63.

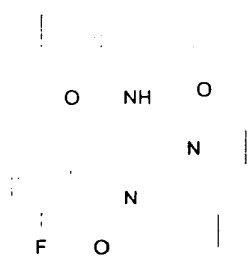
Los siguientes compuestos se obtuvieron de manera análoga a partir de los compuestos correspondientes de la
fórmula general XXIII y anilinas adecuadas de la fórmula general VI:



10

((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico (1i).

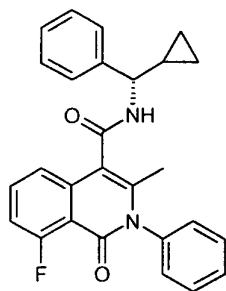
El compuesto del título y su método alternativo de preparación se describieron en el ejemplo 1i.



15

6b ((S)-Ciclopropil-fenil-metil)-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquino-
lin-4-carboxílico.

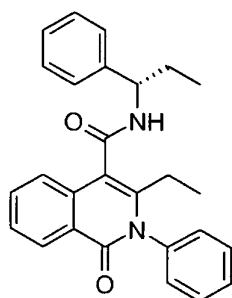
LC-MS (m/z) 510,3 (MH⁺); t_R = 1,25.



6c ((S)-Ciclopropil-fenil-metil)-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 427,3 (MH⁺); t_R = 1,39.

Ejemplo 7



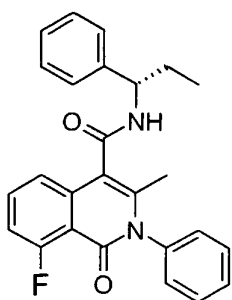
5

7a ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-etil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

Una mezcla sellada de ácido 2-[2-oxo-1-((S)-)1-fenil-propilcarbamoil]-butil]-benzoico (82 mg, 0,2 mmol) y anilina (0,3 ml, 3,3 mmol) en acetonitrilo (0,3 ml) se calentó con irradiación de microondas a +160 °C durante 10 min. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y HCl ac. 3 M (2 x 8 ml), NaHCO₃ ac. sat. (2 x 10 ml) y salmuera, se secó (MSO₄) y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (SiO₂, gradiente de heptano - acetato de etilo) para proporcionar 32 mg del compuesto del título. LC-MS (m/z) 411,5 (MH⁺); t_R = 1,48. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): una mezcla de dos atropisómeros.

10

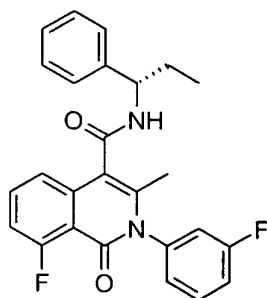
Los siguientes compuestos se obtuvieron de manera análoga mediante la condensación de compuestos de la fórmula general XXV con la anilina adecuada de la fórmula general VI:



15

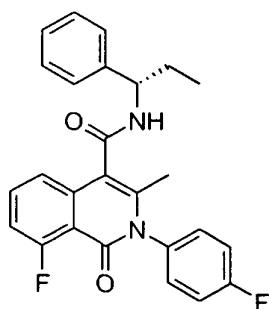
7b ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 415,5 (MH⁺); t_R = 1,39.



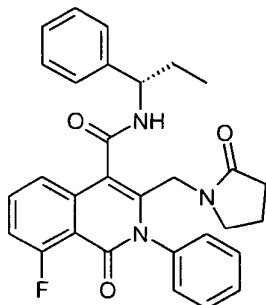
7c ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 433,5 (MH⁺): t_R = 1,41.



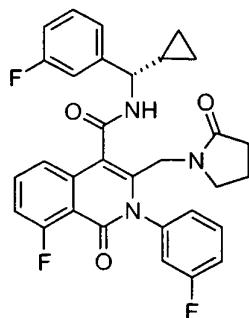
5 **7d** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-fluoro-2-(4-fluoro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 433,6 (MH⁺); t_R = 1,4.



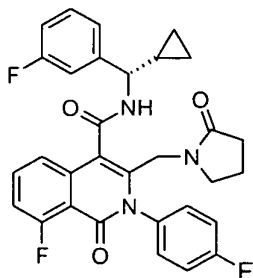
((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico (3e).

10 El compuesto del título y su método alternativo de preparación se describieron anteriormente en el ejemplo 3.



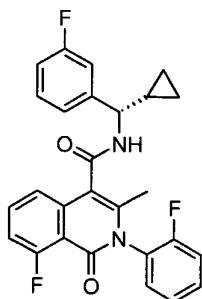
7f [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

El producto del título se aisló mediante TLC preparativa con gel de sílice. LC-MS (m/z) 546,4 (MH⁺): t_R = 0,71 (método B).



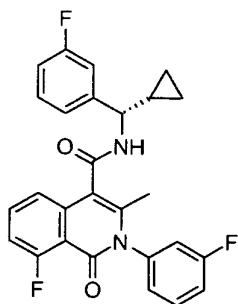
- 5 **7g** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-(4-fluoro-fenil)-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

El producto del título se aisló mediante TLC preparativa con gel de sílice. LC-MS (m/z) 546,3 (MH⁺): t_R = 0,71 (método B).



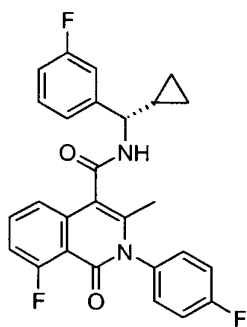
- 10 **7i** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-(2-fluoro-fenil-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 463,3 (MH⁺); t_R = 1,46.



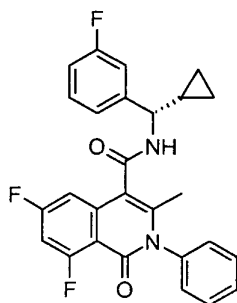
- 15 **7j** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 463,3 (MH⁺); t_R = 1,46.



7k (S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-(4-fluoro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

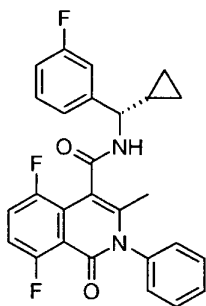
LC-MS (m/z) 463,4 (MH⁺); t_R = 1,45.



5

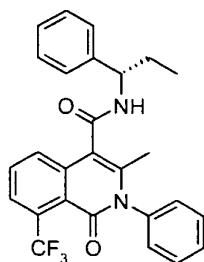
7l [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 6,8-difluoro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 463,2 (MH⁺); t_R = 0,82 (método B).



10 **7m** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 5,8-difluoro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

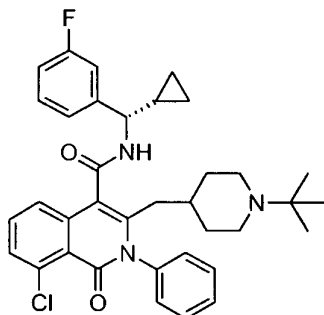
LC-MS (m/z) 463,4 (MH⁺); t_R = 1,39.



7n ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-fenil-8-trifluorometil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 465,3 (MH⁺); t_R = 1,57.

Ejemplo 8



- 5 **8a** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-(1-terc-butil-piperidin-4-ilmetil)-8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

A una mezcla fría (baño de hielo) de 2-(1-terc-butil-piperidin-4-il)-N-fenil-acetamida (250 mg, 0,91 mmol) y 2,6-dimetilpiridina (0,139 ml, 1,2 mmol) en 1,2-dicloroetano (8 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (0,07 ml, 0,8 mmol) y se agitó a 0 °C durante 15 min. Se añadió ácido 2-cloro-6-([(S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamoil)metil)-benzoico (70 mg, 0,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en un recipiente sellado a 90 °C durante 15 horas. Se repartió entre NaOH ac. 0,5 M (40 ml) y acetato de etilo (200 ml), la fase orgánica se lavó con agua, se secó y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (SiO₂, acetato de etilo - metanol) para proporcionar 19 mg del compuesto del título. LC-MS (m/z) 600,6 (MH⁺): t_R = 1,1. ¹H RMN (500 MHz, t.a., DMSO-d₆): señales anchas, una mezcla de dos atropisómeros.

- 15 Reactivos usados para la preparación de los compuestos.

Nombre	Proveedor	Nº CAS	Nº de cat.
Acetoacetato de etilo	Aldrich	141-97-9	E 964-1
Acetoacetato de metilo	Aldrich	105-45-3	53.736-5
Hidruro sódico, dispersión del 60% en aceite mineral	Aldrich	7646-69-7	45.291-2
Bromuro de cobre (I)	Aldrich	7787-70-4	21.286-5
Ácido 2-bromobenzoico	Janssen Chimica	88-65-3	41066/1
Ácido 2-bromo-4-metilbenzoico	Matrix Scientific	7697-27-0	001816
Ácido 2-bromo-6-metilbenzoico	Matrix Scientific	90259-31-7	001819
Ácido 2,5-dibromobenzoico	ABCR	610-71-9	AV15077
Ácido 2-bromo-4-fluorobenzoico	Fluorochem	1006-41-3	005470
Ácido 2-bromo-5-clorobenzoico	ABCR	21739-93-5	AV10103
Ácido 2-bromo-5-fluorobenzoico	Aldrich	394-28-5	56.349-8
Ácido 2-bromo-3-metilbenzoico	Fluorochem	53663-39-1	112800
Ácido 2-bromo-5-metilbenzoico	Fluorochem	6967-82-4	B2947-E
Ácido 2-bromo-6-clorobenzoico	Fluorochem	93224-85-2	19332

ES 2 378 911 T3

Anilina	Aldrich	62-53-3	13.293-4
2-Fluoroanilina	Lancaster	348-54-9	1236
2,6-Difluoroanilina	Aldrich	5509-65-9	196614
2-Cloroanilina	Aldrich	95-51-2	23300
o-Toluidina	Aldrich	95-53-4	18.542-6
3-Fluoroanilina	Fluorochem	372-19-0	1438
3-Cloroanilina	Fluka	108-42-9	23330
m-Toluidina	Aldrich	108-44-1	511218
(S)-(-)-1-Fenilpropilamina	Lancaster	3789-59-1	X16320G0025
C-[(S)-C-Ciclopropil-C-fenil]-metilamina	El compuesto se preparó según un procedimiento descrito en el documento WO 2005/014575		
C-[(S)-C-Ciclopropil-C-(3-fluoro-fenil)]-metilamina	El compuesto se preparó según un procedimiento descrito en el documento WO 2005/014575		
Tetraetoxisilano	Aldrich	78-10-4	236209
Hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC)	Aldrich	25952-53-8	16,146-2
1-Hidroxibenzotriazol (HOBT)	ABCR	2592-95-2	AV21700
Dimetilamina, disolución del 33% en etanol abs.	Fluka	124-40-3	38950
Metilamina, disolución 2 M en THF	Aldrich	74-89-5	42.646-6
2-Pirrolidona	Aldrich	616-45-5	240338
Hidrocloruro de 1,1-difenilhidrazina	Aldrich	530-47-2	11.459-6
Fenilhidrazina	Aldrich	100-63-0	P2.625-2
Cloroformiato de metilo	Aldrich	79-22-1	M35304
Cianuro sódico	Aldrich	143-33-9	380970

Reactivos usados para la preparación de los compuestos, continuación.

Nombre	Proveedor	Nº CAS	Nº de cat.
Anhídrido homoftálico	ABCR	703-59-3	AV 15538
Ciclopropanocarboxaldehído	Aldrich	1489-69-6	27.221-3
1-Bromo-3-fluorobenceno	Aldrich	1073-06-9	B67007
(S)-3-Amino-3-fenilpropanonitrilo	Netchem	-	331516
3,4-Dicloroanilina	Aldrich	95-76-1	56042
Ácido 2-bromo-6-nitrobenzoico	Ref. 1	38876-67-4	-
Ácido 2-bromo-6-metoxibenzoico	Ref. 2	31786-45-5	-

2-Bromoacetato de terc-butilo	Aldrich	5292-43-3	12.426-0
(Trifenilfosforilideno)acetato de etilo	Aldrich	1099-45-2	C510-6
1-(terc-Butoxicarbonil)piperazina	Lancaster	57260-71-6	13363
Hidrocloruro de 3-pirazolidinona	Acros	1752-88-1	335490050
2-Oxo-4-(terc-butoxicarbonil)piperazina	Aldrich	76003-29-7	64.105-7
2-Piperidona	Aldrich	675-20-7	V20-9

Ref. 1. El compuesto se preparó según un procedimiento descrito: S.C. Glossop *Synthesis* **2007**, 7. 981.

Ref. 2. El compuesto se preparó según un procedimiento descrito: T. Sugaya, Y. Mimura, N. Kato, M. Ikuta, T. Mimura et al. *Synthesis* **1994**, 73.

5 Ejemplo 9 Ensayos de unión al receptor NK3

Preparación de membranas: Se sembraron células BHK que expresaban de manera estable el receptor NK3 humano en placas de recogida en MEM de Dulbecco que contenía GlutaMax (862 mg/l), piruvato sódico 1 mM, 10% de suero bovino central, 1% de Pen/Strep, 1 mg/ml de G418 y se cultivaron a 34 °C en una atmósfera humidificada que contenía un 10% de CO₂. Para incrementar la expresión del receptor, se añadió tricostatina A 10 µM a los medios 24 horas antes de la recogida de las células a una confluencia de aprox. un 90%. Antes de la recogida, las células se lavaron dos veces con PBS sin Mg²⁺ o Ca²⁺ y posteriormente se rasparon en 10 ml de PBS por placa de recogida. La suspensión de células se centrifugó a 1500xG en tres minutos antes de la resuspensión en tampón Tris-HCl 15 mM de pH 7,5 que contenía MgCl₂ 2 mM; EDTA 0,3 mM y EGTA 1 mM (tampón A). La suspensión de células se homogeneizó y posteriormente se centrifugó a 40000xG en 30 minutos. El sedimento de membranas se resuspendió en tampón A que contenía sacarosa 250 mM, se dividió en alícuotas y se almacenó a -80 °C.

Descripción del ensayo de afinidad: El ensayo se llevó a cabo en forma de un ensayo de unión competitiva basado en SPA en un tampón de ensayo Tris 50 mM de pH 7,4 que contenía NaCl 120 mM, MnCl₂ 3 mM, 40 µg/ml de bacitracina, 2 µg/ml de quimostatina, 1 µg/ml de fosforamidón y 4 µg/ml de leupeptina. Se mezcló ¹²⁵I-NKB aprox. 0,02 nM con los compuestos de ensayo antes de la adición de 4 µg de la preparación de membranas de NK3 homogenizada y 0,025 mg de microesferas SPA en un volumen total de 60 µl. La placa de ensayo se incubó con agitación posteriormente durante 90 min a TA. La placa se centrifugó 10 minutos a 500xG y se realizó un recuento en un Topcounter 5 minutos por pocillo.

La unión total, que consistió en menos de un 5% del radioligando añadido, se definió mediante el uso del tampón de ensayo, mientras la unión inespecífica se definió en presencia de osanetant 1 µM. La unión inespecífica constituyó aprox. un 5% de la unión total.

Los datos puntuales se expresaron en porcentaje de la unión específica de ¹²⁵I-NKB, y se determinaron los valores de CI₅₀ (concentración que provoca una inhibición del 50 por ciento de la unión específica a ¹²⁵I-NKB) mediante un análisis de regresión no lineal con el uso de un ajuste de curvas sigmoideas de pendiente variable. Se calculó la constante de disociación (K_i) a partir de la ecuación de Cheng Prusoff (K_i = CI₅₀/(1+(L/K_D))), en la que la concentración de radioligando libre L se aproxima a la concentración de ¹²⁵I-NKB añadido en el ensayo (aprox. 0,02 nM).

Se determinó que la K_D de ¹²⁵I-NKB era 0,7 nM a partir de tres ensayos de saturación independientes, cada uno llevado a cabo con determinaciones por duplicado. Bmax fue aprox. 2 pmol/mg.

Los compuestos de la presente invención tienen en general valores de K_i de 500 nM o menos. Muchos compuestos, de hecho, tienen valores de K_i por debajo de 100 nM y hasta valores de un solo dígito.

35 La tabla siguiente muestra la K_i para el receptor NK3

Compuesto	K _i nM
Ej. 2a	180
Ej. 2bm	8,2

Ej. 2hs	5,3
Ej. 2hz	3
Ej. 3a	72
Ej. 5a	55

Véase también la tabla del Ejemplo 10 para más datos de afinidad para los compuestos de la presente invención.

Ejemplo 10 Ensayo de eficacia y potencia del receptor NK3

5 Se sembraron células BHK que expresaban de manera estable el receptor NK3 humano en 100 μ l de medio en placas de 96 pocillos de base clara y paredes negras (Costar) con el objetivo de una confluencia del 95-100% en el día del ensayo. El ensayo se llevó a cabo según el equipo de ensayo FLIPR Calcium 4 (Molecular Devices). En el día del ensayo, se eliminó el medio y las células se lavaron una vez con el tampón HBSS (tampón BSS de Hank, pH 7,4 que contenía Hepes 20 mM) antes de añadir 100 μ l de una disolución del reactivo de ensayo de calcio disuelto en el
10 tampón HBSS que contenía probenicida 2,5 mM a las células. Las placas se incubaron durante 60 min a 34 °C, 10% de CO₂ antes de usarlas en el FLIPR para examinar la fluorescencia.

Una placa representativa se examinó con una curva dosis-respuesta con NKB en un sistema en el que se añadió inicialmente tampón HBSS a los pocillos, y 15 min más tarde se añadieron las diversas concentraciones de NKB para determinar la CE₅₀ y CE₈₅ de NKB. Todas las placas de compuestos usadas para NKB se revistieron previamente con una disolución del 1% de BSA y posteriormente se lavaron tres veces con H₂O. NKB se diluyó en tampón
15 HBSS que contenía un 0,1% de BSA.

Para la determinación de la eficacia y la potencia de los compuestos, éstos se diluyeron en tampón HBSS antes del ensayo. Para el ensayo de la actividad agonista, se añadieron 25 μ l de la disolución de compuesto diluida y la placa se analizó durante 5 minutos en el FLIPR. Para el ensayo de la actividad antagonista, la placa se incubó durante
20 otros 45 minutos antes de la adición de 25 μ l de la concentración CE₈₅ de NKB (aprox. 4 nM) como se describió anteriormente. Las placas se analizaron posteriormente durante 5 minutos antes de terminar el ensayo. Se determinó el incremento máximo de fluorescencia sobre el valor inicial tras cada adición de ligando. Se calculó el valor de CI₅₀ mediante el uso de un ajuste de curvas sigmoideas de pendiente variable, y se determinó el valor de cCI₅₀ mediante el uso de la ecuación ($cCI_{50} = CI_{50}/(1+(CE_{85}/CE_{50}))$), en la que se determinaron CE₈₅ y CE₅₀ para NKB como se describió anteriormente.

25 Todas las isoquinolinonas de la presente invención caracterizadas en el ensayo de eficacia y potencia para el receptor NK3 han sido antagonistas sin haberse observado ninguna actividad agonista significativa a las dosis relevantes. La tabla muestra los datos de afinidad (obtenidos como se describió en el Ejemplo 9) y los datos de potencia obtenidos con los compuestos de la invención. Las diferencias menores entre los valores tabulados en el Ejemplo 9 y 10 reflejan solamente que se ha ensayado más de un lote y/o que un lote se ha ensayado más de una vez.

30

	Afinidad		Potencia
Ejemplo N°	K _i /nM		cCI ₅₀ /nM
2e	330		470
1i	41		130
3a	88		270
2r	320		420
2s	200		340
2u	90		96
2ah	290		360

ES 2 378 911 T3

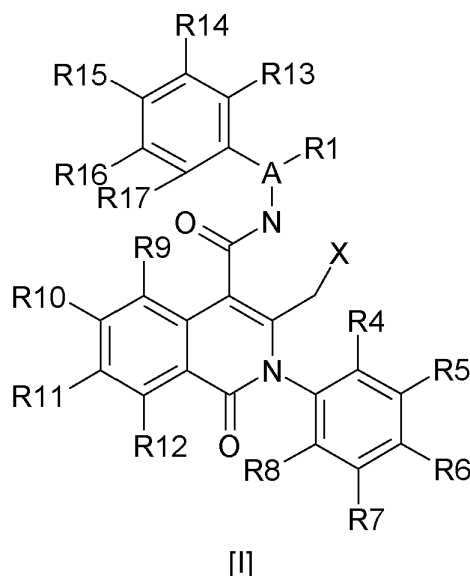
2bq	160		220
2bm	8,8		14
2bn	160		300
2cw	8,4		45
2cz	76		49
2df	340		450
2ec	210		520
2eg	240		610
2es	140		240
2ey	240		480
2fm	33		140
2gt	9,2		22
2hq	10		44
2hs	7,5		21
2hu	6,2		29
2hv	14		35
2hw	8,2		63
2hx	9,3		68
2hy	8,8		63
2hz	4,5		35
2ia	12		100
2iy	17		92
1t	27		44
2kh	82		120
2kn	8,7		41
2ko	11		5,6
3d	16		46
2lj	18		16
3b	32		47

ES 2 378 911 T3

1bh	21		81
2ll	7,9		6,3
8a	7		9,9
1bn	23		23
6c	23		24
1bl	470		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula I



en la que A representa N, CH o CR¹;

- 5 en la que cada R¹ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquenilo C₂₋₆, -C(O)-alquinilo C₂₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquenilo C₂₋₆, -C(O)-O-alquinilo C₂₋₆ o fenilo, en la que dichos fenilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₆, nitro, alcoxi C₁₋₆, y NR²R³;

- 10 en la que X representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, ciano, -OR², -O-C(O)R², -OC(O)NR²R³, -C(O)-NR²R³, -N(R²)C(O)R³, -N(R²)-C(O)NR²R³ o NR²R³, o X representa un resto monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 4-16 átomos en el anillo, uno de los cuales es nitrógeno, y en la que uno, dos o tres átomos del anillo adicionales pueden ser un heteroátomo seleccionado de N, O y S, y en la que dicho resto monocíclico, bicíclico o tricíclico puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes W, en la que W se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, (=O), -O-(CH₂)_c-O-, en la que c es 2 ó 3 (spiro), (CH₂)_d, en la que d es 5 ó 6 (spiro), alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquenilo C₂₋₆, -C(O)-alquinilo C₂₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquenilo C₂₋₆, -C(O)-O-alquinilo C₂₋₆, -O-C(O)-alquilo C₁₋₆, -O-C(O)-alquenilo C₂₋₆, -O-C(O)-alquinilo C₂₋₆, -C(O)H, COOH; o en la que W representa un resto de fórmula -(CH₂)_a-Y-(CH₂)_b-Z;

en la que a y b representan independientemente un número entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

en la que Y representa un enlace, C(O), O, S, -O-C(O), -C(O)-O-, -NR²-, -NR²-C(O)-, -C(O)-NH-, o S(O)₂;

- 20 en la que Z representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, NR²R³, ciano o un resto monocíclico o bicíclico fusionado que comprende 4 a 12 átomos en el anillo de los cuales opcionalmente uno, dos o tres son heteroátomos seleccionados de N, O, y S, y en la que dicho resto monocíclico o bicíclico fusionado está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, y alcoxi C₁₋₆, pirazinilo, fenilo, piridilo, y fenilo sustituido con halógeno;

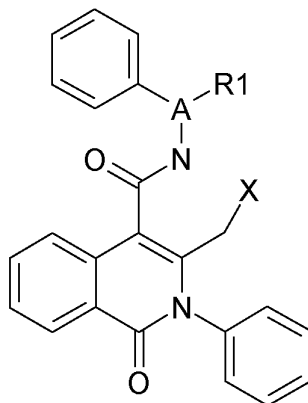
- 25 en la que cada uno de R⁴-R⁸, R⁹-R¹², y R¹³-R¹⁷ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halógeno, NR²R³, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₆;

en la que R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o fenilo;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 30 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁴-R⁸ representan hidrógeno.
3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁹-R¹² representan hidrógeno.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹³-R¹⁷ representan hidrógeno.
5. Un compuesto según la reivindicación 1 de
- fórmula I_a



[Ia]

- 5 en la que A representa N, CH o CR¹;

en la que cada R¹ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, o fenilo, en la que dichos fenilo o alquilo C₁₋₆ están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₆, nitro, alcoxi C₁₋₆, y NR²R³;

- 10 en la que X representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, ciano, -OR², -O-C(O)R², -OC(O)NR²R³, -C(O)-NR²R³, -N(R²)C(O)R³, -N(R²)-C(O)NR²R³ o NR²R³, o X representa un resto monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 4-16 átomos en el anillo, uno de los cuales es nitrógeno, y en la que uno, dos o tres átomos del anillo adicionales pueden ser un heteroátomo seleccionado de N, O y S, y en la que dicho resto monocíclico, bicíclico o tricíclico puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes W, en la que W se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, (=O), -O-(CH₂)_c-O-, en la que c es 2 ó 3 (spiro), (CH₂)_d, en la que d es 5 ó 6 (spiro), alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -O-C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)H, COOH; o en la que W representa un resto de fórmula
- 15 -(CH₂)_a-Y-(CH₂)_b-Z;

en la que a y b representan independientemente un número entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

en la que Y representa un enlace, C(O), O, S, -O-C(O), -C(O)-O-, -NR²-, -NR²-C(O)-, -C(O)-NH-, o S(O)₂;

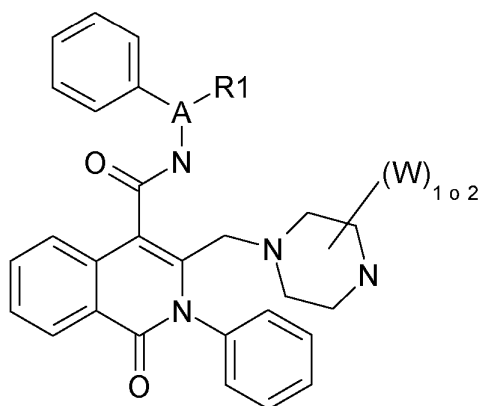
- 20 en la que Z representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, NR²R³, ciano o un resto monocíclico o bicíclico fusionado que comprende 4 a 12 átomos en el anillo de los cuales opcionalmente uno, dos o tres son heteroátomos seleccionados de N, O, y S, y en la que dicho resto monocíclico o bicíclico fusionado está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, y alcoxi C₁₋₆, pirazinilo, fenilo, piridilo, y fenilo sustituido con halógeno;

- 25 en la que cada uno de R⁴-R⁸, R⁹-R¹², y R¹³-R¹⁷ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halógeno, NR²R³, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₆;

en la que R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o fenilo;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; o

- fórmula I_b



[Ib]

en la que A representa N, CH o CR¹;

5 en la que cada R¹ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, o fenilo, en la que dichos fenilo o alquilo C₁₋₆ están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₆, nitro, alcoxi C₁₋₆, y NR²R³;

en la que W se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, (=O), -O-(CH₂)_c-O-, en la que c es 2 ó 3 (spiro), (CH₂)_d, en la que d es 5 ó 6 (spiro), alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -O-C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)H, COOH; o en la que W representa un resto de fórmula -(CH₂)_a-Y-(CH₂)_b-Z;

en la que a y b representan independientemente un número entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

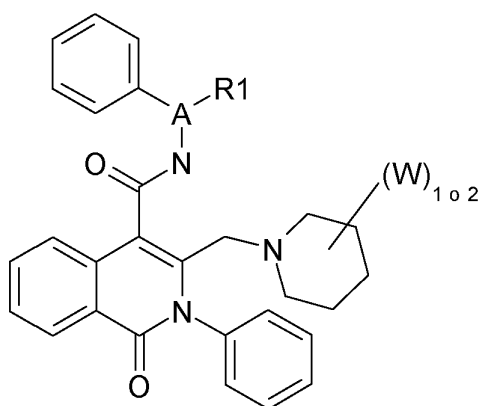
10 en la que Y representa un enlace, C(O), O, S, -O-C(O), -C(O)-O-, -NR²-, -NR²-C(O)-, -C(O)-NH-, o S(O)₂;

15 en la que Z representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, NR²R³, ciano o un resto monocíclico o bicíclico fusionado que comprende 4 a 12 átomos en el anillo de los cuales opcionalmente uno, dos o tres son heteroátomos seleccionados de N, O, y S, y en la que dicho resto monocíclico o bicíclico fusionado está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, y alcoxi C₁₋₆, pirazinilo, fenilo, piridilo, y fenilo sustituido con halógeno;

en la que R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o fenilo;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; o

- fórmula Ic



[Ic]

en la que A representa N, CH o CR¹;

5 en la que cada R¹ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, o fenilo, en la que dichos fenilo o alquilo C₁₋₆ están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₆, nitro, alcoxi C₁₋₆, y NR²R³;

en la que W se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, (=O), -O-(CH₂)_c-O-, en la que c es 2 ó 3 (spiro), (CH₂)_d, en la que d es 5 ó 6 (spiro), alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -O-C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)H, COOH; o en la que W representa un resto de fórmula -(CH₂)_a-Y-(CH₂)_b-Z;

en la que a y b representan independientemente un número entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

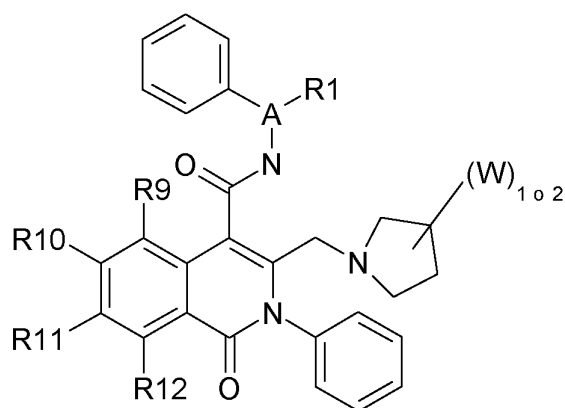
10 en la que Y representa un enlace, C(O), O, S, -O-C(O), -C(O)-O-, -NR²-, -NR²-C(O)-, -C(O)-NH-, o S(O)₂;

15 en la que Z representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, NR²R³, ciano o un resto monocíclico o bicíclico fusionado que comprende 4 a 12 átomos en el anillo de los cuales opcionalmente uno, dos o tres son heteroátomos seleccionados de N, O, y S, y en la que dicho resto monocíclico o bicíclico fusionado está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, y alcoxi C₁₋₆, pirazinilo, fenilo, piridilo, y fenilo sustituido con halógeno;

en la que R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o fenilo;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; o

- la fórmula I_d



[Id]

en la que A representa N, CH o CR¹;

5 en la que cada R¹ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, o fenilo, en la que dichos fenilo o alquilo C₁₋₆ están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₆, nitro, alcoxi C₁₋₆, y NR²R³;

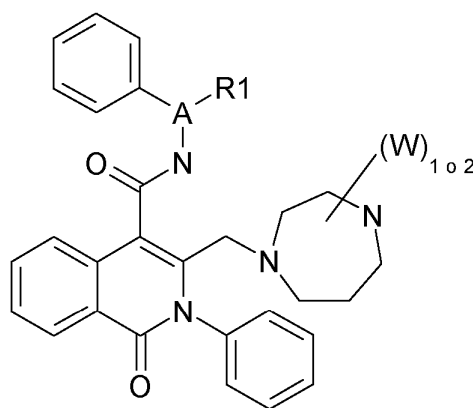
en la que W se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, (=O), -O-(CH₂)_c-O-, en la que c es 2 ó 3 (spiro), (CH₂)_d, en la que d es 5 ó 6 (spiro), alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -O-C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)H, COOH;

10 en la que R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o fenilo;

en la que R⁹-R¹² representan independientemente hidrógeno o halógeno;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; o

- fórmula I_e



[Ie]

15 en la que A representa N, CH o CR¹;

en la que cada R¹ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, o fenilo, en la que dichos fenilo o alquilo C₁₋₆ están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₆, nitro, alcoxi C₁₋₆, y NR²R³;

en la que W se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, (=O), $-O-(CH_2)_c-O-$, en la que c es 2 ó 3 (spiro), $(CH_2)_d$, en la que d es 5 ó 6 (spiro), alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $-C(O)-$ alquilo C_{1-6} , $-C(O)-O-$ alquilo C_{1-6} , $-O-C(O)-$ alquilo C_{1-6} , $-C(O)H$, $COOH$; o en la que W representa un resto de fórmula $-(CH_2)_a-Y-(CH_2)_b-Z$;

en la que a y b representan independientemente un número entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

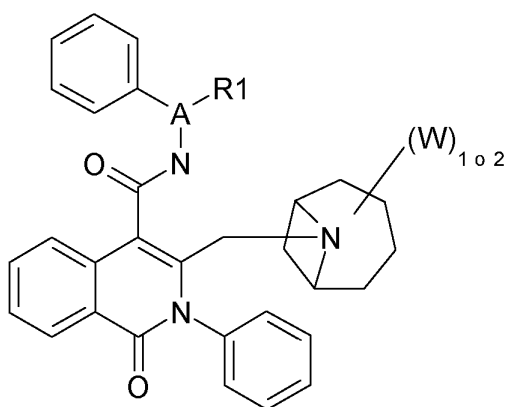
5 en la que Y representa un enlace, $C(O)$, O, S, $-O-C(O)$, $-C(O)-O-$, NR^2 , $-NR^2-C(O)-$, $-C(O)-NH-$, o $S(O)_2$;

en la que Z representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , NR^2R^3 , ciano o un resto monocíclico o bicíclico fusionado que comprende 4 a 12 átomos en el anillo de los cuales opcionalmente uno, dos o tres son heteroátomos seleccionados de N, O, y S, y en la que dicho resto monocíclico o bicíclico fusionado está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , hidroxilo, y alcoxi C_{1-6} , pirazinilo, fenilo, piridilo, y fenilo sustituido con halógeno;

en la que R^2 y R^3 representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o fenilo;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; o

- fórmula I_f



[If]

15 en la que A representa N, CH o CR^1 ;

en la que cada R^1 representa independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-C(O)-$ alquilo C_{1-6} , $-C(O)-O-$ alquilo C_{1-6} , o fenilo, en la que dichos fenilo o alquilo C_{1-6} están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, haloalquilo C_{1-6} , nitro, alcoxi C_{1-6} , y NR^2R^3 ;

20 en la que W se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, (=O), $-O-(CH_2)_c-O-$, en la que c es 2 ó 3 (spiro), $(CH_2)_d$, en la que d es 5 ó 6 (spiro), alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $-C(O)-$ alquilo C_{1-6} , $-C(O)-O-$ alquilo C_{1-6} , $-O-C(O)-$ alquilo C_{1-6} , $-C(O)H$, $COOH$; o en la que W representa un resto de fórmula $-(CH_2)_a-Y-(CH_2)_b-Z$;

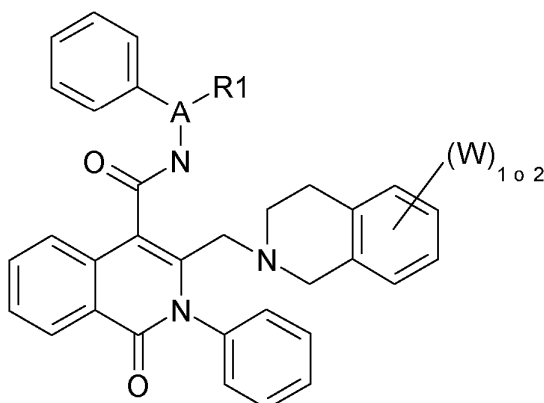
en la que a y b representan independientemente un número entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

en la que Y representa un enlace, $C(O)$, O, S, $-O-C(O)$, $-C(O)-O-$, NR^2 , $-NR^2-C(O)-$, $-C(O)-NH-$, o $S(O)_2$;

25 en la que Z representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , NR^2R^3 , ciano o un resto monocíclico o bicíclico fusionado que comprende 4 a 12 átomos en el anillo de los cuales opcionalmente uno, dos o tres son heteroátomos seleccionados de N, O, y S, y en la que dicho resto monocíclico o bicíclico fusionado está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , hidroxilo, y alcoxi C_{1-6} , pirazinilo, fenilo, piridilo, y fenilo sustituido con halógeno;

30 en la que R^2 y R^3 representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o fenilo;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; o

- fórmula I_g[I_g]

en la que A representa N, CH o CR¹;

5 en la que cada R¹ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, o fenilo, en la que dichos fenilo o alquilo C₁₋₆ están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₆, nitro, alcoxi C₁₋₆, y NR²R³;

en la que W se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, (=O), -O-(CH₂)_c-O-, en la que c es 2 ó 3 (spiro), (CH₂)_d, en la que d es 5 ó 6 (spiro), alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -O-C(O)-alquilo C₁₋₆, -N(R²)-C(O)-R³, -C(O)H, COOH; o en la que W representa un resto de fórmula -(CH₂)_a-Y-(CH₂)_b-Z;

10 en la que a y b representan independientemente un número entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

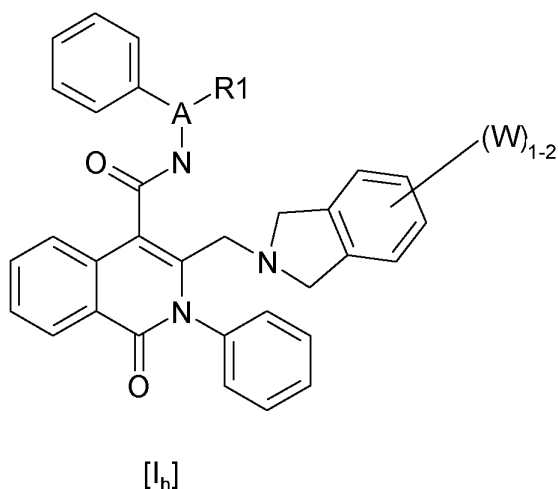
en la que Y representa un enlace, C(O), O, S, -O-C(O), -C(O)-O-, NR², -NR²-C(O)-, -C(O)-NH-, o S(O)₂;

15 en la que Z representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, NR²R³, ciano o un resto monocíclico o bicíclico fusionado que comprende 4 a 12 átomos en el anillo de los cuales opcionalmente uno, dos o tres son heteroátomos seleccionados de N, O, y S, y en la que dicho resto monocíclico o bicíclico fusionado está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, y alcoxi C₁₋₆, pirazinilo, fenilo, piridilo, y fenilo sustituido con halógeno;

en la que R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o fenilo;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; o

20 - fórmula I_h



en la que A representa N, CH o CR¹;

5 en la que cada R¹ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, o fenilo, en la que dichos fenilo o alquilo C₁₋₆ están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₆, nitro, alcoxi C₁₋₆, y NR²R³;

en la que W se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, (=O), -O-(CH₂)_c-O-, en la que c es 2 ó 3 (spiro), (CH₂)_d, en la que d es 5 ó 6 (spiro), alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -O-C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)H, COOH; o en la que W representa un resto de fórmula -(CH₂)_a-Y-(CH₂)_b-Z;

en la que a y b representan independientemente un número entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

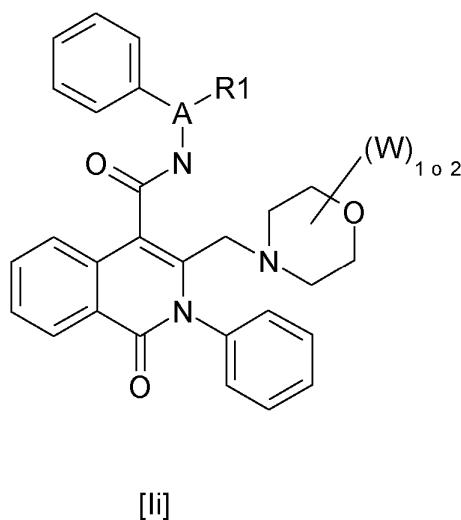
10 en la que Y representa un enlace, C(O), O, S, -O-C(O), -C(O)-O-, NR², -NR²-C(O)-, -C(O)-NH-, o S(O)₂;

15 en la que Z representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, NR²R³, ciano o un resto monocíclico o bicíclico fusionado que comprende 4 a 12 átomos en el anillo de los cuales opcionalmente uno, dos o tres son heteroátomos seleccionados de N, O, y S, y en la que dicho resto monocíclico o bicíclico fusionado está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, y alcoxi C₁₋₆, pirazinilo, fenilo, piridilo, y fenilo sustituido con halógeno;

en la que R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o fenilo;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; o

- fórmula I_i



en la que A representa N, CH o CR¹;

en la que cada R¹ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, o fenilo, en la que dichos fenilo o alquilo C₁₋₆ están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₆, nitro, alcoxi C₁₋₆, y NR²R³;

- 5 en la que W se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, (=O), -O-(CH₂)_c-O-, en la que c es 2 ó 3 (spiro), (CH₂)_d, en la que d es 5 ó 6 (spiro), alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -O-C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)H, COOH; o en la que X representa un resto de la fórmula -(CH₂)_a-Y-(CH₂)_b-Z;

en la que a y b representan independientemente un número entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

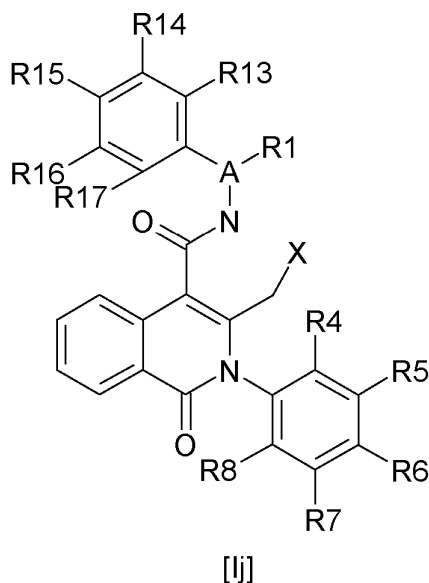
en la que Y representa un enlace, C(O), O, S, -O-C(O), -C(O)-O-, NR², -NR²-C(O)-, -C(O)-NH-, o S(O)₂;

- 10 en la que Z representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, NR²R³, ciano o un resto monocíclico o bicíclico fusionado que comprende 4 a 12 átomos en el anillo de los cuales opcionalmente uno, dos o tres son heteroátomos seleccionados de N, O, y S, y en la que dicho resto monocíclico o bicíclico fusionado está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, y alcoxi C₁₋₆, pirazinilo, fenilo, piridilo, y fenilo sustituido con halógeno;

- 15 en la que R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o fenilo;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; o

- fórmula lj



- 20 en la que A representa N, CH o CR¹;

en la que cada R¹ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, o fenilo, en la que dichos fenilo o alquilo C₁₋₆ están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₆, nitro, alcoxi C₁₋₆, y NR²R³;

- 25 en la que X representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, ciano, -OR², -O-C(O)R², -OC(O)NR²R³, -C(O)-NR²R³, -N(R²)C(O)R³, -N(R²)-C(O)NR²R³ o NR²R³, o X representa un resto monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 4-16 átomos en el anillo, uno de los cuales es nitrógeno, y en la que uno, dos o tres átomos del anillo adicionales pueden ser un heteroátomo seleccionado de N, O y S, y en la que dicho resto monocíclico, bicíclico o tricíclico puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes W, en la que W se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, (=O), -O-(CH₂)_c-O-, en la que c es 2 ó 3 (spiro), (CH₂)_d, en la que d es 5 ó 6 (spiro), alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -O-C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)H, COOH; o en la que W representa un resto de fórmula -(CH₂)_a-Y-(CH₂)_b-Z;

- 30 en la que a y b representan independientemente un número entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

en la que Y representa un enlace, C(O), O, S, -O-C(O), -C(O)-O-, -NR²-, -NR²-C(O)-, -C(O)-NH-, o S(O)₂;

5 en la que Z representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, NR²R³, ciano o un resto monocíclico o bicíclico fusionado que comprende 4 a 12 átomos en el anillo de los cuales opcionalmente uno, dos o tres son heteroátomos seleccionados de N, O, y S, y en la que dicho resto monocíclico o bicíclico fusionado está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, y alcoxi C₁₋₆, fenilo, piridilo, y fenilo sustituido con halógeno;

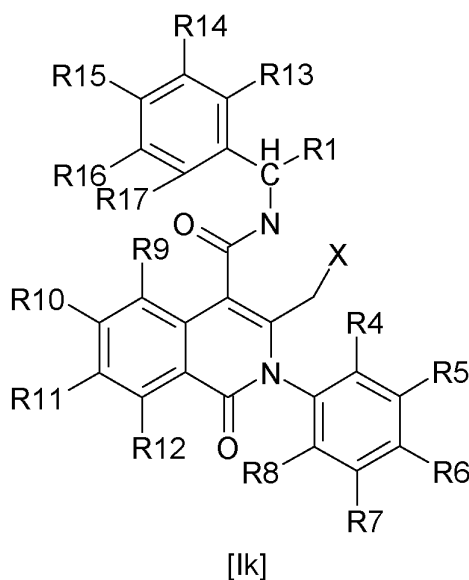
en la que uno de R⁴-R⁸ representa halógeno y los otros representan hidrógeno;

en la que uno de R¹³-R¹⁷ representa halógeno y los otros representan hidrógeno;

10 en la que R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o fenilo;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; o

- fórmula Ik



en la que R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆;

15 en la que X representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ o NR²R³, o X representa un resto monocíclico o bicíclico que tiene 5-9 átomos en el anillo, uno de los cuales es nitrógeno, y en la que uno, dos o tres átomos del anillo adicionales pueden ser un heteroátomo seleccionado de N, O y S, y en la que dicho resto monocíclico o bicíclico puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes W, en la que W se selecciona de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, (=O), alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, o en la que W representa un resto de la fórmula -(CH₂)_a-Y-(CH₂)_b-Z;

20

en la que a y b representan independientemente un número entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

25 en la que Y representa un enlace, y en la que Z representa un resto monocíclico que comprende 5 a 6 átomos en el anillo de los cuales opcionalmente uno, dos o tres son heteroátomos seleccionados de N, O, y S, y en la que dicho resto monocíclico está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, y alcoxi C₁₋₆;

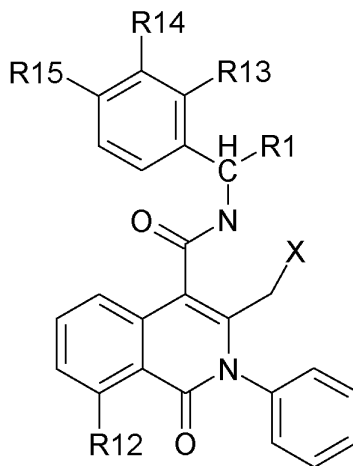
en la que cada R⁴-R⁸ representa independientemente hidrógeno o halógeno;

en la que cada R⁹-R¹² representa independientemente hidrógeno o halógeno, con tal de que al menos uno de R⁹-R¹² represente halógeno;

en la que cada R¹³-R¹⁷ representa independientemente hidrógeno o halógeno;

en la que R^2 y R^3 representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} ; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; o

- fórmula Ik'



[Ik']

5 en la que R^1 se selecciona de alquilo C_{1-6} ;

en la que X se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} o NR^2R^3 , o X representa un resto monocíclico o bicíclico que tiene 5-9 átomos en el anillo, uno de los cuales es nitrógeno, y en la que un átomo del anillo adicional puede ser un heteroátomo seleccionado de N, y en la que dicho resto monocíclico o bicíclico puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes W, en la que W se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, (=O), alquilo C_{1-6} o en la que W

10

representa un resto de la fórmula $-(CH_2)_a-Y-(CH_2)_b-Z$;

en la que a y b representan independientemente un número entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

en la que Y representa un enlace, y en la que Z representa un resto monocíclico que comprende 5 a 6 átomos en el anillo de los cuales opcionalmente uno es un heteroátomo seleccionado de N, O, y S, y en la que dicho resto monocíclico está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en haló-

15

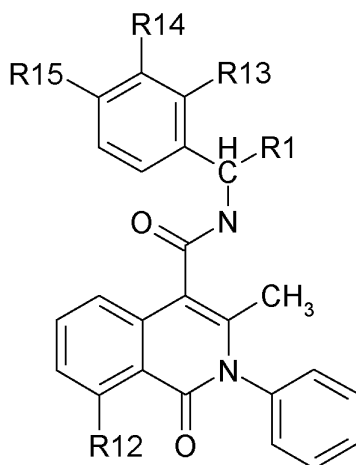
geno, alquilo C_{1-6} , hidroxilo, y alcoxi C_{1-6} ;

en la que R^{12} representa halógeno;

R^{13} - R^{15} representa independientemente cada uno hidrógeno o halógeno;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; o

- fórmula Ik''



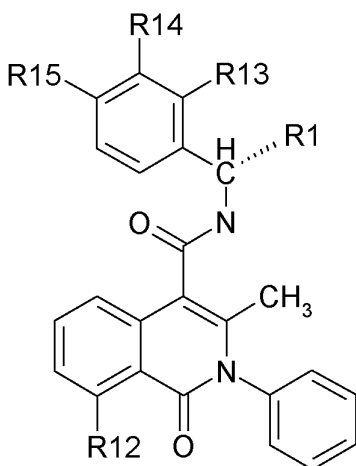
[Ik'']

en la que R¹ representa etilo, ciclopropilo o ciclobutilo;

en la que R¹² representa cloro; y

5 R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ representan cada uno individualmente hidrógeno, fluoro o cloro, en la que dos de R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ representan hidrógeno; o

- esencialmente el enantiómero S como se representa en la fórmula Ik'''



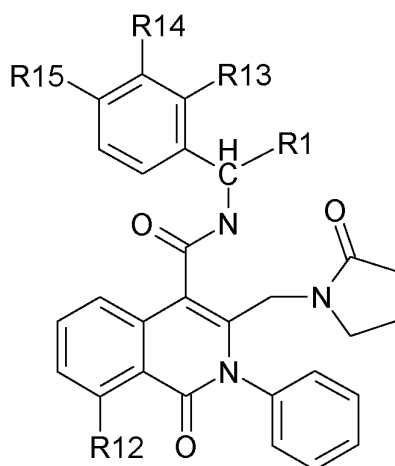
[Ik''']

en la que R¹ representa etilo o ciclopropilo;

en la que R¹² representa cloro; y

10 R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ representan cada uno individualmente hidrógeno, fluoro o cloro, en la que dos de R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ representan hidrógeno; o

- fórmula Id'



[Id']

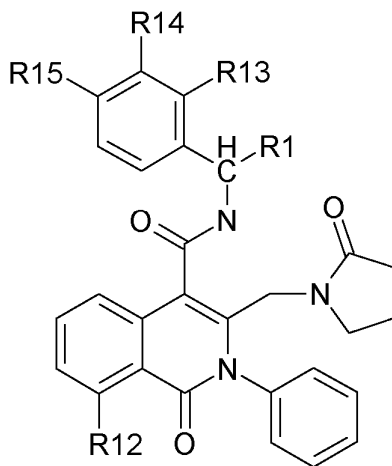
en la que R¹ representa etilo o ciclopropilo;

R¹² representa halógeno;

R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ representan cada uno independientemente hidrógeno, o halógeno;

5 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; o

- fórmula Id''



[Id'']

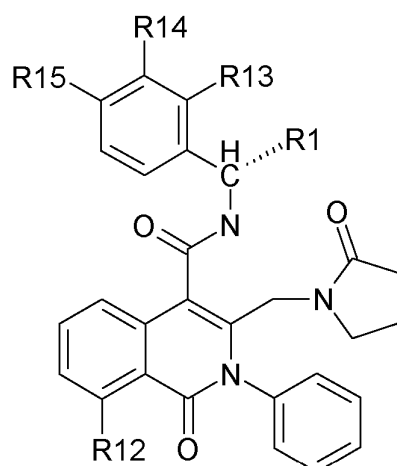
en la que R¹ representa etilo o ciclopropilo;

R¹² representa cloro o fluoro;

10 R¹², R¹⁴ y R¹⁵ representan cada uno independientemente hidrógeno, cloro o fluoro, en la que dos de R¹², R¹⁴ y R¹⁵ representan hidrógeno;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; o

- esencialmente el enantiómero S como se representa en la fórmula Id'''



[Id''']

en la que R¹ representa etilo o ciclopropilo;

R¹² representa cloro o fluoro;

5 R¹², R¹⁴ y R¹⁵ representan cada uno independientemente hidrógeno, cloro o fluoro, en la que dos de R¹², R¹⁴ y R¹⁵ representan hidrógeno;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de

1a ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

1b ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3,6-dimetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

10 **1c** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 7-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

1d ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 7-bromo-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

1e ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 6-fluoro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

1f ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3,5-dimetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

1g ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 7-fluoro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

15 **1h** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3,7-dimetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

1i ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

1r ((S)-Ciclopropil-fenil-metil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

1s [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

1j ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3,8-dimetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

20 **1k** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

1l ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-*o*-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

1m ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2-cloro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

1n ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2,6-difluoro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

1o ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

- 1p** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-m-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1q** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-cloro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1t** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **2a** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-dimetilaminometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2b** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metilaminometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2c** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-etilaminometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2d** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-ciclopropilaminometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 10 **2e** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[(ciclopropilmetil-amino)-metil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2f** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2g** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **2h** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2i** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-formil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2j** Éster etílico de ácido 4-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico
- 20 **2k** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2l** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(1,3,4,9-tetrahidro-beta-carbolin-2-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2m** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-piperazin-1-ilmetil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2n** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(3-metil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **2o** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2p** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-bencil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 30 **2q** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2r** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-morfolin-4-ilmetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2s** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2t** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-tiomorfolin-4-ilmetil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 35 **2u** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2v** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-piperidin-1-ilmetil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2w** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(2-metil-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 40 **2x** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(2,6-dimetil-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

- 2y** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(2-hidroximetil-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2z** Éster etílico de ácido 1-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperidin-3-carboxílico
- 5 **2aa** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(3-metil-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ab** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ac** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(4-fenil-piperidin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 10 **2ad** Éster etílico de ácido 1-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico
- 2ae** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-metil-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2af** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(4-piridin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **2ag** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(octahidro-quinolin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ah** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-azepan-1-ilmetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ai** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(3-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 20 **2aj** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2,4-dimetil-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ak** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(3,4-dimetil-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2al** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-dimetilamino-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **2am** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2an** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 30 **2ao** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(3-metoxi-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ap** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(4-m-tolil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2aq** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 35 **2ar** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-(4-fenetil-piperazin-1-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2as** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 40 **2at** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2au** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2av** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-((1S,3R,5R)-3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

- 2aw** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ax** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **2ay** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2az** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-((2S,6R)-2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ba** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2,4-difluoro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 10 **2bb** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(3-dimetilamino-propil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2bc** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **2bd** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(3-aza-biciclo[3.2.2]non-3-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2be** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-ciclopentil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2bf** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[1,4']bipiperidinil-1'-ilmetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 20 **2bg** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2bh** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2-dimetilamino-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2bi** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-hidroximetil-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **2bj** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(tetrahidro-furano-2-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2bk** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-isobutil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 30 **2bl** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2bm** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2bn** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 35 **2bo** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2bp** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 40 **2bq** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2br** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-dimetilcarbamoilmetil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2bs** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-2-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

- 2bt** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-formil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2bu** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(4-ciano-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **2bv** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2bw** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(3-pirrolidin-1-il-propil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 10 **2bx** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(4-piridin-2-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2by** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-etanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2bz** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-sec-butil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **2ca** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(1-etil-propil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2cb** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2-ciano-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 20 **2cc** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2cd** Éster etílico de ácido {1-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperidin-4-il}-acético
- 2ce** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(3-fluoro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **2cf** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-((S)-3-fenil-piperidin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2cg** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(pirrolidin-1-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 30 **2ch** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(morfolin-4-carbonil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ci** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2cj** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4'-hidroxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 35 **2ck** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[4,4']bipiridinil-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2cl** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(3H-spiro[isobenzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 40 **2cm** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2cn** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(hexahidro-spiro[benzo[1,3]dioxol-2,4'-piperidin]-1'-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2co** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[4,4']bipiridinil-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

- 2cp** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2-dimetilamino-etil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2cq** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-dimetilsulfamoil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **2cr** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2cs** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(2-piridin-2-ilmetil-piperidin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 10 **2ct** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(2-morfolin-4-ilmetil-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2cu** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2cv** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **2cw** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2cx** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(4-pirimidin-2-il-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 20 **2cy** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-metil-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2cz** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[1,4]diazepan-1-ilmetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2da** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-((2S,5R)-2,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **2db** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-((S)-3-metil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2dc** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-((R)-3-metil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2dd** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[3-(3-cloro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 30 **2de** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(1H-indol-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2df** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2dg** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(1H-indol-5-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 35 **2dh** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(6,9-diaza-spiro[4.5]dec-9-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2di** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(1,4-diaza-spiro[5.5]undec-4-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 40 **2dj** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(3-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2dk** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(3,3-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2dl** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[3-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

- 2dm** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(3-p-tolil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2dn** Éster terc-butílico de ácido 4-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico
- 5 **2do** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-metilcarbamoilmetil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2dp** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-dimetilaminometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2dr** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-ciclopentilaminometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ds** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-ciclohexilaminometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 10 **2dt** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-metil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2du** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-imidazol-1-ilmetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2dv** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(3-metil-imidazol-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **2dw** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-metil-imidazol-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2dx** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(2,5-dihidro-pirrol-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2dy** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(2,5-dimetil-2,5-dihidro-pirrol-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 20 **2dz** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-pirrolidin-1-ilmetil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ea** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(tiazol-2-ilaminometil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2eb** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(pirimidin-4-ilaminometil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ec** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(terc-butilamino-metil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **2ed** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilamino)-metil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ee** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(isopropilamino-metil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ef** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-metil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 30 **2eg** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[(1-hidroximetil-propilamino)-metil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2eh** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ei** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-prop-2-inilaminometil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ej** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-alilaminometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 35 **2ek** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[(metil-prop-2-inil-amino)-metil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2el** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-dialilaminometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2em** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-dietilaminometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 40 **2en** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[(isopropil-metil-amino)-metil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

- 2eo** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-metil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ep** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-metil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **2eq** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(((2-metoxi-etil)-metil-amino)-metil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2er** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 10 **2es** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2et** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-((ciclopentil-metil-amino)-metil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2eu** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(((2-hidroxi-1-metil-etil)-metil-amino)-metil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **2ev** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-((etil-(2-hidroxi-etil)-amino)-metil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ew** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-((etil-metil-amino)-metil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ex** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-ciclobutilaminometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ey** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-azetidín-1-ilmetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 20 **2ez** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-terc-butil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2fa** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **2fb** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2fc** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2fd** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 30 **2fe** Éster bencílico de ácido 4-[1-oxo-2-fenil-4-((S)-1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico
- 2ff** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(3-morfolín-4-il-propil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 35 **2fg** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(3-piperidín-1-il-propil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2fh** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(4,6-dimetoxi-pirimidín-2-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2fi** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(3-hidroxi-propil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 40 **2fj** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2,3-dihidroxi-propil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2fk** Éster terc-butílico de ácido (2-oxo-2-[4-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperazin-1-il]-etil)-carbámico
- 45 **2fl** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(1H-indazol-5-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

- 2fm** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(4-quinolin-6-il-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2fn** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(6,7-dimetoxi-quinazolin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **2fo** Éster terc-butílico de ácido 4-{4-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperazin-1-il}-piperidin-1-carboxílico
- 2fp** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-{4-[2-(4-cloro-fenoxi)-etil]-piperazin-1-ilmetil}-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 10 **2fq** Éster terc-butílico de ácido {4-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperazin-1-il}-acético
- 2fr** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2fs** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2-hidroxi-propil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **2fu** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2fv** Éster terc-butílico de ácido (2-{4-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperazin-1-il}-etil)-carbámico
- 20 **2fw** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-{4-[2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etil]-piperazin-1-ilmetil}-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2fx** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-{4-[(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-fenil-metil]-piperazin-1-ilmetil}-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2fy** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-il-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **2fz** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ga** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(4-metil-quinolin-2-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 30 **2gb** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(piridin-2-ilcarbamoilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2gc** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(6-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2gd** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-carbamoilmetil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 35 **2ge** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-hidroxi-4-fenil-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2gf** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2gg** Ácido 1-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico
- 40 **2gh** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-ciano-4-fenil-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2gi** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-bencil-4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 45 **2gj** Éster etílico de ácido 1-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-4-fenil-piperidin-4-carboxílico

- 2gk** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(fenil-propionil-amino)-piperidin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2gl** Éster terc-butílico de ácido metil-{1-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperidin-4-il}-carbámico
- 5 **2gm** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperidin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2gn** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-[5-(4-fluoro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 10 **2go** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2gp** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(3-pirazin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2gq** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **2gr** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4'-Hidroxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2gs** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(spiro[isocroman-1,4'-piperidin]-1'-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 20 **2gt** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-hidroxi-4-(3-metoxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2gu** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(3-cloro-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2gv** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(6-cloro-3H-spiro[isobenzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **2gw** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-{[4-Cloro-3-(4-fluoro-fenil)-indan-1-il]-metil-amino}-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2gx** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(1-acetil-spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 30 **2gy** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(1-acetil-5-fluoro-spiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2gz** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-8-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ha** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-acetilamino-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 35 **2hb** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-(1-oxo-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-8-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2hc** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-hidroxi-4-(3-trifluorometil-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 40 **2hd** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2he** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2hf** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(5-isopropil-3H-spiro[isobenzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

- 2hg** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(acetil-metil-amino)-4-fenil-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2hh** Éster terc-butílico de ácido 4-{1-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperidin-4-il}-piperazin-1-carboxílico
- 5 **2hi** Éster terc-butílico de ácido (2-{1-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperidin-4-il}-etil)-carbámico
- 2hj** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-metilamino-4-fenil-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 10 **2hk** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-acetilamino-4-fenil-piperidin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2hl** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-acetilamino-4-(3-fluoro-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2hm** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-[4-(4-oxo-piperidin-1-carbonil)-piperidin-1-ilmetil]-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **2hn** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4,4']bipiperidinil-1-ilmetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ho** Éster terc-butílico de ácido {1-[1-oxo-2-fenil-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilmetil]-piperidin-4-il}-carbámico
- 2hp** [Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-[1,4']bipiperidinil-1-ilmetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 20 **2hq** [Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 1-oxo-3-(4-fenetil-piperazin-1-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2hr** [Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **2hs** [Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ht** [Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2hu** [Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 30 **2hv** [Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2hw** [Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 35 **2hx** [Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-(4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[4,4']bipiridinil-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2hy** [Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2hz** [Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-[4-hidroxi-4-(3-metoxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 40 **2ia** [Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-[4-(acetil-metil-amino)-4-fenil-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ib** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-1-oxo-3-(4-fenetil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 45 **2ic** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-3-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

- 2id** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[1,4']bipiperidinil-1'-ilmetil-2-(2-fluoro-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ie** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **2if** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ig** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-1-oxo-3-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 10 **2ih** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-1-oxo-3-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ii** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-1-oxo-3-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ij** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-3-(4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[4,4']bipiridinil-1-ilmetil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **2ik** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2il** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-3-[4-hidroxi-4-(3-metoxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 20 **2im** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-o-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2in** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-2-o-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2io** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-2-o-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **2ip** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-3-(4-fenetil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2iq** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-3-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 30 **2ir** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[1,4']bipiperidinil-1'-ilmetil-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2is** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2it** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 35 **2iu** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-3-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2iv** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-3-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 40 **2iw** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-3-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ix** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2iy** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-3-[4-hidroxi-4-(3-metoxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

- 2iz** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(acetil-metil-amino)-4-fenil-piperidin-1-ilmetil]-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ja** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-3-(4-fenetil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **2jb** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-cloro-fenil)-3-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2jc** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[1,4']bipiperidinil-1'-ilmetil-2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 10 **2jd** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-cloro-fenil)-3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2je** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-cloro-fenil)-3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2jf** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-3-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **2jg** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-3-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2jh** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-3-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 20 **2ji** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-cloro-fenil)-3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2jj** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-cloro-fenil)-3-[4-hidroxi-4-(3-metoxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2jk** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(acetil-metil-amino)-4-fenil-piperidin-1-ilmetil]-2-(3-cloro-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **2jl** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-(4-fenetil-piperazin-1-ilmetil)-2-m-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2jm** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[1,4']bipiperidinil-1'-ilmetil-1-oxo-2-m-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 30 **2jn** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-m-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2jo** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-2-m-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2jp** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-2-m-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 35 **2jq** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-2-m-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2jr** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-2-m-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 40 **2js** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-m-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2jt** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-hidroxi-4-(3-metoxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-m-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ju** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[4-(acetil-metil-amino)-4-fenil-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-m-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 45 **3a** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

- 3b** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4a** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-cianometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5a** N,N-Difenil-hidrazida de ácido 3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **5b** Éster metílico de ácido N'-(3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carbonil)-N-fenil-hidrazinacarboxílico
- 1aa** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-metoxi-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1ab** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-metoxi-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1ac** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1ad** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 10 **1ae** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-p-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1af** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(3-metoxi-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1ag** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(4-metoxi-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **1ah** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1ai** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(4-cloro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1aj** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-p-tolil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 20 **1ak** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(2-metoxi-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1al** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(2-metoxi-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1am** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-8-nitro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **1an** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-metil-8-nitro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1ao** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-metoxi-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1ap** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-metoxi-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1aq** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-amino-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 30 **1ar** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-ciano-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1as** [(S)-1-(4-Cloro-fenil)-propil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1at** [(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-propil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1au** [(S)-1-(2-Fluoro-fenil)-propil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1av** [(S)-1-(3-Cloro-fenil)-propil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 35 **1aw** [(S)-(3-Cloro-fenil)-ciclopropil-metil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1ax** [(S)-(4-Cloro-fenil)-ciclopropil-metil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1ay** [(S)-1-(3-Fluoro-fenil)-propil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 40 **1az** ((S)-2-Metil-1-fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

- 1ba** [(S)-Ciclopropil-(4-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1bb** [(S)-1-(2-Cloro-fenil)-propil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1bc** ((S)-Ciclopentil-fenil-metil)-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **1bd** [(S)-(2-Cloro-fenil)-ciclopropil-metil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1be** [(S)-Ciclopropil-(2-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1bf** ((S)-Ciclohexil-fenil-metil)-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 10 **1bg** ((S)-Ciclopropil-fenil-metil)-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1bh** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1bi** [(S)-Ciclobutil-(4-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **1bl** [(R)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1bn** ((S)-Ciclobutil-fenil-metil)-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1bo** [Ciclobutil-(2-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-cloro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 20 **2ka** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-(4-terc-butil-piperazin-1-ilmetil)-8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2kb** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2kc** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-(4-isobutil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **2kd** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-(octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-2-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ke** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-(4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[4,4']bipiridinil-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 30 **2kf** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2kg** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2kh** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-[1,4]diazepan-1-ilmetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 35 **2ki** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-((S)-3-metil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2kj** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-imidazol-1-ilmetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2kk** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-(4-metil-imidazol-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 40 **2kl** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(terc-butilamino-metil)-8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2km** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-(isopropilamino-metil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

- 2kn** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-[4-hidroxi-4-(3-metoxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ko** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-terc-butil-piperazin-1-ilmetil)-8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **2kp** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-benzoimidazol-1-ilmetil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2kq** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-pirazol-1-ilmetil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2kr** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ks** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 10 **2kt** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3-metoxi-fenil)-1-oxo-3-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ku** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-metoxi-fenil)-3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2kv** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-1-oxo-3-(4-fenetil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **2kw** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-3-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2kx** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[1,4']bipiperidinil-1'-ilmetil-2-(4-fluoro-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 20 **2ky** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2kz** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2la** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-1-oxo-3-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **2lb** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-3-[4-hidroxi-4-(3-metoxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2lc** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-cloro-fenil)-1-oxo-3-(4-fenetil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 30 **2ld** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-cloro-fenil)-3-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2le** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-[1,4']bipiperidinil-1'-ilmetil-2-(4-cloro-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2lf** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-cloro-fenil)-3-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 35 **2lg** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-cloro-fenil)-3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2lh** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-cloro-fenil)-1-oxo-3-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 40 **2li** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(4-cloro-fenil)-1-oxo-3-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2lj** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-terc-butil-piperazin-1-ilmetil)-8-fluoro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2lk** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-cloro-3-ciclopropilaminometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

- 2Il** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-(4-terc-butil-piperazin-1-ilmetil)-8-fluoro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2Im** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-2-fenil-3-piperazin-1-ilmetil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **2In** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-3-(3-oxo-pirazolidin-1-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2Io** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-3-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 10 **3c** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-oxo-2-fenil-3-(1H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 3d** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-cloro-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 3e** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **3f** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 3g** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-3-(5-oxo-pirazolidin-1-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 20 **3h** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-3-(2-oxo-piperazin-1-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 3i** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-3-(2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4b** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-cloro-3-cianometil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **6a** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 6b** ((S)-Ciclopropil-fenil-metil)-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 6c** ((S)-Ciclopropil-fenil-metil)-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 7a** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-etil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 30 **7b** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 7c** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 7d** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 8-fluoro-2-(4-fluoro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 7f** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 35 **7g** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-(4-fluoro-fenil)-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 7i** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 40 **7j** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-(3-fluoro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 7k** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-(4-fluoro-fenil)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 7l** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 6,8-difluoro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

7m [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 5,8-difluoro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

7n ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-fenil-8-trifluorometil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

8a [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-(1-terc-butil-piperidin-4-ilmetil)-8-cloro-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico;

y las sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de estos compuestos.

7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para el uso en terapia.

8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para el uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de psicosis; esquizofrenia; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo; trastorno delirante; trastorno psicótico breve; trastorno psicótico compartido; trastorno psicótico debido a una afección médica general; trastorno psicótico inducido por sustancias o drogas (cocaína, alcohol, anfetamina, etc.); trastorno de personalidad esquizoide; trastorno esquizotípico de la personalidad; psicosis o esquizofrenia asociadas a depresión mayor, trastorno bipolar, enfermedad de Alzheimer, o enfermedad de Parkinson; depresión mayor; trastorno de ansiedad generalizada; trastorno bipolar (tratamiento de mantenimiento, prevención de la recurrencia y estabilización); manía; hipomanía; deterioro cognitivo; TDAH; obesidad; reducción del apetito; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; dolor; convulsiones; tos; asma; hipersensibilidad de las vías respiratorias; hipersensibilidad microvascular; broncoconstricción; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; incontinencia urinaria; inflamación intestinal; y enfermedad inflamatoria intestinal.

9. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada de psicosis; esquizofrenia; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo; trastorno delirante; trastorno psicótico breve; trastorno psicótico compartido; trastorno psicótico debido a una afección médica general; trastorno psicótico inducido por sustancias o drogas (cocaína, alcohol, anfetamina, etc.); trastorno de personalidad esquizoide; trastorno esquizotípico de la personalidad; psicosis o esquizofrenia asociadas a depresión mayor, trastorno bipolar, enfermedad de Alzheimer, o enfermedad de Parkinson; depresión mayor; trastorno de ansiedad generalizada; trastorno bipolar (tratamiento de mantenimiento, prevención de la recurrencia y estabilización); manía; hipomanía; deterioro cognitivo; TDAH; obesidad; reducción del apetito; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; dolor; convulsiones; tos; asma; hipersensibilidad de las vías respiratorias; hipersensibilidad microvascular; broncoconstricción; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; incontinencia urinaria; inflamación intestinal; y enfermedad inflamatoria intestinal.

10. El uso según la reivindicación 9 en el que dicha fabricación comprende además el uso de un compuesto seleccionado de la lista que consiste en antagonistas de D2, agonistas parciales de D2, antagonistas de PDE10, antagonistas de 5-HT_{2A}, antagonistas de 5-HT₆ y antagonistas de KCNQ4.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

12. Una composición según la reivindicación 11, cuya composición comprende además un compuesto seleccionado de la lista que consiste en antagonistas de D2, agonistas parciales de D2, antagonistas de PDE10, antagonistas de 5-HT_{2A}, antagonistas de 5-HT₆ y antagonistas de KCNQ4.

13. Un equipo que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-12 junto con un compuesto seleccionado de la lista que consiste en antagonistas de D2, agonistas parciales de D2, antagonistas de PDE10, antagonistas de 5-HT_{2A}, antagonistas de 5-HT₆ y antagonistas de KCNQ4.