

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 059**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2009 E 09769188 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2012 EP 2313391**

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

30 Prioridad:

23.06.2008 DK 200800859

23.06.2008 US 74740 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

16.04.2013

73 Titular/es:

H. LUNDBECK A/S (100.0%)

Ottliavej 9

2500 Valby, DK

72 Inventor/es:

KHANZHIN, NIKOLAY;

JUHL, KARSTEN;

NIELSEN, SØREN, MØLLER y

SIMONSEN, KLAUS, BÆK

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 401 059 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).

DESCRIPCION

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 composiciones que comprenden dichos compuestos, y a compuestos para uso en métodos de tratamiento de enfermedades que comprenden la administración de dichos compuestos.

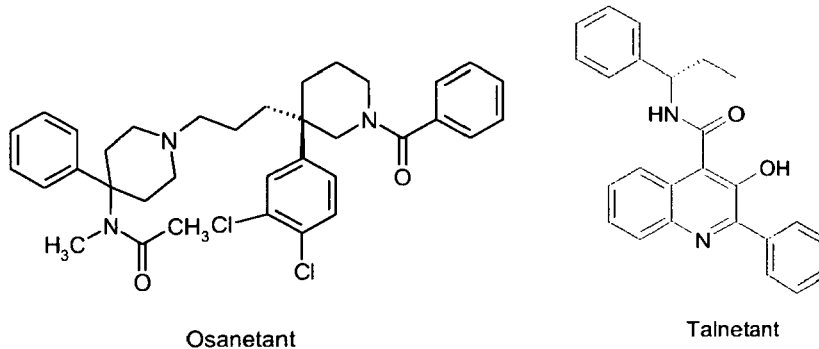
Antecedentes de la invención

10 Los fármacos antipsicóticos actualmente aprobados comparten la característica común de reducir la señalización de dopamina en el cerebro. Esto se logra a través de un efecto, sea antagonista o agonista parcial, sobre un receptor D2 de dopamina. Los antipsicóticos de primera generación (también denominados "típicos") a menudo están asociados a efectos secundarios extrapiramidales, por lo que el uso de estos agentes ha disminuido. Los antipsicóticos de segunda generación o "atípicos" tienen, además de la afinidad hacia el receptor D2, afinidad hacia el receptor 2A de serotonina (5-HT_{2A}). Además, algunos antipsicóticos atípicos tienen afinidad hacia los receptores 5-HT_{2C}, 5-HT₆ ó 5-HT₇. Los antipsicóticos atípicos dan lugar a menos efectos secundarios extrapiramidales, pero aún se ven obstaculizados por la ganancia de peso y efectos QT_C. Son ejemplos de antipsicóticos atípicos la clozapina, la olanzapina y la risperidona.

15 Más recientemente, se han sugerido los receptores de neurocinina como dianas para 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), la neurocinina A (NKA) y la neurocinina B (NKB). Los efectos biológicos de estas sustancias se producen principalmente a través de la unión a y la activación de los tres receptores NK1, NK2 y NK3 de neurocinina. Aunque probablemente exista algo de reactividad cruzada, SP tiene la mayor afinidad y se cree que es el ligando endógeno para NK1, y lo análogo ocurre para NKA y NK2, y para NKB y NK3.

20 El NK3 se encuentra expresado principalmente de manera central en regiones que incluyen regiones corticales, tales como la corteza frontal, parietal y cingulada; núcleos de la amígdala, tales como los núcleos basal, central y lateral; el hipocampo; y estructuras del mesencéfalo, tales como el área tegmental ventral, la parte compacta de la sustancia negra, y los núcleos del rafe dorsal [Spooren et al., *Nature Reviews*, 4, 967-975, 2005]. El receptor NK3 está expresado en neuronas dopaminérgicas, y Spooren et al. han sugerido que los efectos antipsicóticos de los antagonistas de NK3 están mediados por una inhibición del tono de dopamina, en particular en el receptor D2, combinada con una reducción del tono serotoninérgico, en particular en el receptor 5-HT_{2A}.

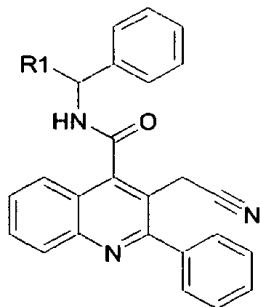
25 Se han ensayado clínicamente dos antagonistas de NK3 estructuralmente distintos, a saber talnetant y osanetant, en busca de efectos antipsicóticos, y en particular efectos antiesquizofrénicos.



35 El osanetant ha demostrado ser superior al placebo en ensayos clínicos, en particular en síntomas positivos de psicosis, es decir, delirios, alucinaciones y paranoia [*Am.J.Psychiatry*, 161, 2004, 975-984]. De manera similar, se ha demostrado en ensayos clínicos que el talnetant mejora el comportamiento cognitivo de los esquizofrénicos [*Curr.Opin.Invest.Drugs*, 6, 717-721, 2005]. Sin embargo, ambos compuestos se ven obstaculizados por malas propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, entre ellas escasa solubilidad, escasa biodisponibilidad, aclaramiento relativamente elevado, y escasa penetración de la barrera hematoencefálica [*Nature Reviews*, 4, 967-975, 2005]. Estos resultados apoyan la idea de que el receptor NK3 es una diana prometedor para el tratamiento de, por ejemplo, la psicosis, aunque enfatizando la necesidad de identificar compuestos con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas adecuadas.

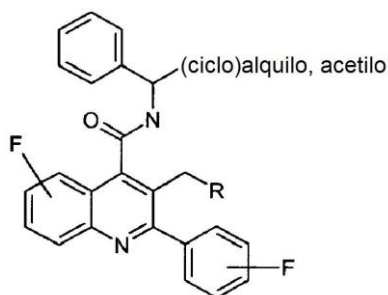
40 El documento WO95/32948 describe una serie de derivados de quinolina, incluyendo talnetant, como antagonistas de NK3.

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



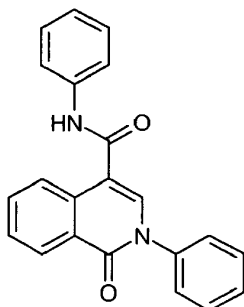
5 de los cuales compuestos se dice que son antagonistas de NK3; y los documentos WO 2006/050991 y WO 2006/050992 describen derivados adicionales de quinolinocarboxamidas, de los cuales derivados se dice que son antagonistas de NK3.

El documento WO 2005/014575 describe compuestos de la fórmula

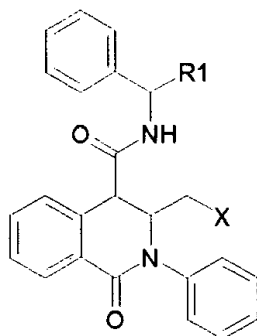


en donde R representa heterociclos que contienen N, es decir, pirazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

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



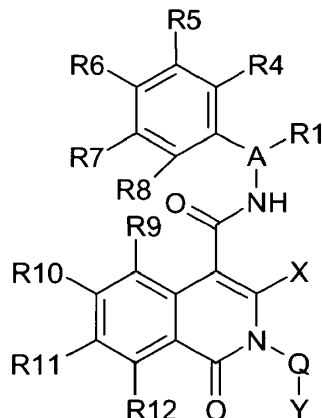
Después de la fecha de prioridad de la presente solicitud, el documento WO 2008/131779 ha publicado descripciones de antagonistas de NK3 con la estructura general



15 en donde R1 representa entre otros alquilo, y en donde X representa un resto cíclico con al menos un átomo de anillo de nitrógeno.

Compendio de la invención

Los autores de la presente invención han hallado, sorprendentemente, que ciertos derivados de isoquinolinona son potentes antagonistas de NK3, que como tales pueden ser utilizados en el tratamiento de, por ejemplo, la psicosis. Por consiguiente, en una realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I



[I]

5

en donde A representa N, CH ó CR¹;

10 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 donde dicho fenilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₆, nitro, alcoxi C₁₋₆ y NR²R³;

X representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ ó -CR^aR^b-X', donde X' representa un resto monocíclico saturado que tiene 5-6 átomos de anillo de los cuales uno es N y en donde uno o dos átomos de anillo adicionales pueden ser un heteroátomo seleccionado de N, O y S, el cual anillo monocíclico puede estar sustituido con uno o más sustituyentes W, en donde W se selecciona de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ o bien (=O);

15 R^a y R^b representan cada uno individualmente hidrógeno, -CH₃ o halógeno;

20 Y representa un resto heteroaromático que tiene 5-6 átomos de anillo, en donde 1-4 de dichos átomos de anillo se seleccionan de N, O y S, el cual radical heteroaromático puede estar opcionalmente benzocondensado, y el cual radical heteroaromático puede estar sustituido con uno o más sustituyentes Z, en donde Z se selecciona de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y NR²R³; en donde cada uno de R² y R³ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ ó haloalquilo C₁₋₆;

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

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 En una realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en terapia.

En una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

En una realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de enfermedades.

Definiciones

35 En el presente contexto, se pretende que "alquilo" indique un hidrocarburo saturado lineal, ramificado y/o cíclico. En particular, se pretende que "alquilo C₁₋₆" indique tal hidrocarburo que tenga 1, 2, 3, 4, 5 ó 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.

En el presente contexto, se pretende que "alqueno" indique un hidrocarburo no aromático, lineal, ramificado y/o cíclico que comprenda al menos un enlace doble carbono-carbono. En particular, se pretende que "alqueno C₂₋₆" indique tal hidrocarburo que tenga 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alqueno C₂₋₆ incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo y ciclohexenilo.

5 En el presente contexto, se pretende que "alquino" indique un hidrocarburo no aromático, lineal, ramificado y/o cíclico que comprenda al menos un enlace triple carbono-carbono y opcionalmente también uno o más enlaces dobles carbono-carbono. En particular, se pretende que "alquino C₂₋₆" indique tal hidrocarburo que tenga 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquino C₂₋₆ incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y 3-butinilo.

10 En el presente contexto, se pretende que "halógeno" indique miembros del 7º grupo del sistema periódico, por ejemplo fluoro, cloro, bromo y yodo.

En el presente contexto, se pretende que "alcoxi" indique un resto de la fórmula -OR', en donde R' indica alquilo como se definió anteriormente. En particular, se pretende que "alcoxi C₁₋₆" indique tal resto en el cual la parte alquílica tenga 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono.

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

20 En el presente contexto, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales de metal, sales de amonio y sales de amonio alquilado, farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos y de ácidos orgánicos.

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

25 Los ejemplos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido 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, bismetilensalicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ácidos teofilin-acéticos, así como las 8-haloteofilinas, por ejemplo 8-bromoteofilina y similares. Otros ejemplos de sales de adición de ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2, que se incorpora en la presente memoria por referencia.

30 Los ejemplos de sales de metal incluyen sales de litio, de sodio, de potasio, de magnesio y similares.

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

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

En el presente contexto, se pretende que un "resto mono-cíclico" indique una estructura formada por anillos que comprenda sólo un anillo.

40 En el presente contexto, la expresión "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 lograr esto se define como "cantidad terapéuticamente eficaz". Las cantidades eficaces para cada fin dependerán de la gravedad de la enfermedad o lesión así como del peso y el estado general del sujeto. Se entenderá que la determinación de una dosificación apropiada se puede conseguir utilizando una experimentación rutinaria, construyendo una matriz de valores y probando diferentes puntos de la matriz, lo cual está por completo dentro de las habilidades normales de un médico capacitado.

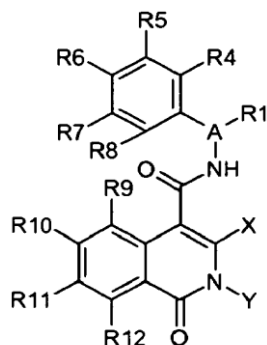
50 En el presente contexto, el término "tratamiento" y "tratar" significa el manejo y cuidado de un paciente con el fin de combatir una afección, tal como una enfermedad o un trastorno. Se pretende que el término incluya el espectro completo de tratamientos para una determinada afección que está sufriendo el paciente, tales como la administración del compuesto activo para aliviar los síntomas o complicaciones, para retrasar la progresión de la enfermedad, trastorno o afección, para mitigar o aliviar los síntomas y complicaciones, y/o para curar o eliminar la enfermedad, trastorno o afección, así como para prevenir la afección, en donde la prevención se debe entender como la gestión y cuidado de un paciente con el propósito de combatir la enfermedad, afección o trastorno, e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir la aparición de los síntomas o complicaciones. No

55

obstante, el tratamiento profiláctico (preventivo) y el tratamiento terapéutico (curativo) son dos aspectos separados de la invención. El paciente a tratar es preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano.

Descripción detallada de la invención

En una realización, la invención proporciona compuestos (es decir, los compuestos de la invención) de fórmula I



[I]

5

en donde A representa N, CH ó CR¹;

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 ó fenilo, en donde dicho fenilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ ó alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₆, nitro, alcoxi C₁₋₆ y NR²R³;

10

X representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o -CR^aR^b-X', en donde X' representa un resto saturado monocíclico que tiene 5-6 átomos de anillo de los cuales uno es N y en donde uno o dos átomos de anillo adicionales pueden ser un heteroátomo seleccionado de N, O y S, el cual anillo monocíclico puede estar sustituido con uno o más sustituyentes W, en donde W se selecciona de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ o bien (=O);

15

R^a y R^b representan cada uno individualmente hidrógeno, -CH₃ o halógeno;

Y representa un resto heteroaromático que tiene 5-6 átomos de anillo, en donde 1-4 de dichos átomos de anillo se seleccionan de N, O y S, el cual radical heteroaromático puede estar benzocondensado, y el cual radical heteroaromático puede estar sustituido con uno o más sustituyentes Z, en donde Z se selecciona de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y NR²R³; en donde cada uno de R² y R³ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

20

cada uno de R⁴-R⁸ y R⁹-R¹² 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;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

25

Los ejemplos de tales restos monocíclicos saturados que tienen 5-6 átomos de anillo, uno de los cuales es N y en donde uno o dos átomos de anillo adicionales pueden ser un heteroátomo seleccionado de N, O, S, incluyen piperazinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidilo, morfolinilo y tiomorfolinilo.

Los ejemplos de tal resto heteroaromático que tiene 5-6 átomos de anillo, en donde 1-4 de dichos átomos de anillo se seleccionan de N, O y S, incluyen furilo, piranilo, isotiazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, 4H-[1,2,4]triazolilo, tienilo, tiazolilo, 1H-pirazolilo, 1H-imidazolilo, [1,3,4]tiadiazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, piridilo y pirazinilo.

30

En una realización, A representa CH.

En una realización, R¹ representa alquilo C₁₋₆, tal como etilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

En una realización, X representa H, metilo o -CH₂-X', en donde X' representa un resto monocíclico seleccionado de piperazinilo y pirrolidinilo, en donde dicho resto monocíclico puede estar sustituido con uno o más sustituyentes W, en donde W se selecciona de alquilo C₁₋₆ y (=O). En particular, X representa metilo.

35

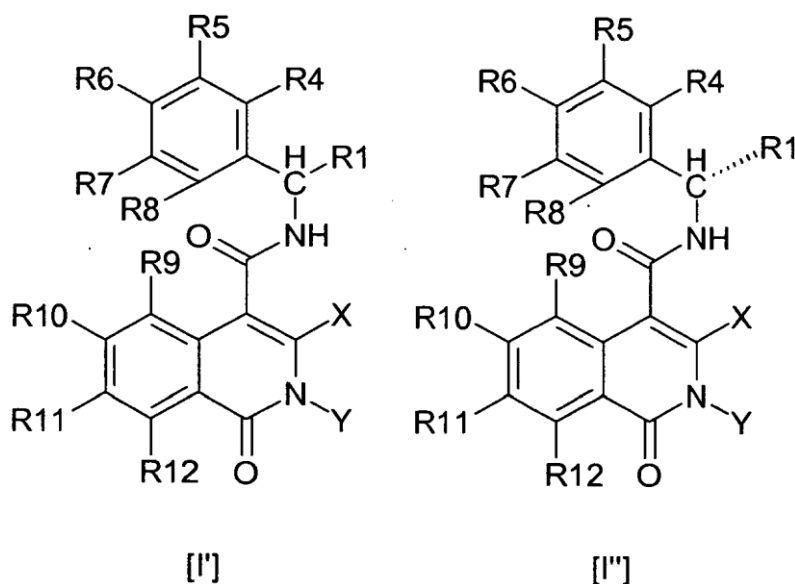
En una realización, Y representa un resto heteroaromático que tiene 5-6 átomos de anillo, en donde 1-3 de dichos átomos de anillo se seleccionan de N, O y S, y el cual radical heteroaromático puede estar sustituido con uno o más sustituyentes Z, en donde Z se selecciona de alquilo C₁₋₆, ciano, halógeno, alcoxi C₁₋₆, y NR²R³; en donde cada uno de R² y R³ representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆. En particular, Y representa un resto

heteroaromático seleccionado de 4H-[1,2,4]triazolilo, tienilo, tiazolilo, 1H-pirazolilo, 1H-imidazolilo, [1,3,4]tiadiazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, piridilo o pirazinilo.

En una realización, R^4 - R^8 representan independientemente hidrógeno o halógeno. En particular, R^7 representa halógeno y R^4 , R^5 y R^8 representan hidrógeno.

- 5 En una realización, R^9 - R^{12} representan independientemente hidrógeno o halógeno. En particular, R^9 - R^{11} representan hidrógeno y R^{12} representa halógeno.

En una realización, los compuestos de la invención se definen por la fórmula I' ó I''



en donde R^1 representa alquilo C_{1-6} ;

- 10 X representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} ó $-CH_2-X'$, en donde X' representa piperazinilo o pirrolidinilo, en donde dicho piperazinilo o pirrolidinilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes W, en donde W se selecciona de alquilo C_{1-6} y (=O);

- 15 en donde Y representa un resto heteroaromático que tiene 5-6 átomos de anillo, en donde 1-4 de dichos átomos de anillo se seleccionan de N, O y S, el cual radical heteroaromático puede estar opcionalmente benzocondensado, y el cual radical heteroaromático puede estar sustituido con uno o más sustituyentes Z, en donde Z se selecciona de alquilo C_{1-6} , ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} y NR^2R^3 ; en donde cada uno de R^2 y R^3 representa independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

cada uno de R^4 - R^8 y R^9 - R^{12} representa independientemente hidrógeno, halógeno, alcoxi C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} ;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 20 En una realización, en donde los compuestos de la invención se definen por la fórmula I' ó I'', R^1 representa etilo, ciclopropilo o ciclobutilo.

- 25 En una realización, en donde los compuestos de la invención se definen por la fórmula I' ó I'', R^1 representa etilo, ciclopropilo o ciclobutilo; X representa alquilo C_{1-6} , tal como metilo; Y representa un resto heteroaromático que tiene 5-6 átomos de anillo, en donde 1-4 de dichos átomos de anillo se seleccionan de N, O y S, y el cual radical heteroaromático puede estar sustituido con uno o más sustituyentes Z, en donde Z se selecciona de alquilo C_{1-6} , ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , y NR^2R^3 ; en donde cada uno de R^2 y R^3 representa independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; R^4 - R^8 representan independientemente hidrógeno o halógeno; y R^9 - R^{12} representan independientemente hidrógeno o halógeno. En particular, R^7 representa halógeno y R^4 , R^5 y R^8 representan hidrógeno; y R^9 - R^{11} representan hidrógeno y R^{12} representa halógeno. En particular, Y representa un
- 30 resto heteroaromático seleccionado de 4H-[1,2,4]triazolilo, tienilo, tiazolilo, 1H-pirazolilo, 1H-imidazolilo, [1,3,4]tiadiazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, piridilo o pirazinilo.

En una realización, los compuestos de la invención se seleccionan de una lista que comprende

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

1b ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-[1,2,4]triazol-4-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

- 1c** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-tiofen-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2a** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **2aa** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-(5-metil-isoxazol-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ab** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ac** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-pirrol-1-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 10 **2ad** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-(5-metil-tiazol-2-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ae** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(3-ciano-tiofen-2-il)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **2af** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-isoxazol-3-il-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2b** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-piridin-2-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2c** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-pirazin-2-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 20 **2d** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(6-cloro-piridin-3-il)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2e** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **2f** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(2-amino-piridin-3-il)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2j** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-(2-fluoro-piridin-3-il)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2k** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-pirimidin-5-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 30 **2l** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-(6-metil-piridin-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2m** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-(2-metil-piridin-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 35 **2n** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-(6-fluoro-piridin-3-il)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2o** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-(4-metil-piridin-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2p** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-(5-metil-piridin-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 40 **2r** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-(4-metil-tiazol-2-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2s** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 45 **2t** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-(2-metil-imidazol-1-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2u** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-[1,2,4]triazol-4-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

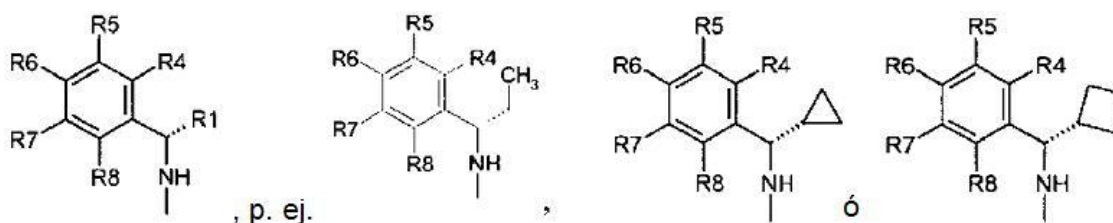
- 2v** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(5-etil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2w** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-tiazol-2-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **2x** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(1H-bencimidazol-2-il)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2y** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-4-il)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 10 **2z** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 3a** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 3b** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-pirazin-2-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **3c** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-(5-metil-isoxazol-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 3d** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-(6-hidroxi-piridin-3-il)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4a** [(S)-Ciclobutil-fenil-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 20 **5a** [(S)-Ciclopropil-(3,4-difluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5b** [(S)-Ciclobutil-(4-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **5c** [(S)-Ciclobutil-(3,4-difluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 6a** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-(4-terc.-butil-piperazin-1-ilmetil)-8-fluoro-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 6b** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 30 **7a** 4-(((S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil)-amino)-metil-7,8-difluoro-3-metil-2-piridin-3-il-2H-isoquinolin-1-ona
- 5d** Ester metílico de ácido N'-(3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carbonil)-N-fenil-hidrazin-carboxílico
- 7b** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 7,8-difluoro-3-metil-1-oxo-2-pirazin-2-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 35 **5e** [(S)-ciclopropil-(3,5-difluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5f** [(S)-Ciclopropil-(4-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 40 **7c** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 6,8-difluoro-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 3e** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(6-bromo-piridin-3-il)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ag** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 45 **3f** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

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

Además, los compuestos de la invención pueden existir en forma no solvatada 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 no solvatadas para los propósitos de esta invención.

Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más carbonos asimétricos, y se pretende que cualesquiera isómeros ópticos (es decir, enantiómeros o diastereómeros), sean isómeros ópticos separados, puros o parcialmente purificados y cualquiera de sus mezclas, con inclusión de mezclas racémicas, es decir, una mezcla de estereoisómeros, estén incluidos dentro del alcance de la invención. En particular, cuando A representa CH ó 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.

En una realización particular, los compuestos de la presente invención tienen la siguiente configuración absoluta en torno a A, siendo A CH



En este contexto se considera que, si se especifica la forma enantiomérica, entonces el compuesto se encuentra en exceso enantiomérico, por ejemplo esencialmente en forma pura. Por consiguiente, una realización de la invención se refiere a un compuesto de la invención que tiene un exceso enantiomérico de al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 96%, preferiblemente al menos 98%.

Las formas racémicas pueden ser resueltas en los antípodas ópticos por métodos conocidos, por ejemplo por separación de sales diastereoméricas de los mismos con un ácido ópticamente activo, y liberación del compuesto de amina ópticamente activa por tratamiento con una base. Otro método para resolver racematos en las antípodas ópticas se basa en la cromatografía sobre una matriz ópticamente activa. Los compuestos de la presente invención también pueden ser resueltos mediante la formación de derivados diastereoméricos. Se pueden utilizar métodos adicionales para la resolución de isómeros ópticos, conocidos por 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.

Por otra parte, cuando en la molécula está presente un doble enlace o un sistema de anillo total o parcialmente saturado, se pueden formar isómeros geométricos. Se pretende que cualesquiera isómeros geométricos, sean isómeros geométricos separados, puros o parcialmente purificados, o sus mezclas, estén incluidos dentro del alcance de la invención. Del manera similar, las moléculas que tienen un enlace con rotación restringida pueden formar isómeros geométricos. Se pretende que éstos también estén incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas, y se pretende que cualesquiera formas tautoméricas que sean capaces de formar los compuestos están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Se ha implicado a antagonistas de receptor NK3 en diversas enfermedades, además de la psicosis y la esquizofrenia que se han discutido más arriba. Langlois et al en *J.Pharm.Exp.Ther.*, 299, 712-717, 2001, llegan a la conclusión de que los antagonistas de NK3 pueden ser aplicables a enfermedades del SNC en general, y a la ansiedad y la depresión en particular. Yip et al en *Br.J.Pharm.*, 122, 715-722, 1997, implican además a antagonistas de NK3 en diversas funciones cerebrales, tales como el procesamiento cortical, el aprendizaje y la memoria, la regulación neuroendocrina y del comportamiento. Estudios adicionales han demostrado que NK3 y receptores NK3 están implicados en el dolor, y que 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, muestran que los antagonistas de NK3 tienen un efecto sobre la inflamación intestinal y llegan a la conclusión de que se pueden emplear tales antagonistas en el tratamiento del síndrome del intestino irritable (SII). Además, antagonistas de NK3 han demostrado en modelos *in vivo* ser útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con las vías respiratorias, tales como el asma, la hiperreactividad de las vías respiratorias, tos y broncorrestricción [Daoui, *Am.J.Respir.Crit.Care Med.*, 158, 42-48, 1998]. Maubach et al en *Neurosci.*, 83, 1047-1062, 1998, muestran que la NK3 y el agonista de NK3 sentkida aumentan la frecuencia y la duración de descargas epileptiformes, y así, por deducción, que los antagonistas de NK3 tienen un potencial anticonvulsivo. Finalmente, Kemel et al en *J.Neurosci.*,

22, 1929-1936, 2002, sugieren el uso de antagonistas de NK3 en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

5 En consecuencia, estudios clínicos, pre-clínicos, *in vivo* e *in vitro* apoyan que los antagonistas de receptor NK3 son relevantes para el tratamiento de diversos trastornos, entre ellos la psicosis, esquizofrenia, depresión, ansiedad, deterioro cognitivo, obesidad, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, dolor, convulsiones, tos, asma, hiperreactividad de las vías respiratorias, hipersensibilidad microvascular, broncoconstricción, inflamación intestinal y síndrome intestinal inflamatorio.

10 La esquizofrenia puede clasificarse en subgrupos. El tipo paranoide se caracteriza por delirios y alucinaciones y la ausencia de trastornos del pensamiento, comportamiento desorganizado y aplanamiento afectivo. El tipo desorganizado, denominado también "esquizofrenia hebefrénica" en el CIE, en el cual se presentan juntos trastornos del pensamiento y afecto plano. El tipo catatónico, en el cual son evidentes alteraciones psicomotoras prominentes, y los síntomas pueden incluir estupor catatónico y flexibilidad cerosa. El tipo indiferenciado, en el cual están presentes síntomas psicóticos, pero no se han cumplido los criterios para los tipos paranoide, desorganizado o catatónico. Los síntomas de la esquizofrenia se manifiestan normalmente en tres grandes categorías, a saber, síntomas positivos, negativos y cognitivos. Los síntomas positivos son aquellos que representan un "exceso" de experiencias normales, por ejemplo alucinaciones y delirios. Los síntomas negativos son aquellos en los que el paciente adolece de una falta de experiencias normales, tales como anhedonia y falta de interacción social. Los síntomas cognitivos se relacionan con el deterioro cognitivo en la esquizofrenia, tales como la falta de atención sostenida y déficit en la toma de decisiones. Los antipsicóticos actuales tienen bastante éxito en el tratamiento de los síntomas positivos, pero funcionan mucho peor para los síntomas negativos y cognitivos. Por el contrario, se ha demostrado clínicamente que los antagonistas de NK3 mejoran tanto los síntomas positivos como negativos en esquizofrénicos [*Am.J.Psychiatry*, 161, 975-984, 204], y según con la discusión precedente, también se espera que produzcan un efecto sobre los síntomas cognitivos.

25 El deterioro cognitivo incluye una disminución de las funciones cognitivas o dominios cognitivos, por ejemplo la memoria, atención y vigilancia de trabajo, el aprendizaje y la memoria verbales, el aprendizaje y la memoria visuales, el razonamiento y la resolución de problemas, por ejemplo, la función ejecutiva, la velocidad de procesamiento y/o la cognición social. En particular, el deterioro cognitivo puede indicar deficiencias en la atención, pensamiento desorganizado, pensamiento lento, dificultad en la comprensión, falta de concentración, deterioro de la solución de problemas, falta de memoria, dificultades para expresar los pensamientos y/o dificultades en la integración de los pensamientos, sentimientos y conducta, o dificultades en la extinción de pensamientos irrelevantes.

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

35 En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto para 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 un estado médico general; trastorno psicótico inducido por sustancias o fármacos (cocaína, alcohol, amfetamina, etc.); trastorno esquizoide de la personalidad; trastorno esquizotípico de la personalidad; psicosis o esquizofrenia asociadas con depresión mayor, trastorno bipolar, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson; depresión mayor; trastorno de ansiedad generalizada; trastorno bipolar (tratamiento de mantenimiento, de prevención de recaídas y de estabilización); manía; hipomanía; deterioro cognitivo; TDAH; obesidad; disminución del apetito; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; dolor; convulsiones; tos; asma; hiperreactividad de vías respiratorias; hipersensibilidad microvascular; broncoconstricción; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; incontinencia urinaria; inflamación intestinal; trastorno de estrés posttraumático; demencia; agitación y delirio en ancianos; y síndrome intestinal inflamatorio; en donde el método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención a un paciente que lo necesite.

45 En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto para uso en un método para el tratamiento de la esquizofrenia, en donde el método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención a un paciente que lo necesite. 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 para uso en un método para tratar el deterioro cognitivo, en donde el método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención a un paciente que lo necesite. En particular, dicha alteración cognitiva se manifiesta como una disminución en la memoria, atención y vigilancia de trabajo, el aprendizaje y la memoria verbales, el aprendizaje y la memoria visuales, el razonamiento y la resolución de problemas, por ejemplo, la función ejecutiva, la velocidad de procesamiento y/o la cognición social.

55 El efecto antipsicótico de antipsicóticos típicos y atípicos, en particular antagonistas de D2, se ejerce a través de una inhibición de los receptores D2 postsinápticos. Sin embargo, también se ven afectados por la administración de estos compuestos auto-receptores D2 pre-sinápticos, dando lugar a un aumento en la tasa de disparo de neuronas dopaminérgicas, lo cual, de hecho, contrarresta los efectos antipsicóticos. La tasa de disparo incrementada continúa hasta que el efecto de los auto-receptores pre-sinápticos es bloqueado (el bloqueo de despolarización), lo que se produce normalmente transcurridas aproximadamente 3 semanas de tratamiento crónico con antipsicóticos típicos o

atípicos. Este modelo explica el retraso del efecto clínico en hasta 3 semanas que normalmente se observa cuando se inicia el tratamiento con antagonistas de D2. Los antagonistas de NK3 parecen inhibir el aumento del disparo de neuronas dopaminérgicas mediado por los auto-receptores D2 pre-sinápticos, producido 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 aumentan los niveles de prolactina, lo que puede dar lugar a efectos secundarios graves, tales como la osteoporosis. Se sabe que los agonistas de NK3 dan lugar a un aumento de la prolactina, de lo cual se puede deducir que un antagonista de NK3 hará disminuir un nivel de prolactina incrementado, es decir, normalizará el nivel de prolactina. Por tanto, el uso combinado de antagonistas de NK3 y antagonistas de D2 puede abordar algunos de los aspectos de seguridad asociados con la administración de antagonistas de D2. De manera similar, se pueden administrar antagonistas de NK3 junto con antagonistas/agonistas inversos/moduladores negativos/agonistas parciales de uno o más de las dianas: 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 alfa-2-adrenérgico, receptor de tipo 1 de cannabinoides, receptor H3 de histamina, ciclooxigenasas, canales de sodio o transportador GlyT1 de glicina; o con agonistas/moduladores positivos/agonistas parciales de una o más de las dianas: receptor 5-HT_{2C} de serotonina, canales KCNQ, receptor de NMDA, receptor de AMPA, receptor alfa-7 nicotínico, receptor M1 muscarínico, receptor M4 muscarínico, receptor metabotrópico mGluR2 de glutamato, receptor metabotrópico mGluR5 de glutamato, receptor D1 de dopamina o receptor D5 de dopamina.

Tal administración combinada de compuestos de la presente invención y otros compuestos antipsicóticos, 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.

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

Una dosis típica oral para adultos se situará en el intervalo de 1-1000 mg/día de un compuesto de la presente invención, por ejemplo 1-500 mg/día, por ejemplo 1-100 mg/día ó 1-50 mg/día.

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 un estado médico general; trastorno psicótico inducido por sustancias o fármacos (cocaína, alcohol, anfetamina, etc.); trastorno esquizoide de la personalidad; trastorno esquizotípico de la personalidad; psicosis o esquizofrenia asociadas con depresión mayor, trastorno bipolar, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson; depresión mayor; trastorno de ansiedad generalizada; trastorno bipolar (tratamiento de mantenimiento, de prevención de recaídas y de estabilización); manía; hipomanía; deterioro cognitivo; TDAH; obesidad; disminución del apetito; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; dolor; convulsiones; tos; asma; hiperreactividad de vías respiratorias; hipersensibilidad microvascular; broncoconstricción; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; incontinencia urinaria; inflamación intestinal; trastorno de estrés postraumático; demencia; agitación y delirio en ancianos; y síndrome intestinal inflamatorio.

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.

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, dicha alteración cognitiva se manifiesta como una disminución en la memoria, atención y vigilancia de trabajo, el aprendizaje y la memoria verbales, el aprendizaje y la memoria visuales, el razonamiento y la resolución de problemas, por ejemplo, la función ejecutiva, la velocidad de procesamiento y/o la cognición social.

En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para 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 un estado médico general; trastorno psicótico inducido por sustancias o fármacos (cocaína, alcohol, anfetamina, etc.); trastorno esquizoide de la personalidad; trastorno esquizotípico de la personalidad; psicosis o esquizofrenia asociadas con depresión mayor, trastorno bipolar, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson; depresión mayor; trastorno de ansiedad generalizada; trastorno bipolar (tratamiento de mantenimiento, de prevención de recaídas y de estabilización); manía; hipomanía; deterioro cognitivo; TDAH; obesidad; disminución del

apetito; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; dolor; convulsiones; tos; asma; hiperreactividad de vías respiratorias; hipersensibilidad microvascular; broncoconstricción; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; incontinencia urinaria; inflamación intestinal; trastorno de estrés postraumático; demencia; agitación y delirio en ancianos; y síndrome intestinal inflamatorio.

5 En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para 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.

10 En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para uso en el tratamiento del deterioro cognitivo. En particular, dicho deterioro cognitivo se manifiesta como una disminución en la memoria, atención y vigilancia de trabajo, el aprendizaje y la memoria verbales, el aprendizaje y la memoria visuales, el razonamiento y la resolución de problemas, por ejemplo, la función ejecutiva, la velocidad de procesamiento y/o la cognición social.

15 Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados solos como un compuesto puro o bien en combinación con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, en dosis únicas o múltiples. Las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden formular con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables así como cualesquiera otros adyuvantes y excipientes conocidos, de acuerdo con técnicas convencionales tales como las descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª edición, compilado por Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

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

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

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

30 Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones inyectables estériles acuosas y no acuosas, así como polvos estériles para reconstituir en soluciones inyectables o dispersiones estériles antes del uso.

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

35 Convenientemente, los compuestos de la invención se administran en una forma de dosificación unitaria que contiene dichos compuestos en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 500 mg, por ejemplo 1 mg, 5 mg, 10 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg o 250 mg de un compuesto de la presente invención.

Para vías parenterales tales como la administración intravenosa, intratecal, intramuscular y similar, normalmente las dosis están en el orden de aproximadamente la mitad de la dosis empleada para la administración por vía oral.

40 Para la administración parenteral, se pueden emplear disoluciones del compuesto de la invención en solución acuosa estéril, propilenglicol acuoso, vitamina E o aceite de sésamo o aceite de cacahuete acuosos. Tales soluciones acuosas deben estar adecuadamente tamponadas en caso necesario y primeramente debe hacerse isotónico el diluyente líquido con suficiente solución salina o glucosa. Las disoluciones acuosas son particularmente adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los medios acuosos estériles empleados están todos fácilmente disponibles mediante técnicas estándar conocidas por los expertos en la técnica.

45 Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes sólidos inertes o cargas, soluciones acuosas estériles y diversos disolventes orgánicos. Son ejemplos de vehículos sólidos la lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico y éteres de alquilo inferior de celulosa. Son ejemplos de vehículos líquidos el jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua. Después, las composiciones farmacéuticas formadas por combinación del compuesto de la invención y los vehículos farmacéuticamente aceptables son fácilmente administradas en una diversidad de formas farmacéuticas adecuadas para las vías de administración descritas.

55 Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración por vía oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos, que contienen cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo, y que pueden incluir un excipiente adecuado. Además, las formulaciones disponibles por vía oral

pueden estar en forma de un polvo o gránulos, una disolución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o bien una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite.

5 Si se emplea un vehículo sólido para la administración oral, la preparación puede ser un comprimido, por ejemplo incluido en una cápsula de gelatina dura, en forma de polvo o de gránulos, o bien en forma de un trocisco o pastilla. La cantidad de vehículo sólido puede variar, pero normalmente será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g.

Si se utiliza 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 solución líquida acuosa o no acuosa.

10 Los comprimidos se pueden preparar mezclando el ingrediente activo con adyuvantes y/o diluyentes ordinarios, seguido de la compresión de la mezcla en una máquina de comprimir convencional. Los ejemplos de adyuvantes o diluyentes comprenden: almidón de maíz, almidón de patata, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas y similares. Se pueden usar cualesquiera otros adyuvantes o aditivos generalmente usados para tales fines tales como colorantes, aromatizantes, conservantes, etc., siempre que sean compatibles con los ingredientes activos.

15 En una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención junto con un segundo agente antipsicótico. En una realización, dicho segundo agente antipsicótico se selecciona de antagonistas/agonistas inversos/moduladores negativos/agonistas parciales de las dianas: 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 alfa2 adrenérgico, receptor tipo 1 de cannabinoides, receptor H3 de histamina, ciclooxigenasas, canales de sodio o transportador GlyT1 de glicina, o de agonistas/moduladores positivos/agonistas parciales de las dianas: receptor 20 5-HT_{2C} de serotonina, canales KCNQ, receptor de NMDA, receptor de AMPA, receptor alfa-7 nicotínico, receptor M1 muscarínico, receptor M4 muscarínico, receptor metabotrópico mGluR2 de glutamato, receptor metabotrópico mGluR5 de glutamato, receptor D1 de dopamina o receptor D5 de dopamina. En una realización, dicho segundo agente antipsicótico se selecciona de antipsicóticos típicos, antipsicóticos 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 antipsicóticos atípicos, antagonistas de D2, agonistas parciales de D2. Los ejemplos particulares de tales antipsicóticos incluyen haloperidol, clorpromazina, sulpirida, risperidona, ziprasidona, olanzapina, quetiapina y clozapina.

30 En una realización, la invención se refiere a un kit farmacéutico que comprende un recipiente que comprende un compuesto de la presente invención y un recipiente separado que comprende un fármaco antipsicótico, tal como antipsicóticos típicos, antipsicóticos atípicos, antagonistas/agonistas inversos/moduladores negativos/agonistas parciales de una o más de las dianas: 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 alfa 2 adrenérgico, receptor tipo 1 de cannabinoides, receptor H3 de histamina, ciclooxigenasas, 35 canales de sodio o transportador GlyT1 de glicina, o con agonistas/moduladores positivos/agonistas parciales de una o más de las dianas: receptor 5-HT_{2C} de serotonina, canales KCNQ, receptor de NMDA, receptor de AMPA, receptor alfa-7 nicotínico, receptor M1 muscarínico, receptor M4 muscarínico, receptor metabotrópico mGluR2 de glutamato, receptor metabotrópico mGluR5 de glutamato, receptor D1 de dopamina o receptor D5 de dopamina.

40 Los ejemplos particulares de tales antipsicóticos incluyen haloperidol, clorpromazina, sulpirida, risperidona, ziprasidona, olanzapina, quetiapina y clozapina.

45 Todas las referencias, incluidas publicaciones, solicitudes de patente y patentes, citadas en la presente memoria se incorporan aquí por referencia en su totalidad y en la misma medida que si se indicase individual y específicamente que cada referencia se incorpora por referencia y se hubiera expuesto en su totalidad en la presente memoria (en la máxima medida permitida por la ley), con independencia de cualquier incorporación proporcionada por separado de documentos particulares que se haga en otro lugar de la presente memoria.

50 El uso de los términos "a" y "una" y "el" y referentes similares en el contexto de describir la invención ha de interpretarse en el sentido de que cubre tanto el singular como el plural, a menos que se indique otra cosa en la presente memoria o se contradiga claramente con el contexto. Por ejemplo, la frase "el compuesto" ha de entenderse que se refiere a varios "compuestos" de la invención o del aspecto particular descrito, a menos que se indique otra cosa.

Salvo que se indique otra cosa, todos los valores exactos proporcionados en este documento son representativos de los valores aproximados correspondientes (por ejemplo, se puede considerar también que todos los valores exactos ilustrativos proporcionados con respecto a un factor o medida particulares proporcionan también una medida aproximada correspondiente, modificada por el término "aproximadamente", en su caso).

55 Se pretende que la descripción en la presente memoria de cualquier aspecto o aspecto de la invención mediante el uso de expresiones tales como "que comprende", "que tiene", "que incluye", o "que contiene", en referencia a un elemento o elementos, proporciona apoyo para un aspecto o aspecto de la invención similares que "consista en", "consista esencialmente en" o "comprenda sustancialmente" aquel elemento o elementos particulares, salvo que se

indique otra cosa o esté en clara contradicción con el contexto (por ejemplo, una composición descrita en la presente memoria como comprensiva de un elemento particular debería ser entendida como también descriptora de una composición que conste de dicho elemento, a menos que se indique otra cosa o esté en clara contradicción con el contexto).

5 Rutas sintéticas

Los compuestos de la presente invención de la fórmula general I, en donde R^1 - R^{12} , A, y X son como se definieron anteriormente, se pueden preparar por los métodos que se bosquejan en los siguientes esquemas de reacción y ejemplos. En los métodos que se describen, es posible hacer uso de variantes o modificaciones, que son en sí conocidas por los químicos expertos en la técnica o bien pueden ser evidentes para la persona experta en esta técnica. Además, otros métodos para preparar compuestos de la invención serán fácilmente evidentes para la persona experta en la técnica a la luz de los siguientes esquemas de reacción y ejemplos.

En los compuestos intermedios de la fórmulas generales II - XXXI, R^1 - R^{12} , A, X e Y son como se definieron para la fórmula I.

En caso de compuestos que pueden existir como una mezcla o equilibrio entre dos o más tautómeros, sólo se representa en los esquemas un tautómero, aunque pueda no ser el tautómero más estable. En caso de compuestos que pueden existir en formas isómeras enantioméricas, estereoisoméricas o geométricas, se especifica su configuración geométrica; si no es así, la estructura representa una mezcla de estereoisómeros. Tales compuestos incluyen, pero no se limitan a, 1,3-cetoésteres o enaminas de fórmulas generales IV y VII, que pueden existir en equilibrio entre formas ceto o enol, y estas últimas también pueden existir en formas isómeras Z y E, como es bien sabido por los químicos expertos en la técnica. Tales compuestos incluyen también compuestos de la presente invención de la fórmula general I, que pueden existir como una mezcla de atropisómeros debido a la rotación restringida en torno a enlaces carbono-carbono sencillos de manera similar al atropisomerismo que se presenta en compuestos biarílicos orto,orto'-disustituídos también bien conocidos para la persona experta en la técnica.

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

Se copulan ácidos 2-bromobenzoicos de la fórmula general II con cetoésteres de la fórmula general III en presencia de una base fuerte tal como hidruro de sodio 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 anteriores cetoésteres, a temperatura adecuada, tal como reflujo o bien a 70°C, formándose compuestos de la fórmula general IV. Dicha reacción de arilación es bien conocida en general como reacción de copulación catalizada por cobre de tipo Ullmann (revisión: S.V.Ley, A.W.Thomas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400). También, en este caso particular en que la reacción de copulación implique compuestos de metileno activado tales como compuestos de la fórmula general IV en presencia de cobre o sales de cobre, la reacción se conoce como la reacción de Hurltley (W.R.H. Hurltley, *J. Chem. Soc.* **1929**, 1870).

Los compuestos de la fórmula general IV obtenidos son hechos reaccionar después con anilinas de la fórmula general VI con o sin disolvente adecuado, en condiciones de calentamiento, formándose isoquinolonas de la fórmula general VIII a través de la formación intermedia de enaminas de la fórmula general VII que generalmente no son separadas de la mezcla de reacción. Como alternativa, se pueden obtener las enaminas de la fórmula general VII a partir de anilinas de la fórmula general VI en presencia del agente deshidratante apropiado 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 formación de isoquinolonas de la fórmula general VIII se puede llevar a cabo en condiciones de calentamiento tal como se ha mencionado anteriormente, o bien a temperatura ambiente, en presencia de un reactivo copulante adecuado tal como EDC/HOBT.

Además, se pueden obtener directamente isoquinolinonas de la fórmula general VIII a partir de los ácidos 2-bromobenzoicos de la fórmula general II y enaminas desprotonadas de la fórmula general V en un procedimiento de un solo recipiente, modificado, que implica la reacción de Hurltley realizada a 70°C con formación de los compuestos de la fórmula general VII y subsiguiente ciclación realizada a temperatura superior. Las enaminas de la fórmula general V son fácilmente asequibles a partir de cetoésteres III y anilinas VI en condiciones anteriormente descritas para la preparación de enaminas de la fórmula general VII.

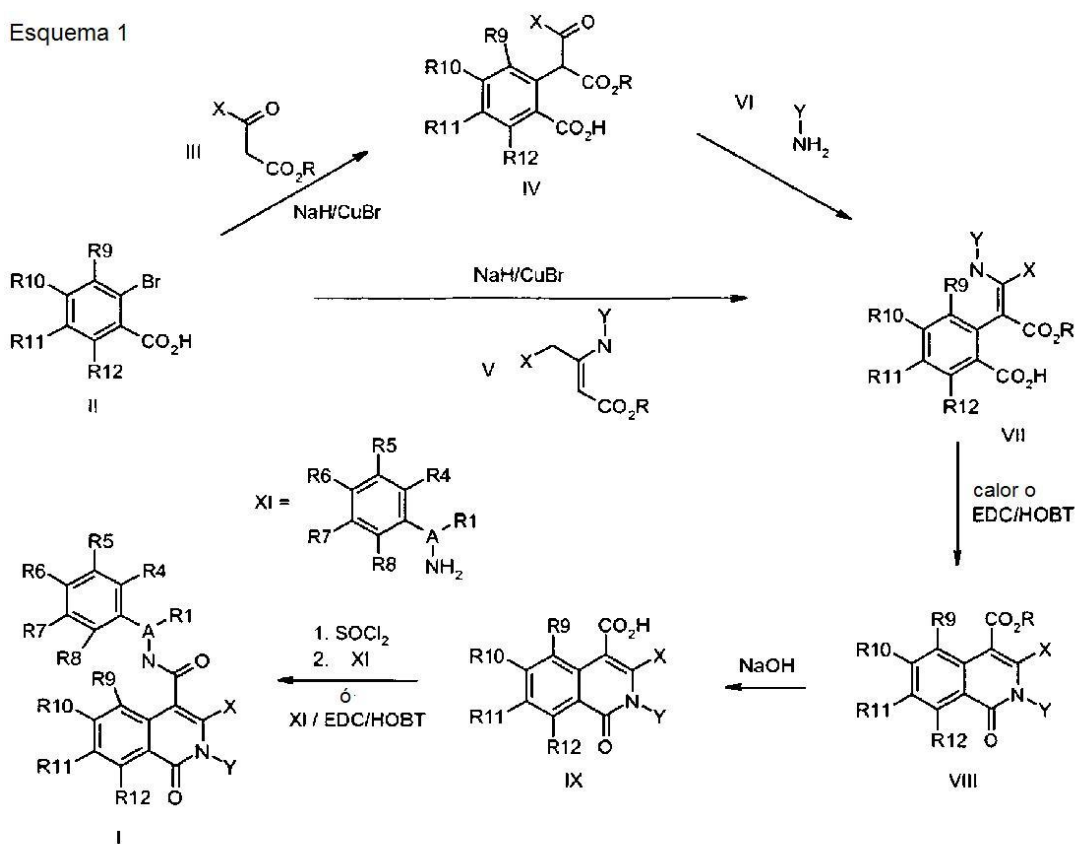
Los compuestos de la fórmula general VIII son fácilmente hidrolizados a ácidos de la fórmula general IX en condiciones para la hidrólisis de ésteres bien conocidas por los químicos expertos en la técnica. Por último, la posterior copulación con aminas (A = C) o hidracinas (A = N) de la fórmula general XI conduce a la formación de los compuestos de la invención de la fórmula general I. Tales reacciones de copulación se realizan generalmente a través de la activación del ácido con un reactivo copulante o activante adecuado, tal como cloruro de tionilo, pero sin estar limitado a éste, formándose el cloruro de ácido correspondiente, o en presencia de EDC/HOBT. Las hidrazinas de la fórmula general I en donde $R^1 = H$ pueden ser convertidas a hidrazidas disustituídas de la misma fórmula general en donde R^1 no es hidrógeno, mediante reacciones de acilación, alquilación o arilación con reactivos

acilantes o alquilantes adecuados tales como, pero sin estar limitados a, cloruros de ácido, cloruros de carbamoilo, cloroformatos o halogenuros de alquilo.

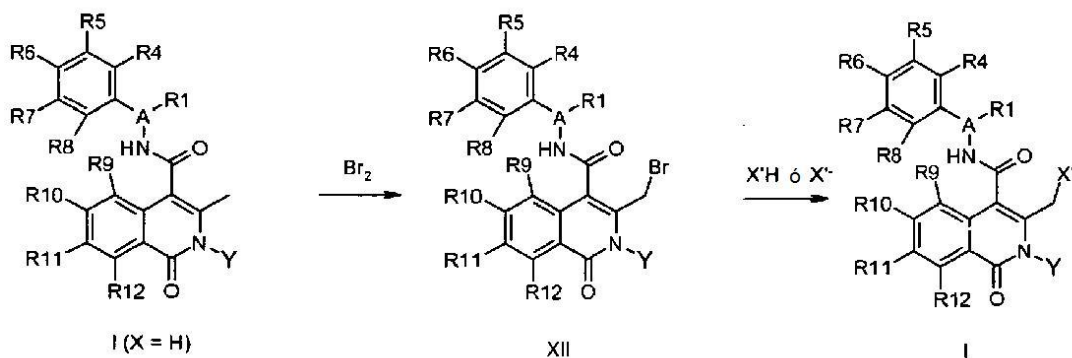
Los compuestos de la fórmula general I en donde X es hidrógeno se pueden convertir en los compuestos de la fórmula general XII mediante reacción de bromación regioselectiva en presencia de reactivos bromantes tales como bromo. A continuación, se puede sustituir el átomo de bromo con diversos nucleófilos de la fórmula general XH- ó X', formándose los compuestos de la invención de la fórmula general I. Los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que muchos nucleófilos de nitrógeno, carbono y azufre tales como, pero sin limitación, aminas, aminas aromáticas, amidas, heterociclos, alcoholes, fenoles, cianuros o tioles están comercialmente disponibles o son asequibles fácilmente en la forma neutra o aniónica desprotonada requerida para dicha transformación.

10 En caso necesario, se pueden realizar derivatización o transformación adicionales en los sustituyentes R⁴-R¹² y X utilizando métodos estándar de síntesis orgánica conocidos para la persona con experiencia ordinaria en la técnica.

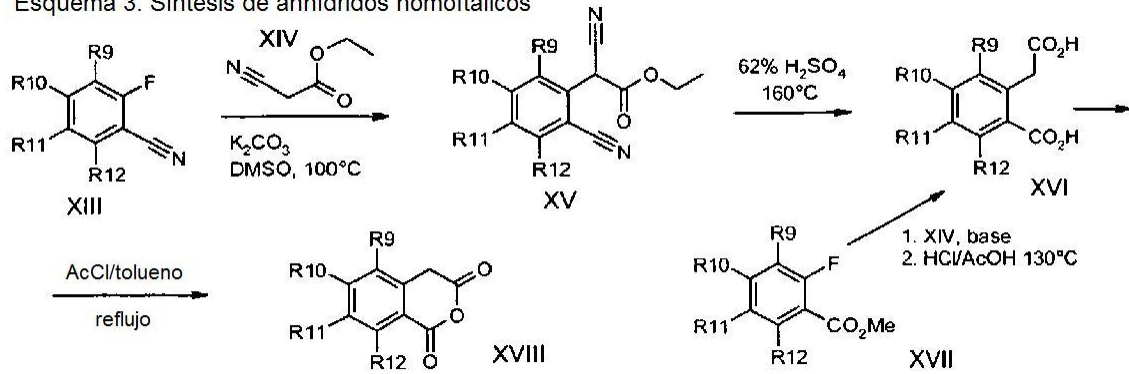
Esquema 1



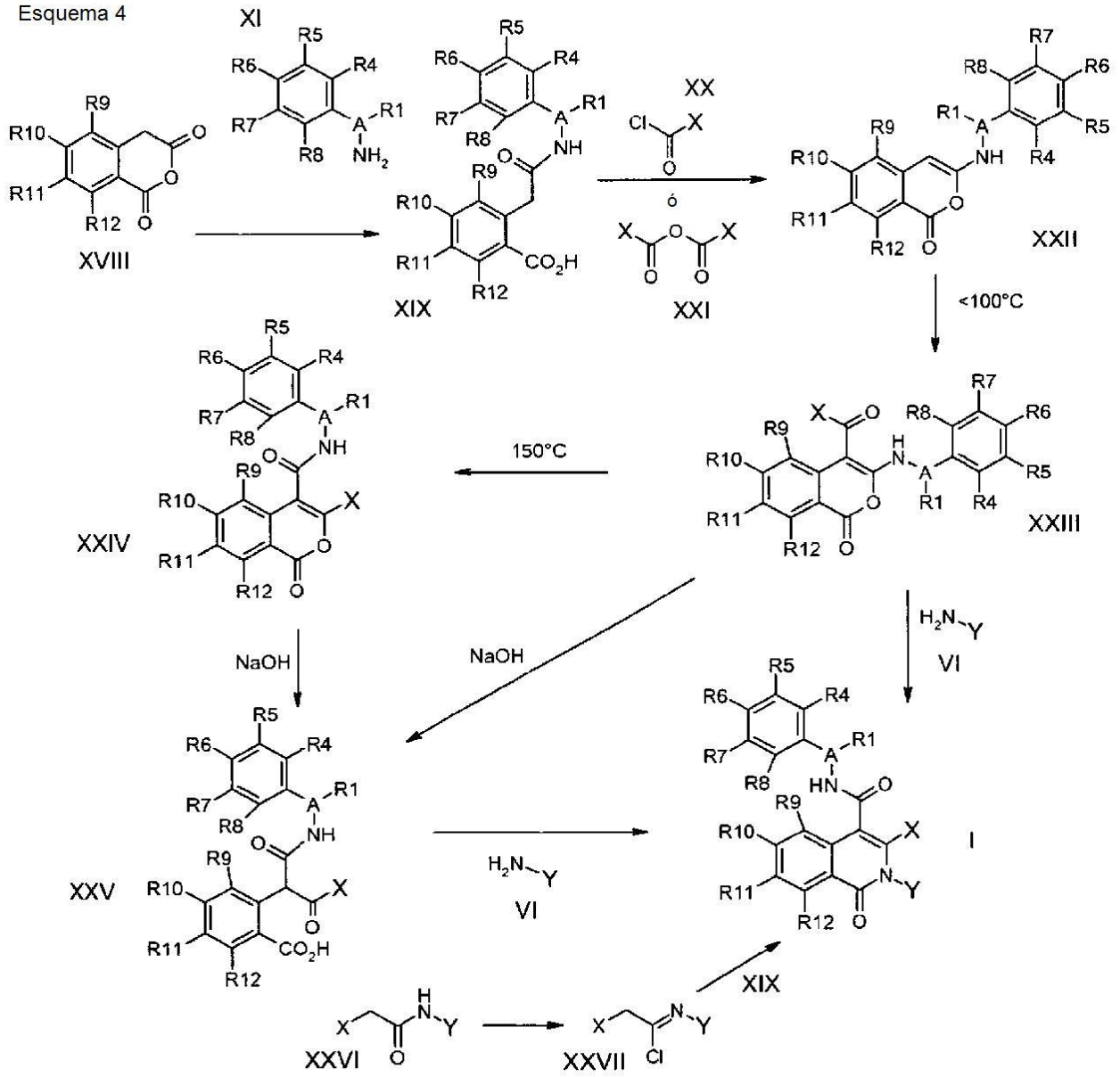
Esquema 2

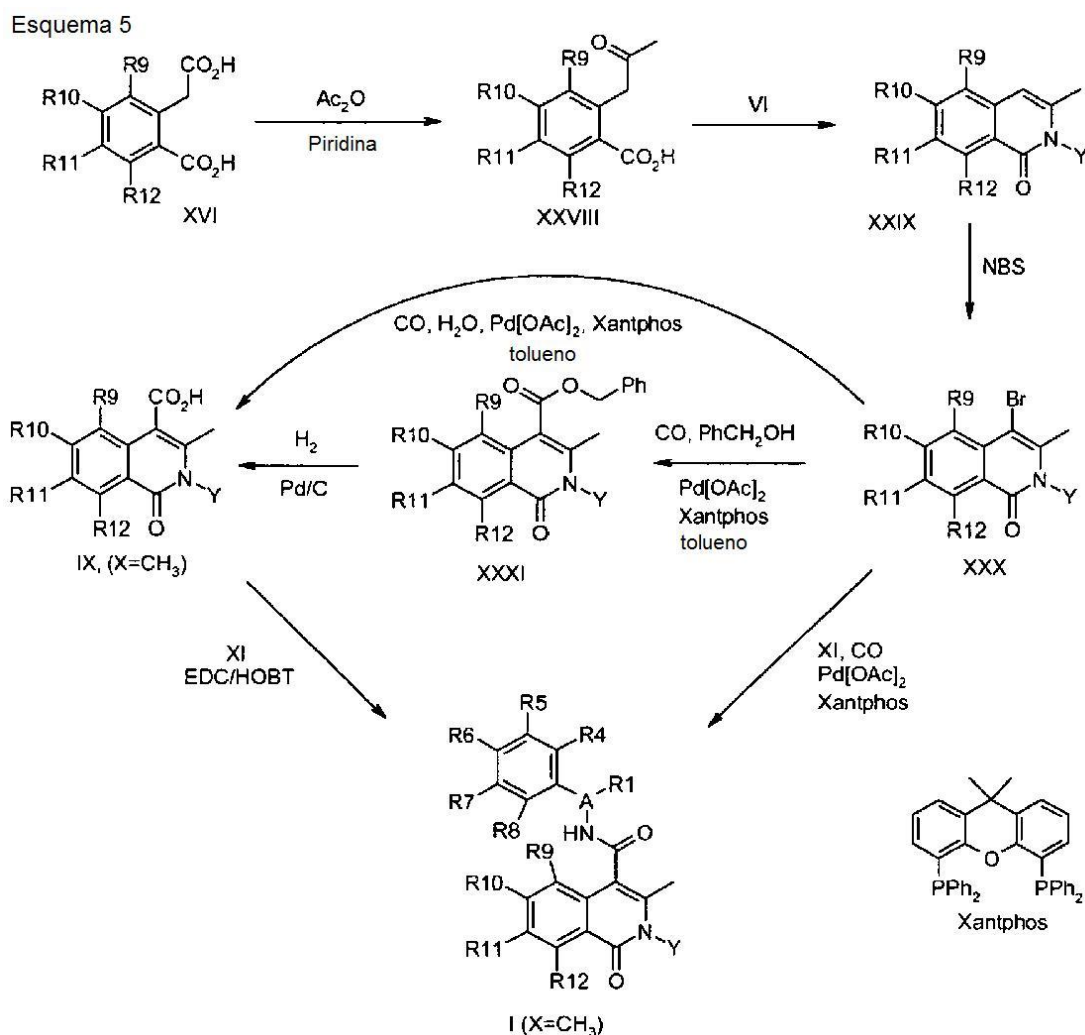


Esquema 3. Síntesis de anhídridos homofálticos



Esquema 4





Como alternativa, se pueden preparar compuestos de la fórmula general I partiendo de anhídridos homoftálicos sustituidos de la fórmula general XVIII, tal como se muestra en el Esquema 4. Los anhídridos homoftálicos, o bien están disponibles comercialmente, o bien se pueden preparar tal como se muestra en el Esquema 3 a partir de fluorobenzonitrilos o fluorobenzoatos correspondientes de las fórmulas generales XIII y XVII, respectivamente. Se someten a reacción de sustitución nucleófila aromática con cianoacetato de etilo XIV en presencia de una base tal como carbonato de potasio o carbonato de cesio, en condiciones de calentamiento, en un disolvente adecuado tal como dimetilsulfóxido. Los productos de copulación son hidrolizados en presencia de ácidos fuertes tales como ácidos sulfúrico o clorhídrico en agua, en condiciones de calentamiento, formándose diácidos de la fórmula general XVI. Finalmente, se convierten los diácidos 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 bien en el disolvente adecuado tal como tolueno, en condiciones de calentamiento, por ejemplo el reflujo.

Los anhídridos homoftálicos de la fórmula general XVIII pueden ser convertidos regioselectivamente en las amidas de ácido de la fórmula general XIX, a temperatura ambiente o en condiciones de calentamiento, en un disolvente apropiado tal como acetonitrilo. Después se les trata con anhídridos de ácido o cloruros de ácido apropiados, de las fórmulas generales XX y XXI, respectivamente, en ausencia o en presencia de una base tal como trietilamina y DMAP, en el disolvente apropiado, generalmente en acetonitrilo, a temperatura ambiente o en condiciones de calentamiento suave ($T < +100^\circ\text{C}$). Esta transformación proporciona primeramente intermedios ceteno-aminales de la fórmula general XXII, que experimentan una reacción de acilación adicional con formación de ceteno-aminales de la fórmula general XXIII. Un calentamiento adicional a mayor temperatura, tal como $+150^\circ\text{C}$, conduce a la transposición, formándose amidas de la fórmula general XIV. Los compuestos de las fórmulas generales XXIII y XXIV pueden ser hidrolizados fácilmente a temperatura ambiente con una base apropiada tal como hidróxido de sodio en metanol acuoso o tetrahidrofurano acuoso como disolvente. Los cetoácidos de la fórmula general XXV o ceteno-aminales de la fórmula general XXIII, obtenidos, son convertidos en los compuestos finales de la invención de la fórmula general I por condensación con anilinas de la fórmula general VI en las mismas condiciones que se han descrito anteriormente para la condensación con cetoácidos de la fórmula general IV.

Como alternativa, se pueden convertir directamente amidas de ácido de la fórmula general XIX en los compuestos

de la invención de la fórmula general I por condensación con cloruros de imidoílo de la fórmula general XXVII apropiados, que son fácilmente asequibles a partir de la amida correspondiente de la fórmula general XXVI, que se preparan fácilmente mediante la copulación, bien conocida, entre aminoheterociclos de la fórmula general VI y los correspondientes ácidos carboxílicos o sus anhídridos o cloruros de ácido de las fórmulas generales XX y XXI, respectivamente.

Además de los métodos anteriores, se puede utilizar la reacción de carbonilación, en particular la copulación de tres componentes de un haluro de arilo, monóxido de carbono y un nucleófilo, tal como una amina o alcohol (Schoenberg, A.; Bartoletti, I.; Heck, R.F., *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3318; Schoenberg, A.; Heck, R.F., *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3327) en un paso clave tal como se ilustra en el Esquema 5. Así, se convierten diácidos de la fórmula general XVI en cetoácidos de la fórmula general XXVIII en una reacción de acilación-descarboxilación en un solo recipiente, en anhídrido acético (en el caso del anhídrido acético el sustituyente X es Me) y en presencia de piridina, seguida por condensación con aminoheterociclos de la fórmula general VI con formación de isoquinolinonas de la fórmula general XXIX. Estas son bromadas regioselectivamente con N-bromosuccinimida, formándose bromuros de la fórmula general XXX. La reacción de aminocarbonilación con bromuros de la fórmula general XXX en presencia de aminas de la fórmula general XI, bajo una atmósfera de monóxido de carbono, promovida por un catalizador, por ejemplo acetato de paladio - Xanthphos (Kranenburg, M.; van der Burgt, Y.E.M.; Kamer, P.C.J.; van Leeuwen, P.W.N.M. *Organometallics* **1995**, *14*, 3081) conduce a la formación de compuestos de la invención de la fórmula general I en donde X es Me. Como alternativa, la reacción de carbonilación en presencia de alcoholes tales como alcohol bencílico en las mismas condiciones conduce a la formación de ésteres bencílicos de la fórmula general XXXI, que son fácilmente convertidos en ácidos de la fórmula general IX por reacción de hidrogenación catalizada por paladio seguida de condensación con aminas de la fórmula general XI, tal como se describió anteriormente (Esquema 1). Además, se pueden preparar directamente ácidos de la fórmula general IX por el método de carbonilación en presencia de agua en lugar del alcohol bencílico, en las mismas condiciones (Esquema 5).

Ejemplos

LC-MS analítica, método A (utilizado en la mayoría de los casos salvo que se indique otra cosa): los datos se obtuvieron en un sistema de LC/MS analítica Sciex API 150EX equipado con espectrómetro de masas de cuadrupolo sencillo API150EX de Applied Biosystems y fuente de iones por fotoionización a presión atmosférica (APPI), bombas LC Shimadzu LC10ADvp (3X), detector de matriz de fotodiodos Shimadzu SPD-M20A, detector evaporativo de dispersión luminosa (ELSD) a baja temperatura SEDERE Sedex 85, controlador de sistema Shimadzu CBM-20A, inyector automático Gilson 215 y desgasificador Gilson 864 controlado por Analyst Software. Columna: columna Waters Symmetry C18 de 30 X 4,6 mm, con tamaño de partícula 3,5 µm; Volumen de inyección: 15 µL; Temperatura de columna: 60°C; Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (100:0,05) y B = agua/acetoneitrilo/ácido trifluoroacético (5:95:0,035); Método: elución en gradiente lineal con 10% de B a 100% de B en 2,4 minutos y después con 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 basados en el cromatograma UV a 254 nm.

LC-MS analítica, método B: los datos se obtuvieron en un sistema de LC/MS analítica Sciex API300 equipado con espectrómetro de masas de triple cuadrupolo de Applied Biosystems API300 y fuente de iones por fotoionización a presión atmosférica (APPI), bombas LC Shimadzu LC10ADvp (3X), detector de matriz de fotodiodos Shimadzu SPD-M20A, detector evaporativo de dispersión luminosa (ELSD) a baja temperatura Polymer Labs PL-ELS 2100, controlador de sistema Shimadzu SCL10A VP, inyector automático Gilson 215 y desgasificador Gilson 864 controlado por Analyst Software. Columna: Symmetry C18 de 3,5 µm, 4,6 x 30 mm; Volumen de inyección: 5 µL; Temperatura de columna: 60°C; Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (100:0.05) y B = agua/acetoneitrilo/ácido trifluoroacético (5:95:0,035); Método: elución en gradiente lineal con 10% de B a 100% de B en 1,45 minutos y después con 10% de B en 0,55 minutos y con un caudal de 5,5 mL/minuto:

Tiempo, min.	% de 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 basados en el cromatograma UV a 254 nm.

La purificación mediante LC-MS preparativa se realizó en el mismo sistema Sciex API 150EX equipado con bombas Gilson 333 y 334, bomba Shimadzu LC10ADvp, detector UV Gilson UV/VIS 155, inyector automático Gilson 233XL, colector de fracciones Gilson FC204, interfaz de sistema Gilson 506C, desgasificador Gilson 864, divisor de flujo DIY (aprox. 1:1000), y divisor de flujo LC Packings Accurate (1:10.000 @ 140 mL/min.). El MS y el colector de fracciones estaban controlados por el programa Masschrom (Macintosh PC), el sistema de LC estaba controlado por el

programa Unipoint. Para la purificación a pequeña escala (< 20 mg), se recogieron las fracciones en viales de 4 ml utilizando una columna Symmetry C18 de 5 µm, 10 x 50 mm, con volumen de inyección 0-300 µL, caudal de 5,7 mL/min. y duración de 8 minutos. Gradiente:

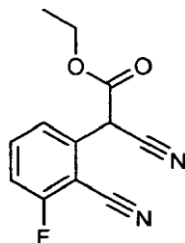
Tiempo, min.	% de B
0,00	10,0 - 50,0 (variable, dependiendo de la muestra)
7,00	100,0
7,10	10,0-50,0
8,00	10,0-50,0

- 5 Los espectros de ^1H MNR se registraron a 500,13 MHz en un instrumento Bruker Avance DRX-500 a $T = 303,3\text{ K}$. Los espectros de ^1H RMN a temperatura variable se registraron en el mismo instrumento o bien a 250 MHz en un instrumento Bruker Avance DPX-250. Se utilizó como disolvente dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6 , 99,8% de D), salvo que se indique otra cosa. Se utilizó tetrametilsilano como estándar interno de referencia. Los valores de desplazamiento químico se expresan en valores de ppm con relación al tetrametilsilano salvo que se indique otra cosa. Para la multiplicidad de las señales de NMR se utilizan las abreviaturas siguientes, o sus combinaciones: s =
- 10 singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, qui = quintete, h = heptete, dd = doble doblete, ddd = doble doblete, dt = doble triplete, dq = doble cuartete, tt = triplete de tripletes, m = multiplete y br = ancho o singlete ancho.

- 15 Los experimentos con microondas se realizaron en viales de proceso cerrados o reactores, utilizando un instrumento Emrys Synthesizer o Emrys Optimizer EXP de Personal Chemistry, o bien un instrumento Milestone Microsynth de Milestone. Se barrió con argón el vial de proceso, antes de cerrarlo. Cuando se calentó una reacción en un instrumento de microondas, se enfrió a 25°C antes del siguiente paso del proceso.

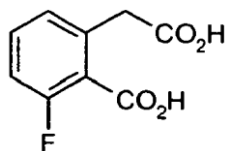
Preparación de intermedios

Síntesis de anhídridos homoftálicos de la fórmula general XVIII:



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

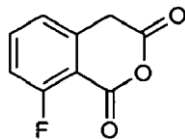
- 20 Se agitó a $+55^\circ\text{C}$ durante 16 horas una mezcla de éster etílico de ácido cianoacético (26,7 mL, 251 mmol), 2,6-difluorobenzonitrilo (33,2 g, 239 mmol) y carbonato de potasio (82,5 g, 597 mmol) en dimetilsulfóxido (120 mL), y se vertió sobre una mezcla de hielo y agua (aprox. 400 mL). Se acidificó con precaución (desprendimiento de CO_2) con HCl acuoso concentrado y se extrajo con acetato de etilo (600 mL). Se lavó con salmuera (100 mL) la fase orgánica y se evaporó para proporcionar 55,1 g de un sólido de color amarillo pálido, que se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 1,35 (t, $J = 7,0\text{ Hz}$, 3H), 4,34 (m, 2H), 5,13 (s, 1H),
- 25 7,33 (t, $J = 8,4\text{ Hz}$, 1H), 7,57 (d, $J = 7,9\text{ Hz}$, 1H), 7,33 (dd, $J = 7,9\text{ Hz}$, $J = 13,9\text{ Hz}$, 1H).



Acido 2-carboximetil-6-fluoro-benzoico.

- 30 Se agitó a $+150^\circ\text{C}$ durante una noche (16 horas) una mezcla de ácido sulfúrico al 62% (H_2SO_4 concentrado en proporción 2:1 con agua, 400 mL) y éster etílico de ácido ciano-(2-ciano-3-fluoro-fenil)-acético (52,0 g, 224 mmol). Se vertió la mezcla de reacción sobre hielo (aprox. 500 g) y se neutralizó con NaOH acuoso 10,8 N (500 mL), enfriando. Se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 mL) la mezcla, y la solución orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó para proporcionar 40,28 g de producto bruto que se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. La muestra analítica se preparó por recristalización en tolueno - acetato de etilo.
- 35 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 3,4 (ancho, $\text{CO}_2\text{H} + \text{H}_2\text{O}$), 3,77 (s, 2H), 7,17 (d, $J = 7,9\text{ Hz}$, 1H), 7,2 (t solapante (dd

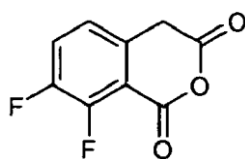
no resuelto), 1H), 7,45 (dd, J = 7,9 Hz, J = 13,9 Hz, 1H), 12,95 (ancho, CO₂H).



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

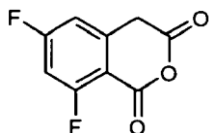
- 5 Se calentó ácido 2-carboximetil-6-fluoro-benzoico (130 mg, 0,65 mmol) en cloruro de acetilo (2 mL) bajo irradiación con microondas a 150°C durante 10 minutos y después se concentró a vacío para proporcionar el producto del título (120 mg, 100% de rendimiento). El compuesto es higroscópico y se descompone lentamente de vuelta al diácido de partida en disolventes húmedos o bajo una atmósfera húmeda. ¹H NMR (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).

De manera análoga se sintetizaron los anhídridos homoftálicos siguientes:



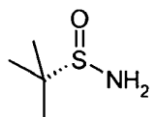
10

7,8-Difluoro-isocroman-1,3-diona.



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

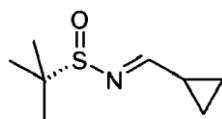
Síntesis de aminas quirales y racémicas de la fórmula general XI:



15

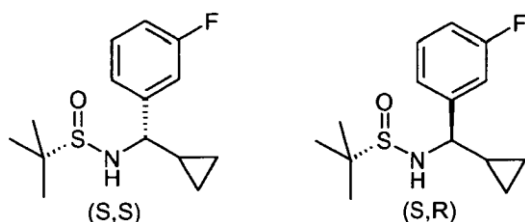
(S)-(-)-2-Metil-2-propanosulfinamida.

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



- 20 1-Ciclopropil-metilidenamida de ácido (S)-2-metil-2-propanosulfínico.

- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con 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: se agitó a temperatura ambiente durante una noche una mezcla de ciclopropanocarboxaldehído (35,0 g, 0,5 mol), 1-ciclopropil-metilidenamida de ácido 2-metil-2-propanosulfínico (30 g, 0,25 mol) y CuSO₄ anhidro (120 g, 0,75 mol) en CH₂Cl₂ (1500 mL). Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (39 g, rendimiento 95%), que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.



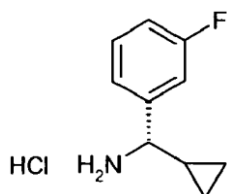
[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido (S)-2-metil-2-propanosulfínico y

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

Los compuestos del título se obtuvieron de acuerdo con un procedimiento general descrito para la adición
 5 1,2-estereoselectiva de reactivos organometálicos a sulfonilimidinas por D.A. Cogan, G. Liu, J.A. Ellman, *Tetrahedron*
1999, 55, 8883.

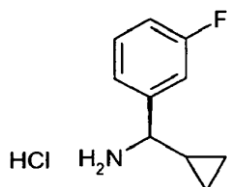
Procedimiento A: A un cloruro de litio anhidro (1,7 g, 40 mmol) se le añadió THF (20 mL) bajo nitrógeno, seguido de
 la adición lenta de *i*-PrMgCl (22 mL, 2 M en THF) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche la mezcla
 obtenida. Se añadió gota a gota la disolución de *i*-PrMgCl-LiCl obtenida, a una disolución agitada de 1-bromo-3-
 10 fluorobenceno (5,6 g, 33 mmol) en THF (25 mL), a 0°C, y se continuó agitando durante 2 horas. Se añadió el
 reactivo de Grignard obtenido a una disolución de 1-ciclopropil-metilidenamida de ácido (S)-2-metil-2-
 propanosulfínico (2,5 g, 14 mmol) en CH₂Cl₂ (60 mL), a -48°C. Se agitó la mezcla a -48°C durante 5 horas y después
 a temperatura ambiente durante una noche. Se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de NH₄Cl acuoso
 15 saturado (50 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x100 mL). Se secó (Na₂SO₄) la disolución orgánica combinada, y se
 evaporó para proporcionar una mezcla en bruto, que fue purificada por cromatografía en columna sobre gel de sílice
 (EtOAc/éter de petróleo = 1/10). La mezcla de diastereoisómeros obtenida se resolvió mediante SFC para
 proporcionar el isómero (S,S) del título como producto principal (1,5 g, rendimiento 37,5%) y el isómero (S,R) del
 título (0,16 g, rendimiento: 4,0%).

Procedimiento B: Como alternativa, a una suspensión de Mg (13,4 g, 0,55 mol) en 50 ml de THF anhidro, a 50°C, se
 20 añadió gota a gota una disolución de 1-bromo-3-fluorobenceno (89,0 g, 0,50 mol). Se agitó la mezcla durante
 2 horas a +50°C y después se añadió gota a gota a una disolución de 1-ciclopropil-metilidenamida 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 inactivó con
 NH₄Cl acuoso saturado (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 en una mezcla de acetato de etilo y éter de
 25 petróleo (1:1, 200 mL) a -20°C para proporcionar 80 g del isómero (S,S) del título en forma de un polvo blanco, 66%
 de rendimiento, exceso enantiomérico (ee) 100% según análisis por HPLC quiral. ¹H NMR (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).



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

A una disolución saturada de HCl en dioxano anhidro (400 mL) se añadió a 0°C [(S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-
 30 amida de ácido (S)-2-metil-2-propanosulfínico (80 g, 0,3 mol). Después de agitar a temperatura ambiente durante
 1 hora, se evaporó a vacío la mezcla de reacción. Se lavó con éter anhidro (2x100 mL) el residuo y se secó a vacío
 para proporcionar 56 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco, 93% de rendimiento, ee 100% según
 35 análisis por HPLC quiral. $[\alpha]_D^{20} = + 52,69$ (c = 10 mg/mL, CH₃OH). ¹H NMR (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).



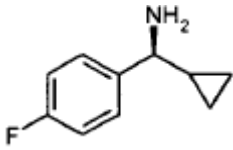
Hidrocloruro de (R)-(-)-C-[C-ciclopropil-C-(3-fluoro-fenil)]-metilamina.

El compuesto del título se preparó de manera idéntica al procedimiento anterior, partiendo de [(R)-ciclopropil-(3-
 40 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 100%. ¹H NMR
 (CD₃OD, 400 MHz, TMS = 0): idéntico al enantiómero (S).

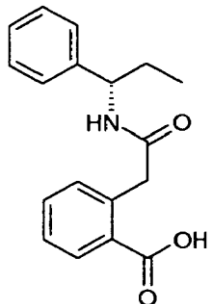
Los siguientes hidrocloruros de amina enantioméricamente puros se obtuvieron de forma análoga en un
 45 procedimiento de tres pasos partiendo de la condensación del aldehído correspondiente con auxiliar quiral, adición
 de Grignard estereoselectiva, en la cual se resolvió la mezcla de diastereoisómeros o por recristalización o por

cromatografía (SFC o columna), y el diastereoisómero (S,S) principal fue convertido finalmente en una amina quiral con HCl.

Estructura (sal de HCl)	Nombre químico	$[\alpha]_D^{20}$ (10 mg/mL) MeOH	ee (HPLC quiral)	$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz)
	<i>C-((S)-C-ciclobutil-C-fenil)-metilamina</i>	+17,57	95,4	7,37-7,31 (m, 5H), 4.12 (<i>d</i> , <i>J</i> = 10,4 Hz, 1H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,21-2,13 (m, 1H), 1,99-1,64 (m, 5H).
	<i>C-[(S)-C-ciclobutil-C-(3-fluoro-fenil)]-metilamina</i>	+19,45	100	7,48-7,44 (m, 1H), 7,24-7,15 (m, 3H), 4,26 (<i>d</i> , <i>J</i> = 10,4 Hz, 1H), 2,87-2,84 (m, 1H), 2,25-2,24 (m, 1H), 2,05-1,76(m, 5H).
	<i>C-[(S)-C-ciclobutil-C-(4-fluoro-fenil)]-metilamina</i>	+26,98	100	7,45-7,41 (m, 2H), 7,18-7,14(m, 2H), 4,21 (<i>d</i> , <i>J</i> = 10,6Hz, 1H), 2,89-2,81 (m, 1H), 2,28-2,21 (m, 1H), 2,05-1,71(m, 5H).
	<i>C-[(S)-C-ciclopropil-C-(3,4-difluoro-fenil)]-metilamina</i>	+44,26	96	7,50-7,32 (m, 3H), 3,62 (<i>d</i> , <i>J</i> = 10,4 Hz, 1H), 1,38 (m, 1H), 0,86 (m, 1H), 0,68 (m, 1H), 0,62 (m, 1H), 0,45 (m, 1H)
	<i>C-[(S)-C-ciclobutil-C-(3,4-difluoro-fenil)]-metilamina</i>	+27,22	>99	7,41-7,32 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 4,26 (<i>d</i> , <i>J</i> = 10,4 Hz, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,05-1,72 (m, 5H)
	<i>C-[(S)-C-ciclopropil-C-(3,5-difluoro-fenil)]-metilamina</i>	+47,5	97,3	7,16 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 3,65 (<i>d</i> , <i>J</i> =10,8 Hz, 1H), 1,36 (m, 1H), 0,86 (m, 1H), 0,72 (m, 1H), 0,65 (m, 1H), 0,48 (m, 1H)

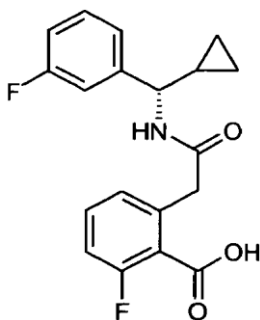
	<p>C-[(S)-C-ciclopropil-C-(4-fluoro-fenil)]-metilamina</p>	<p>+47,25</p>	<p>98,9</p>	<p>7,50-7,46 (m, 2H), 7,19-7,14(m, 2H), 3,56 (d, J= 10,0 Hz, 1H), 1,40-1,31 (m, 1H), 0,83-0,76 (m, 1H), 0,67-0,54(m, 2H), 0,40-0,31 (m, 1H)</p>
---	--	---------------	-------------	---

Síntesis de amidas de ácido de la fórmula general XIX:



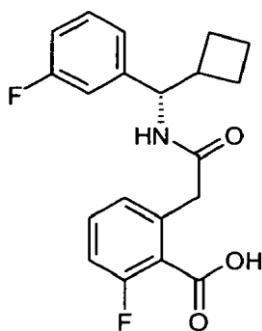
Acido 2-[(S)-1-fenil-propilcarbamoi]-metil-benzoico.

- 5 Se calentó bajo irradiación de microondas a +150°C durante 15 minutos una mezcla de anhídrido homoftálico (810 mg, 5 mmol) y (S)-(-)-1-fenil-propilamina (676 mg, 5 mmol) en acetonitrilo (15 mL). Se recogió por filtración el precipitado blanco, se lavó con heptano y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título puro con 72% de rendimiento (1,065 g). Como alternativa, a una solución agitada de anhídrido homoftálico (16,214 g, 0,1 mol) en acetonitrilo (100 mL) se añadió gota a gota (S)-(-)-1-fenil-propilamina (13,83 g, 0,102 mol) (reacción exotérmica) y se hizo refluir la reacción durante 5 minutos. Se dejó enfriar, y se aisló el producto por filtración como antes, para proporcionar 23,4 g de sólido incoloro, rendimiento 79%. LC-MS (m/z) 298,5 (MH⁺), t_R = 1,11. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 0,84 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,67 (quintete, 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 no resuelto, 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).
- 15 Los siguientes compuestos se obtuvieron de manera análoga a partir de los correspondientes anhídridos homoftálicos y aminas de las fórmulas generales XVIII y XI, respectivamente. Las reacciones se llevaron a cabo habitualmente a temperatura ambiente y los productos se aislaron por extracción o filtración y se utilizaron en los pasos siguientes sin purificación adicional.



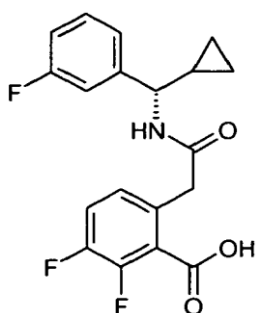
20 Acido 2-[(S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamoi]-metil-6-fluoro-benzoico.

LC-MS (m/z) 346,2 (MH⁺), t_R = 1,14. ¹H NMR (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).

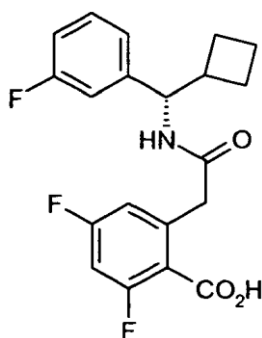


Acido 2-(((S)-ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamoil)-metil)-6-fluoro-benzoico.

LC-MS (m/z) 360,2 (MH⁺), t_R = 1,31.



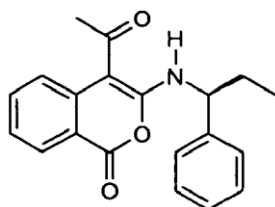
5 Acido 6-(((S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamoil)-metil)-2,3-difluoro-benzoico.



Acido 2-(((S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamoil)-metil)-4,6-difluoro-benzoico.

LC-MS (m/z) 378,4 (MH⁺), t_R = 1,28.

Síntesis de compuestos de la fórmula general XXIII:

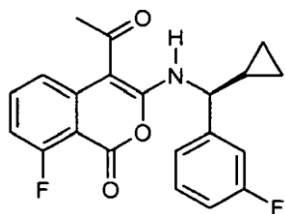


10

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

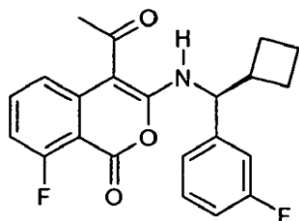
15 Se calentó a reflujo suave (T_{max} = +124°C) durante 7 minutos una mezcla de ácido 2-(((S)-1-fenil-propilcarbamoil)-metil]-benzoico (10 g), anhídrido acético (50 mL), y N,N-dimetilaminopiridina (100 mg) y se evaporó a vacío a +50°C para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo-marrón (11,1 g, pureza 98% por NMR). LC-MS (m/z) 322,3 (MH⁺); t_R = 1,72. ¹H NMR (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 resolver, 1H), 7,36-7,41 (m sin resolver, 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 NMR (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, MeCQ).



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

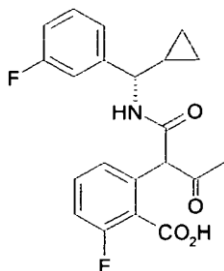
- 5 Se agitó a +65°C durante 20 horas una mezcla de ácido 2-[[*(S)*-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamoil]-metil]-6-fluorobenzoico (12,92 g, 37,41 mmol) y anhídrido acético (100 mL, 1 mol) y se evaporó a vacío (65°C, 10 mbar, 2 horas) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón espeso, que se utilizó en el paso siguiente sin purificación (14,30 g, rendimiento 103,5%, pureza 95% según ¹H RMN). LC-MS (m/z) 370,1 (MH⁺), t_R = 1,65. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 0,45-0,59 (m, 3H), 0,64 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 4,36 (t (dd no resuelto), 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_R = 1,82.

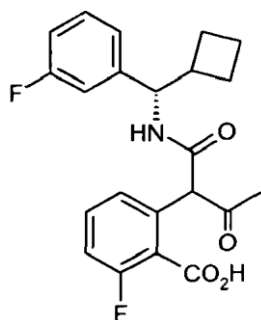
- 15 Hidrólisis de compuestos de la fórmula general XXIII a compuestos de la fórmula general XXV:



Acido 2-(1-[[*(S)*-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamoil]-2-oxo-propil)-6-fluorobenzoico.

- 20 Se disolvió 4-acetil-3-[[*(S)*-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amino]-8-fluoro-2-benzopiran-1-ona (14,30 g, 38,72 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (50 mL) y metanol (50 mL), y se dispuso en un baño de hielo y agua con agitación. Se añadió NaOH (1 M en H₂O, 100 mL) y se continuó agitando durante 1 hora. Se retiró el baño frío y se dejó que la mezcla se calentase hasta temperatura ambiente (20°C) en el transcurso de 1 hora. Se vertió la mezcla de reacción sobre una mezcla de hielo y agua (200 g + 200 mL), seguida de la adición lenta de HCl acuoso 2 M (200 mL), y se extrajo con acetato de etilo (200 mL), se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (14,65 g, rendimiento 97,7%) en forma de una espuma de color marrón pálido. El producto bruto fue utilizado en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS (m/z) 388,3 (MH⁺), t_R = 1,2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): una mezcla de tautómeros y diastereoisómeros.

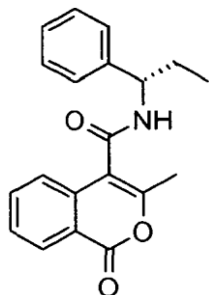
El siguiente compuesto se preparó de manera análoga:



Acido 2-(1-((S)-ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamoyl)-2-oxo-propil)-6-fluoro-benzoico.

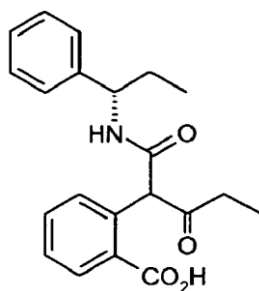
LC-MS (m/z) 402,2 (MH⁺), t_R = 1,36.

- 5 Síntesis de compuestos de las fórmulas generales XXIV y XXV: Los compuestos de fórmula general XXIV se obtuvieron de manera análoga a la anteriormente descrita para los compuestos de fórmula general XXIII, pero a mayor temperatura (150°C, 15 minutos) y por lo general fueron hidrolizados a compuestos de la fórmula general XXV sin aislamiento ni caracterización, por lo que se dan a continuación sólo dos ejemplos de compuestos XXIV.



((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-1H-isocromeno-4-carboxílico.

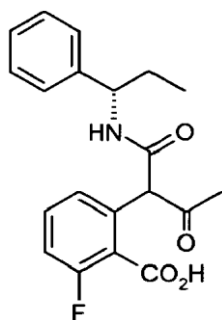
- 10 El compuesto del título se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂. LC-MS (m/z) 322,1 (MH⁺), t_R = 1,27. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,03 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,91-2,06 (m complejo, 2H, CH₂), 2,19 (s, 3H), 5,11 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 7,06 (d ancho, J = 8,3 Hz, 1H, NH), 7,22-7,33 (m, 3H),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



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

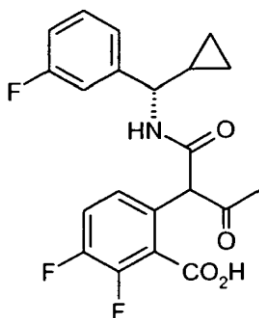
- 20 Se calentó bajo irradiación con microondas a 150°C durante 20 minutos una mezcla cerrada de ácido 2-[[((S)-1-fenil-1-propilcarbamoyl)-metil]-benzoico (409 mg, 1,38 mmol), anhídrido propiónico (10 mL) y 4-N,N-dimetilaminopiridina (15 mg) y se repartió entre HCl 1 M (50 mL) y acetato de etilo (100 mL). Se lavó la capa orgánica con NaHCO₃ acuoso saturado (2x50 mL) y salmuera, y se concentró a vacío. Al residuo obtenido se añadieron metanol (25 mL), tetrahidrofurano (25 mL) y NaOH acuoso 2 M (50 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminaron en vacío los volátiles orgánicos y se ajustó el pH a 1 con HCl acuoso 3M. Se separó el producto del título bruto (495 mg) por extracción con acetato de etilo (150 mL), y se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.
- 25 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): una mezcla de tautómeros y diastereoisómeros.

El siguiente compuesto se obtuvo de manera análoga:



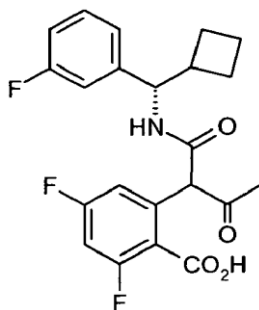
Acido 2-fluoro-6-[2-oxo-1-((S)-1-fenil-propilcarbamóil)-propil]-benzoico.

LC-MS (m/z) 358,4 (MH⁺), t_R = 1,17.



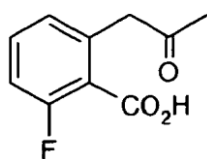
5 Acido 6-(1-[[S]-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamóil]-2-oxo-propil)-2,3-difluorobenzoico.

LC-MS (m/z) 406,4 (MH⁺), t_R = 1,26



Acido 2-(1-[[S]-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamóil)-2-oxo-propil)-4,6-difluorobenzoico.

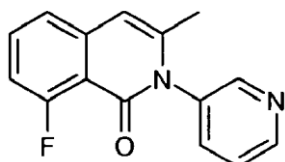
- 10 Se agitó a 100°C durante una noche ácido 2-([[S]-ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamóil)-metil)-4,6-difluoro-benzoico (3,4 g, 9,0 mmol) en anhídrido acético (60 mL) y después se evaporó y co-evaporó con tolueno dos veces a vacío para proporcionar una mezcla de 4-acetil-3-[[S]-ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amino)-6,8-difluoro-2-benzopiran-1-ona y [[S]-ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 6,8-difluoro-3-metil-1-oxo-1H-2-benzopiran-4-carboxílico. Se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL) el residuo obtenido, se dejó enfriar en un baño de hielo y agua, y se añadió NaOH acuoso 2 M (18 mL). Se retiró el baño frío, y se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos.
- 15 Se diluyó con agua (20 mL) la mezcla obtenida y se extrajo con acetato de isopropilo (40 mL), que se lavó con agua (40 mL). Se enfrió en baño de hielo la fase acuosa combinada y se ajustó el pH a 1 con HCl concentrado. El producto del título fue separado por extracción con acetato de isopropilo (2x40 mL) y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (50 g de SiO₂, se eluyó el producto con acetato de etilo-heptano 1:1, 1,58 g, rendimiento 42%). LC-MS (m/z) 420,6 (MH⁺), t_R = 1,35.



20

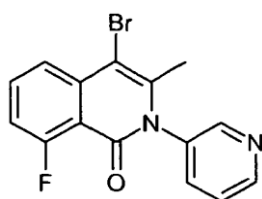
Ácido 2-fluoro-6-(2-oxo-propil)-benzoico.

Se calentó a 110°C durante 60 minutos ácido 2-carboximetil-6-fluoro-benzoico (11,16 g, 56,32 mmol) en anhídrido acético (65 ml, 690 mmol). Se añadió piridina (20 ml, 250 mmol). Se observó desprendimiento de gas. Se hizo refluir la mezcla de reacción durante una noche y sometió a evaporación rotatoria. Se disolvió en tetrahidrofurano (100 mL) el residuo y se añadió NaOH acuoso 4 M (100 mL). Se agitó a temperatura ambiente la mezcla de reacción durante 2 horas. Se acidificó con HCl concentrado (acuoso) la mezcla de reacción. Se separaron las dos fases y se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 mL) la fase acuosa. Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre MgSO₄ y se sometieron a evaporación rotatoria. Se añadieron 20 ml de tolueno y se sometió la mezcla a evaporación rotatoria para proporcionar ácido 2-fluoro-6-(2-oxo-propil)-benzoico bruto (12,3 g, rendimiento del 55,7%, pureza aproximadamente 50%). La pureza se estimó mediante ¹H NMR y el producto bruto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.



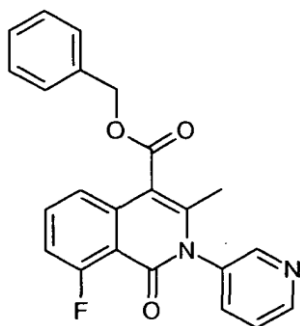
8-Fluoro-3-metil-2-piridin-3-il-2H-isoquinolin-1-ona.

Se hicieron refluir durante una noche ácido 2-fluoro-6-(2-oxo-propil)-benzoico (12,33 g, 31,43 mmol) y 3-aminopiridina (5,12 g, 54,4 mmol) en 25 ml de dioxano. Se vertió en agua (250 mL) la mezcla de reacción. Se extrajo con acetato de etilo (200 mL) la mezcla. Se lavó con salmuera la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄ y se filtró a través de un lecho de gel de sílice. Se lavó el lecho de gel de sílice con 250 ml de acetato de etilo. Se combinaron las fracciones orgánicas y se sometieron a evaporación rotatoria. El producto bruto fue sometido a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 50% de heptano/acetato de etilo a acetato de etilo) para obtener el producto en forma de un sólido de color rosa pálido (1,3 g, rendimiento 16,3%). LC-MS (m/z) 255,5 (MH⁺), t_R = 0,64. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,99 (s, 3H, Me), 6,43 (s, 1H), 7,07 (dd, J = 8,12 Hz, J = 11,3 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 4,9 Hz, J = 8,1 Hz, 1H), 7,58 (td, J (d) = 4,8 Hz, J (t) = 8 Hz, 1H), 7,64 (dt sin resolver, J (d) = 8,1 Hz, J (t) = aprox. 1,5 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 4,8 Hz, J = 0,9 Hz, 1H).



4-Bromo-8-fluoro-3-metil-2-piridin-3-il-2H-isoquinolin-1-ona.

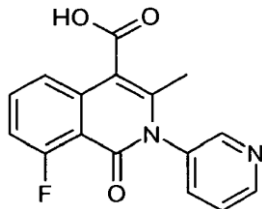
Se disolvieron 8-fluoro-3-metil-2-piridin-3-il-2H-isoquinolin-1-ona (550 mg, 2,2 mmol) y N-bromosuccinimida (396 mg, 2,23 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL). Se agitó a 50°C durante 60 minutos la mezcla de reacción y se vertió en éter dietílico (50 mL) y acetato de etilo (20 mL). Precipitó un sólido blanco, que se eliminó por filtración. El filtrado se lavó con salmuera diluida (agua/NaCl acuoso saturado = 1:1; 4 x 20 mL), se secó sobre MgSO₄ y se sometió a evaporación rotatoria. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 2,27 (s, 3H, Me), 7,2 (dd, J = 8,4 Hz, J = 10,7 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 4,9 Hz, J = 7,9 Hz, 1H), 7,64 (d (d de m sin resolver), J = 8 Hz, 1H), 7,72 (td, J (d) = 5 Hz, J (t) = 8,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,2 Hz), 8,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 4,3 Hz, 1H).



Ester bencílico de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

Se añadieron 4-bromo-8-fluoro-3-metil-2-piridin-3-il-2H-isoquinolin-1-ona (320 mg, 0,96 mmol) y alcohol bencílico (300 µL, 2,90 mmol) a acetato de paladio (II) (22 mg, 0,096 mmol) y 4,5-bis-difenilfosfanil-9,9-dimetil-9H-xanteno (56 mg, 0,096 mmol) y carbonato de sodio (305 mg, 2,88 mmol) en tolueno (3 mL). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de monóxido de carbono a 100°C durante 2 días. Se vertió la mezcla de reacción en una columna de

gel de sílice de 25 g, y se sometió a cromatografía ultrarrápida (gradiente: heptano-acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (151 mg, rendimiento 40,5%). LC-MS (m/z) 389,2 (MH⁺), t_R = 1,15. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,96 (s, 3H, Me), 5,42 (s, 2H), 7,12 (dd, J = 8,3 Hz, J = 10,9 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35-7,42 (m, 3H), 7,43-7,5 (m, 3H), 7,55-7,63 (m, 2H), 8,5 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,71 (dd, J = 4,7 Hz, J = 1 Hz, 1H).

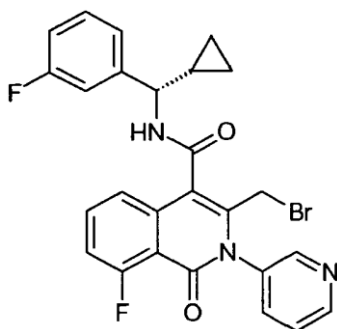


5

Ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

Se disolvió éster bencílico de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico (0,150 g, 0,386 mmol) en metanol (2 mL) y se añadió a paladio al 10% sobre carbón (10 mg). Se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción y se sometió a evaporación rotatoria para proporcionar el compuesto del título (0,105 g, rendimiento 91,2%) en forma de un aceite amarillo. Como alternativa, el ácido del título se puede obtener directamente en las mismas condiciones según la carbonilación catalizada por Pd anteriormente descrita, en presencia de agua en lugar de alcohol bencílico. LC-MS (m/z) 299,3 (MH⁺), t_R = 0,43. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 2,15 (s, 3H), 7,16 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,61-7,7 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 8,6 (s ancho, 1H), 8,78 (ancho, 1H).

10



15

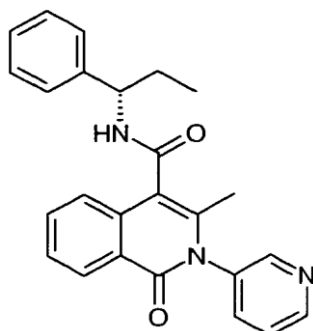
[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-bromometil-8-fluoro-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

Se añadió bromo (220 mg, 1,3 mmol) en 0,5 ml de 1,2-dicloroetano a [(S)-ciclopropil-(3-fluorofenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico (200 mg, 0,450 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 mL) a 60°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos a 60°C. Se concentró la mezcla de reacción a vacío para proporcionar [(S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-bromometil-8-fluoro-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico, que se usó en el paso siguiente sin purificación.

20

Compuestos de la invención

Ejemplo 1



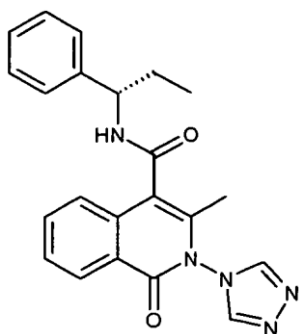
25

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

Se calentó bajo irradiación con microondas a 170°C durante 15 minutos una mezcla de 4-acetil-3-((S)-1-fenil-propilamino)-isocromen-1-ona (100 mg) y 3-aminopiridina (400 mg, exceso) en acetonitrilo (0,2 mL). Se repartió la

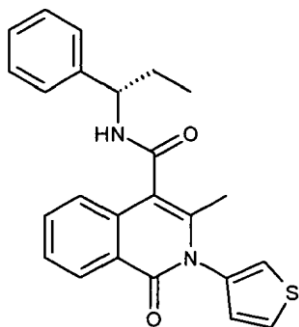
mezcla de reacción entre agua (20 mL) y acetato de etilo (20 mL), y se lavó con agua (3x10 mL) la fase orgánica. El producto se extrajo a la fase acuosa con HCl acuoso 2 M (10 mL), se neutralizó la solución acuosa con Na₂CO₃ acuoso al 10%, y se extrajo nuevamente con acetato de etilo y se evaporó. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (5 g, gradiente de heptano-acetato de etilo, el producto eluyó con 100% de acetato de etilo) para proporcionar 37 mg de un aceite, que se precipitó en metanol (0,1 mL) y agua (10 mL) con sonicación durante 10 min. Se separó por filtración el compuesto del título para proporcionar 10 mg de sólido marrón. LC-MS (m/z) 398,1 (MH⁺), t_R = 1,06. ¹H NMR (250 MHz, 70°C, DMSO-d₆): 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H, Me de Et), 1,72-1,88 (m solapante, CH₂ de Et), 1,85 (s solapante, 3H, Me), 4,97 (q (dt), J = 8 Hz, J = 6,9 Hz, 1H, CHNH), 7,23 (m, 1H), 7,28-7,42 (m, 5H), 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 4,8 Hz, J = 8,1 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,76 (d de dd, J = 8,1 Hz, J = 2,4 Hz, J = 1,4 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 8 Hz, J = 0,8 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 2,4 Hz), 8,67 (dd, J = 4,7 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 8,72 (d ancho, J = 8,2 Hz, NHCO).

Los siguientes compuestos se obtuvieron de manera análoga partiendo de correspondientes ceteno-aminales de la fórmula general XXIII y aminoheterociclos apropiados de la fórmula general VI:



15 **1b** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-[1,2,4]triazol-4-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

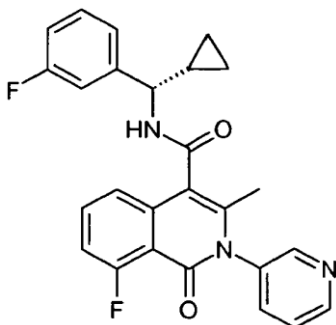
El compuesto del título se aisló mediante LC-MS preparativa. LC-MS (m/z) 388,3 (MH⁺), t_R = 1,03.



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

La reacción se llevó a cabo a +150°C durante 15 minutos. LC-MS (m/z) 403,4 (MH⁺), t_R = 1,37. ¹H NMR (250 MHz, 70°C, DMSO-d₆): 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3H, Me de Et), 1,73-1,91 (m, CH₂ de Et), 1,93 (s, 3H, Me), 4,98 (q (dt), J = 8 Hz, J = 6,9 Hz, 1H, CHNH), 7,03 (dd, J = 5,1 Hz, J = 1,2 Hz, 1H), 7,21-7,42 (m, 6H), 7,44-7,55 (m, 2H), 7,62-7,71 (m, 2H), 8,21 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,73 (d ancho, J = 8,1 Hz, NHCO).

Ejemplo 2

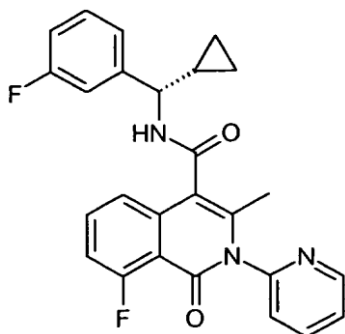


25 **2a** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-

carboxílico.

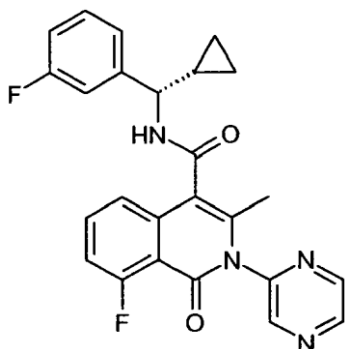
Se calentó bajo irradiación con microondas a +150°C durante 60 minutos una suspensión de ácido 2-(1-[(S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamoil]-2-oxopropil)-6-fluoro-benzoico (12,86 g, 33,2 mmol) y 3-aminopiridina (20,00 g, 212,5 mmol) en acetonitrilo (19 mL). Se vertió en una mezcla de hielo (200 g) y NaHCO₃ acuoso al 1% (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (300 mL), se lavó con NaHCO₃ acuoso al 1% (3x100 mL) y salmuera (50 mL), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para proporcionar 15,2 g de un aceite marrón oscuro. Se transfirió el producto bruto a un columna de 100 g de SiO₂ con 1,2-dicloroetano y se sometió a cromatografía ultrarrápida (gradiente de 50% a 100% de acetato de etilo en heptano). El producto eluyó con 75-100% de acetato de etilo para proporcionar 3,8 g de espuma de color púrpura pálido, que se precipitó en 10 ml de MeOH y 100 g de hielo con sonicación (30 minutos) para proporcionar 3,23 mg del compuesto del título, rendimiento 23%. Como alternativa, la condensación se llevó a cabo en tolueno en lugar de acetonitrilo, a reflujo durante 16 horas, y el producto se separó como anteriormente, rendimiento 64%. LC-MS (m/z) 446,1 (MH⁺), t_R = 1,07. ¹H NMR (250 MHz, 70°C, DMSO-d₆, DMSO-d₅ = 2,5 ppm): 0,42-0,54 (m complejo, 2H), 0,53-0,66 (m complejo, 2H), 1,27 (m complejo, 1H), 1,9 (s, 3H, Me), 4,52 (t, J = 8,7 Hz, 1H, CHNH), 7,07 (ddt, J(t) = 8,2 Hz, J = 2,7 Hz, J = 1,1 Hz, 1H), 7,17-7,33 (m, 4H), 7,4 (dt, J(t) = 7,6 Hz, J(d) = 6,2 Hz, 1H), 7,61 (ddd, J = 0,7 Hz, J = 4,7 Hz, J = 8,1 Hz, 1H), 7,72 (dt, J(t) = 8,1 Hz, J(d) = 5,2 Hz, 1H), 7,79 (td (ddd sin resolver), J(d) = 8,1 Hz, J = 2 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,69 (dd, J = 1,5 Hz, J = 4,8 Hz, 1H), 8,96 (d ancho, J = 8,3 Hz, NHCO).

Los siguientes compuestos se obtuvieron de manera análoga a partir de correspondientes cetoamidas de ácido de la fórmula general XXV y aminoheterociclos de la fórmula general VI:



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

LC-MS (m/z) 446,5 (MH⁺), t_R = 1,25. ¹H NMR (250 MHz, 70°C, DMSO-d₆, DMSO-d₅ = 2,5 ppm): 0,41-0,53 (m complejo, 2H), 0,52-0,64 (m complejo, 2H), 1,27 (m complejo, 1H), 1,86 (s, 3H, Me), 4,51 (t, J = 8,7 Hz, 1H, CHNH), 7,06 (ddt, J(t) = 8,1 Hz, J = 2,8 Hz, J = 1,1 Hz), 7,15-7,34 (m, 4H), 7,39 (dt, J(t) = 7,8 Hz, J(d) = 6,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,54 (ddd, J = 7,6 Hz, J = 4,7 Hz, J = 0,8 Hz), 7,7 (dt, J(t) = 8,1 Hz, J(d) = 5,1 Hz, 1H), 8,05 (dt, J(t) = 7,7 Hz, J(d) = 2 Hz, 1H), 8,66 (ddd, J = 1 Hz, J = 2 Hz, J = 4,8 Hz, 1H), 9,06 (d ancho, J = 8,2 Hz, NHCO).



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

LC-MS (m/z) 447,6 (MH⁺), t_R = 1,19. ¹H NMR (250 MHz, 70°C, DMSO-d₆, DMSO-d₅ = 2,5 ppm): 0,42-0,54 (m complejo, 2H), 0,54-0,65 (m complejo, 2H), 1,27 (m complejo, 1H), 1,89 (s, 3H, Me), 4,51 (t, J = 8,7 Hz, 1H, CHNH), 7,06 (ddt, J(t) = 8,2 Hz, J = 2 Hz, J = 1 Hz, 1H), 7,2-7,32 (m, 4H), 7,4 (dt, J(t) = 8 Hz, J(d) = 6,1 Hz, 1H), 7,74 (dt, J(t) = 8,1 Hz, J(d) = 5,1 Hz, 1H), 8,76-8,84 (m, 3H), 9,1 (d ancho, J = 8,2 Hz, NHCO).

Los siguientes compuestos fueron obtenidos de manera análoga por condensación a 170°C (15 minutos) en acetonitrilo seguida de purificación por LC-MS preparativa.

	Nombre químico	Estructura	t _R (min.)	m/z (MH ⁺)	p.mol.
2d	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(6-cloro-piridin-3-il)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,39	480,2	479,91
2e	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,36	476,3	475,49
2f	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(2-amino-piridin-3-il)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		0,89	461,5	460,48
2j	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-(2-fluoro-piridin-3-il)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,31	464,4	463,45
2k	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-pirimidin-5-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,16	447,5	446,45
2l	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-(6-metil-piridin-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,03	460,6	459,49

	Nombre químico	Estructura	t _R (min.)	m/z (MH ⁺)	p.mol.
2m	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-(2-metil-piridin-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,03	460,5	459,49
2n	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-(6-fluoro-piridin-3-il)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,32	464,4	463,45
2o	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-(4-metil-piridin-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,05	460,7	459,49
2p	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-(5-metil-piridin-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,12	460,6	459,49
2r	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-(4-metil-tiazol-2-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,38	466,3	465,52
2s	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,2	463,4	462,50

	Nombre químico	Estructura	t _R (min.)	m/z (MH ⁺)	p.mol.
2t	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-(2-metil-imidazol-1-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		0,9	449,3	448,47
2u	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-[1,2,4]triazol-4-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,06	436,3	435,43
2v	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(5-etil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,37	481,3	480,54
2w	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-tiazol-2-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,29	452,3	451,50
2x	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(1H-bencimidazol-2-il)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,31	485,5	484,50
2y	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-4-il)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,12	464,5	463,49

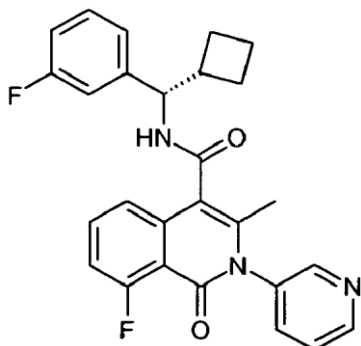
	Nombre químico	Estructura	t _R (min.)	m/z (MH ⁺)	p.mol.
2z	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,28	463,5	462,50
2aa	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-(5-metil-isoxazol-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,37	450,3	449,45
2ab	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,3	467,2	466,51
2ac	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-pirrol-1-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,42	434,5	433,46
2ad	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-(5-metiltiazol-2-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,39	466,4	465,52
2ae	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(3-ciano-tiofen-2-il)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,4	476,2	475,52

	Nombre químico	Estructura	t _R (min.)	m/z (MH ⁺)	p.mol.
2af	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-isoxazol-3-il-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,27	436,4	435,43
2ag	[(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico		1,15	449,4	448,47

Ejemplo 3

Los siguientes compuestos fueron preparados de manera análoga a como en el ejemplo 2a partiendo de ácido 2-(1-((S)-ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamoil)-2-oxo-propil)-6-fluoro-benzoico y el aminoheterociclo de la fórmula general VI apropiado:

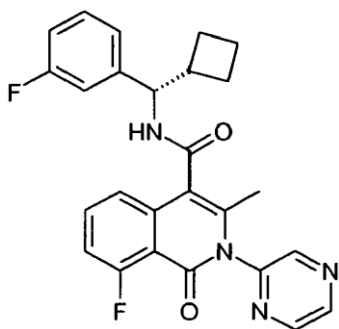
5



3a [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

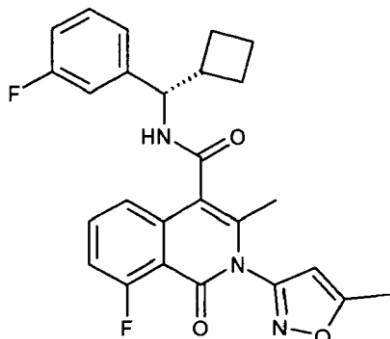
10

LC-MS (m/z) 460,4 (MH⁺), t_R = 1,22. ¹H NMR (250 MHz, 100°C, DMSO-d₆, DMSO-d₅ = 2,5 ppm): 1,9 (s solapante, 3H, Me), 1,78-2,17 (m solapante, 6H), 2,78 (m, 1H), 5,08 (t, J = 9 Hz, 1H, CHNH), 7,03 (ddt, J(t) = 8,5 Hz, J = 3 Hz, J = 1 Hz, 1H), 7,12-7,25 (m, 4H), 7,37 (dt, J(t) = 8 Hz, J(d) = 6,2 Hz, 1H), 7,59 (ddd, J = 0,8 Hz, J = 4,8 Hz, J = 8,1 Hz, 1H), 7,66 (dt, J(t) = 8,1 Hz, J(d) = 5,2 Hz, 1H), 7,76 (ddd, J(d) = 8,1 Hz, J = 2,4 Hz, J = 1,6 Hz, 1H), 8,5 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,55 (d ancho, J = 8,3 Hz, NHCO), 8,68 (dd, J = 1,6 Hz, J = 4,8 Hz, 1H).



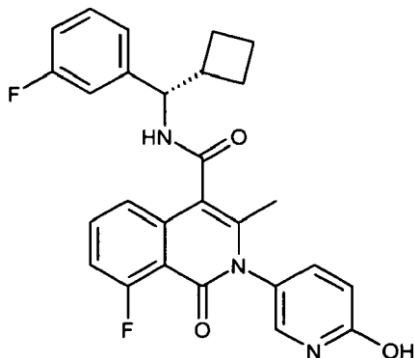
3b [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-pirazin-2-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 461,6 (MH⁺), t_R = 1,34.



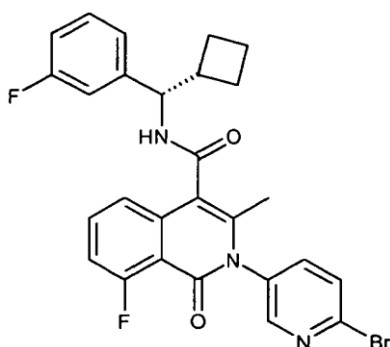
5 **3c** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-(5-metil-isoxazol-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 464,5 (MH⁺), t_R = 1,49.



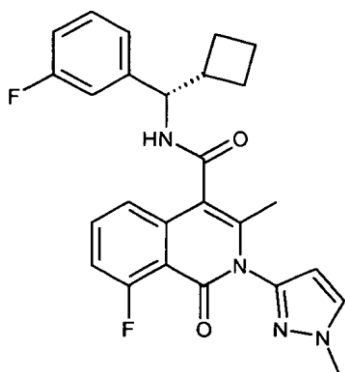
10 **3d** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-(6-hidroxi-piridin-3-il)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 476,3 (MH⁺), t_R = 1,14.



3e [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(6-bromo-piridin-3-il)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

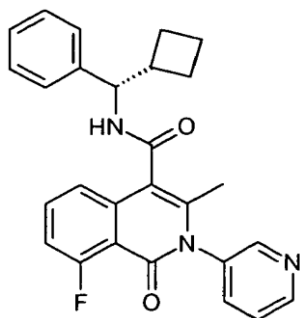
15 Se agitó en tolueno, a 120°C durante 16 horas, la mezcla de reacción correspondiente con 5-amino-2-bromopiridina (1,8 eq.). Se aisló el producto del título mediante LC-MS preparativa. LC-MS (m/z) 538,5 y 540,5 (MH⁺), t_R = 1,48 (método A), 0,82 (método B).



3f [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

5 Se sometió a microondas en acetonitrilo a 150°C durante 10 minutos la mezcla de reacción correspondiente con 1-metil-1H-pirazol-3-amina (3 eq.). Se aisló el producto del título mediante LC-MS preparativa. LC-MS (m/z) 463,4 (MH⁺), t_R = 1,28.

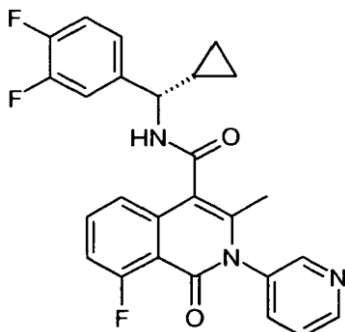
Ejemplo 4



4a ((S)-Ciclobutil-fenil-metil)-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

10 Se agitó una mezcla de 4-bromo-8-fluoro-3-metil-2-piridin-3-il-2H-isoquinolin-1-ona (93 mg, 0,28 mmol), cloruro de C-((S)-C-ciclobutil-C-fenil)-metilamonio (61 mg, 0,31 mmol), carbonato de sodio (100 mg, 0,95 mmol), acetato de paladio (II) (4 mg, 0,018 mmol) y xantphos (18 mg, 0,031 mmol) en tolueno (2 mL) bajo una atmósfera de monóxido de carbono (1,5 bares) a +100°C durante 16 horas, y después a +120°C hasta que se hubo consumido todo el bromuro de partida (8 horas). Se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de heptano-
15 acetato de etilo) para proporcionar 45 mg de compuesto del título, rendimiento 34%. LC-MS (m/z) 442,4 (MH⁺), t_R = 1,15.

Ejemplo 5

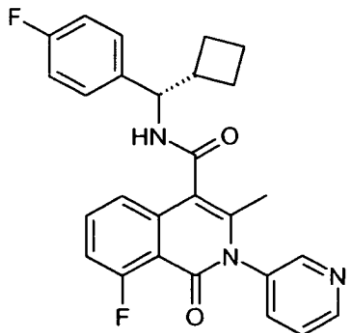


20 **5a** [(S)-Ciclopropil-(3,4-difluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (19 mg, 0,14 mmol) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (28 mg, 0,14 mmol) y trietilamina (34 µL, 0,24 mmol) a ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico (33 mg, 0,11 mmol) e hidrócloruro de C-[(S)-C-ciclopropil-C-(3,4-difluoro-fenil)]-metilamina (27 mg) en N,N-dimetilformamida (1,3 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Se vertió la

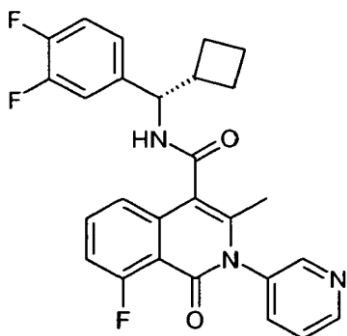
mezcla de reacción en una mezcla de NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera (5 ml, 1:1). Se extrajo con acetato de etilo (5 mL) la mezcla. Se lavó con salmuera la fase orgánica, se secó sobre MgSO_4 , se filtró a través de un lecho de gel de sílice y se sometió a evaporación rotatoria. El compuesto del título fue aislado mediante TLC preparativa sobre gel de sílice con acetato de etilo como eluyente. LC-MS (m/z) 464,4 (MH^+), $t_R = 1,12$.

5 Los siguientes compuestos se obtuvieron de manera análoga:



5b [(S)-Ciclobutil-(4-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 460,6 (MH^+), $t_R = 1,19$.

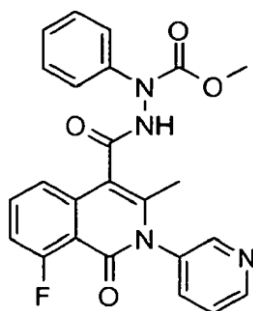


10

5c [(S)-Ciclobutil-(3,4-difluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

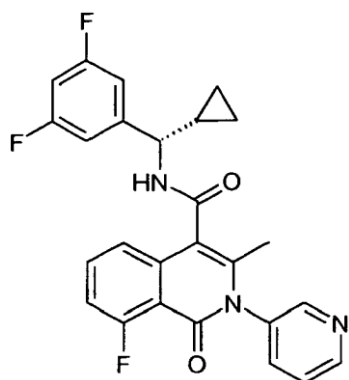
LC-MS (m/z) 478,2 (MH^+), $t_R = 1,24$.

Los siguientes compuestos pueden obtenerse de manera análoga:



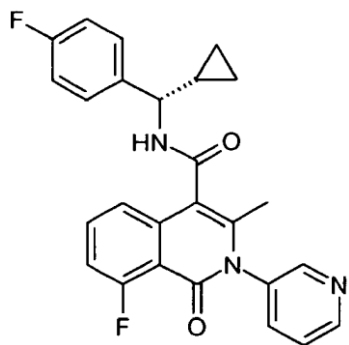
15

5d Ester metílico de ácido N'-(3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carbonil)-N-fenil-hidrazincarboxílico



5e [(S)-Ciclopropil-(3,5-difluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

LC-MS (m/z) 464,5 (MH⁺), t_R = 1,12.

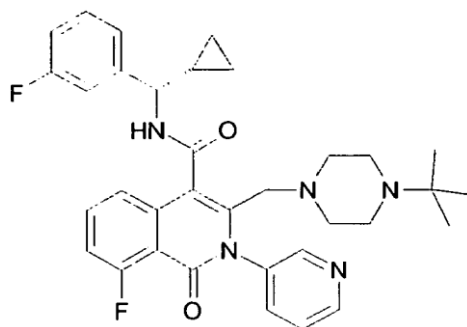


5

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

LC-MS (m/z) 446,8 (MH⁺), t_R = 1,06.

Ejemplo 6



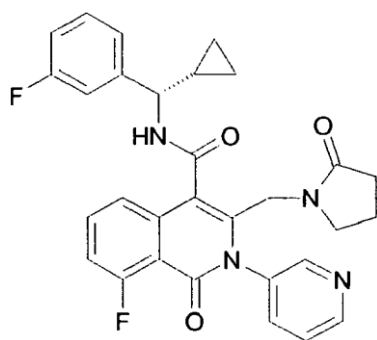
10

6a [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-(4-terc.-butil-piperazin-1-ilmetil)-8-fluoro-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

Se disolvió [(S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-bromometil-8-fluoro-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico (118 mg, 0,225 mmol) en THF (6 mL), y se añadieron 1-terc.-butil-piperazina (64,0 mg, 0,450 mmol) y trietilamina (62 µL, 0,44 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se sometió el residuo a TLC preparativa sobre gel de sílice (eluyente: 80% de acetato de etilo, 10% de metanol, 10% de trietilamina). Se disolvió en metanol la fracción que contenía el producto y se precipitó el producto por adición de agua. Después de filtrar y secar se obtuvo [(S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-(4-terc.-butil-piperazin-1-ilmetil)-8-fluoro-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

20

LC-MS (m/z) 586,4 (MH⁺), t_R = 0,86.

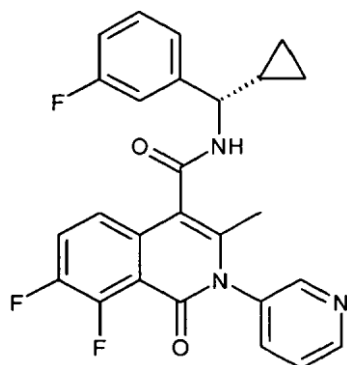


6b [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

5 Se añadió hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral, 72 mg, 1,8 mmol) a 2-pirrolidinona (380 mg, 4,5 mmol) en tetrahidrofurano (2,0 mL) bajo una atmósfera de argón. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente. A esta mezcla, se añadió gota a gota [(S)-ciclopropil-(3-fluorofenil)-metil]-amida de ácido
 10 3-bromometil-8-fluoro-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico (118 mg, 0,23 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en 25 ml de HCl acuoso 0,2 N. Se extrajo con acetato de etilo (25 mL) la mezcla. Se lavó con salmuera la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. El compuesto del título fue aislado mediante TLC preparativa sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo).

LC-MS (m/z) 529,5 (MH⁺), t_R = 1,01.

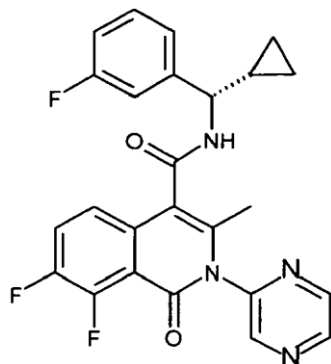
Ejemplo 7



15 **7a** 4-(((S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil)-amino)-metil)-7,8-difluoro-3-metil-2-piridin-3-il-2H-isoquinolin-1-ona.

El compuesto del título se preparó como se describió en el ejemplo 2 partiendo de ácido 6-(1-(((S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil)-carbamoil)-2-oxo-propil)-2,3-difluoro-benzoico y 3-aminopiridina (acetonitrilo, 90°C, 16 horas) y se purificó mediante LC-MS preparativa.

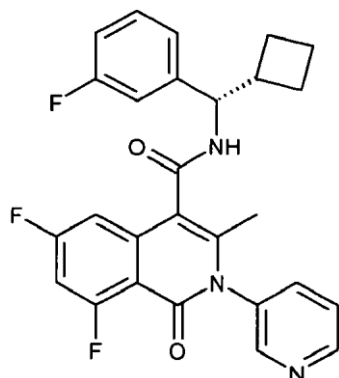
LC-MS (m/z) 464,5 (MH⁺), t_R = 1,23.



20

7b [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 7,8-difluoro-3-metil-1-oxo-2-pirazin-2-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

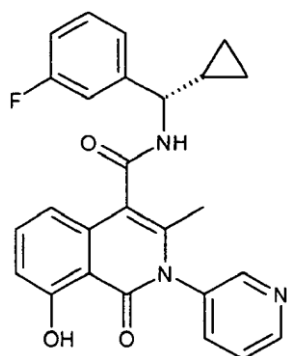
El compuesto del título se preparó de manera análoga utilizando 2-aminopirazina (acetonitrilo, 120°C, 16 horas). LC-MS (m/z) 465,5 (MH⁺), t_R = 1,31.



5 **7c** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 6,8-difluoro-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

El compuesto del título se preparó de manera análoga partiendo de ácido 2-(1-[(S)-ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamoil)-2-oxo-propil)-4,6-difluoro-benzoico y 3-aminopiridina (acetonitrilo, 90°C, 16 horas). LC-MS (m/z) 478,1 (MH⁺), t_R = 1,27.

Ejemplo 8



10 **8a** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-hidroxi-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico.

Se calentó bajo irradiación con microondas a 220°C durante 30 minutos una mezcla de [(S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico (2a, 70,0 mg, 0,157 mmol) y nitrito de sodio (NaNO₂, 77,0 mg, 1,12 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,7 mL). Se inactivó con HCl acuoso 3M (5 mL) la solución oscura obtenida, se agitó durante 20 minutos y se repartió con acetato de etilo (3x5 mL). Cada disolución orgánica se lavó con HCl 1 M (3x2 mL). Se basificó con NaHCO₃ (pH = 7) la disolución acuosa combinada, y se extrajo con acetato de etilo. Se adsorbieron sobre 1 g de SiO₂ los extractos orgánicos combinados y se sometieron a cromatografía ultrarrápida sobre 20 g de gel de sílice con un gradiente de heptano-acetato de etilo. El producto eluyó con 75% de acetato de etilo y se evaporaron sólo fracciones puras para proporcionar 7,1 mg de un residuo de color pardo, rendimiento 10%. LC-MS (m/z) 444,6 (MH⁺), t_R = 1,26. ¹H NMR (500 MHz, 70°C, DMSO-d₆): 0,48 y 0,59 (dos s anchos, 2x2H, dos CH₂ de Cp), 1,27 (s ancho, 1H, CH de Cp), 1,91 (s ancho, 3H, Me), 4,51 (t, J = 8,5 Hz, 1H, CHNH), 6,87 (d solapante, J = 8,1 Hz, 1H), 6,9 (s ancho solapante, 1H), 7,06 (t ancho, J = 8,3 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,3 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 7,59-7,66 (m ancho, 2H), 7,86 (m ancho, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,93 (d ancho, J = 7,8 Hz, NHCO), 12,46 (s, 1H, OH).

Reactivos utilizados para preparar los compuestos.

Nombre	Proveedor	nº CAS	nº cat.
(S)-(-)-1-Fenilpropilamina	Lancaster	3789-59-1	X16320G002 5
C-[(S)-C-Ciclopropil-C-(3-fluoro-fenil)]-metilamina	El compuesto se preparó según un procedimiento descrito en el documento WO 2005/014575		

ES 2 401 059 T3

Nombre	Proveedor	nº CAS	nº cat.
Hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC)	Aldrich	25952-53-8	16,146-2
1-Hidroxibenzotriazol (HOBT)	ABCR	2592-95-2	AV21700
Anhídrido homoftálico	ABCR	703-59-3	AV15538
Ciclopropanocarboxaldehído	Aldrich	1489-69-6	27,221-3
1-Bromo-3-fluorobenceno	Aldrich	1073-09-06	B67007
Xantphos (= 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno)	Aldrich	161265-03-8	52,646-0
N-Bromosuccinimida	Aldrich	128-08-5	B8,125-5
N-terc.-Butilpiperazina	3B-Medical	38216-72-7	3B-2316
2-Pirrolidinona	Aldrich	616-45-5	P7,437-0
Hidruro de sodio	Aldrich	7646-69-7	45,291-2
Bromo	Merck	7726-95-6	101948

Aminoheterociclos de la fórmula general VI utilizados para preparar los compuestos.

Nombre	Proveedor	nº CAS	nº cat.
3-Aminopiridina	Aldrich	462-08-8	A7,820-9
4-Amino-1,2,4-triazol	Aldrich	584-13-4	A8,180-3
3-Aminotiofeno	Synchem	17721-06-1	UN070
2-Aminopiridina	Aldrich	504-29-0	A7,799-7
2-Aminopirazina	Aldrich	5049-61-6	A76958
5-Amino-2-cloropiridina	Aldrich	5350-93-6	18,877-8
5-Amino-2-metoxipiridina	Aldrich	6628-77-9	A6,120-9
2,3-Diaminopiridina	Aldrich	452-58-4	12,585-7
6-(4-Metoxifenil)-3-piridinamina	Bionet	-	4Y-0705
2-(4-Metoxifenil)-3-piridinamina	Bionet	-	5Y-0701
2-Morfolino-3-piridinamina	Maybridge	-	CC 24614
3-Amino-2-fluoropiridina	Matrix Scientific	1597-33-7	18275
5-Aminopirimidina	AK Scientific	591-55-9	66197
3-Amino-6-picolina	Aldrich	3430-14-6	662704
3-Amino-2-picolina	Aldrich	3430-10-2	662690
5-Amino-2-fluoropiridina	Apollo	1827-27-6	PC9133
3-Amino-4-metilpiridina	Apollo	3430-27-1	OR2023
3-Amino-5-metilpiridina	Apollo	3430-19-1	OR7004
6-Fenoxi-3-piridinamina	Maybridge	-	CC19614

Nombre	Proveedor	nº CAS	nº cat.
2-Amino-4-metiltiazol	Aldrich	1603-91-4	A66006
Hidrocloruro de 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilamina	ACB	-	MIX-0196
2-Metil-1H-imidazol-1-amina	CgeneTech	51741-29-8	50047
2-Amino-5-etil-1,3,4-tiadiazol	Aldrich	14068-53-2	19,692-4
2-Aminotiazol	Avocado	96-50-4	12026
2-Aminobencimidazol	Aldrich	934-32-7	17,177-8
4-Amino-3,5-dimetil-1,2,4-triazol	Alfa	3530-15-2	B20417
5-Amino-1,3-dimetilpirazol	Aldrich	3524-32-1	53,222-3
3-Amino-5-metilisoxazol	Aldrich	1072-67-9	232270
2-Amino-5-metil-1,3,4-tiadiazol	Aldrich	108-33-8	686166
1-Aminopirrol	TCI-Europe	765-39-9	A1022
2-Amino-5-metiltiazol	Aldrich	7305-71-7	38,056-3
2-Amino-3-tiofencarbonitrilo	Fluorochem	4651-82-5	017505
3-Aminoisoxazol	Aldrich	1750-42-1	424218
1-Metil-1H-pirazol-3-amina	Apollo	1904-31-0	OR24245
5-Amino-2-bromopiridina	Aldrich	13534-97-9	552844

Ejemplo 9 Ensayo de unión al receptor NK3

Preparación de membranas: Se sembraron en placas de cosecha células BHK que expresaban establemente el receptor NK3 humano, en MEM de Dulbecco que contenía GlutaMax (862 mg/l), piruvato sódico 1 mM, suero fetal de ternera al 10%, Pen/Strep al 1% y 1 mg/ml de G418, y se cultivaron a 34°C en una atmósfera humidificada que contenía 10% de CO₂. Para aumentar la expresión del receptor, se añadió a los medios tricostatina A 10 µM 24 horas antes de la cosecha de las células, con una confluencia de aproximadamente 90%. Antes de la cosecha, se lavaron las células dos veces con PBS sin Mg²⁺ ni Ca²⁺, y después fueron rascadas a 10 ml de PBS por placa cosechada. Se centrifugó la suspensión de células a 1500xG durante tres minutos antes de resuspenderlas en tampón Tris-HCl 15 mM, pH 7,5, que contenía MgCl₂ 2 mM, EDTA 0,3 mM y EGTA 1 mM (tampón A). Se homogeneizó la suspensión de células y después se centrifugó a 40000xG durante 30 minutos. Se resuspendió la pella de membranas en tampón A que contenía sacarosa 250 mM, se fraccionó en alícuotas, y se almacenó a -80°C.

Descripción del ensayo de afinidad: El ensayo se realizó como un ensayo de unión por competencia basado en SPA en un tampón de ensayo Tris 50 mM, pH 7,4, que contenía NaCl 120 mM, MnCl₂ 3 mM, bacitracina 40 µg/ml, quimostatina 2 mg/ml, fosforamidón 1 µg/ml y leupeptina 4 µg/ml. Se mezclaron aproximadamente 0,02 nM de ¹²⁵I-NKB con los compuestos de ensayo antes de la adición de 4 µg de la preparación homogeneizada de membranas de NK3 y 0,025 mg de perlas de SPA en un volumen total de 60 µl. Después se incubó la placa de ensayo, con agitación, durante 90 minutos a temperatura ambiente. Se centrifugó la placa durante 10 minutos a 500xG y se recontó en un TopCounter durante 5 minutos por pocillo.

La unión total, que comprendía menos de 5% del radioligando añadido, se definió utilizando tampón de ensayo, mientras que la unión no específica se definió en presencia de osanetant 1 µM. La unión no específica representó aproximadamente 5% de la unión total.

Los puntos de datos se expresaron en porcentaje de la unión específica de ¹²⁵I-NKB y los valores de CI₅₀ (concentración que produce una inhibición del 50 por ciento de la unión específica de ¹²⁵I-NKB) se determinaron mediante análisis de regresión no lineal utilizando un ajuste de curva de pendiente variable sigmoidal. Las constantes de disociación (K_i) fueron calculadas a partir de la ecuación de Cheng Prusoff (K_i = CI₅₀/(1+(L/K_D))), en donde la concentración L de radioligando libre se aproxima a la concentración de ¹²⁵I-NKB añadido al ensayo (aproximadamente 0,02 nM). Se determinó que la K_D de ¹²⁵I-NKB era 0,7 nM a partir de tres ensayos de saturación independientes, realizado cada uno con determinaciones por duplicado. La Bmax fue aproximadamente 2 pmol/mg.

Los compuestos de la presente invención tienen generalmente valores de K_i de 500 nM o inferiores. Muchos compuestos, de hecho, tienen valores de K_i inferiores a 100 nM y hasta tan bajos como de un solo dígito.

La siguiente tabla muestra la K_i para el receptor NK3

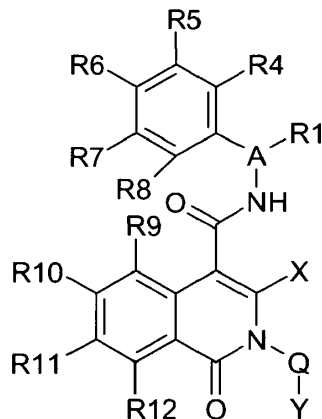
Nº de ejemplo en la memoria	Afinidad K_i/nM
2b	150
2d	120
2k	110
2l	220
2r	150
2u	200
2v	210
2ac	96
4a	18
3f	71
6a	13
6b	110
7c	15
8a	33

Ejemplo 10 Ensayo de eficacia y potencia hacia receptor NK3

- 5 Se sembraron células BHK que expresan establemente el receptor NK3 humano en 100 μ l de medios, en placas de 96 pocillos (Costar) de paredes negras y fondo transparente, que llegaron a una confluencia de 95-100% el día del ensayo. El ensayo se realizó de acuerdo con el kit FLIPR Calcium 4 Assay (Molecular Devices). El día del ensayo, se retiró el medio y se lavaron las células una vez con el tampón HBSS (tampón BSS de Hank, pH 7,4, que contenía Hepes 20 mM) antes de añadir a las células 100 μ l de una disolución del reactivo de ensayo de calcio disuelto en el tampón HBSS que contenía probenecida 2,5 mM. Las placas se incubaron durante 60 minutos a 34°C, CO₂ al 10% antes de su uso en el FLIPR para el análisis de fluorescencia.
- 10 Se ensayó con NKB con una curva de dosis-respuesta una placa representativa, en una configuración en la cual se añadió inicialmente a los pocillos tampón HBSS y 15 minutos más tarde se añadieron las distintas concentraciones de NKB con el fin de determinar la EC₅₀ y EC₈₅ de NKB. Todas las placas con compuesto utilizadas para NKB fueron pre-revestidas con una disolución de BSA al 1% y posteriormente se lavaron tres veces con H₂O. La NKB se diluyó en tampón HBSS que contenía BSA al 0,1%.
- 15 Para evaluar la eficacia y potencia de los compuestos, se diluyeron éstos en tampón HBSS antes del ensayo. Para ensayar la actividad agonista, se añadieron 25 μ l de la disolución de compuesto diluido, y se analizó la placa durante 5 minutos en el FLIPR. Para ensayar la actividad antagonista, se incubó la placa durante otros 45 minutos antes de añadir 25 μ l de la concentración EC₈₅ de NKB (aproximadamente 4 nM) tal como se ha descrito anteriormente.
- 20 Después se analizaron las placas durante 5 minutos antes de finalizar el ensayo. Se determinó el incremento máximo de la fluorescencia respecto al valor de base después de cada adición de ligando. El valor de CI₅₀ se calculó utilizando un ajuste de la curva por pendiente variable sigmoidal, y se determinó el valor de cCI₅₀ utilizando la ecuación ($cCI_{50} = CI_{50}/(1+(CE_{85}/CE_{50}))$), en donde EC₈₅ y EC₅₀ para NKB habían sido determinadas como se ha descrito anteriormente.
- 25 Todas las isoquinolinonas de la presente invención caracterizadas en el ensayo de eficacia y potencia hacia receptor de NK3 han resultado antagonistas sin ninguna actividad agonista significativa observada a dosis pertinentes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



[I]

5 en donde A representa N, CH ó CR¹;

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 donde dicho fenilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₆, nitro, alcoxi C₁₋₆ y NR²R³;

10 X representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ ó -CR^aR^b-X', donde X' representa un resto monocíclico saturado que tiene 5-6 átomos de anillo de los cuales uno es N y en donde uno o dos átomos de anillo adicionales pueden ser un heteroátomo seleccionado de N, O y S, el cual anillo monocíclico puede estar sustituido con uno o más sustituyentes W, en donde W se selecciona de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ o bien (=O);

R^a y R^b representan cada uno individualmente hidrógeno, -CH₃ o halógeno;

15 Y representa un resto heteroaromático que tiene 5-6 átomos de anillo, en donde 1-4 de dichos átomos de anillo se seleccionan de N, O y S, el cual radical heteroaromático puede estar opcionalmente benzocondensado, y el cual radical heteroaromático puede estar sustituido con uno o más sustituyentes Z, en donde Z se selecciona de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y NR²R³; en donde cada uno de R² y R³ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ ó haloalquilo C₁₋₆;

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

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde A representa CH.

25 3. El compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en donde R¹ representa alquilo C₁₋₆ tal como etilo, ciclopropilo o ciclobutilo.

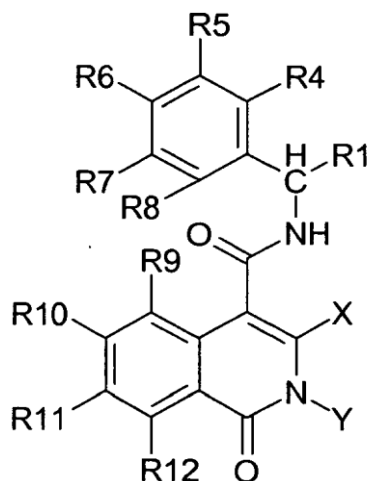
4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde X representa H, metilo o -CH₂-X', en donde X' representa un resto monocíclico seleccionado de piperazinilo y pirrolidinilo, en donde dicho resto monocíclico puede estar sustituido con uno o más sustituyentes W, en donde W se selecciona de alquilo C₁₋₆ y (=O).

30 5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde Y representa un resto heteroaromático que tiene 5-6 átomos de anillo, en donde 1-3 de dichos átomos de anillo se seleccionan de N, O y S, y el cual radical heteroaromático puede estar sustituido con uno o más sustituyentes Z, en donde Z se selecciona de alquilo C₁₋₆, ciano, halógeno, alcoxi C₁₋₆, y NR²R³; en donde cada uno de R² y R³ representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o bien Y representa un resto heteroaromático seleccionado de 4H-[1,2,4]triazolilo, tienilo, tiazolilo, 1H-pirazolilo, 1H-imidazolilo, [1,3,4]tiadiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, piridilo o pirazinilo.

35 6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R⁷ representa halógeno y R⁴, R⁵ y R⁸ representan hidrógeno.

7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde R⁹-R¹¹ representan hidrógeno y R¹² representa halógeno.

8. El compuesto según la reivindicación 1, representado por la fórmula I'



[I']

- 5 en donde R¹ representa alquilo C₁₋₆ tal como etilo, ciclopropilo o ciclobutilo;
- X representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ ó -CH₂-X', en donde X' representa piperazinilo o pirrolidinilo, en donde dicho piperazinilo o pirrolidinilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes W, en donde W se selecciona de alquilo C₁₋₆ y (=O);
- 10 en donde Y representa un resto heteroaromático que tiene 5-6 átomos de anillo, en donde 1-4 de dichos átomos de anillo se seleccionan de N, O y S, el cual radical heteroaromático puede estar opcionalmente benzocondensado, y el cual radical heteroaromático puede estar sustituido con uno o más sustituyentes Z, en donde Z se selecciona de alquilo C₁₋₆, ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y NR²R³; en donde cada uno de R² y R³ representa independientemente hidrógeno ó alquilo C₁₋₆;
- 15 cada uno de R⁴-R⁸ y R⁹-R¹² representa independientemente hidrógeno, halógeno, alcoxi C₁₋₆ ó haloalquilo C₁₋₆; y sus sales farmacéuticamente aceptables.
9. El compuesto según la reivindicación 8, en donde R¹ representa etilo, ciclopropilo o ciclobutilo;
- en donde X representa alquilo C₁₋₆;
- 20 en donde Y representa un resto heteroaromático que tiene 5-6 átomos de anillo, en donde 1-4 de dichos átomos de anillo se seleccionan de N, O y S, y el cual radical heteroaromático puede estar sustituido con uno o más sustituyentes Z, en donde Z se selecciona de alquilo C₁₋₆, ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y NR²R³; en donde cada uno de R² y R³ representa independientemente hidrógeno ó alquilo C₁₋₆;
- R⁴-R⁸ representan independientemente hidrógeno o halógeno; y
- en donde R⁹-R¹² representan independientemente hidrógeno o halógeno.
- 25 10. El compuesto según la reivindicación 9, en donde R⁷ representa halógeno y R⁴, R⁵ y R⁸ representan hidrógeno; y en donde R⁹-R¹¹ representan hidrógeno y R¹² representa halógeno.
11. El compuesto según la reivindicación 9 ó 10, en donde Y representa un resto heteroaromático seleccionado de 4H-[1,2,4]triazolilo, tienilo, tiazolilo, 1H-pirazolilo, 1H-imidazolilo, [1,3,4]tiadiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, piridilo o pirazinilo.
- 30 12. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de
- 1a** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

- 1b** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-[1,2,4]triazol-4-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 1c** ((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 3-metil-1-oxo-2-tiofen-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2a** ((S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil)-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **2aa** ((S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil)-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-(5-metil-isoxazol-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ab** ((S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil)-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 10 **2ac** ((S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil)-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-pirrol-1-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ad** ((S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil)-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-(5-metil-tiazol-2-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2ae** ((S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil)-amida de ácido 2-(3-ciano-tiofen-2-il)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **2af** ((S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil)-amida de ácido 8-fluoro-2-isoxazol-3-il-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2b** ((S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil)-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-piridin-2-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 20 **2c** ((S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil)-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-pirazin-2-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2d** ((S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil)-amida de ácido 2-(6-cloro-piridin-3-il)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2e** ((S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil)-amida de ácido 8-fluoro-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **2f** ((S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil)-amida de ácido 2-(2-amino-piridin-3-il)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2g** ((S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil)-amida de ácido 8-fluoro-2-[6-(4-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 30 **2k** ((S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil)-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-pirimidin-5-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2l** ((S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil)-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-(6-metil-piridin-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2m** ((S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil)-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-(2-metil-piridin-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 35 **2n** ((S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil)-amida de ácido 8-fluoro-2-(6-fluoro-piridin-3-il)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2o** ((S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil)-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-(4-metil-piridin-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 40 **2p** ((S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil)-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-(5-metil-piridin-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2r** ((S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil)-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-(4-metil-tiazol-2-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2s** ((S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil)-amida de ácido 2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 45 **2t** ((S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil)-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-(2-metil-imidazol-1-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

- 2u** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-[1,2,4]triazol-4-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2v** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(5-etil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5 **2w** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-tiazol-2-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2x** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(1H-bencimidazol-2-il)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 10 **2y** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-4-il)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 2z** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 3a** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 15 **3b** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-pirazin-2-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 3c** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-(5-metil-isoxazol-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 20 **3d** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-2-(6-hidroxi-piridin-3-il)-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 4a** ((S)-Ciclobutil-fenil-metil)-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5a** [(S)-Ciclopropil-(3,4-difluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 25 **5b** [(S)-Ciclobutil-(4-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5c** [(S)-Ciclobutil-(3,4-difluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 6a** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 3-(4-terc.-butil-piperazin-1-ilmetil)-8-fluoro-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 30 **6b** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-1-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 7a** 4-(((S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil)-amino)-metil)-7,8-difluoro-3-metil-2-piridin-3-il-2H-isoquinolin-1-ona
- 5d** Ester metílico de ácido N'-(3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carbonil)-N-fenil-hidrazin-carboxílico
- 35 **7b** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 7,8-difluoro-3-metil-1-oxo-2-pirazin-2-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 5e** [(S)-ciclopropil-(3,5-difluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 40 **5f** [(S)-Ciclopropil-(4-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 7c** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 6,8-difluoro-3-metil-1-oxo-2-piridin-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 3e** [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 2-(6-bromo-piridin-3-il)-8-fluoro-3-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico
- 45 **2ag** [(S)-Ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

3f [(S)-Ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida de ácido 8-fluoro-3-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico

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

- 5 13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para uso en terapia.
14. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para 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 un estado médico general; trastorno psicótico inducido por sustancias o fármacos (cocaína, alcohol, amfetamina, etc.); trastorno esquizoide de la personalidad; trastorno esquizotípico de la personalidad; psicosis o esquizofrenia asociadas con depresión mayor, trastorno bipolar, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson; depresión mayor; trastorno de ansiedad generalizada; trastorno bipolar (tratamiento de mantenimiento, de prevención de recaídas y de estabilización); manía; hipomanía; deterioro cognitivo; TDAH; obesidad; disminución del apetito; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; dolor; convulsiones; tos; asma; hiperreactividad de vías respiratorias; hipersensibilidad microvascular; broncoconstricción; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; incontinencia urinaria; inflamación intestinal; trastorno de estrés postraumático; demencia; agitación y delirio en ancianos; y síndrome intestinal inflamatorio.
- 10
- 15 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-12 en combinación con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.