

(11) Número de Publicação: **PT 1501804 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 217/24 (2007.10) **A61K 31/472** (2007.10)
A61P 25/16 (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2003.04.14	(73) Titular(es): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG GRENZACHERSTRASSE 124 4070 BASEL CH
(30) Prioridade(s): 2002.04.26 EP 02009253	
(43) Data de publicação do pedido: 2005.02.02	(72) Inventor(es): MICHELANGELO SCALONE CH RENE WYLER CH ROSA MARIA RODRIGUEZ SARMIENTO CH ANDREA CESURA CH ANDREW WILLIAM THOMAS CH
(45) Data e BPI da concessão: 2009.08.26 210/2009	(74) Mandatário: JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA PT

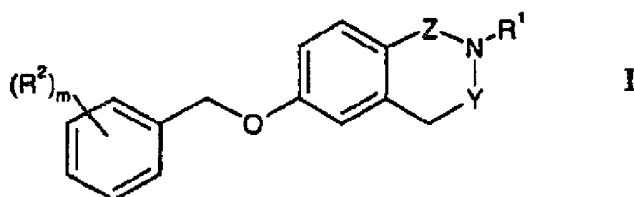
(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE ISOQUINOLINA**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

DERIVADOS DE ISOQUINOLINA

A presente invenção tem por objecto derivados de isoquinolina de fórmula geral

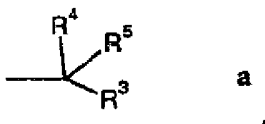


na qual

Y representa $>C=O$ ou $-CH_2-$;

Z representa $>C=O$ ou $-CH_2-$;

R^1 representa hidrogénio; ou um grupo de fórmula geral



em que

R^3 representa $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$;

$-(CH_2)_n-COOR^8$; $-CHR^9-COOR^8$;

$-(CH_2)_n-CN$;

$-(CH_2)_p-OR^8$;

$-(CH_2)_n-NR^6R^7$;

$-(CH_2)_n-CF_3$;

$-(CH_2)_n-NH-COR^9$;

$-(CH_2)_n-NH-COOR^8$;

$-(CH_2)_n$ -tetra-hidrofuranilo;

$-(CH_2)_p-SR^8$;

$-(CH_2)_p-SO-R^9$; ou

$-(CH_2)_n-CS-NR^5R^6$;

R^4 representa hidrogénio, alquilo- C_1-C_6 , $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$ ou benzilo;

R^5 representa hidrogénio, alquilo- C_1-C_6 , $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$ ou benzilo;

R^6 e R^7 representam, independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo- C_1-C_6 ;

R^8 representa hidrogénio ou alquilo- C_1-C_6 ;

R^9 representa alquilo- C_1-C_6 ;

m representa 1, 2 ou 3;

n representa 0, 1 ou 2; e

p representa 1 ou 2;

R^2 representa, em cada caso, independentemente, um grupo seleccionado entre halogéneo, halogeno-(alquilo- C_1-C_6), ciano, alcoxi C_1-C_6 ou halogeno-alcoxi- C_1-C_6 ;

assim como os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Verificou-se agora que os compostos de fórmula geral I são inibidores selectivos de monoamina-oxidase B.

A monoamina-oxidase (MAO, EC 1.4.3.4) é uma enzima contendo flavina responsável pela desaminação oxidativa de neurotransmissores endógenos de monoamina, tais como, dopamina, serotonina, adrenalina ou noradrenalina e traços de amina, por exemplo, feniletilamina, assim como, um certo número de xenobióticos de amina. A enzima existe em duas formas, MAO-A e MAO-B, codificadas por genes diferentes (A. W. Bach et al., Prog. Natl. Acad. Sci. USA 1988, 85, 4934-4938) e diferindo na sua distribuição pelos tecidos, na estrutura e na especificidade do substrato. A MAO-A tem uma

afinidade maior para a serotonina, octopamina, adrenalina e noradrenalina; enquanto os substratos naturais para MAO-B são feniletilamina e tiramina. Pensa-se que a dopamina seja oxidada por ambas as isoformas. A MAO-B está amplamente distribuída em vários órgãos incluindo o cérebro (A.M. Cesura e A. Pletscher, *Prog. Drug Research* 1992, 38, 171-297). A actividade da MAO-B no cérebro parece aumentar com a idade. Este aumento tem sido atribuído à gliose associada ao envelhecimento (C.J. Fowler et al., *J. Neural. Transm.* 1980, 49, 1-20). Além disso, a actividade da MAO-B é significativamente mais elevada nos cérebros de pacientes com doença de Alzheimer (P. Dostert et al., *Biochem. Pharmacol.* 1989, 38, 555-561) e tem-se verificado que é altamente expressa nos astrócitos à volta das placas senis (Saura et al., *Neuroscience* 1994, 70, 755-774). Neste contexto, dado que a desaminação oxidativa de monoaminas primárias por meio de MAO produz NH_3 , aldeídos e H_2O_2 , agente com uma toxicidade estabelecida ou potencial, sugerem que há um racional para a utilização de inibidores selectivos de MAO-B para o tratamento de demência e da doença de Parkinson. A inibição de MAO-B causa uma redução na inactivação enzimática da dopamina e assim um prolongamento da disponibilidade do neurotransmissor nos neurónios dopaminérgicos. Os processos de degeneração associados com a idade e as doenças de Alzheimer e de Parkinson podem também ser atribuídos ao stress oxidativo devido ao aumento de actividade MAO e ao conseqüente aumento da formação de H_2O_2 provocada por MAO-B. Por isso, os inibidores de MAO-B podem actuar tanto na redução da formação de radicais de oxigénio como na elevação dos níveis de monoaminas no cérebro.

Dada a implicação da MAO-B nos distúrbios neurológicos mencionados antes, há um interesse considerável em obter inibidores potentes e selectivos que permitam o controlo

sobre esta actividade enzimática. A farmacologia de alguns inibidores conhecidos de MAO-B está discutida, por exemplo, por D. Bentus-Feffer et al. em CNS Drugs 1996, 6, 217-236. Enquanto a principal limitação da actividade inibidora de MAO, irreversível e não selectível é a necessidade de observar precauções dietéticas devido ao risco da indução de uma crise hipertensiva quando se ingere uma tiramina na dieta, assim como o potencial para interacções com outros medicamentos (D. M. Gardner et al., J. Clin. Psychiatry 1996, 57, 99-104), estes eventos adversos são menos preocupantes com os inibidores de MAO reversíveis e selectivos, em particular, com os inibidores de MAO-B. Assim, há uma necessidade de inibidores de MAO-B com uma elevada selectividade e sem os efeitos colaterais adversos típicos dos inibidores irreversíveis de MAO com baixa selectividade para a enzima.

Constituem objectos da presente invenção, os compostos de fórmula (I) e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, os compostos mencionados antes como substâncias activas sob o ponto de vista farmacêutico e a sua produção. Outros objectos da presente invenção são medicamentos à base de um composto de acordo com a presente invenção e a sua produção, assim como compostos para serem utilizados no controlo ou na prevenção de doenças mediadas pelos inibidores de monoamina-oxidase B e, respectivamente, para a produção dos medicamentos correspondentes.

As definições de termos gerais que se seguem e que são utilizadas no presente pedido de patente, aplicam-se indiferentemente quer os termos em questão apareçam isolados ou em combinação. Deve notar-se que, tal como utilizado na presente memória descritiva e nas reivindicações em anexo, as

formas singulares "um", "uma" e "o", "a", incluem as formas plurais a menos que o contexto claramente dite o contrário.

O termo "alquilo C₁-C₆" ("alquilo inferior") utilizado no presente pedido de patente, indica resíduos de hidrocarbonetos saturados de cadeia linear ou de cadeia ramificada, com 1 a 6 átomos de carbono, preferencialmente, com 1 a 4 átomos de carbono, tais como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo e similares.

O termo "halogéneo" indica flúor, cloro, bromo e iodo.

"Halogeno-alquilo C₁-C₆" ou "halogeno-alcoxi C₁-C₆" significa o resíduo de alquilo inferior ou o resíduo de alcoxi inferior, respectivamente, tal como foi definido aqui, substituído em qualquer posição com um ou mais átomos de halogéneo tal como foi definido aqui. Exemplos de resíduos de halogenoalquilo incluem, mas não se limitam a 1,2-difluoropropilo, 1,2-dicloropropilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo e 1,1,1-trifluoropropilo e similares. "Halogenoalcoxi" inclui trifluorometiloxi.

"Alcoxi C₁-C₆" significa o resíduo -O-R, em que R representa um resíduo de alquilo inferior tal como foi definido aqui. Exemplos de radicais alcoxi incluem, mas não se limitam a metoxi, etoxi, isopropoxi e similares.

"Sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico" de um composto, significa sais que são aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, que são geralmente seguros, não tóxicos e não são indesejáveis nem sob o ponto de vista biológico, nem sobre outro ponto de vista qualquer e que possuem a actividade farmacológica desejável do composto parental.

Estes sais são derivados de um ácido ou de uma base, orgânicos ou inorgânicos.

Esses sais incluem:

(1) sais de adição de ácido formados com ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e similares; ou formados com ácidos orgânicos, tais como, ácido acético, ácido benzeno-sulfônico, ácido benzóico, ácido canforsulfônico, ácido cítrico, ácido etano-sulfônico, ácido fumárico, ácido gluco-heptônico, ácido glucônico, ácido glutâmico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftóico, ácido 2-hidroxietano-sulfônico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido mandélico, ácido metano-sulfônico, ácido mucônico, ácido 2-naftaleno-sulfônico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido dibenzoil-L-tartárico, ácido tartárico, ácido p-tolueno-sulfônico, ácido trimetil-acético, ácido 2,2,2-trifluoroacético e similares; ou

(2) sais formados quando um próton ácido presente no composto parental ou é substituído por um íon metálico, por exemplo um íon de metal alcalino, um íon alcalino-terroso ou um íon de alumínio; ou coordena-se com uma base orgânica ou inorgânica. As bases orgânicas aceitáveis incluem dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina e similares. As bases inorgânicas aceitáveis incluem hidróxido de alumínio, hidróxido de cálcio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio e hidróxido de sódio.

Deve entender-se que todas as referências a sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico incluem as

formas de adição de solventes (solvatos) ou as formas cristalinas (polimórficas) do mesmo sal de adição de ácido.

"Isómeros" são compostos que têm uma fórmula molecular idêntica mas que diferem na natureza ou na sequência de ligação dos seus átomos ou no arranjo dos seus átomos no espaço. Os isómeros que diferem no arranjo dos seus átomos no espaço são designados por "estereoisómeros". Os estereoisómeros que não são imagens de espelho uma da outra são designados por "diastereoisómeros" e os estereoisómeros que não são imagem de espelho sobreponíveis são designados por "enantiómeros" ou, algumas vezes, isómeros ópticos. Um átomo de carbono ligado a quatro substituintes não idênticos é designado por um "centro quiral".

Um "composto quiral" significa um composto com um centro quiral. Tem duas formas enantioméricas de quiralidade oposta e pode existir como um enantiómero individual ou como uma mistura de enantiómeros. Uma mistura que contenha quantidades iguais de formas enantioméricas individuais com quiralidade oposta é designada por "mistura racémica". Quando estão presentes centros quirais, os estereoisómeros podem ser caracterizados pela configuração absoluta (R ou S) dos centros quirais. A configuração absoluta refere-se ao arranjo no espaço dos substituintes ligados ao centro quiral. Os substituintes ligados ao centro quiral em questão, estão organizados de acordo com *Sequence Rule* of Cahn, Ingold and Prelog. (Cahn et al., *Angew. Chem.*, 1966, 78, 413; Cahn and Ingold *J. Chem. Soc (London)*, 1951, 612; Cahn et al., *Experientia*, 1956, 12, 81; Cahn, J., *Chem. Educ.*, 1964, 41, 116).

"Puro" significa pelo menos cerca de 80 mole por cento, mais preferencialmente pelo menos cerca de 90 mole por cento

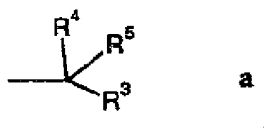
e, ainda mais preferencialmente, pelo menos cerca de 95 mole por cento da presença do enantiómero ou do estereoisómero desejados.

Entre os compostos da presente invenção, alguns compostos de fórmula geral I ou os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, são compostos preferidos.

Preferem-se os compostos em que pelo menos um de Y ou Z representa $>C=O$.

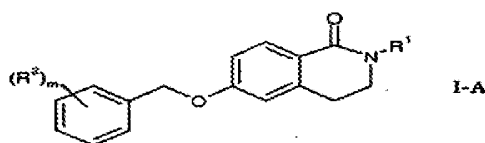
Também são preferidos os compostos de fórmula geral I, em que R^4 ou R^5 representam alquilo- C_1-C_6 . Especialmente preferidos são os compostos em que R^4 ou R^5 representam metilo.

Ainda outros compostos de fórmula I preferidos são aqueles em que R^1 representa um grupo de fórmula geral



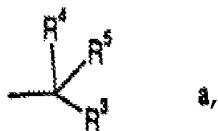
em que R^3 , R^4 e R^5 têm os significados definidos aqui antes.

Especialmente preferidos são os compostos de fórmula I com a fórmula



em que

R^1 representa hidrogénio; ou um grupo de fórmula



em que

R^3 representa $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$;

$-(CH_2)_n-COOR^8$; $-CHR^9-COOR^8$;

$-(CH_2)_n-CN$;

$-(CH_2)_p-OR^8$;

$-(CH_2)_n-NR^6R^7$,

$-(CH_2)_n-CF_3$;

$-(CH_2)_n-NH-COR^9$;

$-(CH_2)_n-NH-COOR^8$;

$-(CH_2)_n$ -tetra-hidrofuranilo;

$-(CH_2)_p-SR^8$;

$-(CH_2)_p-SO-R^9$; ou

$-(CH_2)_n-CS-NR^5R^6$;

R^4 representa hidrogénio, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_p-OR^8$,

$-(CH_2)_p-SR^8$ ou benzilo;

R^5 representa hidrogénio, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_p-OR^8$,

$-(CH_2)_p-SR^8$ ou benzilo;

R^6 e R^7 representam, independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 ;

R^8 representa hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 ;

R^9 representa alquilo C_1-C_6 ;

m representa 1, 2 ou 3;

n representa 0, 1 ou 2; e

p representa 1 ou 2;

R^2 representa halogéneo, halogeno-alquilo C_1-C_6 , ciano, alcoxi C_1-C_6 ou halogeno-alcoxi C_1-C_6 ;

assim como os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Os compostos de fórmula geral I-A mais preferidos, são aqueles em que R^1 representa um grupo de fórmula a e R^3 representa $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$; $-(CH_2)_n-COOR^8$; $-(CH_2)_n-CN$ ou $-(CH_2)_p-OR^8$; e em que R^6 e R^7 representam, independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 , R^8 representa hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 , n representa 0, 1 ou 2 e p representa 1 ou 2. Especialmente preferidos, dentro deste grupo de compostos de fórmula I-A, são aqueles em que R^3 representa $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$ e em que R^6 e R^7 representam, independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 e n representa 0, 1 ou 2.

Exemplos desses compostos são os seguintes:

2-[6-(3-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-acetamida,
 2-[6-(3-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida,
 2-[6-(4-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida,
 2-[6-(3,4-difluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida, e
 2-[6-(3-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida.

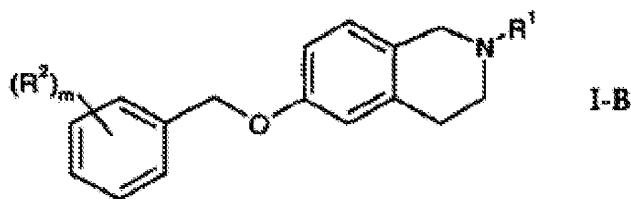
São preferidos os compostos de fórmula I-A, em que R^4 e R^5 têm significados diferentes. Estes compostos têm um centro quiral e por isso existem em formas racémicas ou em duas formas enantioméricas. Especialmente preferidos, são os enantiómeros puros.

Os enantiómeros dos compostos de fórmula I-A, em que R^3 representa $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$, R^6 e R^7 representam, independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 e n representa 0, 1 ou 2, são os compostos preferidos.

Os compostos que se seguem são exemplos desses compostos:

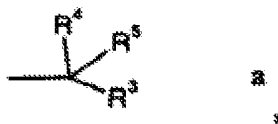
2-(R)-[6-(3-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida,
 2-(R)-[6-(4-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida,
 2-(S)-[6-(4-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida,
 2-(R)-[6-(2,6-difluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida, e
 2-(S)-[6-(4-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-hidroxi-propionamida.

Também são preferidos os compostos de fórmula I com a fórmula



em que

R^1 representa hidrogénio; ou um grupo representado pela fórmula



em que

R^3 representa $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$;

$-(CH_2)_n-COOR^8$; $-CHR^9-COOR^8$;

$-(CH_2)_n-CN$;

$-(CH_2)_p-OR^8$;

$-(CH_2)_n-NR^6R^7$,

$-(CH_2)_n-CF_3$;

$-(CH_2)_n-NH-COR^9$;

$-(CH_2)_n-NH-COOR^8$;

$-(CH_2)_n$ -tetra-hidrofuranilo;

$-(CH_2)_p-SR^8$;

$-(CH_2)_p-SO-R^9$; ou

$-(CH_2)_n-CS-NR^5R^6$;

R^4 representa hidrogénio, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_p-OR^8$,

$-(CH_2)_p-SR^8$ ou benzilo;

R^5 representa hidrogénio, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_p-OR^8$,

$-(CH_2)_p-SR^8$ ou benzilo;

R^6 e R^7 representam, independentemente um do outro,

hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 ;

R^8 representa hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 ;

R^9 representa alquilo C_1-C_6 ;

m representa 1, 2 ou 3;

n representa 0, 1 ou 2; e

p representa 1 ou 2;

R^2 representa halogéneo, halogeno-alquilo C_1-C_6 , ciano, alcoxi- C_1-C_6 ou halogeno-alcoxi C_1-C_6 ;

assim como os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

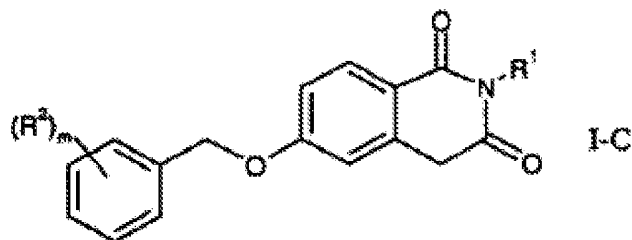
Os compostos de fórmula geral I-B preferidos, são aqueles em que R^1 representa um grupo de fórmula geral a e R^3 representa $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$; $-(CH_2)_n-COOR^8$; $-CHR^9-COOR^8$; $-(CH_2)_n-CN$, $-(CH_2)_n-CF_3$, $-(CH_2)_p-OR^8$ ou $-(CH_2)_n$ -tetra-hidrofuranilo; e em que R^6 e R^7 representam, independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo- C_1-C_6 , R^8 representa hidrogénio ou alquilo- C_1-C_6 , n representa 0, 1 ou 2 e p representa 1 ou 2. Especialmente preferidos, dentro deste grupo de compostos de fórmula geral I-B, são aqueles em que R^3 representa $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$ e em que R^6 e R^7 representam, independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo- C_1-C_6 e n representa 0, 1 ou 2.

A seguir dão-se exemplos desses compostos:

2-[6-(3-fluoro-benziloxi)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida,
 2-[6-(4-fluoro-benziloxi)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-acetamida,
 2-[6-(3-fluoro-benziloxi)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-acetamida, e
 2-[6-(4-fluoro-benziloxi)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida.

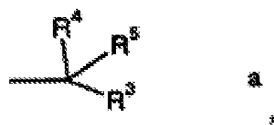
Outro grupo especialmente preferido de compostos de fórmula I-B, é aquele em que R^3 representa $-(CH_2)_p-OR^8$ e em que R^8 representa alquilo C_1-C_6 e p representa 1 ou 2.

Ainda a presente invenção tem por objecto compostos de fórmula I de fórmula



em que

R^1 representa hidrogénio; ou representa um grupo de fórmula



em que

R^3 representa $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$;

$-(CH_2)_n-COOR^8$; $-CHR^9-COOR^8$;

$-(CH_2)_n-CN$;

$-(CH_2)_p-OR^8$;

$-(CH_2)_n-NR^6R^7$,

$-(CH_2)_n-CF_3$;

$-(CH_2)_n-NH-COR^9$;

$-(CH_2)_n-NH-COOR^8$;

$-(CH_2)_n$ -tetra-hidrofuranilo;

$-(CH_2)_p-SR^8$;

$-(CH_2)_p-SO-R^9$; ou

$-(CH_2)_n-CS-NR^5R^6$;

R^4 representa hidrogénio, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_p-OR^8$,

$-(CH_2)_p-SR^8$ ou benzilo;

R^5 representa hidrogénio, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_p-OR^8$,

$-(CH_2)_p-SR^8$ ou benzilo;

R^6 e R^7 representam, independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 ;

R^8 representa hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 ;

R^9 representa alquilo C_1-C_6 ;

m representa 1, 2 ou 3;

n representa 0, 1 ou 2; e

p representa 1 ou 2;

R^2 representa halogéneo, halogeno-alquilo C_1-C_6 , ciano, alcoxi C_1-C_6 ou halogeno-alcoxi C_1-C_6 ;

assim como os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

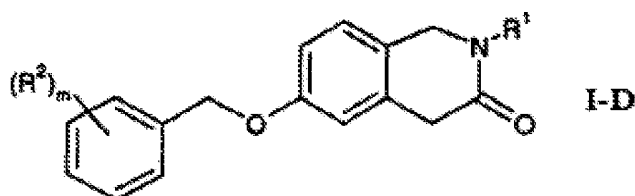
Os compostos de fórmula I-C mais preferidos são aqueles em que R^1 representa um grupo de fórmula a e R^3 representa $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$; $-(CH_2)_n-COOR^8$; $-(CH_2)_n-CN$ ou $-(CH_2)_p-OR^8$; e em que R^6 e R^7 representam, independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 , R^8 representa hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 , n representa 0, 1 ou 2 e p representa 1 ou 2. Especialmente preferidos dentro deste grupo de compostos de fórmula I-A, são aqueles em que R^3 representa $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$ e em que R^6 e R^7 representam, independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 e n representa 0, 1 ou 2.

Exemplos desses compostos são os seguintes:

2-(R)-[6-(4-fluoro-benziloxi)-1,3-dioxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida, e

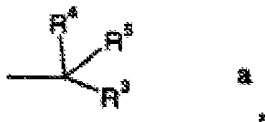
2-(S)-[6-(4-fluoro-benziloxi)-1,3-dioxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida.

Também dentro do âmbito da presente invenção estão os compostos de fórmula I com a fórmula



em que

R^1 representa hidrogénio; ou um grupo de fórmula



em que

R^3 representa $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$;

$-(CH_2)_n-COOR^8$; $-CHR^9-COOR^8$;

$-(CH_2)_n-CN$;

$-(CH_2)_p-OR^8$;

$-(CH_2)_n-NR^6R^7$;

$-(CH_2)_n-CF_3$;

$-(CH_2)_n-NH-COR^9$;

$-(CH_2)_n-NH-COOR^8$;

$-(CH_2)_n$ -tetra-hidrofuranilo;

$-(CH_2)_p-SR^8$;

$-(CH_2)_p-SO-R^9$; ou

$-(CH_2)_n-CS-NR^5R^6$;

R^4 representa hidrogénio, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_p-OR^8$,

$-(CH_2)_p-SR^8$ ou benzilo;

R^5 representa hidrogénio, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_p-OR^8$,

$-(CH_2)_p-SR^8$ ou benzilo;

R^6 e R^7 representam, independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 ;

R^8 representa hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 ;

R^9 representa alquilo C_1-C_6 ;

m representa 1, 2 ou 3;

n representa 0, 1 ou 2; e

p representa 1 ou 2;

R^2 representa halogéneo, halogeno-alquilo C_1-C_6 , ciano, alcoxi C_1-C_6 ou halogeno-(alcoxi- C_1-C_6);

assim como os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Os compostos de fórmula I-D mais preferidos, são aqueles em que R^1 representa um grupo de fórmula a e R^3 representa $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$; $-(CH_2)_n-COOR^8$; $-(CH_2)_n-CN$ ou $-(CH_2)_p-OR^8$; e em que R^6 e R^7 representam, independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 , R^8 representa hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 , n representa 0, 1 ou 2 e p representa 1 ou 2. Especialmente preferidos, dentro deste grupo de compostos de fórmula I-A, são aqueles em que R^3 representa $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$ e em que R^6 e R^7 representam, independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 e n representa 0, 1 ou 2.

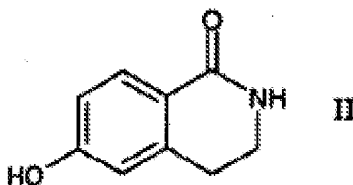
Por exemplo, os compostos que se seguem são especialmente preferidos:

2-(S)-[6-(4-fluoro-benziloxi)-3-oxo-3,4-di-hidro-1H-iso-quinolin-2-il]-propionamida, e

2-(R)-[6-(4-fluoro-benziloxi)-3-oxo-3,4-di-hidro-1H-iso-quinolin-2-il]-propionamida.

Os compostos de fórmula I e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, podem ser produzidos por

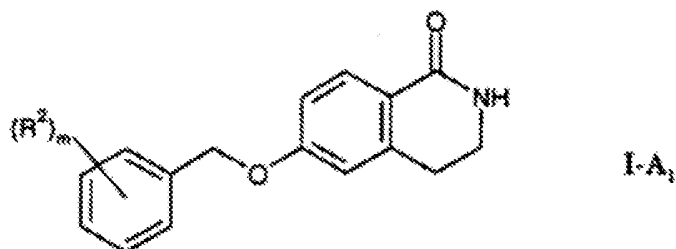
a) reacção de um composto de fórmula geral



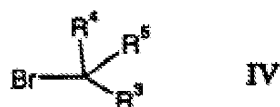
com um composto de fórmula geral



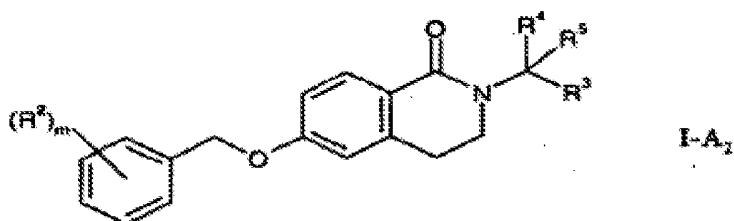
em que R^2 tem o significado definido aqui antes, para se obter o composto de fórmula



e fazendo reagir este composto com um composto de fórmula geral

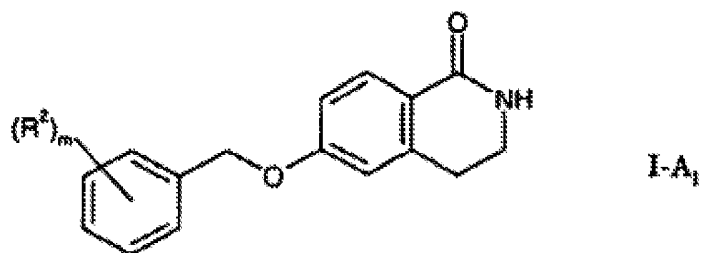


em que R^3 , R^4 e R^5 têm os significados definidos aqui antes, para se obter um composto de fórmula geral

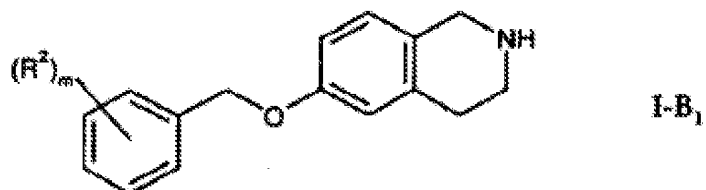


e, se desejado, convertendo um grupo funcional de R^3 num composto de fórmula geral I-A₂, num outro grupo funcional e, se desejado, convertendo um composto de fórmula geral I num seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico; ou

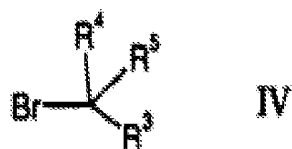
b) redução de um composto de fórmula



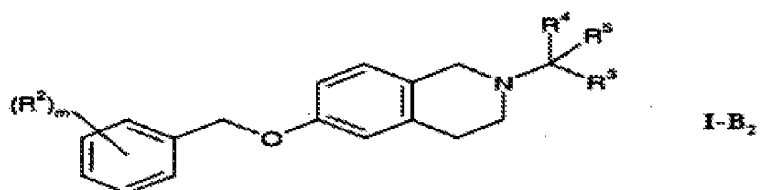
em que R^2 tem o significado definido aqui antes, para se obter um composto de fórmula



e reacção deste composto com um composto de fórmula

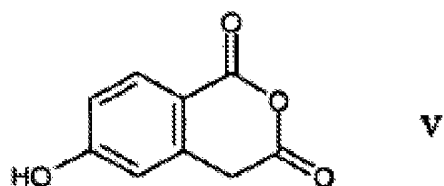


em que R^3 , R^4 e R^5 têm os significados definidos aqui antes, para se obter um composto de fórmula geral

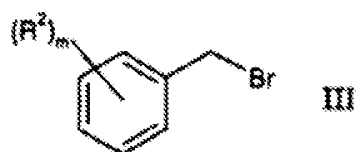


e, se desejado, a conversão de um grupo funcional de R^3 num composto de fórmula I-B₂, num outro grupo funcional e, se desejado, a conversão de um composto de fórmula I num seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

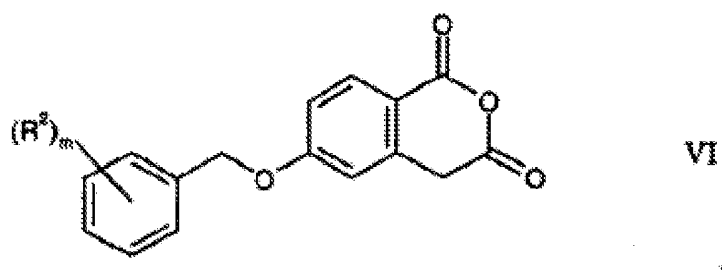
Além disso, os compostos de fórmula geral I e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, podem ser produzidos por reacção de um composto de fórmula



com um composto de fórmula



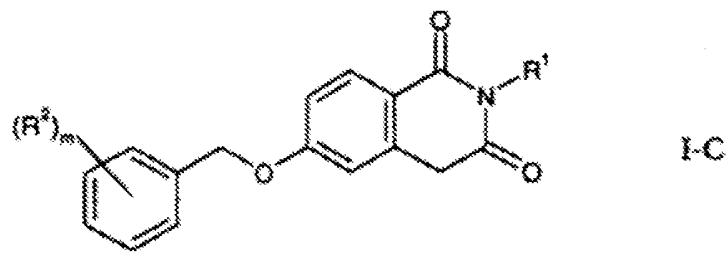
em que R^2 tem o significado definido aqui antes, para se obter um composto de fórmula



e fazendo reagir este composto com um composto de fórmula

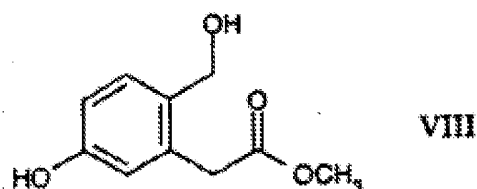


em que R^1 tem o significado definido aqui antes, para se obter um composto de fórmula

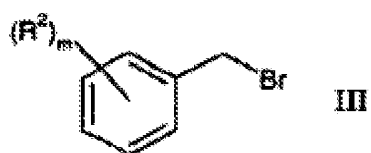


e, se desejado, convertendo um grupo funcional de R^1 , num composto de fórmula I-C, num outro grupo funcional
e, se desejado, convertendo um composto de fórmula I num seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

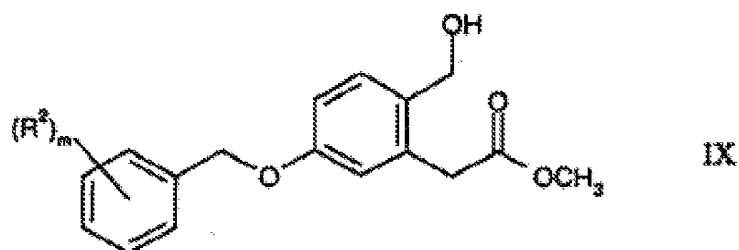
Os compostos de fórmula geral I e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, podem também ser produzidos por reacção de um composto de fórmula



com um composto de fórmula



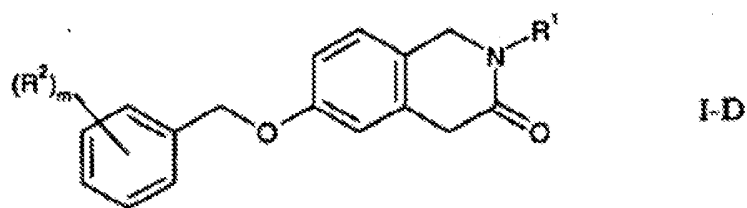
em que R^2 tem o significado definido aqui antes, para se obter um composto de fórmula geral



e fazendo reagir este composto, após bromação, com um composto de fórmula

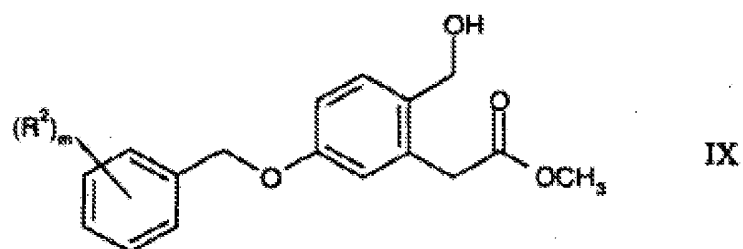


em que R^1 tem o significado definido aqui antes, para se obter um composto de fórmula

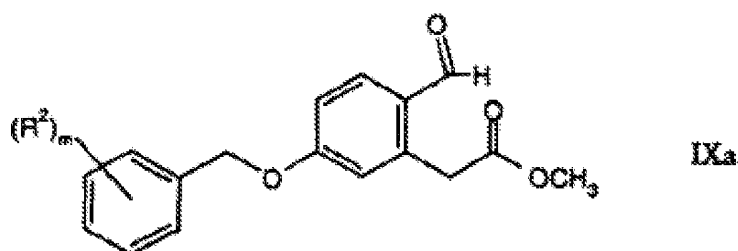


e, se desejado, convertendo um grupo funcional de R^1 , num composto de fórmula I-D, num outro grupo funcional e, se desejado, convertendo um composto de fórmula I num seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

Alternativamente, os compostos de fórmula I e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, podem também ser produzidos por oxidação de um composto de fórmula



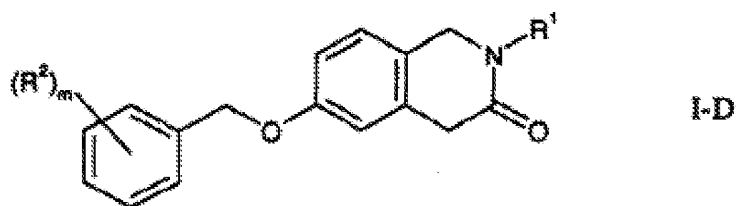
com o correspondente aldeído de fórmula



e fazendo reagir este composto, na presença de um agente de redução, com um composto de fórmula

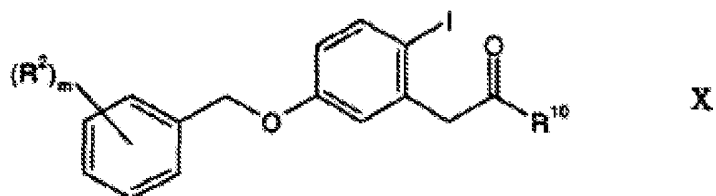


em que R^1 tem o significado definido aqui antes, para se obter um composto de fórmula

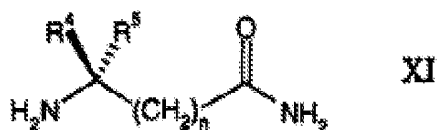


e, se desejado, convertendo um grupo funcional de R^1 , num composto de fórmula I-D, num outro grupo funcional e, se desejado, convertendo um composto de fórmula I num seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

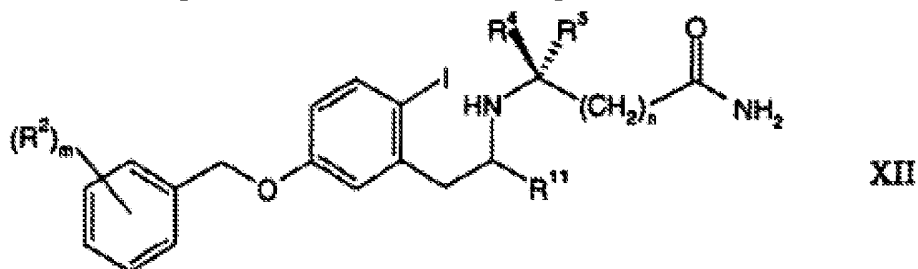
Os compostos de fórmula geral I podem também ser produzidos de uma forma estereo-selectiva por meio da reacção de um composto de fórmula



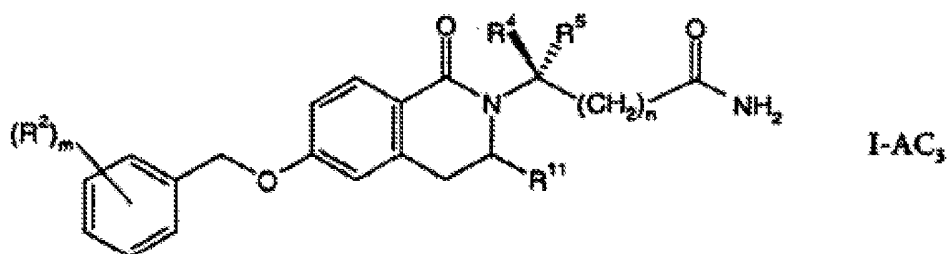
em que R^2 tem o significado definido aqui antes e R^{10} representa hidrogénio ou hidroxi, com um derivado de amino activo sob o ponto de vista óptico, de fórmula



em que R^4 e R^5 têm os significados definidos aqui antes e a sua redução, para se obter um composto de fórmula



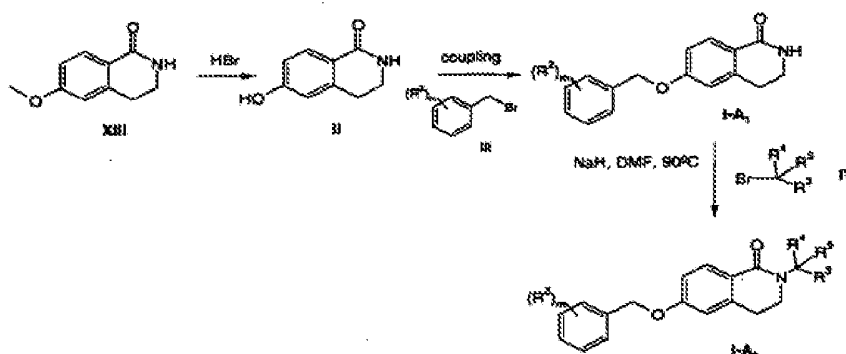
em que R^{11} representa hidrogénio ou oxo, que se faz reagir com monóxido de carbono, sob pressão, na presença de um sal de paládio (II), para se obter um composto de fórmula



em que R^{11} representa hidrogénio ou oxo.

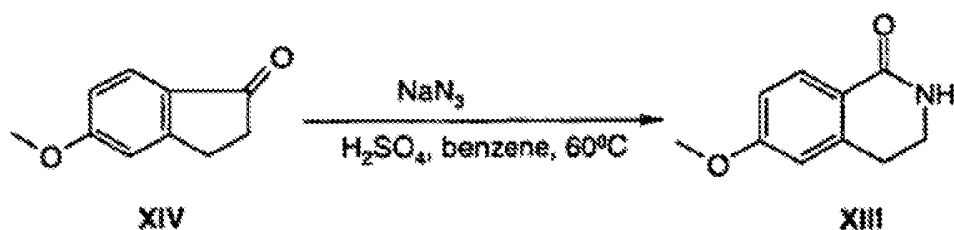
De acordo com a presente invenção, os compostos de fórmula geral I-A podem ser produzidos levando ao refluxo, em ácido bromídrico a 48 %, um derivado de fórmula X, para se obter compostos do tipo II. O derivado de 6-benziloxi-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona de fórmula I-A₁, em que R^1 representa hidrogénio, obtém-se por acoplamento com o brometo benzílico (III) apropriado, na presença de uma base como carbonato de potássio. A reacção realiza-se preferencialmente a uma temperatura de 90 °C, num dissolvente como N,N'-dimetilformamida. O tratamento com hidreto de sódio e um electrófilo de fórmula IV, num dissolvente como N,N'-dimetilformamida, origina compostos de fórmula I-A₂ (esquema 1).

Esquema 1



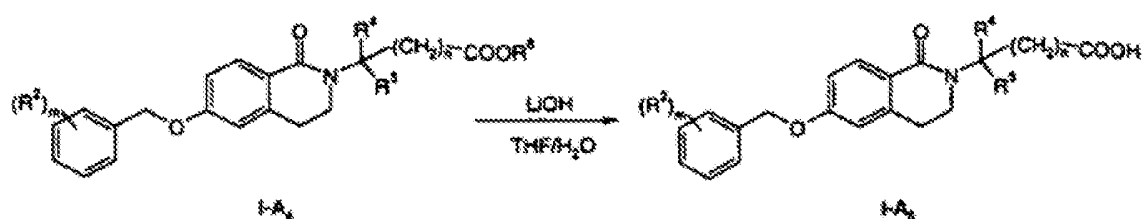
Os compostos de fórmula geral XIII, em que X significa -CH=, podem ser preparados por aquecimento da 5-metoxi-1-indanona XIV com azida de sódio em benzeno, na presença de ácido sulfúrico (esquema 2).

Esquema 2



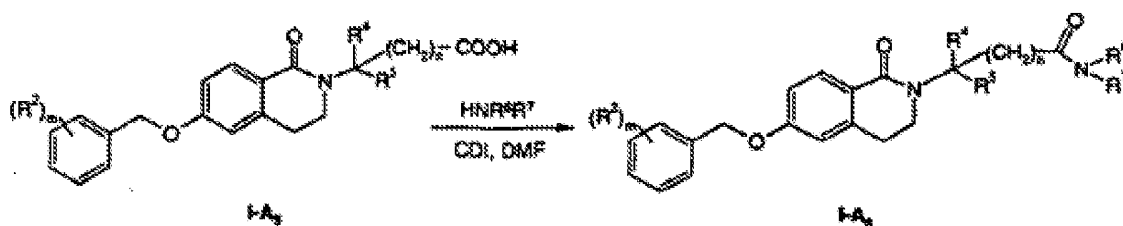
$-(CH_2)_n-COOR^8$, em que R⁸ significa hidrogénio, podem ser preparados fazendo reagir um derivado de fórmula geral I-A₄ com uma base, tal como, hidróxido de lítio, numa mistura de dissolventes, tal como, tetra-hidrofurano e água (esquema 3).

Esquema 3



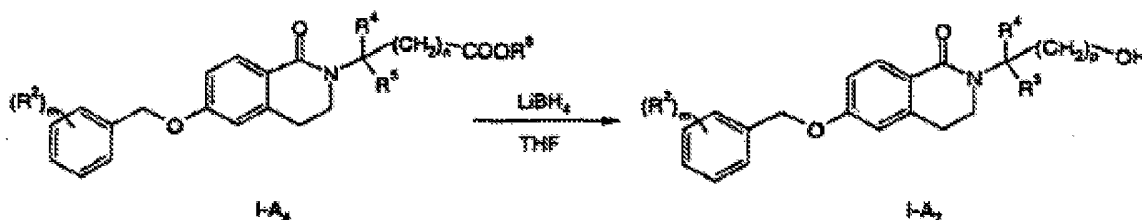
Os compostos de fórmula I-A₆, em que R³ representa -(CH₂)_p-CONR⁶R⁷, podem ser preparados fazendo reagir o ácido correspondente com uma amina de fórmula geral VIII. Activa-se o ácido com 1,1'-carbonil-di-imidazole (CDI), em N,N'-dimetilformamida (DMF) e acetato de amónio ou adiciona-se a amina (esquema 4).

Esquema 4



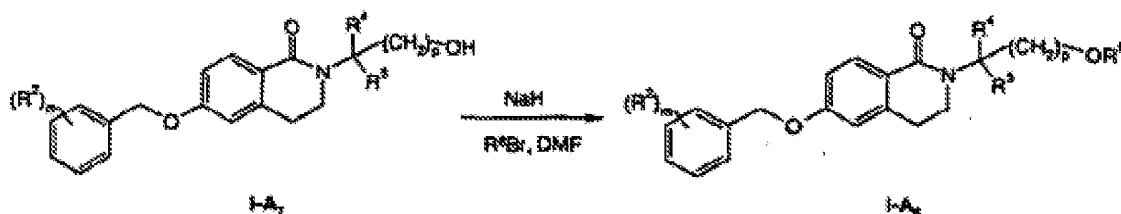
Alguns compostos de fórmula I-A₇, em que R³ representa -(CH₂)_p-OH, podem ser preparados a partir da redução do éster de fórmula geral I-A₄ correspondente com boro-hidreto de lítio em tetra-hidrofurano (esquema 5).

Esquema 5



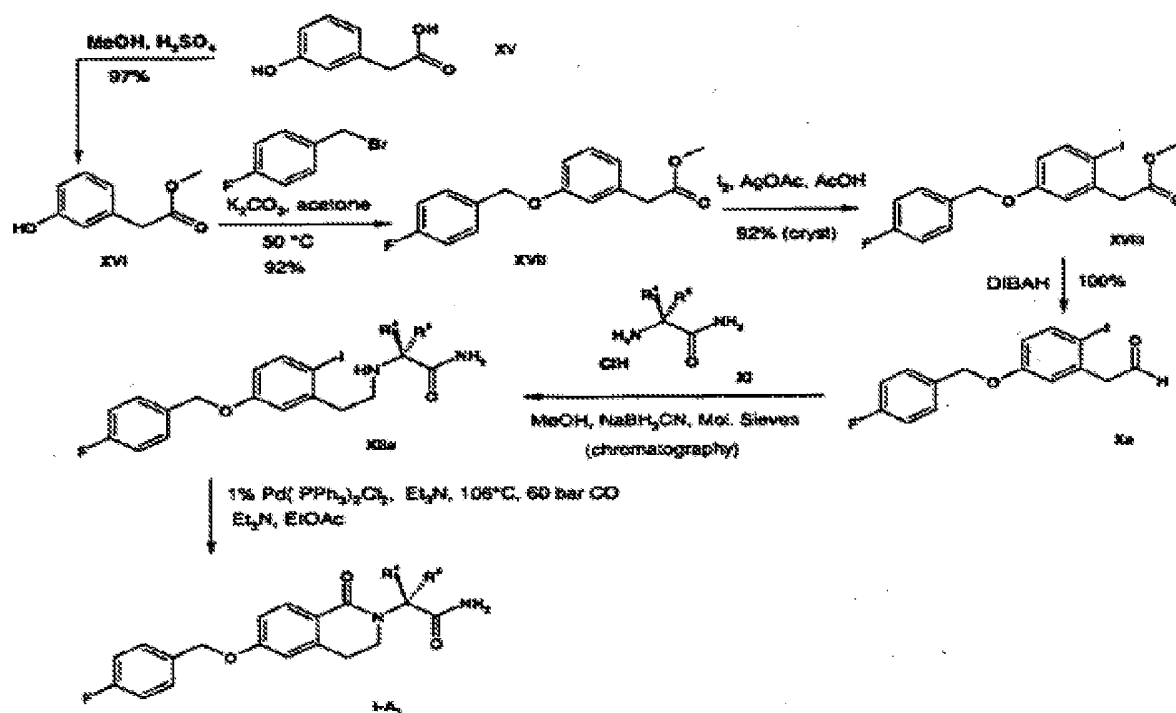
Os compostos de fórmula I-A₈, em que R³ representa -(CH₂)_p-OR⁸, em que R⁸ significa alquilo C₁-C₆, podem ser preparados a partir da alquilação do álcool correspondente com hidreto de sódio, na presença do agente de alquilação, por exemplo, R⁸Br (esquema 6).

Esquema 6



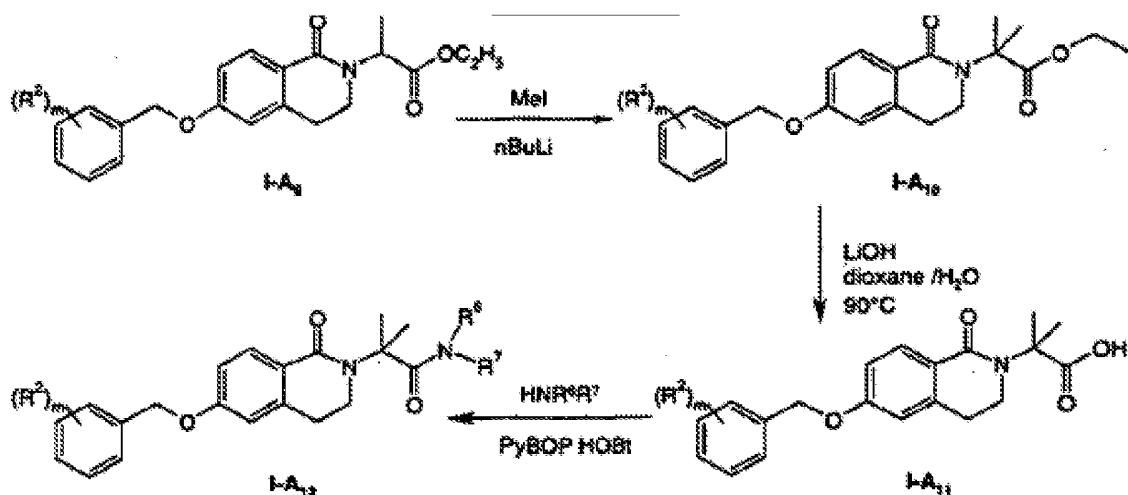
De acordo com a presente invenção, os compostos de fórmula geral I-A₂ podem ser produzidos por esterificação do ácido 3-hidroxifenil-acético XV com metanol e ácido sulfúrico e a formação de éter com o brometo de benzilo apropriado, na presença de uma base como carbonato de potássio. A iodação regio-selectiva com iodo em ácido acético e reagentes como acetato de prata e a redução do éster para aldeído com, por exemplo, hidreto de di-isobutilalumínio (DIBALH), conduz aos compostos de fórmula Xa. A aminação redutora com a α-aminoamida correspondente, num dissolvente como metanol e na presença de cianoboro-hidreto de sódio, origina o produto intermédio XIIa necessário para a carbonilação. A reacção de carbonilação-ciclização realiza-se, preferencialmente, a cerca de 106 °C, num dissolvente como acetato de etilo, na presença de uma base como trietilamina ou acetato de sódio e um catalisador de Pd como cloreto de bis(trifenilfosfino)-paládio II, para se obter os compostos de fórmula I-A₂ (esquema 7).

Esquema 7



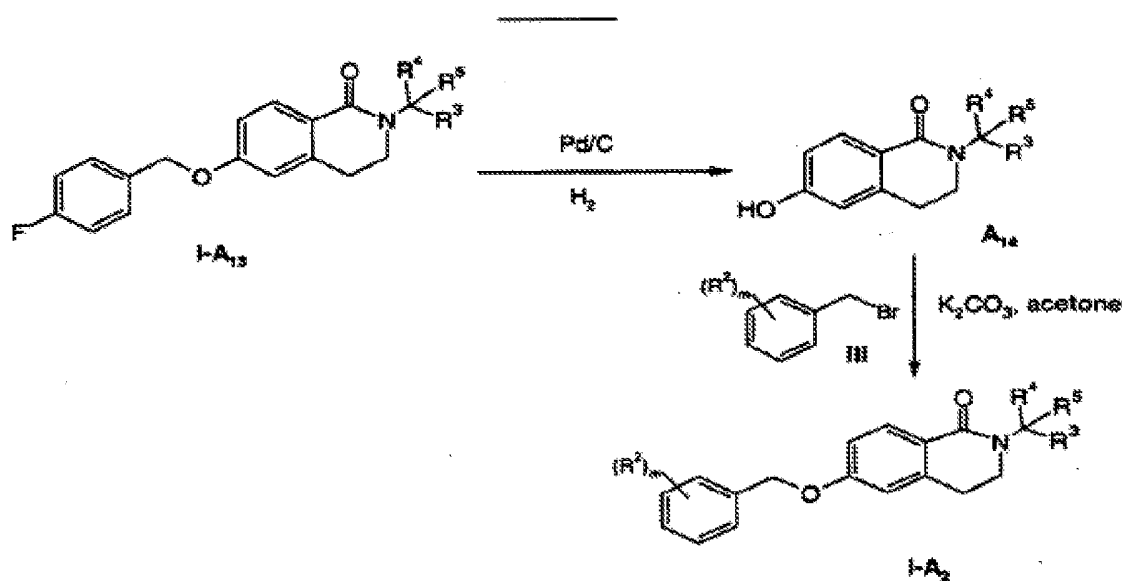
Alguns compostos de fórmula geral I-A₇, em que R⁴ e R⁵ representam metilo, podem ser preparados por alquilação do éster propiônico I-A₈ com bases como bis(trimetilsilil)amida de lítio, na presença de iodometano, para se obter o éster isobutírico I-A₁₀, que é saponificado com hidróxido de lítio, para se obter o ácido I-A₁₁. O acoplamento com a amina correspondente, na presença de agentes de activação como PiBOP e HOBT, origina a amida β,β-dimetilada (esquema 8).

Esquema 8



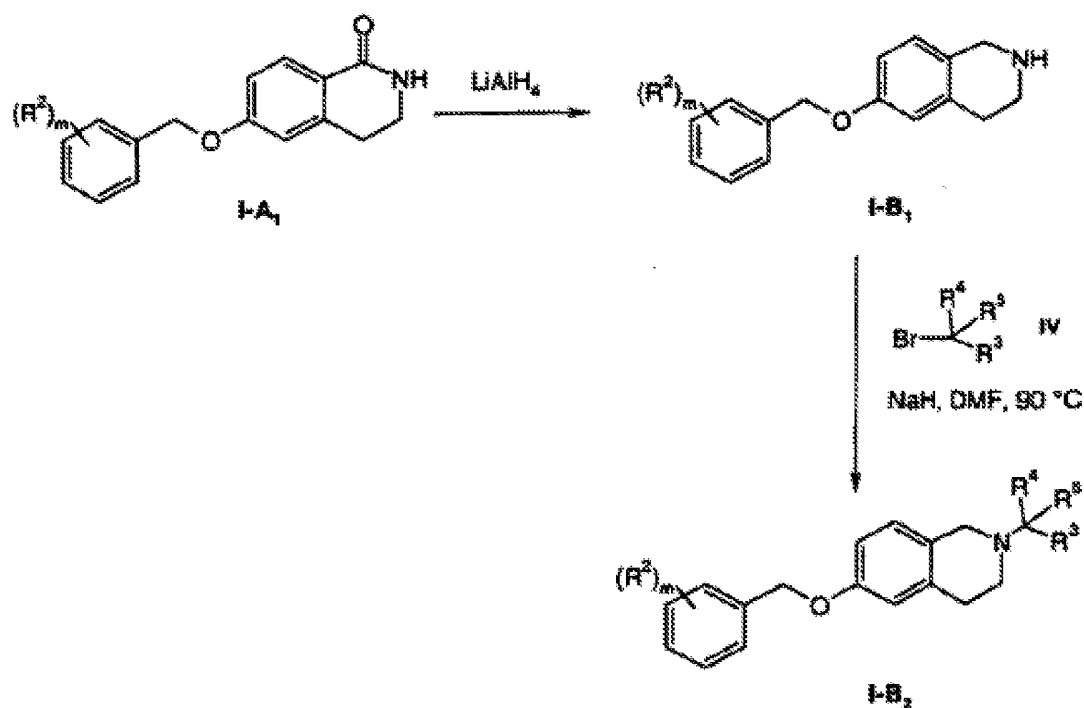
Outros derivados quirais ou não quirais podem ser preparados a partir do fenol A₁₄ quiral ou não quiral, que pode ser obtido por hidrogenação do composto enantiomericamente puro ou a partir da mistura racémica, respectivamente, tal como se mostra no esquema 9. A alquilação dos produtos fenólicos intermédios utilizando uma base como bicarbonato de potássio ou nas condições de Mitsunobu, abrem a possibilidade de se obter um maior número de compostos utilizando diferentes agentes de alquilação.

Esquema 9



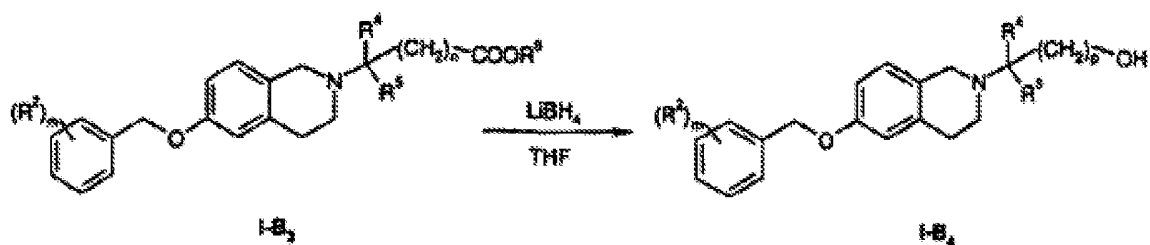
Os compostos de fórmula geral I-B₁, em que R¹ representa hidrogénio, podem ser produzidos por meio do tratamento de um derivado de fórmula I-A₁ com hidreto de alumínio e lítio, para se obterem compostos do tipo I-B. O derivado 6-benziloxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina de fórmula I-B₁, em que R¹ representa hidrogénio, é tratado com hidreto de sódio e um electrófilo de fórmula IV, num dissolvente como dimetilformamida, para se obter os compostos de fórmula I-B₂ (esquema 10):

Esquema 10



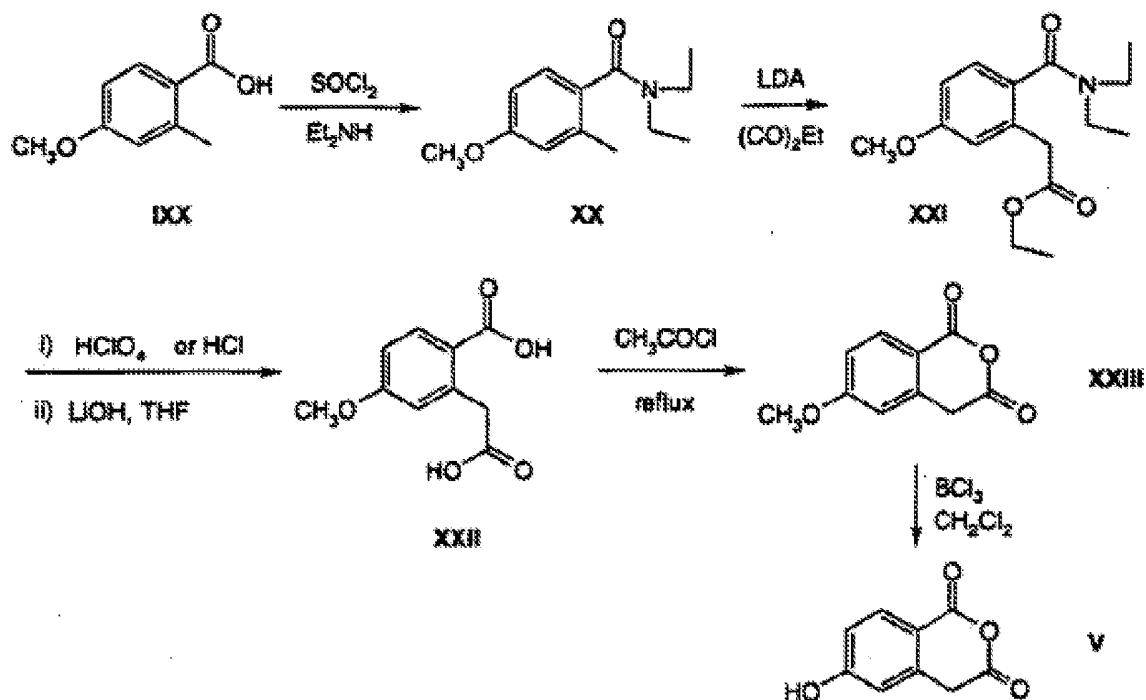
Os compostos de fórmula I-B, em que R³ representa $-(CH_2)_n-COOH$, $-(CH_2)_n-CONR^6R^7$, $-(CH_2)_p-OH$ ou $-(CH_2)_p-OR^8$, podem ser preparados por processos análogos aos descritos nos esquemas 3 a 6. Por exemplo, os compostos de fórmula I-B₄, em que R³ representa $-(CH_2)_p-OH$, podem ser preparados a partir da redução do éster correspondente de fórmula I-B₃ com boro-hidreto de lítio, em tetra-hidrofurano (esquema 11).

Esquema 11



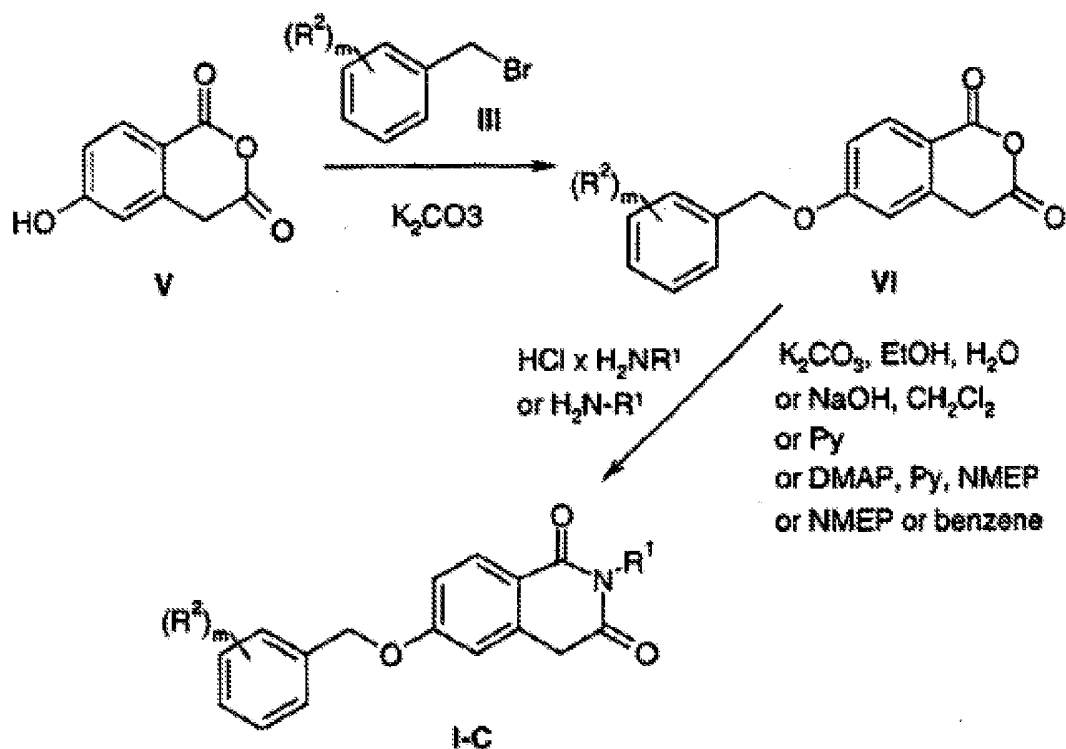
Os compostos de fórmula I-C podem ser preparados partindo de um derivado de 1,3-isocromanona de fórmula V. O esquema 12 descreve a síntese de um composto de fórmula V a partir de um ácido de fórmula IXX.

Esquema 12



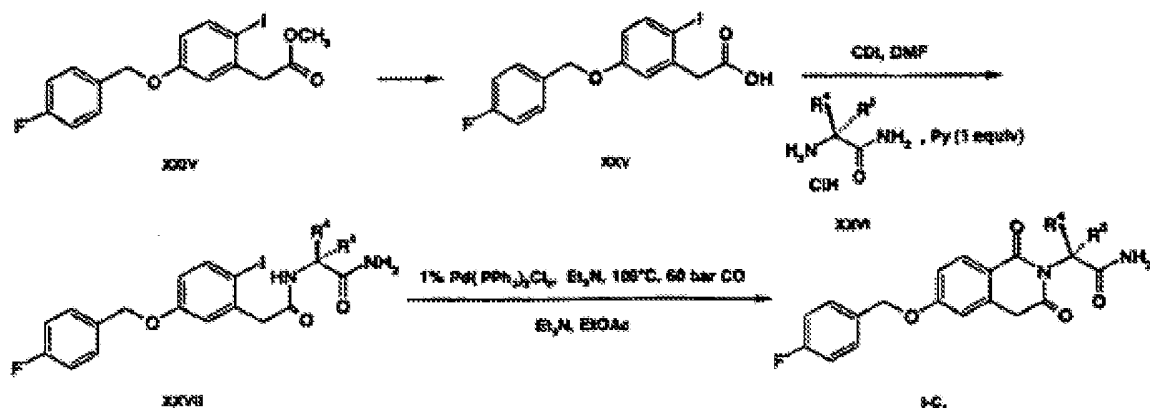
Os derivados de 6-benziloxi-1,3-isocromandiona de fórmula VI são então preparados por acoplamento com o brometo benzílico III apropriado, na presença de uma base como carbonato de potássio. Os compostos de fórmula I-C podem ser obtidos por reação de um composto de fórmula VI com uma amina de fórmula VII (ou um seu sal de cloridrato) em condições básicas ou aquecendo num dissolvente apropriado (esquema 13).

Esquema 13



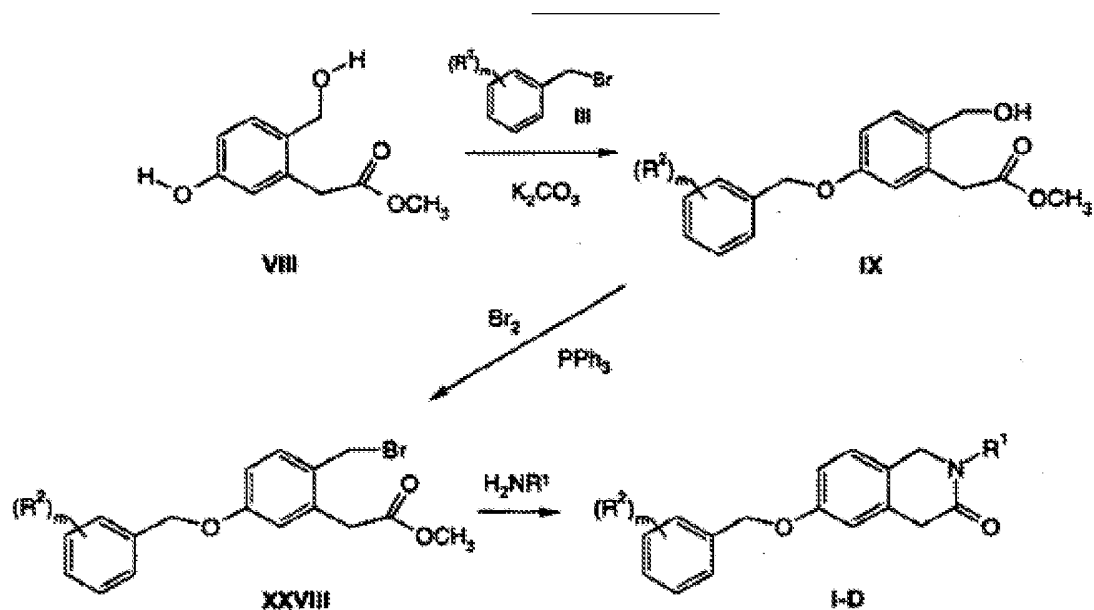
Os compostos de fórmula I-C₁, podem ser preparados por via de uma saponificação do éster metílico do ácido 5-(4-fluoro-benziloxi)-2-iodo-fenil]-acético XVIII (ver esquema 7) no ácido correspondente. O ácido é activado com 1,1'-carbonil-di-imidazole (CDI) em N,N'-dimetilformamida (DMF) e adiciona-se a correspondente α-aminoamida. Quando o sal de cloridrato da α-aminoamida é utilizado, é necessário adicionar à mistura reaccional um equivalente de uma base como piridina. O composto XXVII obtido é o adequado para a reacção de carbonilação-ciclização, que realiza-se, preferencialmente, a uma temperatura de 106 °C, num dissolvente como acetato de etilo, na presença de uma base como trietilamina ou acetato de sódio e um catalisador de Pd como cloreto de bis(trifenilfosfino)paládio II (esquema 14).

Esquema 14



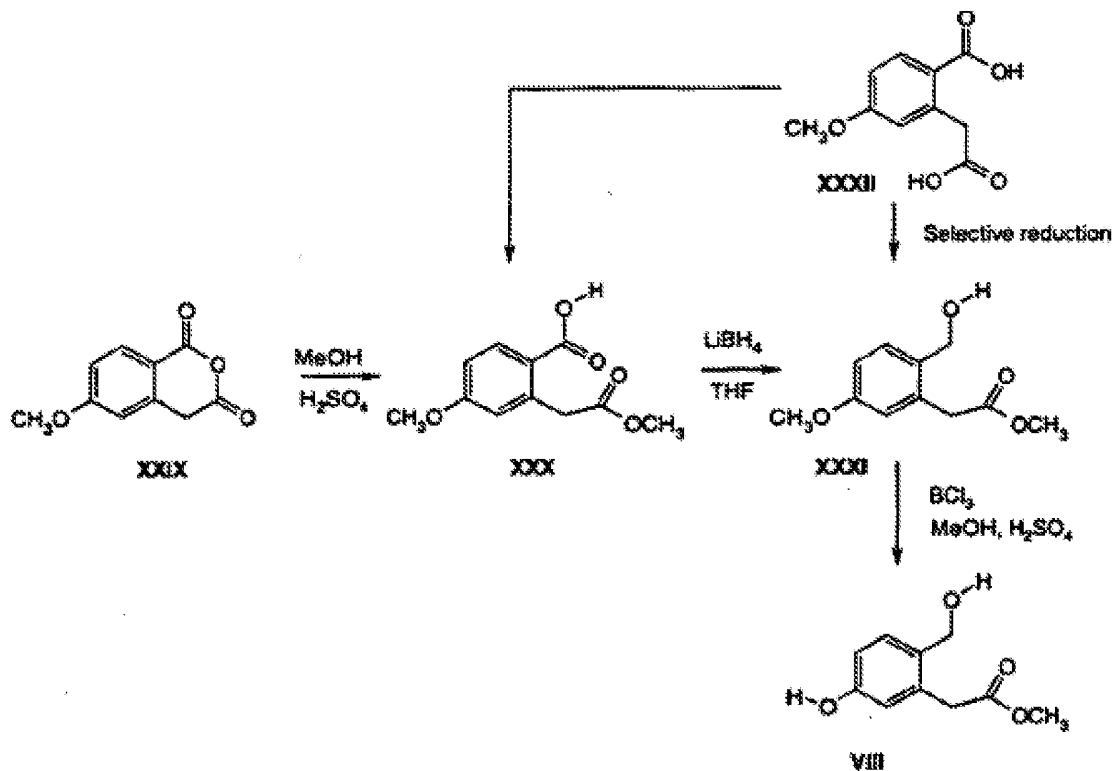
Os compostos de fórmula I-D podem ser preparados por acoplamento de um composto de fórmula VIII com um brometo benzílico III, na presença de uma base como carbonato de potássio, para se obter um composto de fórmula IX. Depois da bromação, este composto reage com uma amina apropriada de fórmula VII e sofre uma ciclização para se obter um composto de fórmula I-D (esquema 15).

Esquema 15



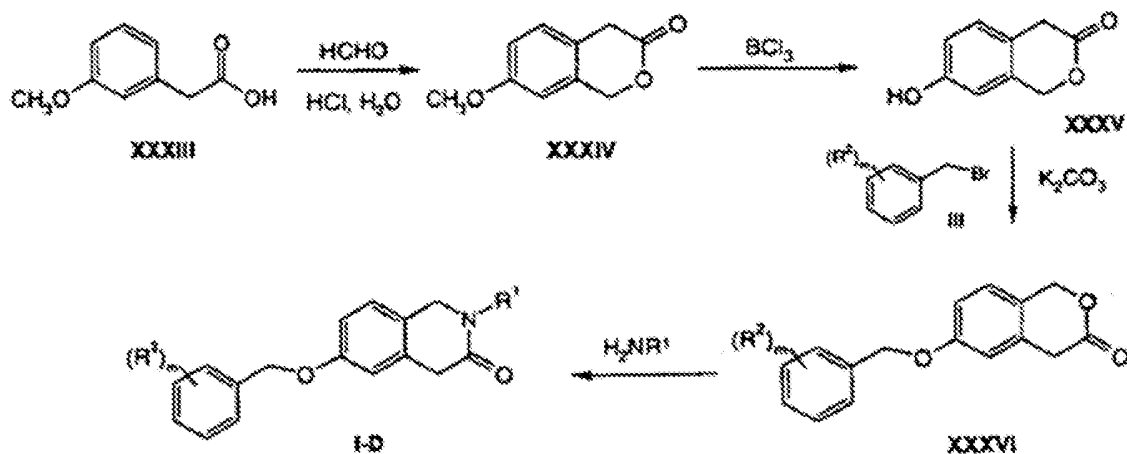
O composto de fórmula VII pode ser preparado seguindo o esquema 16.

Esquema 16



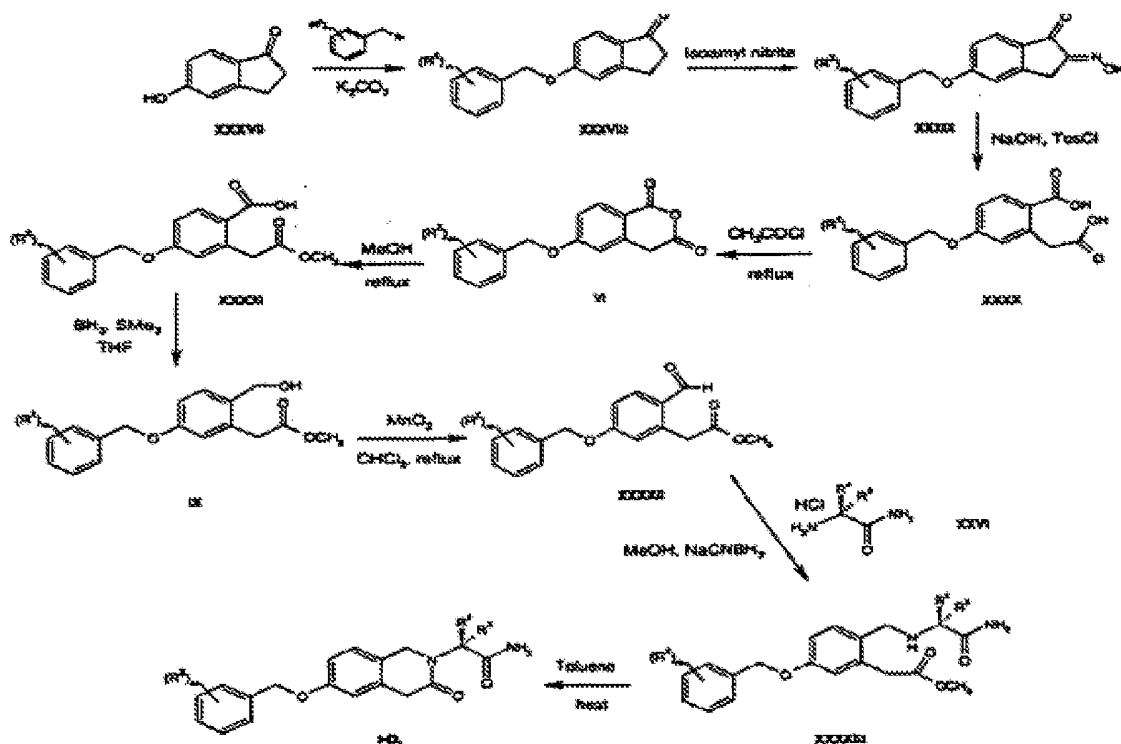
Alternativamente, os compostos de fórmula I-D podem ser preparados seguindo o esquema 17.

Esquema 17



Ainda outro processo de preparação dos compostos de fórmula I-D está ilustrado no esquema 18. Alquilou-se a 5-hidroxi-1-indanona com o brometo de benzilo apropriado, na presença de uma base como carbonato de potássio. Obtém-se o 5-benziloxi-2-oximinoindan-1-ona XXXIX por uma modificação de um processo já referido (Chakravarti e Swaminathan, J. Ind. Chem. Soc., 1934, 11, 101), utilizando nitrito de isoamilo em celulose metélica e HCl. Obteve-se o diácido por refluxo do composto isonitroso com cloreto de tolueno-*p*-sulfonilo e hidróxido de sódio, adição de mais hidróxido de sódio e prolongamento dos tempos de reacção, que originam directamente a hidrólise do nitrilo intermédio formado durante a reacção. O refluxo do diácido com cloreto de acetilo origina o anidrido homoftálico benzílico VI. Fez-se o refluxo de uma suspensão em metanol absoluto, durante 2 horas, para se obter a formação regio-selectiva do éster monometélico XXXXI desejado. A redução do ácido para um álcool com um complexo de borano-sulfureto de dimetilo, num dissolvente como THF e a oxidação do álcool com MnO₂, em CHCl₃ ou, preferencialmente, nas condições de Swern, origina o aldeído XXXXII, que é necessário para a aaminação redutora com a correspondente α -aminoamida, num dissolvente como metanol e na presença de cianoboro-hidreto de sódio, de modo a obter o precursor XXXXIII para a etapa final de ciclização. A ciclização pode ser obtida por aquecimento de XXXXIII, no seio de tolueno e, preferencialmente, com Deam-Stark, de modo a eliminar o metanol formado na reacção (esquema 18).

Esquema 18



Os sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico dos compostos de fórmula I podem ser produzidos facilmente de acordo com processos conhecidos *per se* e tendo em consideração a natureza do composto a ser convertido num sal. Os ácidos inorgânicos ou orgânicos, tais como, por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico ou ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfônico, ácido p-tolueno-sulfônico e similares são apropriados para a formação de sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico dos compostos básicos de fórmula I. Os compostos que contêm os metais alcalinos ou os metais alcalino-terrosos, por exemplo, sódio, potássio, cálcio, magnésio ou similares, as aminas básicas ou os aminoácidos básicos são apropriados para a formação de sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico dos compostos ácidos.

Os compostos de fórmula I e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, tal como já foi mencionado antes, são inibidores de monoamina-oxidase B e podem ser utilizados para o tratamento ou a prevenção de doenças em que os inibidores de MAO-B possam ser benéficos. Estas doenças incluem distúrbios neurológicos agudos e crónicos, distúrbios cognitivos e défices de memória. Os distúrbios neurológicos que se podem tratar são, por exemplo, processos degenerativos traumáticos ou crónicos do sistema nervoso, tal como, doença de Alzheimer, outros tipos de demência, deficiências cognitivas mínimas ou doença de Parkinson. Outras indicações incluem doenças psiquiátricas, tais como depressão, ansiedade, ataques de pânico, fobia social, esquizofrenia, distúrbios alimentares e metabólicos, tais como obesidade, assim como, prevenção e tratamento de síndromas de privação induzidos pelo abuso de álcool, nicotina e outros fármacos que causam dependências. Outras indicações que se podem tratar incluem o síndrome da deficiência da recompensa (G.M. Sullivan, pedido de patente internacional N°. WO 01/34172 A2), neuropatia periférica causada pela quimioterapia do cancro (G. Bobotas, pedido de patente internacional N°. WO 97/33572 A1) ou o tratamento de esclerose múltipla (R.Y. Harris, pedido de patente internacional N°. WO 96/40095 A1) e outras doenças neuro-inflamatórias.

Os compostos de fórmula I e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico são especialmente úteis para o tratamento e a prevenção da doença de Alzheimer e da demência senil.

A actividade farmacológica dos compostos foi analisada utilizando o seguinte método:

Os ADNc's que codificam MAO-A e MAO-B humanas foram transfectados temporariamente em células EBNA utilizando o processo descrito por E.-J. Schlaeger e K. Christensen (Transient Gene Expression in Mammalian Cells Grown in Serum-free Suspension Culture; Cytotechnology, 15: 1-13,1998). Após a transfecção, homogeneizaram-se as células por meio de um homogeneizador Polytron em tampão de Tris-HCl 20 mM, a pH 8,0, contendo EGTA 0,5 mM e fluoreto de fenilmetano-sulfonilo 0,5 mM. Obtiveram-se as membranas das células por centrifugação a 45.000 x g e, após duas etapas de lavagem com tampão Tris-HCl 20 mM, a pH 8,0, contendo EGTA 0,5 mM, eventualmente voltou-se a fazer uma suspensão das membranas no tampão anterior e armazenaram-se alíquotas a -80 °C até à sua utilização.

Avaliou-se a actividade enzimática de MAO-A e MAO-B em placas de 96 poços utilizando um ensaio espectrofotométrico adaptado do processo descrito por M. Zhou e N. Panchuk-Voloshina (A One-Step Fluorometric Method for the Continuous Measurement of Monoamine Oxidase Activity, Analytical Biochemistry, 253: 169-174, 1997). Em resumo, fez-se a incubação das alíquotas das membranas em tampão de fosfato de potássio 0,1 M, a pH 7,4, durante 30 min, a 37 °C, com ou sem várias concentrações dos compostos. Passado este período, começou a reacção enzimática por adição da tiramina do substrato de MAO em conjunto com 1 U/mL de peroxidase de rábano (Roche Biochemicals) e N-acetil-3,7-di-hidroxifenoxazina 80 µM (Amplex Red, Molecular Probes). Incubaram-se novamente as amostras durante 30 min, a 37 °C, num volume final de 200 µL e determinou-se então a absorvência a um comprimento de onda de 570 nm utilizando um leitor de placas SpectraMax (Molecular Devices). Determinou-se a absorvência de base (não específica) na presença de clorgilina 10 µM para MAO-A ou L-deprenilo 10 µM para MAO-B.

Os valores de CI_{50} , isto é, os valores da concentração de um composto de ensaio de fórmula I, necessários para inibir a actividade da enzima MAO-B de 50 % foram determinados a partir das curvas de inibição obtidas utilizando nove concentrações de inibidor em duplicado, ajustando os dados a uma equação logística de quatro parâmetros utilizando um programa de computador.

Os compostos da presente invenção são inibidores específicos de MAO-B. Os valores de CI_{50} dos compostos de fórmula I, tal como foram determinados no ensaio descrito antes, estão num intervalo de 10 μM ou menos, normalmente de 1 μM ou menos, idealmente 0,03 μM ou menos e, mais preferencialmente, 0,1 μM ou menos.

No quadro a seguir estão descritos alguns valores específicos de CI_{50} dos compostos preferidos.

Composto	CI_{50} MAO-B (μM)	CI_{50} MAO-A (μM)
6-(3-fluoro-benziloxi)-3,4-di-hi-dro-2H-isoquinolin-1-ona (exemplo 1)	0,104	5,24
2-[6-(3-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-aceta-mida (exemplo 6)	0,008	0,33
2-[6-(3-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-pro-pionamida (exemplo 7)	0,012	>10
6-(3-fluoro-benziloxi)-2-(2-hidroxi-1-metil-etil)-3,4-di-hidro-2H-iso-quinolin-1-ona (exemplo 8)	0,074	>10
[6-(3-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-aceto-	0,154	-

Composto	CI ₅₀ MAO-B (µM)	CI ₅₀ MAO-A (µM)
nitrilo (exemplo 12)		
6-(3-fluoro-benziloxi)-2-(2-metoxi-1-metil-etil)-3,4-di-hidro-2H-iso-quinolin-1-ona (exemplo 14)	0,063	4,22
3-[6-(3-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida (exemplo 19)	0,392	-
2-(R)-[6-(4-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida (exemplo 20)	0,012	>10
2-(S)-[6-(4-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida (exemplo 21)	0,018	>10
2-(S)-[6-(4-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-hidroxi-propionamida (exemplo 22)	0,020	>10
2-[6-(4-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-isobutiramida (exemplo 30)	1,13	-
2-[6-(3-fluoro-benziloxi)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida (exemplo 32)	0,013	>10
2-[6-(4-fluoro-benziloxi)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida (exemplo 37)	0,012	3,43
2-(2-etoxi-etil)-6-(3-fluoro-benziloxi)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina (exemplo 39)	0,097	>10
6-(4-fluoro-benziloxi)-2-(tetra-hidro-furan-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina (exemplo 42)	0,075	5,92
2-(R)-[6-(4-fluoro-benziloxi)-1,3-	0,058	>10

Composto	CI ₅₀ MAO-B (μM)	CI ₅₀ MAO-A (μM)
dioxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida (exemplo 45)		
2-(S)-[6-(4-fluoro-benziloxi)-3-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida (exemplo 47)	0,015	>10

Os compostos de fórmula I e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico podem ser utilizados como medicamentos, por exemplo, sob a forma de preparações farmacêuticas. As preparações farmacêuticas podem ser administradas oralmente, por exemplo, sob a forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drageias e cápsulas de gelatina mole e dura, soluções, emulsões ou suspensões. Contudo, a administração pode ser efectuada rectalmente, por exemplo, sob a forma de supositórios ou parentericamente, por exemplo, sob a forma de soluções para injecções.

Os compostos de fórmula I e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico podem ser tratados com veículos inorgânicos ou orgânicos, inertes sob o ponto de vista farmacêutico, para a produção de preparações farmacêuticas. A lactose, o amido de milho ou os seus derivados, o talco, o ácido esteárico ou os seus sais e similares, podem ser utilizados, por exemplo, como veículos para comprimidos, comprimidos revestidos, drageias e cápsulas de gelatina dura. Os veículos apropriados para cápsulas de gelatina mole são, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras, polióis semi-sólidos e líquidos e similares; consoante a natureza da substância activa, contudo, normalmente não são necessários veículos no caso das cápsulas de gelatina mole. Os veículos apropriados para a produção de soluções e de xaropes são, por exemplo, água, polióis, sacarose, açúcar invertido, glicose e similares. Podem utilizar-se adjuvantes, tal como, álcoois,

polióis, glicerol, óleos vegetais e similares, para soluções aquosas para injeção de sais solúveis em água dos compostos de fórmula I, mas, como regra geral, não são necessários. Os veículos apropriados para supositórios são, por exemplo, óleos naturais ou endurecidos, ceras, gorduras, polióis semi-líquidos ou líquidos e similares.

Além disso, as preparações farmacêuticas podem conter conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes de molhagem, emulsionantes, adoçantes, corantes, aromatizantes, sais para fazer variar a pressão osmótica, tampões, agentes que modificam o sabor ou antioxidantes. Podem também conter outras substâncias válidas sob o ponto de vista terapêutico.

Tal como foi mencionado antes, os medicamentos que contêm o composto de fórmula I ou os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico e excipientes inertes sob o ponto de vista terapêutico, constituem também um dos objectos da presente invenção, assim como um processo para a produção desses medicamentos que compreende o contacto de um ou mais compostos de fórmulas I ou os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico e, se desejado, uma ou mais substâncias válidas sob o ponto de vista terapêutico, numa forma de dosagem galénica, em conjunto com um ou mais veículos inertes sob o ponto de vista terapêutico.

A dosagem pode variar dentro de amplos limites e será obviamente ajustada às necessidades individuais em cada caso particular. Em geral, a dose efectiva para administração oral ou parentérica está entre 0,01-20 mg/kg/dia, sendo preferida uma dose de 0,1-10 mg/kg/dia para todas as indicações descritas. A dose diária para um ser humano adulto que pese 70 kg estará, de acordo com isto, entre 0,7-1400 mg por dia, preferencialmente, entre 7 e 700 mg por dia.

Os exemplos que se seguem são dados a título de ilustração da presente invenção. Não devem ser considerados como limitando o âmbito da invenção, mas meramente como sendo representativos dela.

Exemplo 1

6-(3-Fluoro-benziloxi)-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona

a) 6-Metoxi-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona

Adicionou-se, cuidadosamente, ácido sulfúrico (82,6 mL), a 0 °C, a 5-metoxi-1-indanona (25 g, 154 mmole), em benzeno (400 mL), seguido de azida de sódio (18 g, 277,4 mmole). Aqueceu-se a mistura resultante a 60 °C, durante 24 h. Depois de se arrefecer para a temperatura ambiente, evaporou-se o benzeno e diluiu-se a mistura resultante com água e extraiu-se com diclorometano. Depois da secagem da camada orgânica com MgSO₄, a filtração e a evaporação, obteve-se o produto sob a forma de um sólido branco, após purificação por cromatografia (SiO₂, gradiente de acetato de etilo/n-hexano de 1:1 a 4:1 v:v) (13,2 g, 49 %). EM: m/e = 177,2 (M⁺).

b) 6-Hidroxi-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona

Dissolveu-se a 6-metoxi-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona (10 g, 56,4 mmole), em ácido bromídrico a 48 % em água (126 mL) e fez-se o refluxo durante 72 h a 95 °C. Depois de se arrefecer para 0 °C, adicionou-se uma solução saturada de hidróxido de amónio e extraiu-se a mistura com acetato de etilo. Após secagem da camada orgânica com MgSO₄, a filtração e a evaporação, purificou-se o resíduo por cromatografia (SiO₂, gradiente de CH₂Cl₂/MeOH de 1:0 a 9:1 v:v), para se

obter o álcool do título, sob a forma de um sólido castanho (6 g, 65 %). EM: $m/e = 162,2$ ($M-H^+$).

c) 6-(3-Fluoro-benziloxi)-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona

Aqueceu-se a 90 °C, durante 8 h, uma mistura de 6-hidroxi-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,400 g, 2,44 mmole), brometo de 3-fluorobenzilo (0,509 g, 2,69 mmole), carbonato de potássio (0,372 g, 2,69 mmole) e N,N-dimetilformamida (5 mL). Adicionou-se água e lavou-se o precipitado resultante com éter de dietilo e depois secou-se em vácuo, para se obter o composto do título (0,580 g, 87 %). EM: $m/e = 272,3$ ($M+H^+$).

Exemplo 2

Éster etílico do ácido 2-[6-(3-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propiónico

Aqueceu-se a 70 °C, durante 1 h, uma mistura de 6-(3-fluoro-benziloxi)-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,100 g, 0,369 mmole) e hidreto de sódio (55 %, 22 mg, 0,51 mmole), no seio de N,N'-dimetilformamida. Depois, adicionou-se 2-bromopropionato de etilo (0,072 mL, 0,55 mmole) e aqueceu-se a mistura resultante a 80 °C, durante a noite. Depois de se arrefecer para a temperatura ambiente, adicionou-se água e extraiu-se a mistura reaccional com diclorometano. Após a secagem da camada orgânica com $MgSO_4$, a filtração e a evaporação, purificou-se o resíduo por cromatografia (SiO_2 , gradiente de hexano/acetato de etilo de 1:0 a 3:2, v:v), para se obter o composto do título, sob a forma de um sólido branco (0,095 g, 69 %). EM: $m/e = 372,3$ ($M+H^+$).

Exemplo 3

Ácido 2-[6-(3-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propiónico

Agitou-se à temperatura ambiente, durante 2 h, uma mistura do éster etílico do ácido 2-[6-(3-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propiónico (0,087 g, 0,234 mmole) (exemplo 2) e hidróxido de lítio (0,0062 g, 0,258 mmole), em água e tetra-hidrofurano (1:1 v:v, 9 mL). Evaporou-se o THF e acidificou-se a mistura para pH 3-4 com HCl 0,1 N. Após a extracção com acetato de etilo, a secagem da camada orgânica com MgSO_4 , a filtração e a evaporação, obteve-se um sólido branco (0,080 g, 99 %). EM: m/e = 342,1 (M-H^+).

Exemplo 4

Éster etílico do ácido [6-(3-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-acético

Tal como descrito para o exemplo 2, converteu-se a 6-(3-fluoro-benziloxi)-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,300 g, 1,1 mmole) no composto do título (0,270 g, 68 %), utilizando bromoacetato de etilo em vez de 2-bromopropionato de etilo (0,183 mL, 1,66 mmole). EM: m/e = 358,3 (M+H^+).

Exemplos 5

Ácido [6-(3-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-acético

Tal como descrito para o exemplo 3, converteu-se o éster etílico do ácido 6-(3-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-acético (0,270 g, 0,775 mmole) (exemplo

4) no composto do título, que se obteve sob a forma de um sólido branco (0,247 mg, 99 %).

EM: $m/e = 328,1$ ($M-H^+$).

Exemplo 6

2-(6-(3-Fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-acetamida

Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 0,5 horas, uma mistura do ácido [6-(3-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-acético (0,245 mg, 0,744 mmole) e 1,1'-carbonil-di-imidazole (0,229 mg, 1,41 mmole), em N,N'-dimetilformamida (6 mL). Adicionou-se acetato de amónio (0,917 g, 11 mole) e agitou-se a mistura, durante 2 h. Adicionou-se água e extraiu-se a mistura com acetato de etilo. A secagem e a evaporação do dissolvente deixou um sólido, que recristalizou no seio de acetato de etilo e éter. EM: $m/e = 329,3$ ($M+H^+$).

Exemplo 7

2-[6-(3-Fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

Tal como descrito no exemplo 6, converteu-se o ácido 2-[6-(3-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propiónico (0,080 g, 0,232 mmole) (exemplo 3) no composto do título, que se obteve sob a forma de um sólido branco (0,069 mg, 87 %). EM: $m/e = 343,3$ ($M+H^+$).

Exemplo 8

6-(3-Fluoro-benziloxi)-2-(2-hidroxi-1-metil-etil)-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona

Diluiu-se o ácido 2-[6-(3-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propiónico (ver exemplo 3) (0,029 g, 0,058 mmole) em tetra-hidrofurano (0,5 mL) e adicionou-se um complexo de sulfureto de borano-metilo (0,017 mL, 0,175 mmole), a -20 °C. Agitou-se a mistura durante 2 h, desde -20 °C até à temperatura ambiente. Adicionou-se metanol e os dissolventes evaporaram-se em vácuo. Purificou-se o sólido resultante formado por cromatografia (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH a 9:1 v:v), para se obter o composto do título, sob a forma de um sólido branco (0,018 g, 94 %). EM: m/e = 330,4 (M+H⁺).

Exemplo 9

6-(3-Fluoro-benziloxi)-2-(2-hidroxi-etil)-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona

Tal como descrito para o exemplo 8, converteu-se o ácido 6-(3-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-acético (0,030 g, 0,091 mmole) (exemplo 5) no composto do título (0,018 g, 62 %). EM: m/e = 316,3 (M+H⁺).

Exemplo 10

2-[6-(4-Fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

a) 6-(4-Fluoro-benziloxi)-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona

Tal como descrito para o exemplo 1c, preparou-se a 6-(4-fluoro-benziloxi)-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona a partir de uma mistura de 6-hidroxi-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona

(0,200 g, 1,22 mmole), brometo de 4-fluorobenzilo (0,151 mL, 1,22 mmole), carbonato de potássio e N,N-dimetilformamida (0,237 g, 72 %). EM: m/e = 271,2 (M^+).

b) Éster etílico do ácido 2-[6-(4-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propiónico

Tal como descrito para o exemplo 2, converteu-se a 6-(4-fluoro-benziloxi)-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,200 g, 0,737 mmole) no composto do título (0,240 g, 88 %). EM: m/e = 372,3 ($M+H^+$).

c) Ácido 2-[6-(4-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propiónico

Tal como descrito para o exemplo 3, converteu-se o éster etílico do ácido 2-[6-(4-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propiónico (0,240 g, 0,65 mmole) no composto do título (0,153 g, 69 %). EM: m/e = 344,3 ($M+H^+$).

d) 2-[6-(4-Fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

Tal como descrito para o exemplo 6, converteu-se o ácido 2-[6-(4-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propiónico (0,100 g, 0,291 mmole) no composto do título (0,088 g, 88 %). EM: m/e = 343,3 ($M+H^+$).

Exemplo 11

2-[6-(3,4-Difluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

a) 6-(3,4-Fluoro-benziloxi)-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona

Tal como descrito para o exemplo 1c, preparou-se a 6-(3,4-fluoro-benziloxi)-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona a partir de uma mistura de 6-hidroxi-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,200 g, 1,2 mmole), brometo de 3,4-fluoro-benzilo (0,158 mL, 1,22 mmole), carbonato de potássio e N,N-dimetilformamida (0,184 g, 51 %). EM: m/e = 322,3 (M+H⁺).

b) Éster etílico do ácido 2-[6-(3,4-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propiónico

Tal como descrito para o exemplo 2, converteu-se a 6-(3,4-fluoro-benziloxi)-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,170 g, 0,588 mmole) no composto do título (0,132 g, 58 %). EM: m/e = 390,3 (M+H⁺).

c) Ácido 2-[6-(3,4-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propiónico

Tal como descrito para o exemplo 3, converteu-se o éster etílico do ácido 2-[6-(4-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propiónico (0,130 g, 0,334 mmole) no composto do título (0,110 g, 92 %). EM: m/e = 362,3 (M+H⁺).

d) 2-[6-(3,4-Difluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

Tal como descrito para o exemplo 6, converteu-se o ácido 2-[6-(3,4-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquino-

lin-2-il]-propiónico (0,100 g, 0,277 mmole) no composto do título (0,078 g, 78%). EM: m/e = 361,2 (M+H⁺).

Exemplo 12

[6-(3-Fluoro-benziloxi-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)]-acetonitrilo

Tal como descrito para o exemplo 2, converteu-se a 6-(3-fluoro-benziloxi)-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,200 g, 0,74 mmole) no composto do título (0,090 g, 40 %), utilizando 2-bromoacetonitrilo (0,06 mL, 0,96 mmole) em vez de 2-bromopropionato de etilo. EM: m/e = 311,2 (M+H⁺).

Exemplo 13

2-[1-Oxo-6-(4-trifluorometil-benziloxi)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

a) 6-(4-Trifluorometil-benziloxi)-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona

Tal como descrito para o exemplo 1c, preparou-se a 6-(4-trifluorometil-benziloxi)-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona a partir de uma mistura de 6-hidroxi-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,200 g, 1,22 mmole), brometo de 4-fluorobenzilo (0,381 g, 1,59 mmole), carbonato de potássio e N,N-dimetilformamida (0,365 g, 93 %). EM: m/e = 322,3 (M+H⁺).

b) Éster etílico do ácido 2-[1-oxo-6-(4-trifluorometil-benziloxi)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propiónico

Tal como descrito para o exemplo 2, converteu-se a 6-(4-trifluorometil-benziloxi)-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona

(0,170 g, 0,558 mmole) no composto do título (0,132 g, 58 %).
EM: m/e = 390,3 (M+H⁺).

c) Ácido 2-[1-oxo-6-(4-trifluorometil-benziloxi)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propiónico

Tal como descrito para o exemplo 3, converteu-se o éster etílico do ácido 2-(1-oxo-6-(4-trifluorometil-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propiónico (0,130 g, 0,33 mmole) no composto do título (0,110 g, 91 %). EM: m/e = 394,3 (M+H⁺).

d) 2-[1-Oxo-6-(4-trifluorometil-benziloxi)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

Tal como descrito para o exemplo 6, converteu-se o ácido 2-(6-(4-trifluorometil-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propiónico (0,050 g, 0,127 mmole) no composto do título (0,020 g, 40 %). EM: m/e = 393,2 (M+H⁺).

Exemplo 14

6-(3-Fluoro-benziloxi)-2-(2-metoxi-1-metil-etil)-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona

A uma mistura de 6-(3-fluoro-benziloxi)-2-(2-hidroxi-1-metil-etil)-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,020 g, 0,061 mmole) e hidreto de sódio (55 %, 2,2 mg, 0,067 mmole), em N,N'-dimetilformamida (0,2 mL), adicionou-se iodeto de metilo (0,009 mL, 0,152 mmole). Adicionou-se água e extraiu-se a mistura reaccional com acetato de etilo. Depois da secagem da camada orgânica com MgSO₄, a filtração e a evaporação, purificou-se o resíduo por cromatografia (SiO₂, hexano/acetato de etilo a 9:1 v:v), para se obter o composto do

título, sob a forma de um sólido branco (0,0095 g, 43 %). EM: $m/e = 344,4$ ($M+H^+$).

Exemplo 15

2-(R)-[6-(3-Fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]propionamida

Separou-se o composto racémico obtido no exemplo 7 por CLAR quiral (Chiralpac AD, EtOH a 20 %/heptano, 280 nm. Fluxo 1,0 mL). Pico A: Tempo de retenção 55,33 Min. EM: $m/e = 343,3$ ($M+H^+$). $[\alpha]_D = +125,48$ ($c = 0,3539$ g/100 mL)

Exemplo 16

6-(3-Fluoro-benziloxi)-2-(2-metoxi-etil)-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona

Tal como descrito para o exemplo 2, converteu-se a 6-(3-fluoro-benziloxi)-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,100 g, 0,37 mmole) no composto do título (0,052 g, 42 %), utilizando éter metílico de 2-bromoetilo (0,055 mL, 0,59 mmole) em vez de 2-bromopropionato de etilo. EM: $m/e = 330,3$ ($M+H^+$).

Exemplo 17

3-[6-(3-Fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionitrilo

Tal como descrito para o exemplo 2, converteu-se a 6-(3-fluoro-benziloxi)-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,100 g, 0,37 mmole) no composto do título (0,048 g, 40 %), utilizando 3-bromopropionitrilo (0,079 mL, 0,59 mmole) em vez de 2-bromopropionato de etilo. EM: $m/e = 325,4$ ($M+H^+$).

Exemplo 18

2-[6-(4-Fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-acetamida

Tal como descrito para o exemplo 6, converteu-se o ácido 6-(4-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-acético (0,200 g, 0,607 mmole) (exemplo 10c) no composto do título (0,140 g, 70 %) EM: m/e = 329,4 (M+H⁺).

Exemplo 19

3-[6-(3-Fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

a) Éster etílico do ácido 3-[6-(3-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propiónico

Tal como descrito para o exemplo 2, converteu-se a 6-(3-fluoro-benziloxi)-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,100 g, 0,37 mmole) no composto do título (0,045 g, 33 %), utilizando 3-bromo-propionato de etilo (0,075 mL, 0,59 mmole) em vez de 2-bromo-propionato de etilo. EM: m/e = 372,3 (M+H⁺).

b) Ácido 3-[6-(3-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propiónico

Tal como descrito para o exemplo 3, converteu-se o éster etílico do ácido 3-[6-(3-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propiónico (0,040 g, 0,108 mmole) no composto do título (0,033 g, 89 %). EM: m/e = 342,1 (M-H⁺).

c) 3-[6-(3-Fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

Tal como descrito para o exemplo 6, converteu-se o ácido 3-[6-(3-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propiónico (0,030 g, 0,087 mmole) no composto do título (0,024 g, 80 %). EM: m/e = 343,3 ($M+H^+$).

Exemplo 20

2-(R)-[6-(4-Fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

a) Éster metílico do ácido (3-hidroxi-fenil)-acético

Dissolveu-se o ácido 3-hidroxifenilacético (111 g, 735,84 mmole), em atmosfera de árgon, em 1.000 mL de metanol e depois adicionou-se ácido sulfúrico (31,5 mL, 588,6 mmole). Aqueceu-se a mistura castanha (70 °C), durante 3 horas, a esta temperatura e depois arrefeceu-se até à temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura num evaporador rotativo e depois arrefeceu-se para 0 °C. Adicionou-se, com agitação, 250 mL de água e 70 g de $NaHCO_3$, até o pH ser de, aproximadamente, 7. Adicionou-se 250 mL de água e 500 mL de acetato de etilo. Prosseguiu-se a agitação durante 20 minutos. Separaram-se as fases orgânicas e extraiu-se a camada aquosa com 250 mL de acetato de etilo. A secagem sobre sulfato de magnésio e a concentração num evaporador rotativo, originou um óleo castanho (118 g, 97 %), que se secou numa bomba. EM: m/e = 165 ($M-H^+$).

b) Éster metílico do ácido [3-(4-fluoro-benziloxil-fenil)]-acético

Dissolveu-se o éster metílico do ácido (3-hidroxi-fenil)-acético (157 g, 610,1 mmole), em atmosfera de árgon,

em 510 mL de acetona e depois adicionou-se carbonato de potássio (109,6 g, 793,23 mmole), seguido, 10 minutos mais tarde, de 78,9 mL de brometo de 4-fluorobenzilo (78,9 mL, 640,6 mmole). Aqueceu-se a mistura incolor à temperatura de refluxo (50 °C), durante 48 horas a esta temperatura e depois arrefeceu-se para a temperatura ambiente. Filtrou-se a mistura reaccional através de um funil com filtro e concentrou-se o filtrado num evaporador rotativo, para se obter um óleo, que se dissolveu em 170 mL de diclorometano e 200 mL de uma solução saturada de NH_4Cl . Separou-se a fase orgânica e extraiu-se a camada aquosa com diclorometano. A secagem sobre sulfato de magnésio e a concentração num evaporador rotativo originaram um óleo acastanhado, que se secou numa bomba (160 g, 96 %). EM: $m/e = 275$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

c) Éster metílico do ácido [5-(4-fluoro-benziloxi)-2-iodo-fenil]-acético

Dissolveu-se o éster metílico do ácido [3-(4-fluoro-benziloxi)-fenil]-acético (157,4 g, 572 mmole, 1,0), em atmosfera de árgon, em 1,57 L de ácido acético e depois adicionou-se, em porções, iodo (145,2 g 572,4 mmole) e acetato de prata (95,5 g, 572,45 mmole) e agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente, durante a noite. Eliminou-se da mistura reaccional o iodeto de prata formado, por filtração, e lavou-se com ácido acético. Verteu-se o filtrado em água com gelo e recolheu-se o precipitado por filtração e lavou-se com água. Dissolveu-se o sólido em acetato de etilo e lavou-se a solução, sucessivamente, com água, salmoura saturada, uma solução de NaOH 2M e uma solução saturada de tio-sulfato de sódio. A secagem sobre sulfato de magnésio e a concentração num evaporador rotativo originaram um óleo viscoso, que cristalizou (209,7 g, 92 %). EM: $m/e = 399$ ($\text{M}-\text{H}^+$).

d) [5-(4-Fluoro-benziloxi)-2-iodo-fenil]-acetaldeído

Dissolveu-se éster metílico do ácido [5-(4-fluoro-benziloxi)-2-iodo-fenil]-acético (12,6 g, 31,4 mmole), em atmosfera de árgon, em 126 mL de diclorometano e depois, a -78 °C, adicionou-se, gota a gota, hidreto de isobutil-alumínio (29,1 mL, 34,8 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a -78 °C, durante 6 h, até que a CCF indicou o fim da reacção. Adicionou-se uma solução saturada de NH₄Cl e deixou-se a mistura reaccional voltar à temperatura ambiente. Adicionou-se diclorometano, separou-se a fase orgânica e extraiu-se a camada aquosa com diclorometano. A secagem sobre sulfato de magnésio e a concentração num evaporador rotativo originaram um aldeído (12 g, 100 %), que foi utilizado na etapa seguinte sem mais purificação.

e) 2(R)-{2-[5-(4-Fluoro-benziloxi)-2-iodo-fenil]-etilamino}-propionamida

Num frasco de fundo redondo de 500 mL, equipado com um agitador magnético, carregou-se o gás inerte de cloridrato de H-D-alanina-NH₂ (4,49 g, 36,1 mmole), dissolveu-se, em atmosfera de árgon, em 175 mL metanol e depois adicionaram-se 12 g de peneiros moleculares (0,4 nM), seguido de cianoboro-hidreto de sódio (1,65 g, 26,25 mmole). Agitou-se a mistura incolor, durante 20 minutos e adicionou-se uma solução de [5-(4-fluoro-benziloxi)-2-iodo-fenil]-acetaldeído (12,1 g, 32,8 mmole), em 175 mL de metanol. Agitou-se a mistura reaccional amarela clara, durante a noite, à temperatura ambiente. A filtração e a concentração num evaporador rotativo originaram um sólido, que foi purificado através de uma coluna de gel de sílica, utilizando como eluentes hexano/acetato de etilo a 1/1 e MeCl₂/MeOH a 9/1, para se obter duas fracções (7,25 g,

50 %) de um sólido branco puro e 1 g de outro composto mais impuro que cristalizou utilizando acetato de etilo, para se obter 550 mg de um sólido branco (num total de 7,8 g, rendimento de 55 %). EM: m/e = 443,2 ($M+H^+$).

f) 2(R)-[6-(4-Fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-iso-quinolin-2-il]-propionamida

Carregou-se a autoclave, sob um fluxo de árgon, com 2-(R)-{2-[5-(4-fluoro-benziloxi)-2-iodo-fenil]-etilamino}-propionamida (7,25 g, 16,3 mmole), trietilamina (4,57 mL, 32,7 mmole), cloreto de bis(trifenilfosfino)paládio II (115,1 mg, 0,164 mmole) com a ajuda de 100 mL de acetato de etilo. Depois selou-se a autoclave, esvaziou-se duas vezes com uma ligeira agitação (150 rpm), até 0,2 bar e pressurizou-se com 8 bar de árgon, depois pressurizou-se três vezes com 20 bar de monóxido de carbono e ventilou-se e, finalmente, pressurizou-se com 60 bar de monóxido de carbono. Agitou-se a mistura reaccional (500 rpm) e aqueceu-se até 105 °C e realizou-se a carbonilação a uma pressão constante, total, de 60 bar, durante 22 h. Depois do arrefecimento, ventilou-se a autoclave e mudou-se a atmosfera de CO por esvaziamento até, aproximadamente 0,2 bar e pressurizou-se, quatro vezes, a 8 bar de árgon. Filtrou-se a solução clara resultante, lavou-se com acetato de etilo e adicionou-se uma solução saturada de NH_4Cl e extraiu-se a fase aquosa num funil de separação com acetato de etilo e depois lavaram-se as fases orgânicas combinadas com 250 mL de água desionizada e reduziram-se a um peso total de 5,1 g por evaporação rotativa. A recristalização em 4 mL de acetato de etilo/ Et_2O a ~3/1 e depois com 4 mL de acetato de etilo, originou 4,28 g, 76 % de um sólido branco. EM: m/e = 343,2 ($M+H^+$).

$[\alpha]_D = +141,3$ (c = 0, 1,0941 g/100 mL) (CH_2Cl_2)

Exemplo 21

2(S)-[6-(4-Fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquino-
lin-2-il]-propionamida

a) 2(S)-{2-[5-(4-Fluoro-benziloxi)-2-iodo-fenil]-etilami-
no}propionamida

Tal como descrito para o exemplo 20e, preparou-se o composto do título (500 mg, 42 %), a partir de uma mistura de cloridrato de H-L-alanina-NH₂ (0,370 g, 2,9 mmole), cianoboro-hidreto de sódio (136 mg, 2,16 mmole) e uma solução de [5-(4-fluoro-benziloxi)-2-iodo-fenil]-acetaldeído (1 g, 2,7 mmole), em 30 mL de metanol. EM: m/e = 443,2 (M+H⁺).

b) 2(S)-[6-(4-Fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-iso-
quinolin-2-il]-propionamida

Tal como descrito para o exemplo 20f, preparou-se o composto do título (250 mg, 65 %) a partir de uma mistura de 2-(S)-{2-[5-(4-fluoro-benziloxi)-2-iodo-fenil]-etilamino}-propionamida (500 mg, 1,13 mmole), trietilamina (0,229 mL, 2,26 mmole), cloreto de bis(trifenilfosfino)paládio II (79 mg, 0,113 mmole), em 5 mL de acetato de etilo. EM: m/e = 343,2 (M+H⁺).

[α]_D = -145,01 (c = 0,10482 g/100 mL) (CH₂Cl₂)

Exemplo 22

2(S)-[6-(4-Fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquino-
lin-2-il]-3-hidroxi-propionamida

a) 2(S)-{2-[5-(4-Fluoro-benziloxi)-2-iodo-fenil]-etilami-
no}-3-hidroxi-propionamida

Tal como descrito para o exemplo 20e, preparou-se o composto do título (880 mg, 71,7 %) a partir de uma mistura de cloridrato de amida de L-serina (417 mg, 2,9 mmole), cianoboro-hidreto de sódio (136 mg, 2,16 mmole) e uma solução de [5-(4-fluoro-benziloxi)-2-iodo-fenil]-acetaldeído (1 g, 2,7 mmole), em 31 mL de metanol. EM: m/e = 459,2 (M+H⁺).

b) 2-(S)-[6-(4-Fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-hidroxi-propionamida

Tal como descrito para o exemplo 20f, preparou-se o composto do título (37 mg, 32 %) a partir de uma mistura de 2(S)-{2-[5-(4-fluoro-benziloxi)-2-iodo-fenil]-etilamino}-3-hidroxi-propionamida (150 mg, 0,327 mmole), trietilamina (0,091 mL, 0,655 mmole), cloreto de bis(trifenilfosfino)-paládio II (3,5 mg, 0,005 mmole), em 5 mL acetato de etilo. EM: m/e = 359,2 (M+H⁺).

Exemplo 23

2(S)-[6-(4-Fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-4-metilsulfanil-butiramida

a) 2(S)-{2-[5-(4-Fluoro-benziloxi)-2-iodo-fenil]-acetilamino}-4-metilsulfanil-butiramida

Tal como descrito para o exemplo 20e, preparou-se o composto do título (648 mg, 48 %) a partir de uma mistura de cloridrato de H-metionina-NH₂ (548,3 mg, 2,97 mmole), cianoboro-hidreto de sódio (136 mg, 2,16 mmole) e uma solução de [5-(4-fluoro-benziloxi)-2-iodo-fenil]-acetaldeído (1 g, 2,7 mmole), em 31 mL de metanol. EM: m/e = 503,2 (M+H⁺).

b) 2-(S)-[6-(4-Fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-4-metilsulfanil-butiramida

Tal como descrito para o exemplo 20f, preparou-se o composto do título (100 mg, 76 %) a partir de uma mistura de 2-(S)-{2-[5-(4-fluoro-benziloxi)-2-iodo-fenil]-acetilamino}-4-metilsulfanil-butiramida (164 mg, 0,327 mmole), trietilamina (0,091 mL, 0,655 mmole), cloreto de bis(trifenilfosfino)-paládio II (3,5 mg, 0,005 mmole) em 5 mL de acetato de etilo. EM: m/e = 403,4 (M+H⁺).

Exemplo 24

2-(R)-[6-(4-Fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-hidroxi-propionamida

a) 2-(R)-{2-[5-(4-Fluoro-benziloxi)-2-iodo-fenil]-etilamino}-3-hidroxi-propionamida

Tal como descrito para o exemplo 20e, preparou-se o composto do título (118 mg, 40 %) a partir de uma mistura de cloridrato de amida de serina D(+) (100 mg, 0,71 mmole), cianoboro-hidreto de sódio (32,6 mg, 0,52 mmole) e uma solução de [5-(4-fluoro-benziloxi)-2-iodo-fenil]-acetaldeído (240 mg, 0,648 mmole) em 7 mL de metanol. EM: m/e = 459,4 (M+H⁺).

b) 2-(R)-[6-(4-Fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-hidroxi-propionamida

Tal como descrito para o exemplo 20f, preparou-se o composto do título (30 mg, 34 %) a partir de uma mistura de 2-(R)-{2-[5-(4-fluoro-benziloxi)-2-iodo-fenil]-etilamino}-3-hidroxi-propionamida (115 mg, 0,251 mmole), trietilamina (0,070 mL, 0,502 mmole), cloreto de bis(trifenilfosfino)-

paládio II (3,5 mg, 0,005 mmole), em 4,5 mL de acetato de etilo. EM: m/e = 359,2 (M+H⁺).

Exemplo 25

Amida do ácido 2-(S)-[6-(4-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-4-metil-pentanóico

a) Amida do ácido 2-(S)-{2-[5-(4-fluoro-benziloxi)-2-iodo-fenil]-etilamino}-4-metil-pentanóico

Tal como descrito para o exemplo 20e, preparou-se o composto do título (373 mg, 77 %) a partir de uma mistura de cloridrato de amida de L-leucina (188 mg, 1,13 mmole), cianoboro-hidreto de sódio (51,6 mg, 0,821 mmole) e uma solução de [5-(4-fluoro-benziloxi)-2-iodo-fenil]-acetaldeído (380 mg, 1,03 mmole), em 12 mL de metanol. EM: m/e = 485,2 (M+H⁺).

b) Amida do ácido 2-(S)-[6-(4-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-4-metil-pentanóico

Tal como descrito para o exemplo 20f, preparou-se o composto do título (120 mg, 41 %) a partir de uma mistura de amida do ácido 2-(S)-{2-[5-(4-fluoro-benziloxi)-2-iodo-fenil]-etilamino}-4-metil-pentanóico (370 mg, 0,764 mmole), trietilamina (0,213 mL, 1,53 mmole), cloreto de bis(trifenil-fosfino)paládio II (5,4 mg, 0,008 mmole), em 7 mL de acetato de etilo. EM: m/e = 385,3 (M+H⁺).

Exemplo 26

2-(S)-[6-(4-Fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquino-
lin-2-il]-butiramida

a) 2-(S)-{2-[5-(4-Fluoro-benziloxi)-2-iodo-fenil]-acetil-
amino}-butiramida

Tal como descrito para o exemplo 20e, preparou-se o composto do título (280 mg, 22 %) a partir de uma mistura de cloridrato de L-aminobutiramida (411 mg, 2,97 mmole), ciano-boro-hidreto de sódio (136 mg, 2,16 mmole) e uma solução de [5-(4-fluoro-benziloxi)-2-iodo-fenil]-acetaldeído (1 g, 2,7 mmole), em 31 mL de metanol. EM: m/e = 457,3 (M+H⁺).

b) 2-(S)-[6-(4-Fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-iso-
quinolin-2-il]-butiramida

Tal como descrito para o exemplo 20f, preparou-se o composto do título (50 mg, 48 %) a partir de uma mistura de 2-(S)-{2-[5-(4-fluoro-benziloxi)-2-iodo-fenil]-acetilamino}-butiramida (138 mg, 0,293 mmole), trietilamina (0,082 mL, 0,586 mmole), cloreto de bis(trifenilfosfino)paládio II (4,1 mg, 0,0059 mmole), em 2,5 mL de acetato de etilo. EM: m/e = 357,2 (M+H⁺).

Exemplo 27

2-(R)-[6-(4-Fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquino-
lin-2-il]-3-fenil-propionamida

a) 2-(R)-{2-[5-(4-Fluoro-benziloxi)-2-iodo-fenil]-etilami-
no}-3-fenil-propionamida

Tal como descrito para o exemplo 20e, preparou-se o composto do título (293 mg, 56,5 %) a partir de uma mistura

de cloridrato de H-fenilalanina-NH₂ (220,6 mg, 1,1 mmole), cianoboro-hidreto de sódio (50,3 mg, 0,8 mmole) e uma solução de [5-(4-fluoro-benziloxi)-2-iodo-fenil]-acetaldeído (370 mg, 1,0 mmole) em 11,5 mL de metanol. EM: m/e = 519,3 (M+H⁺).

b) 2-(R)-[6-(4-Fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-fenil-propionamida

Tal como descrito para o exemplo 20f, preparou-se o composto do título (72 mg, 32 %) a partir de uma mistura de 2-(R)-{2-[5-(4-fluoro-benziloxi)-2-iodo-fenil]-etilamino}-3-fenil-propionamida (280 mg, 0,540 mmole), trietilamina (0,109 mL, 1,08 mmole), cloreto de bis(trifenilfosfino)paládio II (8,1 mg, 0,012 mmole) em 10 mL de acetato de etilo. EM: m/e = 419,3 (M+H⁺).

Exemplo 28

2(S)-[6-(4-Fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-metil-butiramida

a) 2-(S)-{2-[5-(4-Fluoro-benziloxi)-2-iodo-fenil]-etilamino}-3-metil-butiramida

Tal como descrito para o exemplo 20e, preparou-se o composto do título (332 mg, 71 %) a partir de uma mistura de cloridrato de H-valina-NH₂ (172,3 mg, 1,12 mmole), cianoboro-hidreto de sódio (52 mg, 0,821 mmole) e uma solução de [5-(4-fluoro-benziloxi)-2-iodo-fenil]-acetaldeído (380 g, 1,03 mmole) em 12 mL de metanol. EM: m/e = 471,0 (M+H⁺).

b) 2-(S)-[6-(4-Fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-metil-butiramida

Tal como descrito para o exemplo 20f, preparou-se o composto do título (210 mg, 81 %) a partir de uma mistura de 2-(S)-{2-[5-(4-fluoro-benziloxi)-2-iodo-fenil]-etilamino}-3-metil-butiramida (330 mg, 0,702 mmole), trietilamina (0,142 mL, 1,403 mmole), cloreto de bis(trifenilfosfino)paládio II (5 mg, 0,007 mmole) em 7 mL de acetato de etilo. EM: m/e = 371,3 (M+H⁺).

Exemplo 29

2-(S)-[6-(4-Fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-fenil-propionamida

a) 2-(S)-{2-[5-(4-Fluoro-benziloxi)-2-iodo-fenil-etilamino]-3-fenil-propionamida

Tal como descrito para o exemplo 20e, preparou-se o composto do título (171 mg, 33,5 %) a partir de uma mistura de amida de L-fenilalanina (180 mg, 1,1 mmole), cianoboro-hidreto de sódio (50,3 mg, 0,8 mmole) e uma solução de [5-(4-fluoro-benziloxi)-2-iodo-fenil]-acetaldeído (370 mg, 1,0 mmole) em 11,5 mL de metanol. EM: m/e = 519,2 (M+H⁺).

b) 2-(S)-[6-(4-Fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-fenil-propionamida

Tal como descrito para o exemplo 20f, preparou-se o composto do título (43 mg, 31 %) a partir de uma mistura de 2-(S)-{2-[5-(4-fluoro-benziloxi)-2-iodo-fenil]-etilamino}-3-fenil-propionamida (175 mg, 0,338 mmole), trietilamina (0,068 mL, 0,675 mmole), cloreto de bis(trifenilfosfino)paládio II (5,1 mg, 0,007 mmole) em 7 mL de acetato de etilo. EM: m/e = 419,3 (M+H⁺).

Exemplo 30

2-[6-(4-Fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-isobutiramida

a) Éster etílico do ácido 2-[6-(4-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-2-metil-propiónico

Dissolveu-se éster etílico do ácido 2-[6-(4-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propiónico (Exemplo 10b, 365 mg, 0,983 mmole) em THF (3,5 mL) e a -78 °C, adicionou-se bis(trimetilsilil)amida de potássio (7,8 mL, 3,9 mmole) seguido, 15 min mais tarde, de iodeto de metilo (0,368 mL, 5,89 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a -78 °C, durante 5 horas. Adicionou-se cloreto de amónio e extraiu-se a mistura reaccional com diclorometano. Secaram-se as fases orgânicas sobre sulfato de sódio e evaporaram-se. Purificou-se o produto impuro por cromatografia em coluna (de hexano a hexano/acetato de etilo a 1:1), para se obter 288 mg (76 %) do produto. EM: m/e = 386,2 (M+H⁺).

b) Ácido 2-[6-(4-Fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-2-metil-propiónico

Agitou-se, a 50 °C, durante a noite, uma mistura de éster etílico do ácido 2-[6-(4-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-2-metil-propiónico (220 mg, 0,571 mmole) e hidróxido de lítio (274 mg, 11,41 mmole) em água e dioxano (1:1 v:v, 5 mL). Evaporou-se o dioxano e acidificou-se a mistura para um pH 3-4 com HCl 0,1 N. Após a extracção com acetato de etilo, a secagem da camada orgânica com sulfato de magnésio, a filtração e a evaporação, obteve-se um sólido branco (196 g, 96 %). EM: m/e = 356,1 (M-H⁺).

c) 2-[6-(4-Fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-isobutiramida

Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 10 min, uma mistura de ácido 2-[6-(4-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-2-metil-propiónico (175 mg, 0,490 mmole) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tripirrolidino-fosfónio (PiBOP, 382 mg, 0,735 mmole) e butanol (99,3 mg, 0,735 mmole) em N,N'-dimetilformamida (6 mL). Adicionou-se cloreto de amónio (52,4 mg, 0,979 mmole) e agitou-se a mistura durante 2 h. Adicionou-se água e extraiu-se a mistura com acetato de etilo. Lavou-se sucessivamente a fase orgânica com hidrogenocarbonato de sódio a 10 % e HCl 0,1 M. A secagem e a evaporação do dissolvente, originaram um sólido que recristalizou com acetato de etilo e éter (120 mg, 69 %). EM: m/e = 357,2 (M+H⁺).

Exemplo 31

2-[6-(2-Fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

a) 2-(6-Hidroxi-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-propionamida

Dissolveu-se 2-[6-(4-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida (exemplo 10) (3 g, 8,76 mmole) em etanol anidro (150 mL) e sob uma corrente de árgon, adicionou-se paládio em carvão a 10 % (93 mg, 0,0876 mmole). Retirou-se o árgon e substituiu-se por hidrogénio. Agitou-se a mistura reaccional durante a noite e, depois da retirada do hidrogénio por substituição com árgon, abriu-se o sistema e filtrou-se a mistura reaccional para eliminar o paládio e concentrou-se. Após a concentração, obteve-se o composto sob

a forma de um sólido branco (2,17 g, 100 %). EM: m/e = 232,8 (M-H⁺).

b) 2-[6-(2-Fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

Dissolveu-se 2-(6-hidroxi-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-propionamida (50 mg, 0,213 mmole) em acetona anidra (1 mL) e adicionou-se carbonato de potássio (38,3 mg, 0,276 mmole) seguido de brometo de 2-fluorobenzilo (42,36 mg, 0,224 mmole). Agitou-se a mistura durante a noite. Adicionou-se água e apareceu um precipitado. Filtrou-se o precipitado e obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido branco (58 mg, 79 %). EM: m/e = 343,2 (M+H⁺).

Exemplo 32

2-[6-(3-Cloro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

Tal como descrito para o exemplo 31b, converteu-se 2-(6-hidroxi-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-propionamida (50 mg, 0,213 mmole) no composto do título (41 mg, 54%), utilizando brometo de etil-3-clorobenzilo em vez de brometo de 2-fluorobenzilo. EM: m/e = 359,1 (M+H⁺).

Exemplo 33

2(R)-[6-(2,6-Difluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

a) 2(R)-(6-Hidroxi-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-propionamida

Tal como descrito para o exemplo 31a, converteu-se 2(R)-[6-(4-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquino-lin-2-il]-propionamida (1,54 g, 4,49 mmole) no composto do título (0,894 mg, 84 %). EM: m/e = 232,8 (M-H⁺).

b) 2(R)-[6-(2,4-Difluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

Tal como descrito para o exemplo 31b, converteu-se 2(R)-(6-hidroxi-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-propionamida (40 mg, 0,171 mmole) no composto do título (40 mg, 65 %), utilizando brometo de 2,4-difluorobenzilo em vez de brometo de 2-fluorobenzilo. EM: m/e = 361,3 (M+H⁺).

Exemplo 34

2(R)-[6-(2-Fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquino-lin-2-il]-propionamida

Tal como descrito para o exemplo 31b, converteu-se 2(R)-(6-hidroxi-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-propionamida (40 mg, 0,171 mmole) no composto do título (49 mg, 83 %), utilizando brometo de 2-fluorobenzilo. EM: m/e = 343,2 (M+H⁺).

Exemplo 35

2(R)-[6-(2,3-Difluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

Tal como descrito para o exemplo 31b, converteu-se 2(R)-(6-hidroxi-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-propionamida (40 mg, 0,171 mmole) no composto do título (40 mg, 65

%), utilizando brometo de 2,3-difluorobenzilo em vez de brometo de 2-fluorobenzilo. EM: m/e = 361,2 (M+H⁺).

Exemplo 36

2(R)-[6-(2,6-Difluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

Tal como descrito para o exemplo 31b, converteu-se 2(R)-(6-hidroxi-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-propionamida (40 mg, 0,171 mmole) no composto do título (20 mg, 33 %), utilizando brometo de 2,6-difluorobenzilo em vez de brometo de 2-fluorobenzilo. EM: m/e = 361,3 (M+H⁺).

Exemplo 37

2(R)-[6-(3-Ciano-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

Tal como descrito para o exemplo 31b, converteu-se 2(R)-(6-hidroxi-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-propionamida (40 mg, 0,171 mmole) no composto do título (50 mg, 84 %), utilizando α-bromo-m-toluolnitrilo em vez de brometo de 2-fluorobenzilo. EM: m/e = 350,3 (M+H⁺).

Exemplo 38

2(R)-[6-(3,4-Difluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

Tal como descrito para o exemplo 31b, converteu-se 2(R)-(6-hidroxi-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-propionamida (80 mg, 0,342 mmole) no composto do título (90 mg, 73

%), utilizando brometo de 3,4-difluorobenzilo em vez de brometo de 2-fluorobenzilo. EM: m/e = 361,3 (M+H⁺).

Exemplo 39

2(R)-[6-(3,5-Difluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

Tal como descrito para o exemplo 31b, converteu-se 2(R)-(6-hidroxi-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-propionamida (40 mg, 0,171 mmole) no composto do título (53 mg, 86 %), utilizando brometo de 3,5-difluorobenzilo em vez de brometo de 2-fluorobenzilo. EM: m/e = 361,2 (M+H⁺).

Exemplo 40

2(R)-[6-(3-Fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

Tal como descrito para o exemplo 31b, converteu-se 2(R)-(6-hidroxi-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-propionamida (80 mg, 0,342 mmole) no composto do título (97 mg, 83 %), utilizando brometo de 3-fluorobenzilo em vez de brometo de 2-fluorobenzilo. EM: m/e = 343,2 (M+H⁺).

Exemplo 41

2(S)-[6-(3-Fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

a) 2(S)-(6-Hidroxi-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-propionamida

Tal como descrito para o exemplo 31a, converteu-se 2(S)-[6-(4-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida (200 mg, 0,584 mmole) no composto do título (0,130 mg, 100 %). EM: m/e = 235,3 (M-H⁺).

b) 2(S)-[6-(3-Fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

Tal como descrito para o exemplo 31b, converteu-se 2(S)-(6-hidroxi-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-propionamida (45 mg, 0,192 mmole) no composto do título (66 mg, 100 %), utilizando brometo de 3-fluorobenzilo em vez de brometo de 2-fluorobenzilo. EM: m/e = 343,2 (M+H⁺).

Exemplo 42

2(S)-[6-(3,4-Difluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

Tal como descrito para o exemplo 31b, converteu-se 2(S)-(6-hidroxi-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-propionamida (27 mg, 0,115 mmole) no composto do título (20 mg, 48 %), utilizando brometo de 3,4-difluorobenzilo em vez de brometo de 2-fluorobenzilo. EM: m/e = 361,3 (M+H⁺).

Exemplo 43

6-(3-Fluoro-benziloxi)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina

Aqueceu-se a 60 °C, durante 8 h, uma mistura de 6-(3-fluoro-benziloxi)-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona (1,2 g, 4,423 mmole) e hidreto de alumínio e lítio (0,337 g, 8,84 mmole) em tetra-hidrofurano (24 mL). Adicionou-se água e uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 15 % e extraiu-se a

mistura com acetato de etilo. Após a secagem da camada orgânica com MgSO_4 , a filtração e a evaporação, obteve-se um óleo (1,14 g, 99 %). EM: $m/e = 258,0$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Exemplo 44

2-[6-(3-fluoro-benziloxi)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

A uma mistura de 6-(3-fluoro-benziloxi)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina (0,200 g, 0,78 mmole) e carbonato de potássio (0,215 mg, 1,56 mmole) em acetona, adicionou-se 2-bromo-propionamida (0,142 mg, 0,936 mmole) e agitou-se a mistura resultante durante a noite à temperatura ambiente. A mistura, após filtração e evaporação, foi purificada por cromatografia (SiO_2 , hexano/ Et_2O a 3:2 v:v), para se obter o composto do título, sob a forma de um sólido branco (0,189 g, 74 %). EM: $m/e = 329,3$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Exemplo 45

Éster etílico do ácido 2-[6-(3-fluoro-benziloxi)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propiónico

Tal como descrito para o exemplo 44, converteu-se 6-(3-fluoro-benziloxi)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina (0,300 g, 1,16 mmole) no composto do título (0,338 g, 81 %), utilizando 2-bromopropionato de etilo (0,182 mL, 1,39 mmole) em vez de 2-bromopropionamida. EM: $m/e = 358,3$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Exemplo 46

2-[6-(4-Fluoro-benziloxi)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-
acetamida

a) 6-(4-Fluoro-benziloxi)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina

Tal como descrito para o exemplo 43, preparou-se o composto do título (1,86 g, 98 %) a partir de uma mistura de 6-(4-fluoro-benziloxi)-3,4-di-hidro-2H-isoquinolin-1-ona (2 g, 7,37 mmole) e hidreto de alumínio e lítio (0,559 g, 14,74 mmole) em tetra-hidrofurano. EM: m/e = 258,0 (M+H⁺).

b) 2-[6-(4-Fluoro-benziloxi)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-
acetamida

Tal como descrito para o exemplo 44, converteu-se 6-(4-fluoro-benziloxi)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina (0,300 g, 1,16 mmole) no composto do título (0,338 g, 81 %), utilizando 2-bromoacetamida (0,191 mg, 1,39 mmole) em vez de 2-bromopropionamida. EM: m/e = 315,3 (M+H⁺).

Exemplo 47

2-[6-(3-Fluoro-benziloxi)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-
acetamida

Tal como descrito para o exemplo 44, converteu-se 6-(3-fluoro-benziloxi)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina (0,300 g, 1,16 mmole) no composto do título (0,218 g, 60 %), utilizando 2-bromoacetamida (0,191 mg, 1,39 mmole) em vez de 2-bromopropionamida. EM: m/e = 315,3 (M+H⁺).

Exemplo 48

3-[6-(4-Fluoro-benziloxi)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-
propionamida

Tal como descrito para o exemplo 44, converteu-se 6-(4-fluoro-benziloxi)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina (0,100 g, 0,39 mmole) no composto do título (0,099 g, 77 %), utilizando 3-bromo-propionamida (0,071 g, 0,47 mmole) em vez de 2-bromopropionamida. EM: m/e = 329,4 (M+H⁺).

Exemplo 49

2-[6-(4-Fluoro-benziloxi)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-
propionamida

Tal como descrito para o exemplo 44, converteu-se 6-(4-fluoro-benziloxi)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina (0,200 g, 0,78 mmole) no composto do título (0,170 g, 67 %), utilizando 2-bromopropionamida (0,142 g, 0,93 mmole). EM: m/e = 329,3 (M+H⁺).

Exemplo 50

3-[6-(3-Fluoro-benziloxi)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-
propionamida

Tal como descrito para o exemplo 44, converteu-se 6-(3-fluoro-benziloxi)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina (0,100 g, 0,39 mmole) no composto do título (0,089 g, 70 %), utilizando 3-bromopropionamida (0,071 g, 0,47 mmole) em vez de 2-bromopropionamida. EM: m/e = 329,3 (M+H⁺).

Exemplo 51

2-(2-Etoxi-etil)-6-(3-fluoro-benziloxi)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina

Tal como descrito para o exemplo 44, converteu-se 6-(3-fluoro-benziloxi)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina (0,100 g, 0,39 mmole) no composto do título (0,075 g, 59 %), utilizando éter etílico de 2-bromoetilo (0,072 g, 0,47 mmole) em vez de 2-bromopropionamida. EM: m/e = 330,4 (M+H⁺).

Exemplo 52

6-(4-Fluoro-benziloxi)-2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina

Tal como descrito para o exemplo 44, converteu-se 6-(4-fluoro-benziloxi)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina (0,100 g, 0,39 mmole) no composto do título (0,054 g, 44 %), utilizando éter metílico de 2-bromoetilo (0,044 mL, 0,47 mmole) em vez de 2-bromopropionamida. EM: m/e = 316,3 (M+H⁺).

Exemplo 53

6-(4-Fluoro-benziloxi)-2-(4,4,4-trifluoro-butil)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina

Tal como descrito para o exemplo 44, converteu-se 6-(4-fluoro-benziloxi)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina (0,100 g, 0,39 mmole) no composto do título (0,065 g, 46 %), utilizando 1-bromo-4,4,4-trifluorobutano (0,089 g, 0,47 mmole) em vez de 2-bromopropionamida. EM: m/e = 368,3 (M+H⁺).

Exemplo 54

6-(4-Fluoro-benziloxi)-2-(tetra-hidro-furan-2-ilmetil)-
1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina

Tal como descrito para o exemplo 44, converteu-se 6-(4-fluoro-benziloxi)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina (0,100 g, 0,39 mmole) no composto do título (0,029 g, 22 %) utilizando brometo de tetra-hidrofurfurilo (0,077 g, 0,47 mmole) em vez de 2-bromopropionamida. EM: m/e = 342,3 (M+H⁺).

Exemplo 55

2-(2-Etoxi-etil)-6-(4-fluoro-benziloxi)-1,2,3,4-tetra-hidro-
isoquinolina

Tal como descrito para o exemplo 44, converteu-se 6-(4-fluoro-benziloxi)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina (0,100 g, 0,39 mmole) no composto do título (0,048 g, 39 %), utilizando éter etílico de 2-bromoetilo (0,072 g, 0,47 mmole) em vez de 2-bromopropionamida. EM: m/e = 330,6 (M+H⁺).

Exemplo 56

Éster metílico do ácido 3-[6-(4-fluoro-benziloxi)-3,4-di-
hidro-1H-isoquinolin-2-il]-2-S-metil-propiónico

Tal como descrito para o exemplo 21, converteu-se 6-(4-fluoro-benziloxi)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina (0,100 g, 0,39 mmole) no composto do título (0,022 g, 6 %), utilizando (S)-3-bromo-2-metilpropionato de metilo (0,084 g, 0,47 mmole) em vez de 2-bromopropionamida. EM: m/e = 358,3 (M+H⁺).

Exemplo 57

2-(R)-[6-(4-Fluoro-benziloxi)-1,3-dioxo-3,4-di-hidro-1H-iso-quinolin-2-il]-propionamida

a) Ácido [5-(4-fluoro-benziloxi)-2-iodo-fenil]-acético

Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 2 h, uma mistura de éster metílico do ácido [5-(4-fluoro-benziloxi)-2-iodo-fenil]-acético (exemplo 20c, 3 g, 7,49 mmole) e hidróxido de lítio (215 mg, 8,99 mmole) em água e THF (1:1 v:v, 40 mL). Evaporou-se o THF e acidificou-se a mistura até pH 3-4 com HCl 0,1 N. Após a extração com acetato de etilo, a secagem da camada orgânica com sulfato de magnésio, a filtração e a evaporação, obteve-se um sólido branco (2,9 g, 100 %). EM: m/e = 384,9 (M-H⁺).

b) 2-(R)-{2-[5-(4-Fluoro-benziloxi)-2-iodo-fenil]-acetil-amino}-propionamida

Agitou-se, a 50 °C, durante 0,5 h, uma mistura de ácido [5-(4-fluoro-benziloxi)-2-iodo-fenil]-acético (300 mg, 0,777 mmole) e 1,1'-carbonil-di-imidazole (138 mg, 0,855 mmole) em N,N'-dimetilformamida (2 mL). Adicionou-se HCl de H-D-alanina-NH₂ (145 mg, 1,16 mmole) e agitou-se a mistura a 50 °C, durante 2 h. Adicionou-se água e o produto precipitou. Filtrou-se o sólido (317 mg, 89,5 %). EM: m/e = 457,3 (M+H⁺).

c) 2-(R)-[6-(4-Fluoro-benziloxi)-1,3-dioxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

Tal como descrito para o exemplo 20f, preparou-se o composto do título (10 mg, 25 %) a partir de uma mistura de 2-(R)-{2-[5-(4-fluoro-benziloxi)-2-iodo-fenil]-acetil-amino}-propionamida (50 mg, 0,109 mmole), trietilamina (0,030 mL, 0,218 mmole), cloreto de bis(trifenilfosfino)paládio II (1,5

mg, 0,0022 mmole) em 1 mL de acetato de etilo. EM: m/e = 357,2 (M+H⁺).

Exemplo 58

2(S)-[6-(4-Fluoro-benziloxi)-1,3-dioxo-3,4-di-hidro-1H-iso-
quinolin-2-il]-propionamida

a) 2-(S)-{2-[5-(4-Fluoro-benziloxi)-2-iodo-fenil]-acetil-
amino}-propionamida

Agitou-se, a 50 °C, durante 1,5 h, uma mistura de ácido [5-(4-fluoro-benziloxi)-2-iodo-fenil]-acético (exemplo 45a, 355 mg, 0,919 mmole) e 1,1'-carbonil-di-imidazole (164 mg, 1,01 mmole) em N,N'-dimetilformamida (2 mL). Adicionou-se HCl de H-L-alanina-NH₂ (145 mg, 1,16 mmole) e agitou-se a mistura a 50 °C, durante a noite. Adicionou-se água e o produto precipitou. Filtrou-se o sólido (368 mg, 88 %). EM: m/e = 457,2 (M+H⁺).

b) 2(S)-[6-(4-Fluoro-benziloxi)-1,3-dioxo-3,4-di-hidro-1H-
isoquinolin-2-il]-propionamida

Tal como descrito para o exemplo 20f, preparou-se o composto do título (43 mg, 10 %) a partir de uma mistura de 2(S)-{2-[5-(4-fluoro-benziloxi)-2-iodo-fenil]-acetilamino}-propionamida (555 mg, 1,22 mmole), trietilamina (0,383 mL, 2,43 mmole), cloreto de bis(trifenilfosfino)paládio II (17 mg, 0,0244 mmole) em 10 mL de acetato de etilo. EM: m/e = 357,1 (M+H⁺).

Exemplo 59

2(S)-[6-(4-Fluoro-benziloxi)-3-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquino-
lin-2-il]-propionamida

a) 5-(4-Fluoro-benziloxi)-indan-1-ona

Dissolveu-se 5-hidroxi-1-indanona (20 g, 134,9 mmole), em N,N'-dimetilformamida anidra (120 mL) e adicionou-se brometo de 4-fluorobenzilo (18,2 mL, 148,4 mmole) seguido de carbonato de potássio anidro (24,2 g, 175,4 mmole) e agitou-se a mistura, durante 12 h, a 110 °C. Adicionou-se água e filtrou-se o precipitado resultante e secou-se (34,6 g, 100 %). EM: m/e = 256,1 (M⁺).

b) 2-Oxima de 5-(4-fluoro-benziloxi)-indan-1,2-diona

Adicionou-se nitrito de isoamilo (4,05 mL, 29,2 mmole) a uma suspensão de 5-(4-fluoro-benziloxi)-indan-1-ona (15 g, 58,5 mmole) em celulose metílica (210 mL) e HCl (conc.) (15,6 mL, 187 mmole), à temperatura ambiente. Depois de alguns minutos (~10) apareceu um sólido e adicionou-se outra porção de nitrito de isoamilo (4,05 mL, 29,2 mole). Agitou-se a mistura, durante mais 30 minutos, verteu-se em água com gelo e filtrou-se o produto, lavou-se bem com água, diluiu-se com EtOH e secou-se numa bomba (15,2 g, 91 %). EM: m/e = 284,1 (M-H).

c) Ácido 2-carboximetil-4-(4-fluoro-benziloxi)-benzóico

Dissolveu-se a 2-oxima de 5-(4-fluoro-benziloxi)-indan-1,2-diona (6 g, 22,2 mmole) numa solução aquosa de NaOH a 10 % (60 mL, 155,8 mmole). Aqueceu-se a mistura a 60 °C e adicionou-se, lentamente, durante 1 h, cloreto de p-tolueno-sulfonilo (21,24 g, 111,4 mmole). Fez-se o refluxo da mistura reaccional durante 4 h. Acidificou-se a mistura reaccional

com HCl concentrado e filtrou-se o precipitado e secou-se numa bomba (4,42 g, 65 %). EM: m/e = 303,0 (M-H).

d) 6-(4-Fluoro-benziloxi)-isocroman-1,3-diona

Fez-se uma suspensão de ácido 2-carboximetil-4-(4-fluoro-benziloxi)-benzóico (3,4 g, 11,1 mmole) em cloreto de acetilo (23,8 mL, 33,5 mmole) e fez-se o refluxo durante 4h. Depois, filtrou-se o precipitado castanho claro e lavou-se com éter. Concentrou-se o líquido mãe e fez-se uma suspensão em éter de dietilo frio e filtrou-se novamente o resto do composto (2,85 g, 90 %). EM: m/e = 286,1 (M⁺).

e) Ácido 4-(4-fluoro-benziloxi)-2-metoxycarbonilmetil-benzóico

Dissolveu-se 6-(4-fluoro-benziloxi)-isocroman-1,3-diona (1,3 g, 4,5 mmole) em metanol (10 mL) e aqueceu-se a 90 °C, num tubo fechado. Passadas 2 h, filtrou-se o precipitado (1,2 g, 83 %). EM: m/e = 316,7 (M-H).

f) Éster metílico do ácido [5-(4-fluoro-benziloxi)-2-hidroximetil-fenil]-acético

Dissolveu-se ácido 4-(4-fluoro-benziloxi)-2-metoxycarbonilmetil-benzóico (1,15 g, 3,6 mmole) em THF (28 mL) e adicionou-se um complexo de borano-sulfureto de dimetilo (0,69 mL, 7,26 mmole) a 0 °C. Agitou-se a mistura reaccional durante 2 horas à temperatura ambiente e adicionou-se mais complexo de borano-sulfureto de dimetilo (0,69 mL, 7,26 mmole) a 0 °C. Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 7 h. Adicionou-se, muito lentamente, metanol e agitou-se a mistura durante 20 min. A filtração e a concentração num evaporador rotativo originaram um sólido,

que se purificou através de uma coluna de gel de sílica utilizando como eluentes hexano/acetato de etilo de 3/1 a 1/2 (0,927 g, 71,4 %). EM: m/e = 304 (M^+).

g) Éster metílico do ácido [5-(4-fluoro-benziloxi)-2-formil-fenil]-acético

Dissolveu-se éster metílico do ácido [5-(4-fluoro-benziloxi)-2-hidroximetil-fenil]-acético (0,850 g, 2,79 mmole) em CHCl_3 (25 mL) e adicionou-se MnO_2 (2,15 g, 22,34 mmole) e fez-se o refluxo da mistura durante 2 h e adicionou-se mais MnO_2 (0,270 g, 2,79 mmole) e fez-se novamente o refluxo da mistura durante 30 min. A filtração e a evaporação do clorofórmio originaram o aldeído (0,746 g, 85 %), que se utilizou na etapa seguinte sem purificação. EM: m/e = 304 (M^+).

h) Éster metílico do ácido [2-[(1S)-carbamoil-etilamino)-metil]-5-(4-fluoro-benziloxi)-fenil]-acético

Dissolveu-se o HCl de H-L-alanina- NH_2 (0,222 g, 1,78 mmole), em atmosfera de árgon, em 3 mL de metanol e depois adicionou-se 0,500 g de peneiros moleculares (0,4 nM), seguido de cianoboro-hidreto de sódio (0,075 g, 1,19 mmole). Agitou-se a mistura durante 20 minutos e adicionou-se uma solução do éster metílico do ácido [5-(4-fluoro-benziloxi)-2-formil-fenil]-acético (0,450 g, 1,48 mmole) em 3 mL de metanol. Agitou-se a mistura reaccional amarela clara, durante a noite à temperatura ambiente. A filtração e a concentração num evaporador rotativo originaram um sólido que se purificou através de uma coluna em gel de sílica utilizando como eluentes hexano/acetato de etilo a 1/1 e $\text{MeCl}_2/\text{MeOH}$ a 9/1, para se obter um sólido branco (0,160 g, 29 %). EM: m/e = 375,4 ($M+\text{H}^+$).

i) 2-(S)-[6-(4-Fluoro-benziloxi)-3-oxo-3,4-di-hidro-1H-iso-quinolin-2-il]-propionamida

Fez-se o refluxo do éster metílico do ácido [2-[(1(S)-carbamoil-etilamino)-metil]-5-(4-fluoro-benziloxi)-fenil]-acético (0,150 g, 0,401 mmole) em tolueno, a 140 °C com um filtro da Deam-Stark para eliminar o metanol formado na reacção. Passadas 5 h, obteve-se o produto. Eliminou-se o tolueno por evaporação e o composto cristalizou em éter (0,115 g, 84 %). EM: m/e = 343,4 (M+H⁺).

Exemplo 60

2-(R)-[6-(4-Fluoro-benziloxi)-3-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

a) Éster metílico do ácido [2-[(1-(R)-carbamoil-etilamino)-metil]-5-(4-fluoro-benziloxi)-fenil]-acético

Tal como descrito para o exemplo 59h, preparou-se o composto do título (249 mg, 30 %) a partir de uma mistura de éster metílico do ácido [5-(4-fluoro-benziloxi)-2-formil-fenil]-acético (680 mg, 2,25 mmole), HCl de H-D-alanina-NH₂ (0,354 g, 2,8 mmole), 500 mg de peneiros moleculares (0,4 nM) e cianoboro-hidreto de sódio (0,113 g, 1,8 mmole) em 5 mL de metanol. EM: m/e = 375,4 (M+H⁺).

b) 2-(R)-[6-(4-Fluoro-benziloxi)-3-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida

Tal como descrito para o exemplo 59i, preparou-se o composto do título (0,158 g, 74 %) a partir de éster metílico

do ácido [2-[(1-(R)-carbamoil-etilamino)-metil]-5-(4-fluorobenziloxi)-fenil]-acético. EM: m/e = 343,4 (M+H⁺).

Exemplo A

Produziram-se, de uma maneira convencional, os comprimidos com a seguinte composição:

	mg/comprimido
Ingrediente activo	100
Lactose em pó	95
Amido de milho branco	35
Polivinilpirrolidona	8
Carboximetil-amido sódico	10
Estearato de magnésio	2
Peso do comprimido	<u>250</u>

Exemplo B

Produziram-se, de uma maneira convencional, os comprimidos com a seguinte composição:

	mg/comprimido
Ingrediente activo	200
Lactose em pó	100
Amido de milho branco	64
Polivinilpirrolidona	12
Carboximetil-amido sódico	20
Estearato de magnésio	4
Peso do comprimido	<u>400</u>

Exemplo C

Produziram-se as cápsulas com a seguinte composição:

	mg/cápsula
Ingrediente activo	50
Lactose cristalina	60
Celulose microcristalina	34
Talco	5
Estearato de magnésio	1
Peso da cápsula cheia	<u>150</u>

Misturou-se homogeneamente o ingrediente activo, com uma dimensão de partícula apropriada, a lactose cristalina e a celulose microcristalina, peneirou-se e depois misturou-se o talco e o estearato de magnésio. Com a mistura final encheram-se cápsulas de gelatina dura com a dimensão apropriada.

Exemplo D

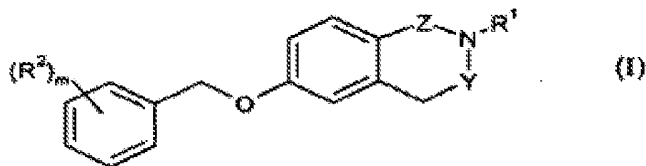
Uma solução para injeção pode ter a composição que se segue e é produzida da forma usual:

Substância Activa	1,0 mg
HCl 1 N	20,0 µL
Ácido acético	0,5 mg
NaCl	8,0 mg
Fenol	10,0 mg
NaOH 1 N	q.s. ad pH 5
H ₂ O	q.s. ad 1 mL

Lisboa, 23 de Outubro de 2009.

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos de fórmula geral,



caracterizados pelo facto de

Y representar $>C=O$ ou $-CH_2-$;

Z representar $>C=O$ ou $-CH_2-$;

R^1 representar hidrogénio; ou um grupo representado pela fórmula a



em que

R^3 representa $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$;

$-(CH_2)_n-COOR^8$; $-CHR^9-COOR^8$;

$-(CH_2)_n-CN$;

$-(CH_2)_p-OR^8$;

$-(CH_2)_n-NR^6R^7$;

$-(CH_2)_n-CF_3$;

$-(CH_2)_n-NH-COR^9$;

$-(CH_2)_n-NH-COOR^8$;

$-(CH_2)_n$ -tetra-hidrofuranilo;

$-(CH_2)_p-SR^8$;

$-(CH_2)_p-SO-R^9$; ou

$-(CH_2)_n-CS-NR^5R^6$;

R^4 representa hidrogénio, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$ ou benzilo;

R⁵ representa hidrogénio, alquilo C₁-C₆, -(CH₂)_p-OR⁸, -(CH₂)_p-SR⁸ ou benzilo;

R⁶ e R⁷ representam, independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo C₁-C₆;

R⁸ representa hidrogénio ou alquilo C₁-C₆;

R⁹ representa alquilo C₁-C₆;

m representa 1, 2 ou 3;

n representa 0, 1 ou 2; e

p representa 1 ou 2;

R² representar, em cada caso, independentemente, um grupo seleccionado entre halogéneo, halogeno-alquilo C₁-C₆, ciano, alcoxi C₁-C₆ ou halogeno-alcoxi C₁-C₆;

assim como os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico,

com a condição de estarem excluídos o éster *terc*-butílico do ácido 3-[6-(4-ciano-benziloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propiónico, o éster *terc*-butílico do ácido 3-[6-(4-ciano-benziloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-pentanóico, o éster *terc*-butílico do ácido 3-[6-(4-ciano-benziloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-hexanóico, o éster *terc*-butílico do ácido 3-[6-(4-ciano-benziloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-heptanóico, o éster *terc*-butílico do ácido 3-[6-(4-ciano-benziloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-octa-anóico, o éster *terc*-butílico do ácido 3-[6-(4-ciano-benziloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-nonanóico, o éster *terc*-butílico do ácido 3-[6-(4-ciano-benziloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-6-etoxi-hexanóico, o éster *terc*-butílico do ácido 3-[6-(4-ciano-benziloxi)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-6-metoxi-hexanóico, o éster *terc*-butílico do ácido [6-(4-ciano-benziloxi)-1-

oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-acético e o éster terc-butílico do ácido [6-(4-ciano-benziloxi)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-acético.

2. Compostos de fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo facto de

Y representar $>C=O$ ou $-CH_2-$;

Z representar $>C=O$ ou $-CH_2-$;

R^1 representar hidrogénio; ou um grupo de fórmula a



em que

R^3 representa $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$;

$-(CH_2)_n-COOR^8$; $-CHR^9-COOR^8$;

$-(CH_2)_n-CN$;

$-(CH_2)_p-OR^8$;

$-(CH_2)_n-NR^6R^7$,

$-(CH_2)_n-CF_3$;

$-(CH_2)_n-NH-COR^9$;

$-(CH_2)_n-NH-COOR^8$;

$-(CH_2)_n$ -tetra-hidrofuranilo;

$-(CH_2)_p-SR^8$;

$-(CH_2)_p-SO-R^9$; ou

$-(CH_2)_n-CS-NR^5R^6$;

R^4 representa hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 ;

R^5 representa hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 ;

R^6 e R^7 representam, independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 ;

R^8 representa hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 ;

R^9 representa alquilo C_1-C_6 ;

m representa 1, 2 ou 3;

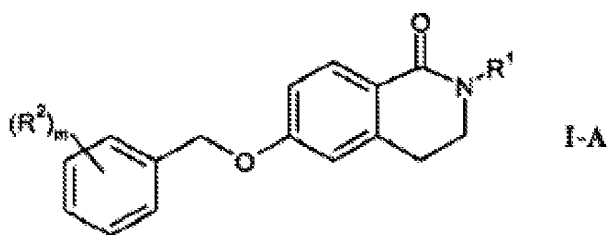
n representa 0, 1 ou 2; e

p representa 1 ou 2;

R^2 representar, em cada caso, independentemente, um grupo seleccionado entre halogéneo, halogeno-alquilo C_1-C_6 , alcoxí C_1-C_6 ou halogeno-alcoxí C_1-C_6 ;

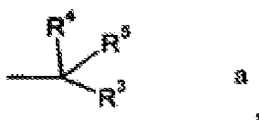
assim como os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

3. Compostos de fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo facto de pelo menos um de Y ou Z representar $>C=O$.
4. Compostos de fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo facto de R^4 ou R^5 representar alquilo C_1-C_6 .
5. Compostos de fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo facto de terem a fórmula



em que

R^1 representa hidrogénio; ou um grupo de fórmula



em que

R^3 representa $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$;

$-(CH_2)_n-COOR^8$; $-CHR^9-COOR^8$;

$-(CH_2)_n-CN$;

$-(CH_2)_p-OR^8$;

$-(CH_2)_n-NR^6R^7$,

$-(CH_2)_n-CF_3$;

$-(CH_2)_n-NH-COR^9$;

$-(CH_2)_n-NH-COOR^8$;

$-(CH_2)_n$ -tetra-hidrofuranilo;

$-(CH_2)_p-SR^8$;

$-(CH_2)_p-SO-R^9$; ou

$-(CH_2)_n-CS-NR^5R^6$;

R^4 representa hidrogénio, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$ ou benzilo;

R^5 representa hidrogénio, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$ ou benzilo;

R^6 e R^7 representam, independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 ;

R^8 representa hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 ;

R^9 representa alquilo C_1-C_6 ;

m representa 1, 2 ou 3;

n representa 0, 1 ou 2; e

p representa 1 ou 2;

R^2 representar, cada um, independentemente, halogéneo, halogeno-alquilo C_1-C_6 , ciano, alcoxi C_1-C_6 e halogeno-alcoxi C_1-C_6 ;

assim como os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

6. Compostos de fórmula I-A, de acordo com a reivindicação 5, caracterizados pelo facto de R^1 representar um grupo de fórmula a e R^3 representar $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$; $-(CH_2)_n-COOR^8$; $-(CH_2)_n-CN$ ou $-(CH_2)_p-OR^8$; e em que R^6 e R^7 representam, independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo- C_1-C_6 , R^8 representar hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 , n representar 0, 1 ou 2 e p representar 1 ou 2.
7. Compostos de fórmula I-A, de acordo com a reivindicação 6, caracterizados pelo facto de R^3 representar $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$ e em que R^6 e R^7 representam, independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 e n representa 0, 1 ou 2.
8. Compostos de fórmula I-A, de acordo com a reivindicação 7, caracterizados pelo facto de se seleccionarem no grupo que consiste em

2-[6-(3-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-iso-quinolin-2-il]-acetamida,

2-[6-(3-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-iso-quinolin-2-il]-propionamida,

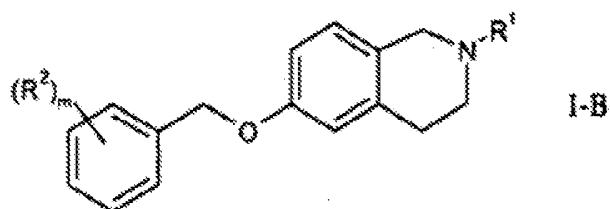
2-[6-(4-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-iso-quinolin-2-il]-propionamida,

2-[6-(3,4-difluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-iso-quinolin-2-il]-propionamida, e

2-[6-(3-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-iso-quinolin-2-il]-propionamida.
9. Enantiómeros de compostos de fórmula I-A, de acordo com a reivindicação 7, caracterizados pelo facto de se seleccionarem no grupo que consiste em

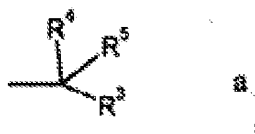
2-(R)-[6-(3-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-iso-quinolin-2-il]-propionamida,
 2-(R)-[6-(4-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-iso-quinolin-2-il]-propionamida,
 2-(S)-[6-(4-fluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-iso-quinolin-2-il]-propionamida e
 2-(R)-[6-(2,6-difluoro-benziloxi)-1-oxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida.

10. Compostos de fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, de fórmula



caracterizado pelo facto de

R^1 representar hidrogénio; ou um grupo de fórmula



em que

R^3 representa $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$;
 $-(CH_2)_n-COOR^8$; $-CHR^9-COOR^8$;
 $-(CH_2)_n-CN$;
 $-(CH_2)_p-OR^8$;

$-(CH_2)_n-NR^6R^7$,
 $-(CH_2)_n-CF_3$;
 $-(CH_2)_n-NH-COR^9$;
 $-(CH_2)_n-NH-COOR^8$;
 $-(CH_2)_n$ -tetra-hidrofuranilo;
 $-(CH_2)_p-SR^8$;
 $-(CH_2)_p-SO-R^9$; ou
 $-(CH_2)_n-CS-NR^5R^6$;

R^4 representa hidrogénio, alquilo- C_1-C_6 , $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$ ou benzilo;

R^5 representa hidrogénio, alquilo- C_1-C_6 , $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$ ou benzilo;

R^6 e R^7 representam, independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo- C_1-C_6 ;

R^8 representa hidrogénio ou alquilo- C_1-C_6 ;

R^9 representa alquilo- C_1-C_6 ;

m representa 1, 2 ou 3;

n representa 0, 1 ou 2; e

p representa 1 ou 2;

R^2 representa, em cada caso, um grupo seleccionado entre halogéneo, halogeno-alquilo C_1-C_6 , ciano, alcoxi C_1-C_6 ou halogeno-alcoxi C_1-C_6 ;

assim como os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

11. Compostos de fórmula geral I-B, de acordo com a reivindicação 10, caracterizados pelo facto de R^1 representar um grupo de fórmula a e R^3 representar $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$; $-(CH_2)_n-COOR^8$; $-CHR^9-COOR^8$; $-(CH_2)_n-CN$, $-(CH_2)_n-CF_3$, $-(CH_2)_p-OR^8$ ou $-(CH_2)_n$ -tetra-hidrofuranilo; e em que R^6 e R^7 representarem, independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 , R^8 representar

hidrogénio ou alquilo C₁-C₆, n representar 0, 1 ou 2 e p representar 1 ou 2.

12. Compostos de fórmula I-B, de acordo com a reivindicação 11, caracterizados pelo facto de R³ representar -(CH₂)_n-CO-NR⁶R⁷ e em que R⁶ e R⁷ representam, independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo-C₁-C₆ e n representar 0, 1 ou 2.

13. Compostos de fórmula I-B, de acordo com a reivindicação 12, caracterizados pelo facto de se seleccionarem no grupo que consiste em

2-[6-(3-fluoro-benziloxi)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida,

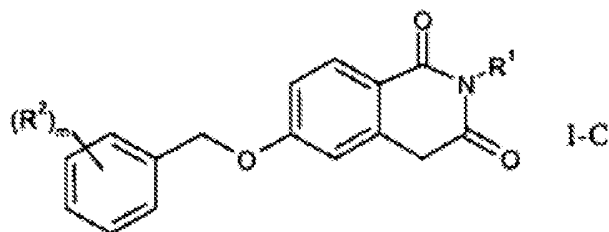
2-[6-(4-fluoro-benziloxi)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-acetamida,

2-[6-(3-fluoro-benziloxi)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-acetamida, e

2-[6-(4-fluoro-benziloxi)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida.

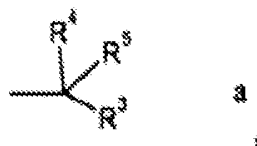
14. Compostos de fórmula I-B, de acordo com a reivindicação 11, caracterizados pelo facto de R³ representar -(CH₂)_p-OR⁸ e em que R⁸ representa alquilo C₁-C₆ e p representa 1 ou 2.

15. Compostos de fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, de fórmula



caracterizados pelo facto de

R^1 representar hidrogénio; ou um grupo de fórmula



em que

R^3 representa $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$;

$-(CH_2)_n-COOR^8$; $-CHR^9-COOR^8$;

$-(CH_2)_n-CN$;

$-(CH_2)_p-OR^8$;

$-(CH_2)_n-NR^6R^7$;

$-(CH_2)_n-CF_3$;

$-(CH_2)_n-NH-COR^9$;

$-(CH_2)_n-NH-COOR^8$;

$-(CH_2)_n$ -tetra-hidrofuranilo;

$-(CH_2)_p-SR^8$;

$-(CH_2)_p-SO-R^9$; ou

$-(CH_2)_n-CS-NR^5R^6$;

R^4 representa hidrogénio, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$ ou benzilo;

R^5 representa hidrogénio, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$ ou benzilo;

R^6 e R^7 representam, independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 ;

R^8 representa hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 ;

R^9 representa alquilo C_1-C_6 ;

m representa 1, 2 ou 3;

n representa 0, 1 ou 2; e

p representa 1 ou 2;

cada R^2 representa, independentemente, um grupo seleccionado entre halogéneo, halogeno-alquilo C_1-C_6), ciano, alcoxi C_1-C_6 ou halogeno-alcoxi C_1-C_6 ;

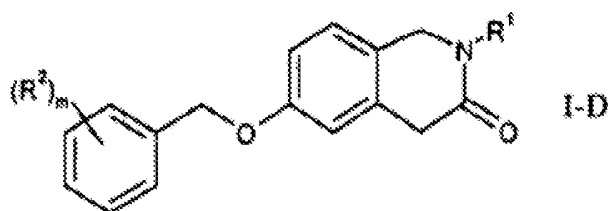
assim como os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

16. Compostos de fórmula I-C, de acordo com a reivindicação 15, caracterizados pelo facto de R^3 representar $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$ e em que R^6 e R^7 representam, independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 e n representa 0, 1 ou 2.

17. Compostos de fórmula I-C, de acordo com a reivindicação 16, caracterizados pelo facto de se seleccionarem no grupo que consiste em

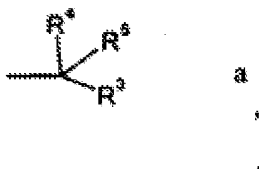
2-(R)-[6-(4-fluoro-benziloxi)-1,3-dioxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida, e
2-(S)-[6-(4-fluoro-benziloxi)-1,3-dioxo-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il]-propionamida.

18. Compostos de fórmula geral I, de acordo com a reivindicação 1, de fórmula



caracterizados pelo facto de

R^1 representar hidrogénio; ou um grupo de fórmula



em que

R^3 representa $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$;

$-(CH_2)_n-COOR^8$; $-CHR^9-COOR^8$;

$-(CH_2)_n-CN$;

$-(CH_2)_p-OR^8$;

$-(CH_2)_n-NR^6R^7$,

$-(CH_2)_n-CF_3$;

$-(CH_2)_n-NH-COR^9$;

$-(CH_2)_n-NH-COOR^8$;

$-(CH_2)_n$ -tetra-hidrofuranilo;

$-(CH_2)_p-SR^8$;

$-(CH_2)_p-SO-R^9$; ou

$-(CH_2)_n-CS-NR^5R^6$;

R^4 representa hidrogénio, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$ ou benzilo;

R^5 representa hidrogénio, alquilo- C_1-C_6 , $-(CH_2)_p-OR^8$, $-(CH_2)_p-SR^8$ ou benzilo;

R^6 e R^7 representam, independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 ;

R^8 representa hidrogénio ou alquilo- C_1-C_6 ;

R^9 representa alquilo- C_1-C_6 ;

m representa 1, 2 ou 3;

n representa 0, 1 ou 2; e

p representa 1 ou 2;

cada R^2 representa, independentemente, um grupo seleccionado entre halogéneo, halogeno-alquilo C_1-C_6 , ciano, alcoxi- C_1-C_6 ou halogeno-alcoxi C_1-C_6 ;

assim como os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

19. Compostos de fórmula I-D, de acordo com a reivindicação 18, caracterizados pelo facto de R^3 representar $-(CH_2)_n-CO-NR^6R^7$ e em que R^6 e R^7 representam, independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 e n representa 0, 1 ou 2.

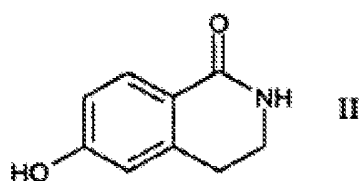
20. Compostos de fórmula I-D, de acordo com a reivindicação 19, caracterizados pelo facto de se seleccionarem no grupo que consiste em

2-(S)-[6-(4-fluoro-benziloxi)-3-oxo-3,4-di-hidro-1H-iso-quinolin-2-il]-propionamida, e

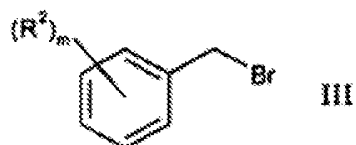
2-(R)-[6-(4-fluoro-benziloxi)-3-oxo-3,4-di-hidro-1H-iso-quinolin-2-il]-propionamida.

21. Processo para o fabrico de um composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, assim como os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, processo esse caracterizado pelo facto de compreender

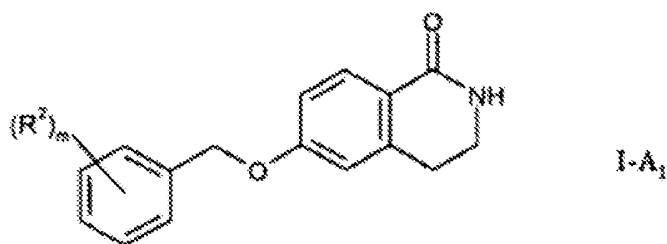
a) reacção de um composto de fórmula



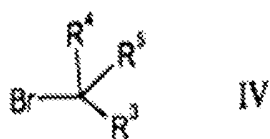
com um composto de fórmula



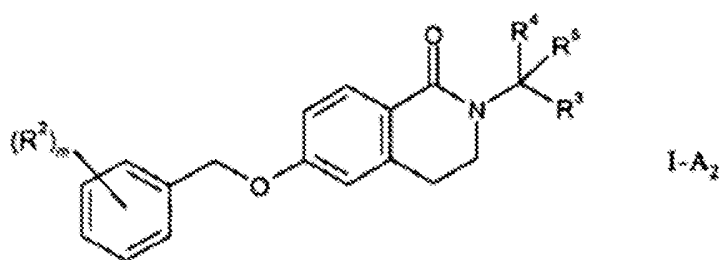
para se obter o composto de fórmula



e fazendo reagir este composto com um composto de fórmula

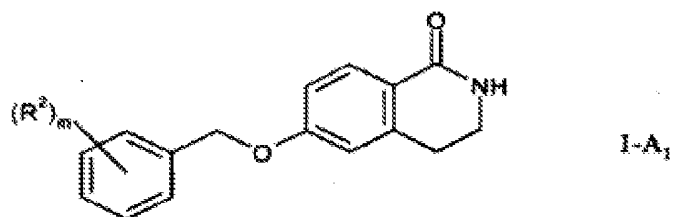


para se obter um composto de fórmula

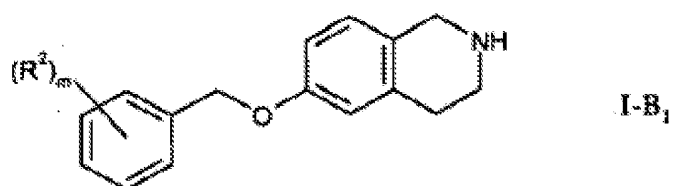


e, se desejado, convertendo um grupo funcional de R^3 num composto de fórmula I-A₂, num outro grupo funcional e, se desejado, convertendo um composto de fórmula I num seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico; ou

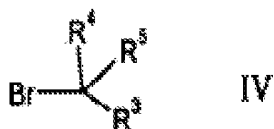
b) redução de um composto de fórmula



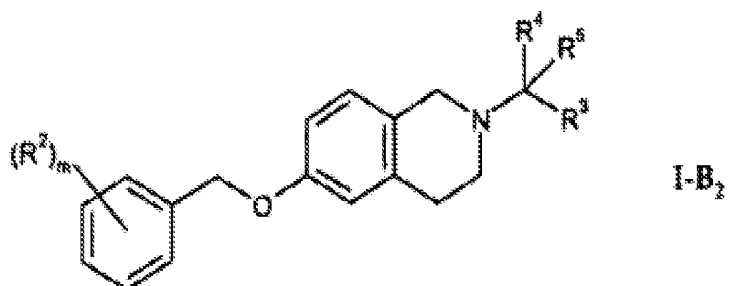
para se obter um composto de fórmula



e fazendo reagir este composto com um composto de fórmula



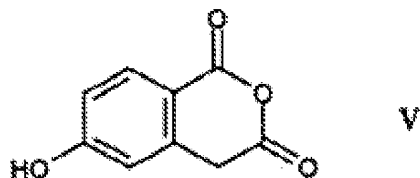
para se obter um composto de fórmula



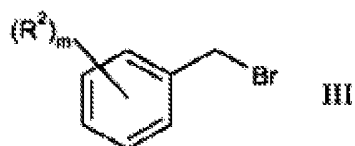
e, se desejado, convertendo um grupo funcional de R³ num composto de fórmula I-B₂, num outro grupo funcional e, se desejado, convertendo um composto

de fórmula I num seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico; ou

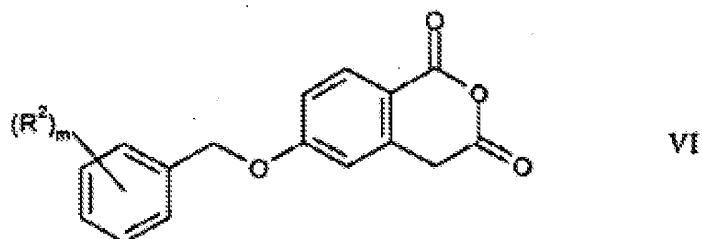
c) reacção de um composto de fórmula



com um composto de fórmula



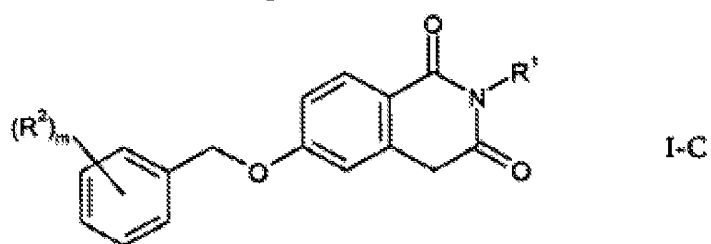
em que R^2 tem o significado definido aqui antes, para se obter um composto de fórmula



e fazendo reagir este composto com um composto de fórmula

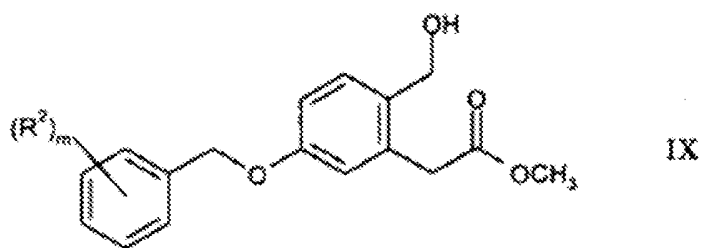


em que R^1 tem o significado definido aqui antes, para se obter um composto de fórmula

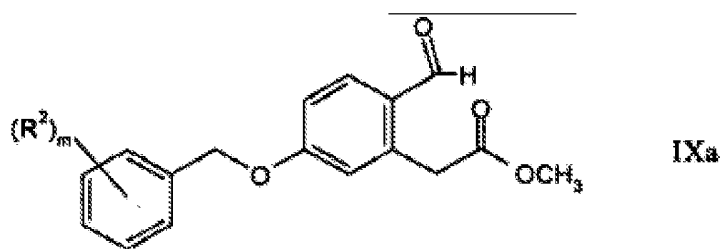


e, se desejado, convertendo um grupo funcional de R^1 num composto de fórmula I-C, num outro grupo funcional e, se desejado, convertendo um composto de fórmula I num seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico; ou

d) oxidação de um composto de fórmula



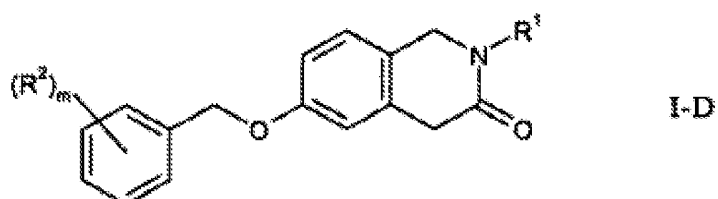
com o correspondente aldeído de fórmula



e fazendo reagir este composto, na presença de um agente de redução, com um composto de fórmula



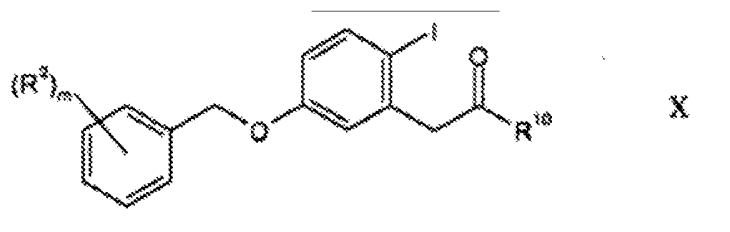
em que R^1 tem o significado definido aqui antes, para se obter um composto de fórmula



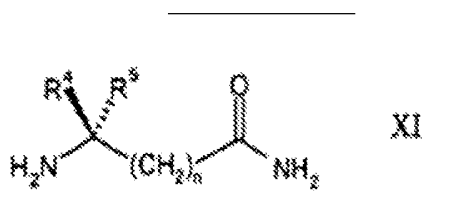
e, se desejado, convertendo um grupo funcional de R^1 num composto de fórmula I-D num outro grupo funcional e, se desejado, convertendo um composto de fórmula I num seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

22. Processo para o fabrico de um enantiómero de um composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, processo esse caracterizado pelo facto de compreender

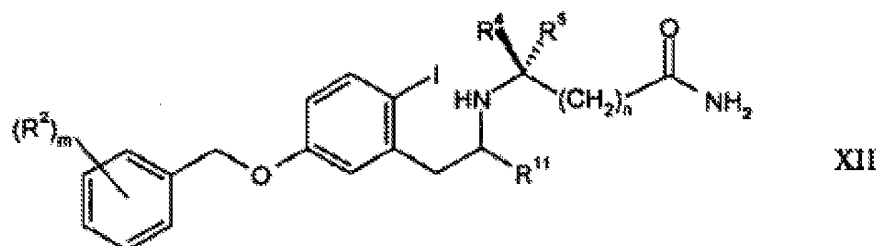
a reacção de um composto de fórmula



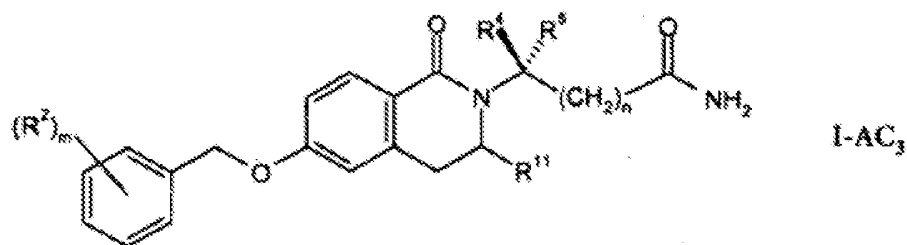
em que R^2 tem o significado definido aqui antes e R^{10} representa hidrogénio ou hidroxilo, com um derivado de amino activo sob o ponto de vista óptico de fórmula



em que R^4 e R^5 têm os significados definidos aqui antes e a sua redução, para se obter um composto de fórmula



em que R^{11} representa hidrogénio ou oxo, que se faz reagir com monóxido de carbono, sob pressão, na presença de um sal de paládio (II), para se obter um composto de fórmula



em que R^{11} representa hidrogénio ou oxo.

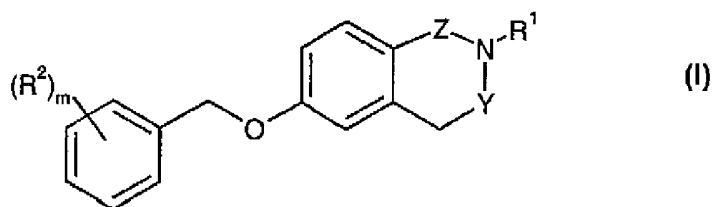
23. Composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de ser fabricado por um processo de acordo com a reivindicação 21 ou a reivindicação 22.
24. Medicamento contendo um ou mais compostos, conforme reivindicado em uma qualquer das reivindicações 1 a 20 e excipientes aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, para o tratamento e a prevenção de doenças que são mediadas por inibidores de monoamina-oxidase B.
25. Medicamento contendo um ou mais compostos, conforme reivindicado em uma qualquer das reivindicações 1 a 20 e excipientes aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, para o tratamento e a prevenção da doença de Alzheimer e da demência senil.
26. Composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, assim como os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se destinarem ao tratamento ou a prevenção de doenças.

27. Utilização de um composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, assim como os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizada pelo facto de se destinar ao fabrico de medicamentos para o tratamento e a prevenção de doenças que são mediadas por inibidores de monoamina-oxidase B.
28. Utilização, de acordo com a reivindicação 27, caracterizada pelo facto de a doença ser doença de Alzheimer ou demência senil.

Lisboa, 23 de Outubro de 2009.

RESUMO

DERIVADOS DE ISOQUINOLINA



A presente invenção tem por objecto derivados de isoquinolina de fórmula geral (I), em que Y representa $>C=O$ ou $-CH_2-$; Z representa $>C=O$ ou $-CH_2-$; R^1 , R^2 e m têm os significados definidos na memória descritiva, assim como, os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. A presente invenção ainda tem por objecto medicamentos contendo estes compostos, um processo para a sua preparação, assim como, a sua utilização na preparação de medicamentos para o tratamento ou a prevenção de doenças nas quais os inibidores de MAO-B podem ser benéficos.